

**AESTIMO**

# Analiza Kliniczna

## MAVENCLAD<sup>®</sup> (kladrybina w tabletkach)

w leczeniu rzutowej postaci stwardnienia rozsianego

Wersja 1.0  
Kraków 2021

## Wykonawca

---

Aestimo s.c. Marcin Kaczor, Rafał Wójcik  
ul. Krakowska 36/3  
31-062 Kraków  
Tel./fax. 12 430 08 73  
Tel. kom. 608 392 029, 728 993 999  
Internet: <http://www.aestimo.eu>  
E-mail: [biuro@aestimo.eu](mailto:biuro@aestimo.eu)

## Autorzy

---

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

## Konflikt interesów

---

Raport został wykonany na zlecenie i sfinansowany przez firmę Merck Sp. z o.o.

[Redacted]

Wersja 1.0 – ostatnia aktualizacja dnia 18 czerwca 2021 r.

## Spis treści

Wykaz skrótów.....	11
Streszczenie .....	16
ANALIZA KLINICZNA .....	33
1 Cel opracowania.....	34
2 Metodyka .....	34
2.1 Wyszukiwanie danych źródłowych .....	34
2.1.1 Źródła danych pierwotnych.....	35
2.1.2 Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych .....	35
2.1.3 Kryteria włączenia i wykluczenia pierwotnych badań klinicznych .....	38
2.1.4 Źródła danych wtórnych.....	40
2.1.5 Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych .....	40
2.1.6 Kryteria włączenia i wykluczenia opracowań wtórnych .....	41
2.2 Ocena bezpieczeństwa .....	41
2.3 Analiza jakościowa oraz ilościowa wyników.....	41
2.4 Ocena wiarygodności źródeł danych .....	42
2.5 Analiza statystyczna.....	42
3 Wyniki wyszukiwania badań wtórnych.....	44
4 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych.....	57
5 Kładrybina w tabletkach <i>versus</i> placebo – badanie RCT CLARITY i CLARITY EXTENSION .....	61
5.1 [REDACTED].....	61
5.2 Opis metodyki włączonych badań .....	73
5.3 Charakterystyka włączonej populacji.....	82
5.3.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania .....	82
5.3.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych .....	84
5.4 Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji.....	91
5.5 Skuteczność kliniczna.....	94
5.5.1 Roczny wskaźnik rzutów (ARR, Annualized Relapse Rate) .....	97
5.5.1.1 Pacjenci wolni od rzutów choroby.....	102
5.5.1.2 Czas do pierwszego rzutu choroby .....	104
5.5.1.3 Liczba rzutów choroby.....	106

5.5.2	Konieczność stosowania leczenia ratunkowego.....	107
5.5.3	Brak utrzymującej się 3-miesięcznej progresji niepełnosprawności w EDSS .....	108
5.5.3.1	Czas do wystąpienia 3-miesięcznej progresji niepełnosprawności w EDSS .....	110
5.5.4	Brak utrzymującej się 6-miesięcznej progresji niepełnosprawności w EDSS .....	113
5.5.4.1	Czas do wystąpienia 6-miesięcznej progresji niepełnosprawności w EDSS .....	115
5.5.5	Utrzymująca się poprawa niepełnosprawności (SDI) .....	117
5.5.1	Stabilność choroby .....	118
5.5.2	Brak aktywności choroby w ocenie klinicznej i rezonansowej (NEDA) .....	118
5.5.3	Progresja choroby do postaci SPMS .....	125
5.5.4	Aktywność choroby w obrazowaniu rezonansem magnetycznym MRI.....	127
5.5.4.1	Odsetek chorych bez zmian w obrazie MRI .....	134
5.5.5	Utrata objętości tkanki mózgowej (ocena atrofii mózgu).....	137
5.5.6	Ocena jakości życia.....	139
5.5.7	Ocena zużycia zasobów .....	141
5.5.8	Dodatkowa ocena skuteczności kładrybiny względem modelowanej populacji placebo w 4-letnim okresie obserwacji.....	144
5.5.9	Dodatkowa analiza częstości i ciężkości rzutów ( <i>De Stefano 2021</i> ) .....	145
5.5.9.1	Roczny wskaźnik rzutów choroby (ARR) .....	146
5.5.9.2	Pacjenci wolni od rzutów choroby.....	150
5.5.9.3	Bezpieczeństwo .....	151
5.6	Ocena bezpieczeństwa .....	152
5.6.1	Zdarzenia niepożądane ogółem .....	154
5.6.2	Zmiany parametrów laboratoryjnych.....	159
5.6.3	Zakażenia i zarażenia pasożytnicze.....	162
5.6.4	Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAEs).....	163
5.6.5	Nowotwory i standaryzowany współczynnik zachorowalności (SIR) .....	170
5.6.6	Ocena kardiologiczna (tętno, przewodzenie przedsionkowo-komorowe i repolaryzacja serca) .....	172
5.6.7	Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia.....	173
5.6.8	Zgony.....	174
5.6.9	Wyniki analizy bezpieczeństwa w populacji HDA na podstawie publikacji <i>Giovannoni 2019</i> .....	175

5.6.10	Wyniki analizy bezpieczeństwa w fazie wydłużonej CLARITY EXTENSION .....	177
6	Poszerzona ocena skuteczności i bezpieczeństwa kladrybiny w tabletkach na podstawie badań bez randomizacji .....	181
6.1	Skuteczność kladrybiny – badanie rejestrowe Lizak 2021 .....	181
6.1.1	Opis metodyki włączonych badań .....	181
6.1.2	Charakterystyka włączonej populacji .....	182
6.1.2.1	Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania .....	182
6.1.2.2	Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych.....	183
6.1.3	Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji ...	185
6.1.4	Skuteczność kliniczna .....	185
6.1.4.1	Roczny wskaźników rzutów (ARR).....	186
6.1.4.2	Progresja EDSS.....	186
6.1.4.3	Kolejne DMD po terapii kladrybiną.....	186
6.2	Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania kladrybiny w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej – badanie Pfeuffer 2021 .....	187
6.2.1	Opis metodyki włączonych badań .....	187
6.2.2	Charakterystyka włączonej populacji .....	188
6.2.2.1	Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania .....	188
6.2.2.2	Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych.....	189
6.2.3	Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji ...	190
6.2.4	Skuteczność kliniczna .....	190
6.2.5	Bezpieczeństwo.....	192
6.3	Ocena ryzyka nowotworów po wprowadzeniu leków do obrotu (Stamatellos 2021) .....	195
6.3.1	Opis metodyki włączonych badań .....	195
6.3.2	Charakterystyka włączonej populacji .....	197
6.3.2.1	Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania .....	197
6.3.2.2	Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych.....	198
6.3.3	Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji ...	198
6.3.4	Bezpieczeństwo.....	199
6.3.4.1	Nowotwory złośliwe lub o nieokreślonej złośliwości .....	199
6.3.4.2	Hematologiczne nowotwory złośliwe lub o nieokreślonej złośliwości.....	202
6.3.4.3	Niehematologiczne nowotwory złośliwe lub o nieokreślonej złośliwości .....	203

6.4	Ocena ryzyka skórnych zdarzeń niepożądanych (Rolfes 2021) .....	204
6.4.1	Opis metodyki włączonych badań .....	204
6.4.2	Charakterystyka włączonej populacji .....	205
6.4.2.1	Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania .....	205
6.4.2.2	Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych.....	205
6.4.3	Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji. ...	206
6.4.4	Ocena bezpieczeństwa (ryzyko wystąpienia reakcji skórnych).....	207
6.5	Zintegrowana analiza bezpieczeństwa kładrybiny .....	210
6.5.1	Opis metodyki włączonych badań .....	210
6.5.1	Charakterystyka włączonej populacji .....	212
6.5.1.1	Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania .....	212
6.5.1.2	Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych.....	212
6.5.2	Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji ...	215
6.5.3	Ocena bezpieczeństwa .....	216
6.5.3.1	Poszczególne TEAEs .....	216
6.5.3.1.1	Poszczególne zakażenia i zarażenia – ogółem oraz prowadzące do zakończenia leczenia	219
6.5.3.2	Ciężkie TEAEs (STEAEs) .....	220
6.5.3.2.1	Ciężkie zakażenia i zarażenia.....	222
6.5.3.3	STEAEs specjalnego zainteresowania .....	223
6.5.3.4	AEs specjalnego zainteresowania – zakażenia i zarażenia .....	225
6.5.3.5	AEs specjalnego zainteresowania – nowotwory .....	226
6.5.3.6	Długoterminowa ocena zmian liczby limfocytów .....	228
6.5.3.6.1	Badanie Comi 2019.....	228
6.5.3.6.2	Badanie Cook 2019 .....	229
6.5.3.7	Analiza <i>post-hoc</i> czasu do wdrożenia kolejnego DMD.....	230
6.5.3.8	Podsumowanie oceny bezpieczeństwa w analizie zintegrowanej .....	231
7	Analiza porównawcza kładrybiny oraz innych DMD na podstawie badań z dopasowaniem grup pacjentów ( <i>propensity score matching</i> ).....	232
7.1	Analiza Kalincik 2018 .....	232
7.1.1	Opis metodyki włączonych badań .....	232
7.1.2	Charakterystyka włączonej populacji .....	234



8.8	Wyniki porównania pośredniego – podgrupa z dużą aktywnością choroby pomimo leczenia (SOT) 352	
8.8.1	Roczny wskaźnik rzutów (ARR, Annualized Relapse Rate).....	352
8.9	Wyniki porównania pośredniego – populacja z szybko rozwijającą się, ciężką postacią choroby (RES) 355	
8.9.1	Roczny wskaźnik rzutów (ARR, Annualized Relapse Rate).....	355
8.9.2	3-miesięczna potwierdzona progresja niepełnosprawności w EDSS (3mCDP) po 24 miesiącach.....	357
8.9.3	6-miesięczna potwierdzona progresja niepełnosprawności w EDSS (6mCDP) po 24 miesiącach.....	359
8.9.4	Pacjenci wolni od rzutów choroby (RF) po 12 miesiącach.....	361
8.10	Zestawienie wyników porównania pośredniego; populacja HDA.....	364
8.11	Zestawienie wyników porównania pośredniego; podgrupy SOT i RES.....	365
8.12	Wyniki porównania pośredniego – populacja ITT.....	365
8.12.1	Roczny wskaźnik rzutów (ARR, Annualized Relapse Rate).....	366
8.12.2	3-miesięczna potwierdzona progresja niepełnosprawności w EDSS (3mCDP) po 24 miesiącach.....	371
8.12.3	6-miesięczna potwierdzona progresja niepełnosprawności w EDSS (6mCDP) po 24 miesiącach.....	374
8.12.4	Pacjenci wolni od rzutów choroby (RF) po 24 miesiącach.....	377
8.12.5	Zmiana wyniku skali EQ-5D po 24 miesiącach.....	380
8.12.6	Zmiana wyniku skali EQ-5D VAS po 12 miesiącach.....	382
8.12.7	Zmiana wyniku skali EQ-5D VAS po 24 miesiącach.....	384
8.12.8	Brak aktywności choroby w ocenie klinicznej i rezonansowej (NEDA) po 24 miesiącach 386	
8.12.9	AEs ogółem.....	389
8.12.10	SAEs.....	392
8.12.10.1	SAEs (z uwzględnieniem rzutów choroby).....	395
8.12.11	Zakażenia.....	398
8.12.12	Ciężkie zakażenia.....	401
8.12.13	Depresja.....	403
8.12.14	Zwiększona aktywność ALT.....	406



8.12.15	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAEs) .....	409
8.12.16	Zdarzenia sercowo-naczyniowe (CVS AEs) .....	411
8.12.17	Zdarzenia niepożądane w stopniu nasilenia 3 lub 4 .....	414
8.12.18	Wycofanie z badania ogółem .....	416
8.12.19	Wycofanie z badania z powodu AEs .....	419
8.12.20	Zakończenie leczenia bez względu na przyczynę .....	423
8.12.21	Zakończenie leczenia z powodu AEs .....	426
8.13	Zestawienie wyników porównania pośredniego; populacja ITT .....	430
9	Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego .....	432
10	Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie informacji URPL, EMA oraz FDA .....	434
11	Badania w toku .....	436
12	Wyniki .....	439
13	Dyskusja .....	473
14	Ograniczenia przeprowadzonej analizy .....	480
15	Wnioski końcowe .....	484
16	Załączniki .....	486
16.1	Analiza zakażeń i zarażeń specjalnego zainteresowania z badania <i>Cook 2019</i> .....	486
16.2	Zestawienie wyników porównań pośrednich dla populacji ITT .....	488
16.3	Opis skal wykorzystanych w raporcie .....	491
16.3.1	Narzędzie „ <i>risk of bias</i> ” .....	491
16.3.2	Skala Jadad .....	492
16.3.3	Skala NICE .....	492
16.3.4	Skala NOS .....	493
16.3.5	Skala AMSTAR 2 .....	496
16.3.6	Rozszerzona skala niepełnosprawności/niewydolności ruchowej (EDSS), skala Kurtzkiego 503	
16.3.7	Kwestionariusz EQ-5D .....	504
16.3.8	Kwestionariusz SF – 36 .....	505
16.3.9	Skala MSQoL – 54 .....	505
16.4	Pełna ocena opracowań wtórnych według skali AMSTAR 2 dla przeglądów systematycznych z metaanalizą .....	506
16.5	Publikacje włączone do analizy skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa .....	508

16.5.1	Publikacje opisujące badania oceniające kładrybinę.....	508
16.5.2	Publikacje opisujące badania wykorzystane w sieci porównania pośredniego .....	511
16.6	Badania wykluczone z analizy klinicznej na podstawie pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń 516	
16.7	Przeglądy systematyczne włączone do raportu.....	528
16.8	Opracowania wtórne wykluczone na podstawie analizy pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń .....	528
16.9	Liczba trafień dla poszczególnych kwerend.....	534
16.10	Charakterystyka pierwotnych badań włączonych do oceny kładrybiny w tabletkach .....	536
16.10.1	CLARITY .....	536
16.10.2	CLARITY EXTENSION .....	541
16.10.3	Lizak 2021 .....	546
16.10.4	Rolfes 2021 .....	548
16.10.5	Pfeuffer 2021 .....	550
16.10.6	Stamatellos 2021 .....	552
16.10.7	Cook 2019 .....	556
16.10.8	Leist 2020.....	558
16.10.9	Comi 2019.....	560
16.10.10	Kalincik 2018.....	563
16.10.11	Signori 2020.....	565
	Wkład autorów w opracowanie raportu.....	571
	Spis Tabel.....	572
	Spis Wykresów.....	583
	Piśmiennictwo .....	587

## Wykaz skrótów

ACEI	Inhibitory konwertazy angiotensyny
AEs	Zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Adverse Events</i> )
AESI	Zdarzenie niepożądane specjalnego zainteresowania (z ang. <i>Adverse Event of Special Interest</i> )
AKL	Analiza kliniczna
ALC	Bezwzględna liczba limfocytów (z ang. <i>absolute lymphocyte count</i> )
ALE	Alemtuzumab
ALT	Aminotransferaza alaninowa (z ang. <i>Alanine Aminotransferase</i> )
AMD	Zwyrodnienie plamki żółtej (z ang. <i>Age-related Macular Degeneration</i> ),
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
aROR	Skorygowany iloraz szans zgłoszenia ocenianego zdarzenia (z ang. <i>adjusted Reporting Odds Ratio</i> )
ARR	Średnioroczny wskaźnik rzutów (z ang. <i>Annualized Relapse Rate</i> )
AST	Aminotransferaza asparaginianowa (z ang. <i>Aspartate Aminotransferase</i> )
AUC	Pole powierzchni pod krzywą (z ang. <i>Area Under The Curve</i> )
bd.	Brak danych
CDP	Potwierdzoną progresją niepełnosprawności (z ang. <i>Confirmed Disability Progression</i> )
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	Przedział ufności (z ang. <i>Confidence Interval</i> )
CIS	Zespół klinicznie izolowany (z ang. <i>Clinically Isolated Syndrome</i> )
CLA	Kładrybina w tabletkach
cROR	Współczynnik ROR oszacowany w wariancie bez korekty; analiza jednoczynnikowa (z ang. <i>crude ROR</i> )
CSR	Raport badań klinicznych (z ang. <i>Clinical Study Report</i> )
CT	Tomografia komputerowa (z ang. <i>Computer Tomography</i> )
CVS	sercowo-naczyniowe (z ang. <i>Cardiovascular System</i> )
DAT	Populacja z aktywnością choroby mimo leczenia (z ang. <i>Disease Activity On Treatment</i> )
DCI	Dolny przedział ufności
DGN	Dolna granica normy
DMD	Terapie modyfikujące przebieg choroby (z ang. <i>Disease-Modifying Drugs</i> )
DMF	Fumaran dimetylu
EBM	<i>Evidence Based Medicine</i>
EDSS	Rozszerzona Skala Niesprawności (z ang. <i>Expanded Disability Status Scale</i> )
EFNS	<i>European Federation of Neurological Societies</i>
EKG	Elektrokardiografia

EMA	Europejska Agencja ds. Leków (z ang. <i>European Medicines Agency</i> )
EOD	Co drugi dzień (z ang. <i>Every Other Day</i> )
EPAR	<i>European public assessment report</i>
ER	Szpitalny Oddział Ratunkowy (SOR) (z ang. <i>Emergency Room</i> )
ERGR	<i>Evidence Review Group Report</i>
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (z ang. <i>Food And Drug Administration</i> )
FEARS	FDA Adverse Events Reporting System
FIN	Fingolimod
FS	<i>Functional Systems</i>
GA	Octan glatirameru
GCI	Górny przedział ufności
GGN	Górna granica normy
GGT	Glutamylotransferaza
GKS	Glikokortykosteroidy
GLA	Octan glatirameru (z ang. <i>Glatiramer acetate</i> )
HBV	Wirus zapalenia wątroby typu B
HCV	Wirus zapalenia wątroby typu C
HDA	Choroba o wysokiej aktywności (z ang. <i>High Disease Activity</i> )
HIV	Ludzki wirus niedoboru odporności (z ang. <i>Human Immunodeficiency Virus</i> )
HR	Hazard względny (z ang. <i>Hazard Ratio</i> )
HRA	Populacja chorych z wysoką aktywnością choroby (z ang. <i>High Relapse Activity</i> )
HRQoL	Jakość życia zależna od zdrowia (z ang. <i>Health Related Quality of Life</i> )
HRU	Zużycie zasobów medycznych (z ang. <i>Health Resource Utilization</i> )
HSCT	Przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (z ang. <i>Hematopoietic Stem Cell Transplantation</i> )
HTA	<i>Health Technology Assessment</i>
HTLV	Ludzki wirus T-limfotropowy (z ang. <i>Human T-Lymphotropic Virus</i> )
IFN	Interferon
IFNB	Interferon beta
IPE	<i>Iterative Parameter Estimation</i>
IQR	Rozstęp ćwiartkowy (z ang. <i>Interquartile Range</i> )
IS	Istotne statystycznie
ITT	Analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (z ang. <i>Intention To Treat</i> )
IV	Dożylnie (z ang. <i>Intravenously</i> )
IVMP	Dożylny metylprednizolon

KM	metoda Kaplan-Meiera
LLPP	Grupa chorych otrzymujących kładrybinę w ramach <i>CLARITY</i> oraz placebo w ramach <i>CLARITY EXTENSION</i>
LSM	Średnia liczba zmian (z ang. <i>least square mean</i> )
MCID	Minimalna istotna klinicznie różnica (z ang. <i>Minimal Clinically Important Difference</i> )
MD	Średnia różnica (z ang. <i>Mean Difference</i> )
MHS	Podskala oceniająca objawy psychiczne
MMAT	<i>Mixed Methods Appraisal Tool</i>
MRI	Obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego (z ang. <i>Magnetic Resonance Imaging</i> )
mRNA	Informacyjny RNA, matrycowy RNA, przekaźnikowy RNA (z ang. <i>messenger RNA</i> )
MS	Stwardnienie rozsiane (z ang. <i>Multiple Sclerosis</i> )
MTC	<i>Mixed Treatment Comparison</i>
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NA	Nieemożliwe do oceny (z ang. <i>Not Assessable, Not Evaluable</i> )
NAT	Natalizumab
ND	Nie dotyczy
NEDA	Brak klinicznych i rezonansowych cech aktywności choroby (z ang. <i>No Evidence of Disease Activity</i> )
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NLPZ	Niesteroidowe leki przeciwzapalne
NMA	<i>Network Meta-Analysis</i>
NMO	Zapalenie nerwów wzrokowych rdzenia Devisa
NNH	Liczba pacjentów leczonych, u których wystąpił dodatkowy niekorzystny punkt końcowy (z ang. <i>Number Needed to Harm</i> )
NNT	Liczba pacjentów, których należy leczyć, aby wystąpił dodatkowy punkt końcowy (z ang. <i>Number Needed to Treat</i> )
NO	Nie osiągnięto
NOS	<i>Newcastle-Ottawa Scale</i>
NS	Nieistotne statystycznie
OR	Iloraz szans (z ang. <i>Odds Ratio</i> )
OUN	Ośrodkowy układ nerwowy
p.p.	Punkt procentowy
PBO	Placebo
PBVC	Średnia procentowa zmiana objętości mózgu (PBVC, z ang. <i>Percentage Brain Volume Change</i> )
per	Percentyl
PGMV	Roczna procentowa zmiana objętości istoty szarej mózgu (PGMV, z ang. <i>Annualized Mean Changes In Percentage Of Grey Matter Volume</i> )

PHS	Podskala oceniająca objawy fizyczne
PICO	Schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, punkty końcowe (z ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i> )
PPLL	Grupa chorych otrzymujących placebo w fazie podstawowej oraz kładrybinę w fazie wydłużonej
PPPP	Grupa placebo, która obecna byłaby w dalszym okresie obserwacji, gdyby pacjenci uwzględnieni w tej grupie nie przechodzili w ramach <i>CLARITY EXTENSION</i> na kładrybinę
PPSM	Pierwotnie postępująca postać stwardnienia rosianego (z ang. <i>Primary Progressive Multiple Sclerosis</i> )
PS	Przegląd systematyczny
PWMV	Roczna procentowa zmiana objętości istoty białej mózgu (PWMV, z ang. <i>Annualized Mean Changes In Percentage Of White Matter Volume</i> )
QD	Raz dziennie (z ang. <i>Once a Day</i> )
QUOROM	<i>Quality of Reporting of Meta-analyses</i>
QW	Raz na tydzień (z ang. <i>Once a Week</i> )
RB	Korzyść względna (z ang. <i>Relative Benefit</i> )
RCT	Badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (z ang. <i>Randomized Controlled Trial</i> )
RD	Różnica ryzyka (z ang. <i>Risk Difference</i> )
RES	Postać agresywna SM (z ang. <i>Rapidly Evolving Severe Multiple Sclerosis</i> )
RF	Pacjenci wolni od rzutów choroby (z ang. <i>Relapse Free</i> )
RMS	Rzutowa postać stwardnienia rozlanego (z ang. <i>Relapsing Multiple Sclerosis</i> )
ROR	Iloraz szans zgłoszenia ocenianego zdarzenia (z ang. <i>Reporting Odds Ratio</i> )
RPSFTM	<i>Rank Preserving Structural Failure Time</i>
RR	Ryzyko względne (z ang. <i>Relative Risk</i> )
RRMS	Rzutowo-remisyjna postać stwardnienia rozlanego (z ang. <i>Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis</i> )
RMS	Rzutowa postać stwardnienia rozlanego (z ang. <i>Relapsing Multiple Sclerosis</i> )
RTG	Rentgen
RWD	Dane rzeczywistej praktyki (z ang. <i>Real-world data</i> )
RWE	Rzeczywista praktyka kliniczna (z ang. <i>Real-World Effectiveness</i> )
SAEs	Ciężkie zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Serious Adverse Events</i> )
SD	Odchylenie standardowe (z ang. <i>Standard Deviation</i> )
SDI	Utrzymująca się poprawa niepełnosprawności w skali EDSS (z ang. <i>Sustained Disability Improvement</i> )
SE	Błąd standardowy (z ang. <i>Standard Error</i> )
SF	<i>Short Form</i>
SIGN	<i>the Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i>
SIR	Standaryzowany współczynnik zapadalności
SM	Stwardnienie rozsiane (z łac. <i>Multiple Sclerosis</i> )

---

<b>SOT</b>	Pacjenci z dużą aktywnością choroby pomimo leczenia/brakiem odpowiedzi na leczenie DMD (z ang. <i>SubOptimal Therapy Multiple Sclerosis</i> )
<b>SPMS</b>	Wtórnie postępująca postać stwardnienia rozsianego (z ang. <i>Secondry Progressive Multiple Sclerosis</i> )
<b>TEAEs</b>	Zdarzenia niepożądane w trakcie leczenia (z ang. <i>Treatment-Emergent Adverse Events</i> )
<b>TER</b>	Teryflunomid
<b>TIW</b>	Trzy razy w tygodniu (z ang. <i>Tree Times a Week</i> )
<b>TRAEs</b>	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (z ang. <i>Treatment-Related Adverse Events</i> )
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Leczniczych i Produktów Biobójczych
<b>UT</b>	Pacjenci nieleczeni (z ang. <i>UnTreated</i> )
<b>VAS</b>	Wizualna skala analogowa
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia (z ang. <i>World Health Organization</i> )
<b>WMD</b>	Średnia ważona różnica (z ang. <i>Weighted Mean Difference</i> )
<b>WPL</b>	Wnioskowany Program Lekowy
<b>WZW</b>	Wirusowe zapalenie wątroby

## Streszczenie

### Cel

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa produktu leczniczego MAVENCLAD® (kladrybina w tabletkach) w terapii modyfikującej przebieg choroby u dorosłych pacjentów z rozpoznaniem rzutowej postaci stwardnienia rozsianego (RMS, z ang. *Relapsing Multiple Sclerosis*),

### Problem zdrowotny

W leczeniu SM, zarówno w obowiązujących wytycznych, jak i w opiniach ekspertów, zwraca się uwagę na kluczowy aspekt jakim jest **indywidualizacja terapii**. Należy jednak zauważyć, że wytyczne kliniczne nie nadążają za rosnącą liczbą badań i postępem wiedzy w leczeniu SM, dlatego też wiele z nich nie odzwierciedla aktualnie stosowanych odmiennych strategii postępowania w leczeniu SM. Poza tradycyjnym modelem eskalacyjnym bowiem, istnieje również druga **strategia leczenia SM oparta na zastosowaniu**

**leczenia wysoce skutecznego na samy początku** (ang. *early intensive therapy* lub *early aggressive therapy*) stosowanego w sposób ciągły lub **w postaci tzw. indukcji** (leczenie wysoce skuteczne, pulsacyjne) (Callegari 2021, Prosperini 2020). **Do leków wysoce skutecznych zalicza się kladrybinę w tabletkach**, natalizumab, modulatory receptora S1P, alemtuzumab oraz przeciwciała monoklonalne anty-CD20 (Schmierer 2021). Uzasadnieniem dla strategii indukcyjnej jest chęć wywołania swoistego resetu układu immunologicznego w celu uzyskania wczesnej kontroli choroby (Prosperini 2020). Mimo trwających dyskusji co do definicji terapii indukcyjnej – kladrybina w tabletkach jest sztandarowym przykładem takiej terapii, wymienianym za każdym razem, gdy mowa o indukcji (ECTRIMS 2019, Giovanonni 2018). Strategię polegającą na rozpoczęciu od leczenia wysoce skutecznego wspierają dowody z wieloletnich obserwacji (*follow-up*) z badań klinicznych poszczególnych leków oraz RWD – analizy danych oparte na rejestrach wskazujące na przewagę terapii rozpoczynającej się od leczenia wysoce skutecznego w porównaniu z terapią eskalacyjną (Schmierer 2021, He 2020). Wczesne leczenie z wykorzystaniem wysoce skutecznych DMD wiązało się z obniżeniem o 34% ryzyka konwersji do SPMS w porównaniu z rozpoczęciem leczenia od terapii platformowych (aktualnego leczenia 1 linii – lekami o umiarkowanej skuteczności) (Brown 2019). Wykazano ponadto, że rozpoczęcie terapii lekami wysoce skutecznymi w ciągu 2 lat od zachorowania wiąże się z mniejszą niepełnosprawnością po 6-10 latach w porównaniu z włączeniem takiego leczenia później w trakcie trwania choroby (He 2020). Analiza danych RWE wykazała, że wcześniejsze rozpoczęcie stosowania DMD o wysokiej skuteczności doprowadziło do dodatkowych 3 lat życia przed trwałym narastaniem niepełnosprawności (Brown 2019).



Dostęp do większej ilości opcji terapeutycznych umożliwia optymalny dobór terapii dla danego pacjenta. Pacjenci z SM wymagają dostępu do wysoce skutecznych leków z korzystnym profilem bezpieczeństwa, do zastosowania na możliwie wczesnym etapie leczenia, w celu opóźnienia progresji niepełnosprawności i zmniejszenia ryzyka konwersji do SPMS. Jak podkreślają polscy eksperci kliniczni obowiązujące w Polsce „surowe kryteria włączenia do programu B.46 wykraczają nawet poza te, które określają stosowanie leków II linii w dokumentach rejestracyjnych, a te opierają się na dowodach naukowych z badań klinicznych. Przyjęte założenia są zatem całkowicie arbitralne” (prof. dr hab. med. Krzysztof Selmaj, przewodniczący doradczej komisji medycznej Polskiego Towarzystwa Stwardnienia Rozsianego), a „dostęp do drugiej linii powinien być podyktowany zaleceniami międzynarodowymi, zapisami Charakterystyki Produktu Leczniczego czyli zapisami medycznymi, a nie administracyjnymi” (prof. dr hab. n. med. Monika Adamczyk-Sowa, prezes-elekt Sekcji Stwardnienia Rozsianego Polskiego Towarzystwa Neurologicznego) (Dobrołowicz 2021). Restrykcyjne kryteria obowiązującego w Polsce programu lekowego powodują, że polscy pacjenci otrzymują produkt leczniczy MAVENCLAD® w momencie, kiedy choroba jest już bardzo zaawansowana, często po intensywnym leczeniu innymi lekami w programie B.29. Opóźnienie wdrożenia leczenia kładrybiną w tabletkach skutkuje znacznym pogorszeniem ogólnego stanu chorych i często nieodwracalnymi zmianami, które zmniejszają szanse chorego na normalne funkcjonowanie.

Pomimo dostępnych skutecznych metod leczniczych w RRMS, wciąż brakuje terapii, która podniesie i utrzyma na wysokim poziomie jakość życia leczonych pacjentów. Odwołując się do perspektywy chorego, brakuje skutecznego leku,

który okazałby się pomocny w redukowaniu objawów i modyfikowaniu przebiegu choroby bez wpływu na profil bezpieczeństwa w związku z pojawiającymi się poważnymi zdarzeniami niepożądanymi. [REDACTED]

Produkt leczniczy MAVENCLAD® (kładrybina w tabletkach), na tle innych produktów doustnych, ma **unikalny schemat dawkowania** – stosowany jest w sumie tylko przez maksymalnie 20 dni w ciągu 2 lat terapii, a efekt leczenia utrzymuje się przez co najmniej 4 lata, bez podawania kolejnych dawek leku w roku 3. i 4. Najnowsze wyniki badania CLASSIC-MS wskazują, że efekt terapii lekiem MAVENCLAD® może utrzymywać się jeszcze dłużej – ponad 60% pacjentów nie wymagało dalszego leczenia przez 8 do 14 lat (Giovannoni 2020). Dzięki takiemu dawkowaniu leku pacjenci nie muszą przyjmować preparatu codziennie, co sprzyja **poprawie jakości życia i zwiększa szansę na przestrzeganie zaleceń lekarskich**. Zastosowanie produktu leczniczego MAVENCLAD® **umożliwia planowanie rodziny**, gdyż po 6 miesiącach od podania ostatniej dawki kładrybiny w tabletkach w roku 2., pacjentka może zdecydować się na posiadania dzieci. Zarówno schemat dawkowania jak i małe wymogi co do monitorowania terapii kładrybiną w tabletkach jest również korzystne z perspektywy świadczeniodawcy – **odciąża personel medyczny** ze względu na mniejszą liczbę wizyt pacjenta w szpitalu, co ma szczególne znaczenie w dobie pandemii COVID-19. Zastosowanie

wspomnianego schematu dawkowania **przyczynia się również do zmniejszenia kosztów terapii**. W badaniu *Tafazzoli 2020* wykazano, że u chorych na RRMS przechodzących na kładrybinę w tabletkach z DMD podawanych w infuzji codzienne zużycie zasobów zmniejsza się z 13% do odpowiednio 3%. Powoduje to zmniejszenie rocznych kosztów leczenia o 96% (z 39 985 £ do 1 544 £), a rocznego czasu podania o 90% (z 41 do 4 godzin) (*Tafazzoli 2020*). Zgodnie z najnowszymi zleceniami *Multiple Sclerosis International Federation* (MSIF) chorzy na SM leczeni DMD powinni stosować się do ogólnych zaleceń WHO ograniczających ryzyko zachorowania na COVID-19, w tym unikać przebywania w zatłoczonych pomieszczeniach i jeśli to możliwe, ograniczyć wizyty szpitalne (*MSIF 2021*). Biorąc pod uwagę zalecenia MSIF w dobie pandemii COVID-19 wydaje się celowe dalsze rozszerzenie dostępu chorych do leczenia wymagającego rzadszych podań.

Terapia kładrybiną w tabletkach w przeciwieństwie do większości refundowanych terapii (poza alemtuzumabem) **nie prowadzi do trwałej immunosupresji**. Produkt leczniczy *MAVENCLAD*<sup>®</sup> charakteryzuje również unikalny mechanizm działania – jest to **jedyna doustna terapia wysoce skuteczna prowadząca do rekonstrukcji układu immunologicznego**, selektywnie wpływając na limfocyty B i T, z minimalnym wpływem na wrodzony układ odpornościowy. Dodatkowo, kładrybina w tabletkach ma **działanie oszczędzające** dla podtypów komórek odpowiedzialnych za utrzymanie wrodzonej odporności immunologicznej zapewniającej ochronę przed zakażeniami. Dla innowacyjnego mechanizmu działania *MAVENCLAD*<sup>®</sup> wprowadzono nowy termin tzw. SIRT, z ang. *Selective Immune Reconstitution Therapy*, tj. terapia selektywnej rekonstrukcji immunologicznej (*Comi 2013, Leist 2011, Giovannoni 2017*).

Ponadto, wszystkim chorym na SM zaleca się szczepienie przeciw COVID-19 (*MSIF 2021*). *MAVENCLAD*<sup>®</sup> jest pierwszym i jedynym lekiem DMD, dla którego u pacjentów stosujących terapię tym lekiem, wykazano pełną odpowiedź immunologiczną po podaniu szczepionki mRNA przeciw COVID-19. Wykazano, że u chorych stosujących *MAVENCLAD*<sup>®</sup> w czasie szczepienia przeciw COVID-19 **wytworzona została odpowiedź humoralna na poziomie porównywalnym do osób zdrowych i osób nieleczonych** (*Achiron 2021*). Warto przy tym podkreślić, że w przypadku innych DMDs wyniki badań wskazują na niekorzystny wpływ ich stosowania na immunogenność i uzyskane poszczepienne miano przeciwciał ochronnych przeciw COVID-19 (*Chilimur 2021, Khayat-Khoei 2021*).

## Metodyka

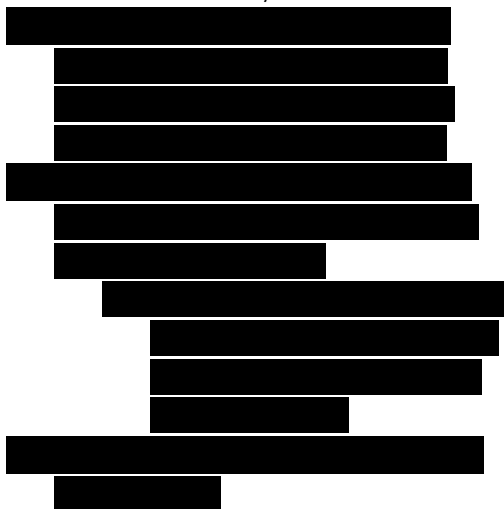
Porównawczą analizę efektywności klinicznej wykonano zgodnie z zasadami *Evidence Based Medicine* (EBM). Składa się ona z przeglądu systematycznego oraz jakościowej i ilościowej syntezy wyników. Metodykę oparto o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 3.0, Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. 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 spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 6.1.

Analizę rozpoczęto od wyszukiwania badań wtórnych (przeглядów systematycznych i meta-analiz) dotyczących oceny kładrybiny w tabletkach w docelowej populacji chorych.

Do analizy skuteczności klinicznej kładrybiny w tabletkach włączano badania kliniczne według schematu PICOS:

#### Populacja (P, z ang. *population*) –

- Rozpoznanie postaci rzutowej stwardnienia rozsianego oparte na aktualnych kryteriach diagnostycznych McDonalda łącznie z badaniami rezonansem magnetycznym, przed i po podaniu kontrastu;
- Stan neurologiczny w skali EDSS od 0 do 4,5 włącznie;
- wiek od 18 roku życia



#### Komparatory (C, z ang. *Comparison*):

- placebo [PBO]
- octan glatirameru 20 lub 40 mg sc 1 × dziennie [GA]
- interferon beta-1a 30 µg raz/tydzień i.m. [IFN B1a 30] lub 44 µg 3 razy/tydzień s.c. [IFN B1a 44]
- interferon beta-1b 250 µg co drugi dzień s.c. [IFN B1b 250]

- pegylowany interferon beta-1a 125 µg co 2 tygodnie s.c. [pegIFN B1a 125]
- teryflunomid 14 mg 1 × dziennie p.o. [TER]
- fumaran dimetylu 240 mg 2 × dziennie [DMF]

#### Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych (O, z ang. *Outcome*) –

- przeżycie całkowite,
- roczny wskaźnik rzutów (ARR),
- brak cech klinicznych i rezonansowych aktywności choroby (NEDA),
- pacjenci wolni od rzutów,
- czas do pierwszego rzutu,
- brak utrzymującej się progresji niepełnosprawności w EDSS (w okresie 3- i 6 miesięcy),
- utrzymująca się poprawa niepełnosprawności w skali EDSS (SDI),
- aktywność choroby w obrazowaniu rezonansem magnetycznym MRI,
- wskaźniki rezonansowe aktywności choroby,
- utrata objętości tkanki mózgowej,
- konieczność leczenia ratunkowego,
- jakość życia (PROs),
- zużycie zasobów medycznych i utrata produktywności,
- bezpieczeństwo

#### Rodzaj włączonych badań (S, z ang. *Study*):

- **Kładrybina w tabletkach:** Badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z lub bez grupy kontrolnej, badania pragmatyczne, postmarketingowe lub rejestry chorych opublikowane w formie pełnotekstowej lub z prezentacją wyników w ogólnodostępnych materiałach;

abstrakty lub plakaty doniesień konferencyjnych, prezentujące dodatkowe dane do badań włączonych;

- **Porównanie pośrednie:** Badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną opublikowane w formie pełnotekstowej z komparatorem umożliwiającym stworzenie sieci porównania pośredniego, oceniające punkty końcowe uwzględniane w porównaniu pośrednim.

Wykluczano badania niespełniające kryteriów włączenia. Nie zastosowano ograniczeń czasowych. Włączano publikacje w języku polskim lub angielskim. Wyniki wyszukiwania przedstawiono za pomocą diagramu QUOROM.

Ocenę bezpieczeństwa rozpoczęto od identyfikacji możliwych działań niepożądanych na podstawie danych URPL, EMA i FDA. Szczegółową porównawczą analizę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie danych pochodzących z włączonych badań klinicznych z randomizacją i równoległą grupą kontrolną. Szerszą ocenę bezpieczeństwa oparto na opracowaniach wtórnych oraz dokumentacji EPAR dla MAVENCLAD®.

## Wyniki

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 3 przeglądy systematyczne z metaanalizą sieciową (*Bartosik-Psujek 2021, Lucchetta 2019 i Siddiqui 2018*) i 3 przeglądy systematyczne bez metaanalizy (*Deeks 2018, Lebrun 2018 i Pakpoor 2015*). W opracowaniu *Bartosik-Psujek 2021* z metaanalizą sieciową obejmującą randomizowane i nierandomizowane badania wykazano, że zastosowanie kładrybiny w tabletkach u chorych z RRMS prowadzi do istotnie

większej szansy uzyskania NEDA ogółem w odniesieniu do DMF i TER. Podobnie było w przypadku oceny NEDA radiologicznej, natomiast dla oceny NEDA klinicznej nie stwierdzono znamiennych różnic między CLA, a DMF i TER. Obserwacje na temat efektywności klinicznej kładrybiny w tabletkach potwierdziło opracowanie *Siddiqui 2018*, w którym wykazano istotną redukcję ARR po 24 mies. w odniesieniu do pegIFN B1a 125, IFN B1a 44, IFN B1b 250, IFN B1a 30, TER i GA. Korzystny efekt kładrybiny w tabletkach odnotowano również w podgrupie z dużą aktywnością choroby.

Odnalezione przeglądy systematyczne potwierdziły trafność strategii wyszukiwania zastosowanej w niniejszej analizie – w ramach opisanych opracowań wtórnych nie uwzględniono żadnych badań, które spełniłyby kryteria włączenia do niniejszej analizy, a zostałyby pominięte.

### Kładrybina vs placebo – badanie z randomizacją CLARITY i jego faza wydłużona CLARITY EXTENSION

Do analizy włączono jedno badanie kliniczne z randomizacją i podwójnym zaślepieniem: *CLARITY (the Cladribine Tablets Treating Multiple Sclerosis Orally study)*, w którym w populacji z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego (ITT) oceniano efektywność kliniczną kładrybiny w tabletkach w skumulowanej dawce 3,5 mg/kg mc. w monoterapii u 433 pacjentów, w porównaniu do placebo (437 chorych). W analizie *post-hoc* wyróżniono podgrupę pacjentów z dużą aktywnością choroby (HDA), która stanowiła ok. 33% populacji.

Pacjenci uczestniczący w badaniu *CLARITY*, po ukończeniu 96-tygodniowego okresu obserwacji (obejmującego dwa krótkie kursy aktywnego

leczenia – maksymalnie 20 dni), podlegali włączeniu i powtórnej randomizacji w ramach badania *CLARITY EXTENSION* (kolejne 96 tyg. obserwacji), Wyniki badania *CLARITY EXTENSION* pozwoliły ocenić utrzymywanie się efektu terapeutycznego w kolejnych dwóch latach obserwacji bez aktywnego leczenia w odniesieniu do pacjentów aktywnie leczonych w tym okresie (rozpoczynających terapię lub kontynuujących leczenie).

### Skuteczność kliniczna

**Roczny wskaźnik rzutów (ARR, Annualized Relapse Rate):** RR = 0,42 (95% CI: 0,33; 0,53),  $p < 0,001$  – badanie *CLARITY*. Efekt terapeutyczny kładrybiny w tabletkach w okresie kolejnych dwóch lat obserwacji utrzymywał się na podobnym poziomie, co w przypadku pacjentów aktywnie leczonych – *CLARITY EXTENSION*.

Wśród pacjentów z **dużą aktywnością choroby (HDA)** efekt był silniejszy: RR = 0,33 (95% CI: 0,23; 0,48),  $p < 0,0001$ . Efekt terapeutyczny utrzymywał się w okresie 2 lat fazy wydłużonej. Podobnie, silniejszy efekt odnotowano w podgrupie **HRA**: RR = 0,32 (95% CI: 0,22; 0,47),  $p < 0,0001$  (*Giovannoni 2019*), co potwierdzono także w innych, różnie definiowanych podgrupach o dużej aktywności choroby (*Rammohan 2012*).

**Pacjenci wolni od rzutów choroby** po 96 tygodniach (RF, z ang. *Relapse Free*): 79,7% vs 60,9%, RB = 1,31 (95% CI: 1,20; 1,43), NNT = 6 (95% CI: 5; 8),  $p < 0,0001$ . W populacji **HDA** korzyść kliniczna była jeszcze większa: 72,1% vs 46,3%, RB = 1,56 (95% CI: 1,27; 1,91), NNT = 4 (95% CI: 3; 7),  $p < 0,0001$ . Korzystny efekt leczenia kładrybiną utrzymywał się w fazie wydłużonej, bez aktywnego leczenia.

**Ryzyko wystąpienia rzutu choroby** (w ITT) w danym okresie: HR = 0,44 (95% CI: 0,34; 0,58),  $p < 0,001$ . Efekt ten był wyraźniejszy w populacji **HDA**: HR = 0,40 (95% CI: 0,26; 0,61),  $p < 0,0001$ .

Odsetek chorych wymagających **leczenia ratunkowego** (ITT): 2,5% vs 6,2%, RR = 0,41 (95% CI: 0,21; 0,82), NNT = 28 (95% CI: 16; 107),  $p = 0,0114$ . Wyniki te potwierdzono w populacji **HDA**: 0,7% vs 9,4%, RR = 0,08 (95% CI: 0,01; 0,57), NNT = 12 (95% CI: 8; 27),  $p = 0,0122$ .

**Brak 3-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności w EDSS** (ITT): 85,7% vs 79,4%, RB = 1,08 (95% CI: 1,01; 1,15),  $p = 0,0151$ , NNT = 16 (95% CI: 9; 80).

Ryzyko wystąpienia **3-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności w EDSS (3mCDP)** po 96 tyg. obserwacji (w ITT): HR = 0,67 (95% CI: 0,48; 0,93),  $p = 0,02$ .

**Brak 6-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności w EDSS** (ITT): 91,0% vs 84,2%, RB = 1,08 (95% CI: 1,03; 1,14),  $p = 0,0025$ , NNT = 15 (95% CI: 9; 42).

Ryzyko wystąpienia **6-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności w EDSS (6mCDP)** po 96 tyg. (ITT): HR = 0,53 (95% CI: 0,36; 0,79),  $p = 0,0016$ .

W populacji **HDA** wyniki wskazywały na wyższą skuteczność kładrybiny w tabletkach niż w populacji ogólnej. **Brak 3-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności w EDSS**: 91,4% vs 73,8%, RB = 1,24 (95% CI: 1,11; 1,38),  $p = 0,0001$ , NNT = 6 (95% CI: 4; 11). Ryzyko wystąpienia **3-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności w EDSS (3mCDP)**: HR = 0,28 (95% CI: 0,15; 0,54),  $p = 0,0001$ . **Brak 6-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności w EDSS**: 95,7% vs 79,2%, RB = 1,21 (95% CI: 1,11; 1,32),  $p < 0,0001$ ,



NNT = 7 (95% CI: 5; 11). Ryzyko wystąpienia **6-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności w EDSS (6mCDP)** po 96 tyg.: HR = 0,18 (95% CI: 0,07; 0,43),  $p = 0,0001$ .

Efekt terapeutyczny kładrybiny w tabletkach w kolejnych 96 tygodniach obserwacji fazy wydłużonej utrzymywał się w populacji ITT i HDA zarówno w ocenie 3- jak i 6-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności. U mniej niż 30% chorych wystąpiła 3- lub 6-miesięczna potwierdzona progresja EDSS w piątym roku obserwacji (*Giovannoni 2020a, Giovannoni 2020b*).

**Brak aktywności choroby w ocenie klinicznej i rezonansowej (NEDA, no evidence of disease activity)** jest złożonym punktem końcowym obejmującym wszystkie cele terapeutyczne leczenia RRMS, czyli brak rzutów choroby, brak utrzymującej się progresji niepełnosprawności (3-miesięcznej lub dodatkowo 6-miesięcznej – NEDA-6) oraz brak aktywnych zmian w MRI.

Prawdopodobieństwo **NEDA** w okresie 96 tygodni (populacja ITT): 40,1% vs 12,6%, RB = 3,19 (95% CI: 2,43; 4,19),  $p < 0,0001$ , NNT = 4 (95% CI: 4; 5). Wyniki potwierdzono w populacji *per protocol*: RB = 2,80 (95% CI: 2,16; 3,62); NNT = 4 (95% CI: 3; 5);  $p < 0,0001$  oraz dla **NEDA-6** (*per protocol*): RB = 2,70 (95% CI: 2,10; 3,46); NNT = 4 (95% CI: 3; 5);  $p < 0,0001$ , a także w szerokiej analizie wrażliwości oceniając różne podgrupy.

W populacji **HDA** efekt terapeutyczny kładrybiny w tabletkach był silniej wyrażony: 43,7% vs 6,9%, RB = 6,49 (95% CI: 3,47; 12,16),  $p < 0,0001$ , NNT = 3 (95% CI: 3; 4) (OR podany przez autorów publikacji *Giovannoni 2019* wyniósł 7,82 [95% CI: 3,18; 6,26]); podobnie wyższą skuteczność zaobserwowano w podgrupie **HRA**: OR = 8,02 (95% CI: 3,93; 16,35).

Prawdopodobieństwo utrzymywania statusu **NEDA** w okresie 96 tygodni było ponad dwukrotnie większe w grupie kładrybiny w tabletkach, niż w grupie placebo, zarówno w populacji ogólnej: HR = 2,21 (95% CI: 1,88; 2,61), jak i w **populacji HDA**: HR = 2,86 (95% CI: 2,14; 3,81). W obu przypadkach obserwowane wyniki były znamienne statystycznie ( $p < 0,0001$ ). Efekt terapeutyczny kładrybiny w tabletkach w kolejnych 96 tygodniach obserwacji, w fazie wydłużonej utrzymywał się w populacji ITT i HDA, bez aktywnego leczenia kładrybiną w tabletkach.

#### **Stabilność choroby na podstawie wyniku EDSS.**

W grupie pacjentów leczonych 2 lata kładrybiną w tabletkach mediana EDSS po 5 latach pozostawała stabilna i wyniosła 2,5 (95%CI: 2,0; 3,5) w porównaniu do wartości wyjściowej 3,0 (95%CI: 2,5; 3,5). W każdym z 12 miesięcznych okresów stabilny wynik EDSS był obserwowany u >50% chorych oraz u 53,9% w 5 roku obserwacji roku (*Giovannoni 2020a, Giovannoni 2020b*).

**Ocena aktywności choroby w obrazowaniu rezonansem magnetycznym MRI** wykazała znamienne zmniejszenie liczby zmian w grupie kładrybiny w tabletkach w porównaniu do placebo dla każdej z kategorii (ITT):

- zmiany T1 Gd+, względne zmniejszenie liczby zmian wobec placebo o 85,7%,  $p < 0,001$ , MD = -0,78 (95% CI: -0,92; -0,65);
- aktywne zmiany T2, względne zmniejszenie liczby zmian wobec placebo o 73,4%,  $p < 0,001$ , MD = -1,05 (95% CI: -1,22; -0,87);
- łącznie, niepowtarzalne nowe zmiany T1 Gd+ i/lub nowe T2, względne zmniejszenie liczby zmian wobec placebo o

74,4%;  $p < 0,001$ , MD = -1,28 (95% CI: -1,49; -1,08).

**Odsetek chorych wolnych od aktywnych zmian w obrazie MRI** był istotnie większy w grupie kładrybiny w tabletkach w porównaniu do placebo dla każdej z kategorii (ITT):

- chorzy bez zmian T1 Gd+: 86,8% vs 48,3%, RB = 1,80 (95% CI: 1,62; 2,00), NNT = 3 (95% CI: 3; 4),  $p < 0,0001$ ;
- chorzy bez aktywnych zmian T2: 61,7% vs 28,4%, RB = 2,17 (95% CI: 1,84; 2,57), NNT = 4 (95% CI: 3; 4),  $p < 0,0001$ ;
- chorzy bez łącznie niepowtarzalnych nowych zmian T1 Gd+ i/lub nowych T2: 59,6% vs 26,1%, RB = 2,28 (95% CI: 1,92; 2,72), NNT = 3 (95% CI: 3; 4),  $p < 0,001$ .

**Ocena aktywności choroby w obrazowaniu rezonansem magnetycznym MRI** wykazała znaczne zmniejszenie liczby zmian (liczbowo większe niż w populacji ogólnej) we wszystkich parametrach w grupie kładrybiny w tabletkach w porównaniu do placebo dla każdej z wyróżnionych podgrup świadczących o **dużej aktywności choroby**.

W populacji HDA **odsetek chorych wolnych od aktywnych zmian w obrazie MRI** był istotnie większy w grupie kładrybiny w tabletkach w porównaniu do placebo dla każdej z kategorii, a parametry względne wskazywały na wyższą skuteczność niż w populacji ogólnej:

- chorzy bez zmian T1 Gd+: 84,6% vs 38,2%, RB = 2,22 (95% CI: 1,76; 2,79), NNT = 3 (95% CI: 2; 3),  $p < 0,0001$ ;

- chorzy bez aktywnych zmian T2: 62,3% vs 26,0%, RB = 2,40 (95% CI: 1,75; 3,30), NNT = 3 (95% CI: 3; 4),  $p < 0,0001$ ;
- chorzy bez zmian łącznie niepowtarzalnych nowych zmian T1 Gd+ i/lub nowych T2: 61,5% vs 23,7%, RB = 2,60 (95% CI: 1,86; 3,64), NNT = 3 (95% CI: 3; 4),  $p < 0,001$ .

W grupie otrzymującej kładrybinę w dawce 3,5 mg/kg obserwowano istotnie statystycznie mniejszą procentową **redukcję objętości mózgu** niż u chorych z grupy placebo (ITT): -0,77% (SD: 0,94%) vs -0,95% (SD: 1,06%),  $p = 0,02$ .

Wyniki oceny **jakości życia** w badaniu *CLARITY* (ITT) wstępnie opisano w materiałach NICE przez zespół ERGR (ang. *Evidence Review Group Report*), gdzie podano, że nie stwierdzono różnic pomiędzy analizowanymi grupami w wyniku MSQoL-54 (w żadnej z jego domen), odnotowano jednak statystycznie **istotną poprawę** w zakresie kwestionariusza **EQ-5D VAS** ( $p = 0,001$ ) oraz **EQ-5D-3L** ( $p < 0,001$ ). Dalsze dane o jakości życia przedstawiono w publikacji *Afolabi 2018*. Analiza wykonana w ramach publikacji była niezależną oceną jakości życia z badania *CLARITY* – autorzy zwrócili się do EMA o udostępnienie wyników tego badania w ramach publicznego dostępu do informacji i uzyskane surowe wyniki dotyczące jakości życia zostały następnie opracowane statystycznie w ramach publikacji.

U pacjentów otrzymujących kładrybinę po 96 tygodniach odnotowano poprawę jakości życia według wskaźnika **EQ-5D Index**, podczas gdy w grupie placebo obserwowano pogorszenie: 0,01 (SD: 0,25) vs -0,05 (SD: 0,33) punktów. Różnice te były istotne statystycznie, MD = 0,05 (95% CI: 0,01; 0,09),  $p = 0,0069$ . Zaznaczyć

należy, że istotne różnice odnotowano już w 24 tygodniu badania i pozostawały istotne w każdym kolejnym punkcie oceny.

W obrębie poszczególnych domen kwestionariusza EQ-5D odnotowano poprawę jakości życia wśród chorych otrzymujących kładrybinę w tabletkach, podczas gdy w grupie placebo zmian nie było lub następowało pogorszenie. Różnice istotne statystycznie stwierdzono w domenie oceniającej zdolność pacjenta do poruszania się ( $p = 0,0023$ ), zdolność do samoopieki ( $p = 0,0016$ ) oraz w domenie oceniającej niepokój lub przygnębienie ( $p = 0,0095$ ).

Odsetek chorych, którzy uzyskali **klinicznie istotną poprawę jakości życia** (wzrost EQ-5D Index  $\geq 0,08$  punktu) był liczbowo wyższy u chorych otrzymujących kładrybinę w tabletkach, w porównaniu do placebo (19,4% vs 14,6%), ale różnice nie osiągnęły znamienności statystycznej: RR = 1,32 (95% CI: 0,98; 1,78),  $p = 0,0634$ .

Ocena średnich różnic zmian punktacji po 96 tygodniach obserwacji także wskazywała na znamienne większą poprawę jakości życia u chorych leczonych kładrybiną w tabletkach w porównaniu do placebo w przypadku kwestionariusza **EQ-5D**: MD = 0,07 (95% CI: 0,03; 0,11),  $p = 0,0001$  oraz **EQ-5D VAS**, MD = 5,60 (95% CI: 2,44; 8,76),  $p = 0,0005$ . W obrębie kwestionariusza **MSQL-54** wyniki liczbowe przemawiały na korzyść kładrybiny w tabletkach, ale nie osiągnęły znamienności statystycznej, co mogło wynikać z dużo mniejszej liczby chorych, którzy wypełnili ten kwestionariusz (65 pacjentów w każdej z grup).

**W ocenie zużycia zasobów z perspektywy medycznej** odnotowano niższe wartości w grupie leczonych kładrybiną w tabletkach i dla większości parametrów wykazano znamienne różnice na korzyść kładrybiny. Średnia liczba dni

hospitalizacji była istotnie statystycznie mniejsza w grupie CLA 3,5 mg/kg vs PBO o 3,19 dni,  $p < 0,01$  (ITT). Również średnia liczba wizyt na SOR, u lekarza (ogólnego lub specjalisty) oraz wizyt domowych była istotnie mniejsza u chorych otrzymujących CLA 3,5 mg/kg vs PBO: -0,68,  $p \leq 0,01$  (ITT).

**Redukcja średniej liczby dni hospitalizacji w każdej z wyróżnionych podgrup chorych zbliżonych do definicji dużej aktywności choroby** była istotnie statystycznie większa u chorych otrzymujących kładrybinę w dawce 3,5 mg/kg w porównaniu do placebo. Ogólnie, wśród chorych z dużą aktywnością choroby wyniki wskazywały na wyższą skuteczność kładrybiny w tabletkach w porównaniu do populacji ogólnej. W podgrupie RES redukcja dni hospitalizacji wyniosła - 8,23 ( $p < 0,01$ ) dni.

**Ocena zużycia zasobów z perspektywy społecznej** także wykazywała mniejsze wartości po stronie kładrybiny w tabletkach (ITT). Analiza średniej liczby dni pracy opuszczonych przez chorego wskazała na istotne statystycznie ich zmniejszenie w grupie CLA 3,5 mg/kg wobec PBO,  $p < 0,01$ . Podobnie, oszacowana przez chorych produktywność wskazała na istotną korzyść ze stosowania kładrybiny w tabletkach.

W publikacji *De Stefano 2021* przedstawiono dodatkową (*post-hoc*) ocenę wpływu leczenia CLA 3,5 mg/kg mc. na częstość i ciężkość rzutów w badaniu *CLARITY* (w porównaniu z PBO) oraz utrzymywania się efektu 2-letniej terapii CLA 3,5 mg/kg mc. po dodatkowych 2 latach obserwacji bez leczenia (*CLARITY EXTENSION*). W porównaniu do wcześniej opublikowanych prac uwzględniono dodatkowe kategorie rzutów choroby.

W 2-letnim okresie obserwacji **roczny wskaźnik rzutów (ARR, Annualized Relapse Rate)** uległ



istotnemu zmniejszeniu dla **rzutów „kwalifikowanych”** (uwzględnionych we wcześniejszych publikacjach z badania *CLARITY*) o 58,0% (0,15 vs 0,35; iloraz ARR = 0,42 [95% CI: 0,34; 0,53],  $p < 0,0001$ ), jak i dla **wszystkich rzutów zgłoszonych w badaniu**, o 57,0% (0,27 vs 0,63; iloraz ARR = 0,43 [95% CI: 0,37; 0,51],  $p < 0,0001$ ).

Ponadto, w 2-letnim okresie obserwacji istotnemu zmniejszeniu uległ **roczny wskaźnik rzutów (ARR) ciężkich** – wymagających leczenia steroidami, zarówno w odniesieniu do rzutów „kwalifikowanych”, jak i dla wszystkich rzutów zgłoszonych w badaniu; odpowiednio o 59,0% (0,12 vs 0,28; iloraz ARR = 0,41 [95% CI: 0,32; 0,53],  $p < 0,0001$ ) i o 62,0% (0,19 vs 0,50; iloraz ARR = 0,38 [95% CI: 0,31; 0,46],  $p < 0,0001$ ). Istotnie zredukowany został także **ARR rzutów ciężkich – wymagających hospitalizacji**, zarówno w odniesieniu do rzutów „kwalifikowanych”, jak i dla wszystkich rzutów zgłoszonych w badaniu; odpowiednio o 59,0% (0,06 vs 0,16; iloraz ARR = 0,41 [95% CI: 0,29; 0,57],  $p < 0,0001$ ) i o 63,0% (0,10 vs 0,27; iloraz ARR = 0,37 [95% CI: 0,29; 0,48];  $p < 0,0001$ ).

W przypadku każdej z wyróżnionych kategorii rzutów (rzuty „kwalifikowane” i wszystkie zgłaszane; ciężkie – wymagające leczenia steroidami; ciężkie – wymagające hospitalizacji) **różnica ARR** uzyskana w 2-letniej terapii kładrybiną 3,5 mg/kg mc. względem placebo **utrzymywała się przez kolejne 2 lata** bez leczenia – *CLARITY EXTENSION*.

W odniesieniu do rzutów „kwalifikowanych” ogółem, po 2 latach leczenia CLA 3,5 mg/kg mc. i kolejnych 2 latach obserwacji (placebo) **wolnych od rzutów** pozostawało 84,7% pacjentów, 86,7% – **wolnych od ciężkich rzutów wymagających leczenia steroidami** i 93,9% – **wolnych od ciężkich rzutów wymagających hospitalizacji**. Podobnie wysokie pozostawały odsetki chorych

wolnych od rzutu SM w przypadku uwzględnienia w ocenie wszystkich rzutów zgłaszanych w badaniu (także „niekwalifikowanych”) – *CLARITY EXTENSION*.

## Bezpieczeństwo

Ocena bezpieczeństwa została przeprowadzona w populacji pacjentów, którzy przyjęli  $\geq 1$  dawkę ocenianego leku oraz dla których dostępna była ocena bezpieczeństwa w okresie obserwacji.

**Zdarzenia niepożądane ogółem (AEs)** raportowano istotnie częściej w grupie kładrybiny w tabletkach niż w placebo: 80,7% vs 73,3%, RR = 1,10 (95% CI: 1,02; 1,18),  $p = 0,0103$ , NNH = 14 (95% CI: 8; 57).

W grupie CLA 3,5 mg/kg mc. w porównaniu do placebo wykazano istotnie statystycznie większe ryzyko wystąpienia następujących AEs:

- ból głowy: RR = 1,40 (95% CI: 1,08; 1,83), NNH = 15 (95% CI: 9; 65),  $p = 0,0124$ ;
- limfopenia: RR = 11,76 (95% CI: 5,78; 23,91), NNH = 6 (95% CI: 5; 7),  $p < 0,0001$ ;
- leukopenia: RR = 8,09 (95% CI: 2,46; 26,68), NNH = 21 (95% CI: 14; 39),  $p = 0,0006$ ;
- zmniejszenie liczby limfocytów: 27,31 (95% CI: 1,63; 458,01), NNH = 34 (95% CI: 22; 75),  $p = 0,0215$ ;
- łysienie: RR = 3,03 (95% CI: 1,11; 8,28), NNH = 43 (95% CI: 24; 298),  $p = 0,0301$ ;
- alergiczne zapalenie skóry: RR = 4,05 (95% CI: 1,15; 14,24), NNH = 48 (95% CI: 27; 278),  $p = 0,0294$ ;

- zakażenie pochwy: RR = 8,09 (95% CI: 1,02; 64,43), NNH = 62 (95% CI: 34; 362), p = 0,0482.

**Zmiany wyników parametrów laboratoryjnych** były charakterystyczne dla mechanizmu działania leku, natomiast biorąc pod uwagę selektywny mechanizm działania kładrybiny w tabletkach i brak wywoływania ciągłej immunosupresji (charakterystycznej dla innych leków immunosupresyjnych), nie przekładało się to na znamienne zwiększenie częstości zakażeń i wzrost ryzyka nowotworów. Ryzyko wystąpienia **redukcji liczby neutrofilii 1 i 2 stopnia** było znamienne wyższe w grupie CLA 3,5 mg/kg w porównaniu do placebo, RR = 1,55 (95% CI: 1,03; 2,33), NNH = 24 (95% CI: 13; 340), p = 0,0375 i RR = 2,14 (95% CI: 1,24; 3,68), NNH = 22 (95% CI: 13; 71), p = 0,0063. Redukcja o nasileniu stopnia 3 lub 4 odnotowana u porównywalnego odsetka chorych w obu grupach (mniej niż 3% pacjentów).

W grupie kładrybiny w tabletkach **obniżenie liczby limfocytów** raportowano istotnie częściej niż w grupie placebo. Różnice istotne statystycznie stwierdzono dla:

- redukcji stopnia 1: 26,3% vs 11,7%, RR = 2,24 (95% CI: 1,66; 3,03), NNH = 7 (95% CI: 6; 11), p < 0,0001,
- redukcji stopnia 2: 37,7% vs 4,6%, RR = 8,19 (95% CI: 5,25; 12,79), NNH = 4 (95% CI: 3; 4), p < 0,0001,
- redukcji stopnia 3: 24,9% vs 0,5%, 54,12 (95% CI: 13,45; 217,82), NNH = 5 (95% CI: 4; 5), p < 0,0001.

Limfopenię o nasileniu stopnia 4 odnotowano tylko w grupie kładrybiny w tabletkach u 3 chorych (0,7%); różnica wobec placebo nieistotna statystycznie (limfopenia jest

charakterystycznym AEs dla kładrybiny wynikającym z mechanizmu jej działania, jednak większość przypadków ma charakter łagodny lub umiarkowany, o czym pośrednio świadczy ten wynik).

W przypadku **płytek krwi, zmniejszenie ich liczby o nasileniu stopnia 1** raportowano u 10,2% vs 3,7% chorych (CLA vs PBO), różnica była istotna statystycznie: RR = 2,78 (95% CI: 1,59; 4,85), NNH = 16 (95% CI: 11; 32), p = 0,0003. Redukcja stopnia 2 lub 3 wystąpiła u pojedynczych pacjentów, a redukcji o nasileniu stopnia 4 nie stwierdzono w ogóle. Redukcja liczby leukocytów o nasileniu stopnia 3 lub 4 odnotowana u pojedynczych pacjentów; brak istotnych różnic między grupami.

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w odsetku chorych z **obniżonym stężeniem hemoglobiny** u pacjentów leczonych kładrybiną w tabletkach względem otrzymujących placebo.

W przypadku zmiany wyników pozostałych parametrów laboratoryjnych (fosfataza alkaliczna, ALT, AST, bilirubina, kreatynina) o nasileniu stopnia 3 lub 4 nie wykazano istotnych statystycznie różnic między grupami.

**Zakażenia** odnotowano u porównywalnego odsetka chorych w obydwu grupach (powyżej 40%). Ryzyko ich wystąpienia nie różniło się znamienne w grupie CLA 3,5 mg/kg mc. wobec placebo. Najczęstszym w grupie kładrybiny w tabletkach było zakażenie **półpaścem**, 8 chorych (1,9%) w porównaniu do 0,0% w placebo. Pierwotne zarażenie ospą wietrzną wystąpiło u 0,2% chorych, po 1 przypadku w obu grupach. Łagodne zakażenia raportowano u ponad 30%, umiarkowane u ponad 20%, a ciężkie u mniej niż 1% chorych.

**Ciężkie (serious) AEs (SAEs)** stwierdzono u 36 (8,4%) chorych w grupie CLA 3,5 mg/kg mc. i 28 (6,4%) chorych z placebo; nie wykazano znamiennej różnicy w ryzyku wystąpienia SAEs pomiędzy grupami.

Leczenie kladrybiną nie było związane z istotnymi zmianami parametrów kardiologicznych – nie stwierdzono istotnej zmiany tętna podczas leczenia kladrybiną w porównaniu do placebo (różnica wynosiła -1,6 uderzeń/minutę). Podobnie, nie zaobserwowano znaczących odchyień wartości tętna w zakresie bradykardii i tachykardii, oraz nie stwierdzono znaczących odchyień od normy w czasie trwania odstępów PR oraz QRS, a także istotnych zmian tych parametrów w porównaniu z wartościami początkowymi i względem placebo. Również ocena średniej wartości zmian odstępu QTcF wskazywała na podobne różnice względem grupy otrzymującej placebo.

Nie wykazano znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami w częstości występowania **nowotworów łagodnych i nowotworów złośliwych**. W grupie CLA 3,5 mg/kg mc. stwierdzono 5 przypadków łagodnego mięśniaka gładkokomórkowego macicy (1,2% chorych) i 1 w grupie placebo (0,2% chorych). Nowotwory złośliwe odnotowano u 3 chorych tylko w grupie kladrybiny w tabletkach (pojedyncze przypadki odpowiednio czerniaka, rak trzustki, oraz raka jajnika).

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w **ryzyku zakończenia leczenia z powodu AEs (treatment discontinuation)** pomiędzy CLA 3,5 mg/kg mc. i placebo, 3,5% vs 2,1%, ani w **ryzyku wycofania z badania z powodu AEs (study withdrawal)**, 1,2% vs 1,1%. W badaniu CLARITY wystąpiły łącznie 4 **zgony**, po 2 w obu grupach.

**Ocena bezpieczeństwa w fazie wydłużonej, CLARITY EXTENSION** była porównywalna z wynikami uzyskanymi w badaniu CLARITY. Zdarzenia niepożądane raportowano u około 80% chorych w każdej z grup, a większość z nich była łagodna lub umiarkowana.

#### Zintegrowana analiza bezpieczeństwa kladrybiny

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano 3 badania prezentujące analizy zintegrowane – w jednym z nich, *Comi 2019*, połączono dane z badania CLARITY, jego fazy wydłużonej (CLARITY EXTENSION) oraz rejestru *PREMIERE – long-term CLARITY cohort*, natomiast w pozostałych dwóch *Cook 2019* i *Leist 2020* do wymienionych badań dołączono jeszcze próbę *ORACLE-MS – Monotherapy Oral cohort*. Badania te potwierdziły akceptowalny profil bezpieczeństwa.

#### Analiza porównawcza kladrybiny oraz innych DMD na podstawie badań z dopasowaniem grup pacjentów (propensity score matching)

Odnaleziono jedno wieloośrodkowe, obserwacyjne badanie kohortowe bez randomizacji – próbę *Kalincik 2018*, w którym porównano kladrybinę z interferonem beta -1a w obrębie dopasowanych par rekordów (ang. *propensity-score-matched analysis*), uwzględniając 37 rekordów dotyczących chorych leczonych kladrybiną w tabletkach, oraz 1940 dla interferonu beta-1a. Natomiast badanie *Signori 2020* było retrospektywnym badaniem z grupą kontrolną, w którym połączono dane pochodzące z badania klinicznego z randomizacją CLARITY (pacjenci leczeni kladrybiną lub otrzymujący placebo) z danymi obserwacyjnymi – pochodzącymi z rzeczywistej praktyki klinicznej, w celu oceny skuteczności kladrybiny względem

innych leków modyfikujących przebieg choroby. Badania te potwierdziły znamienne wyższą skuteczność kladrybiny w porównaniu z innymi DMT.

### Porównanie pośrednie

Ocena w ramach porównania pośredniego efektywności klinicznej kladrybiny w tabletkach była możliwa w populacji chorych z dużą aktywnością choroby (HDA) [REDACTED] oraz w szczegółowo zdefiniowanych podgrupach RES i SOT, wskazanych w ocenie NICE. Przedstawiono również wyniki w populacji ogólnej RRMS (ITT), w której możliwa była także ocena bezpieczeństwa w ramach porównania pośredniego (z uwagi na brak odpowiednich danych, porównania pośredniego dla bezpieczeństwa nie wykonano dla populacji z dużą aktywnością choroby i podgrup RES i SOT).

### Duża aktywność choroby – HDA

**Kladrybina w porównaniu do teryflunomidu charakteryzuje się:**

- podobnym ryzykiem wystąpienia rzutu choroby w ciągu roku: [REDACTED]

**Kladrybina w porównaniu do fumaranu dimeptylu (DMF) charakteryzuje się:**

- znamienne niższym (wynik zbliżał się do granicy istotności) ryzykiem wystąpienia rzutu choroby w ciągu roku: HR = 0,621 (95% CrI: 0,385; 0,999)
- znamienne niższym ryzykiem wystąpienia 3-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności po 24 miesiącach obserwacji: HR = 0,43 (95% CrI: 0,20; 0,94)

- podobną szansą uzyskania braku rzutów choroby w ciągu 24 miesięcy obserwacji (brak istotnych statystycznie różnic): HR = 1,51 (95% CrI: 0,82; 2,81)

**Kladrybina w porównaniu do octanu glatirameru (GA) charakteryzuje się:**

- znamienne niższym ryzykiem wystąpienia rzutu choroby w ciągu roku: HR = 0,46 (95% CrI: 0,27; 0,78)
- podobnym ryzykiem wystąpienia 3-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności oraz podobną szansą uzyskania braku rzutów choroby w ciągu 24 miesięcy obserwacji: HR = 0,62 (95% CrI: 0,24; 1,61) oraz OR = 1,90 (95% CrI: 0,95; 3,82)

**Kladrybina w porównaniu do interferonu beta-1a charakteryzuje się:**

- znamienne niższym ryzykiem wystąpienia rzutu choroby w ciągu roku: HR = 0,46 (95% CrI: 0,26; 0,84) oraz HR = 0,46 (95% CrI: 0,29; 0,73), odpowiednio dla leku w dawce 30 i 44 µg;
- znamienne niższym ryzykiem wystąpienia 6-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności po 24 miesiącach leczenia (ocena dla dawki 44 µg): HR = 0,32 (95% CrI: 0,12; 0,87);

### Szybko rozwijającą się, ciężką postać choroby – RES

**Kladrybina w porównaniu do teryflunomidu charakteryzuje się:**

- znamienne niższym ryzykiem wystąpienia rzutu choroby w ciągu roku: HR = 0,38 (95% CrI: 0,19; 0,78)

- porównywalną skutecznością w ocenie ryzyka 3-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności, HR = 1,18 (95% CrI: 0,35; 4,00, oraz szansy pozostania wolnym od rzutu choroby po 12 miesiącach terapii: OR = 1,29 (95% CrI: 0,89; 1,88)

#### Kladrybina w porównaniu do fumaranu dime-tylu (DMF) charakteryzuje się:

- podobną szansą uzyskania braku rzutów choroby po 12 miesiącach terapii (brak istotnych statystycznie różnic): OR = 0,98 (95% CrI: 0,67; 1,46)

#### Kladrybina w porównaniu do octanu glatirameru (GA) charakteryzuje się:

- podobną szansą uzyskania braku rzutów choroby po 12 miesiącach terapii (brak istotnych statystycznie różnic): OR = 1,21 (95% CrI: 0,84; 1,75)

#### Kladrybina w porównaniu do interferonu beta-1a, beta-1b oraz pegylowanego interferonu beta-1a charakteryzuje się:

- podobnym ryzykiem wystąpienia rzutu choroby w ciągu roku (porównanie z interferonami beta-1a): HR = 0,40 (95% CrI: 0,15; 1,06) vs IFN B1a 30 oraz HR = 0,70 (95% CrI: 0,28; 1,75) vs IFN B1a 44
- podobnym ryzykiem wystąpienia 6-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności po 24 miesiącach oraz w całym okresie obserwacji (ocena dla interferonu beta-1a w dawce 44 µg): HR = 0,84 (95% CrI: 0,20; 3,51)
- podobną szansą uzyskania braku rzutów choroby po 12 miesiącach terapii: HR = 1,48 (95% CrI: 0,96; 2,30) vs IFN

B1a 30, HR = 0,88 (95% CrI: 0,57; 1,36) vs IFN B1a 44, HR = 1,18 (95% CrI: 0,39; 3,49) vs IFN B1b 250, oraz HR = 1,09 (95% CrI: 0,70; 1,67) vs pegIFN B1a 125

#### Brak odpowiedzi na leczenie – SOT

W podgrupie SOT wykazano liczbowo większą redukcję rocznej częstości rzutów (ARR) w grupie kladrybiny w tabletkach w porównaniu do placebo oraz do IFN B1a 30, odpowiednio HR = 0,48 (95% CrI: 0,20; 1,13) oraz 0,51 (95% CrI: 0,18; 1,43). Żaden z wyników nie był istotny statystycznie (prawdopodobnie ze względu na małą liczebność podgrupy SOT w badaniu *CLARITY*).

#### Populacja ITT

#### Kladrybina w porównaniu do teryflunomidu charakteryzuje się:

- porównywalną skutecznością – nie wykazano istotnych statystycznie różnic w ryzyku wystąpienia 3-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności (3mCDP) po 24 miesiącach oraz ryzyku wystąpienia 6-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności (6mCDP) po 24 miesiącach
- znamienne niższym ryzykiem wystąpienia rzutu choroby w ciągu roku: HR = 0,62 (95% CrI: 0,48; 0,80)
- znamienne wyższą szansą pozostania wolnym od rzutu choroby po 24 miesiącach terapii: OR = 1,71 (95% CrI: 1,20; 2,44);
- znamienne wyższą szansą uzyskania statusu NEDA: OR = 2,00 (95% CrI: 1,21; 3,31);

- porównywalnym bezpieczeństwem stosowania – nie wykazano istotnych statystycznie różnic w częstości występowania AEs ogółem, SAEs, ciężkich zakażeń, zwiększonej aktywności ALT
- znamienne większą szansą wystąpienia zakażeń, OR = 1,51 (95% CrI: 1,05; 2,18)
- brakiem istotnych różnic w wycofaniu z badania ogółem i z powodu AEs oraz zakończeniu leczenia ogółem i z powodu AEs.

#### **Kladrybina w porównaniu do fumaranu dimetylu (DMF) charakteryzuje się:**

- porównywalną skutecznością – nie wykazano istotnych statystycznie różnic w ryzyku wystąpienia 3-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności (3mCDP) po 24 miesiącach oraz ryzyku wystąpienia 6-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności (6mCDP) po 24 miesiącach, odsetku chorych wolnych od rzutów choroby (RF) w okresie 24 miesięcy oraz wyniku oceny jakości życia według skali EQ-5D;
- znamienne niższą roczną częstością rzutu choroby (wynik na granicy istotności): HR = 0,762 (95% CrI: 0,583; 0,995)
- znamienne wyższą szansą uzyskania statusu NEDA: OR = 2,73 (95% CrI: 1,77; 4,21);
- porównywalnym bezpieczeństwem stosowania – nie wykazano istotnych statystycznie różnic w częstości występowania AEs ogółem, SAEs, zakażeń, depresji, zwiększonej aktywności ALT
- brakiem istotnych różnic w wycofaniu z badania ogółem i z powodu AEs oraz

zakończeniu leczenia ogółem i z powodu AEs.

#### **Kladrybina w porównaniu do octanu glatimeru (GA) charakteryzuje się:**

- porównywalną skutecznością – nie wykazano istotnych statystycznie różnic w ryzyku wystąpienia 3-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności (3mCDP) po 24 miesiącach oraz ryzyku wystąpienia 6-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności (6mCDP) po 24 miesiącach, odsetku chorych wolnych od rzutów choroby (RF) w okresie 24 miesięcy oraz wyniku oceny jakości życia według skali EQ-5D;
- znamienne niższym ryzykiem wystąpienia rzutu choroby w ciągu roku: HR = 0,63 (95% CrI: 0,49; 0,79)
- znamienne wyższą szansą uzyskania statusu NEDA: OR = 3,40 (95% CrI: 2,17; 5,34);
- porównywalnym bezpieczeństwem stosowania – nie wykazano istotnych statystycznie różnic w częstości występowania AEs ogółem, SAEs, depresji, zwiększonej aktywności ALT, w częstości występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, oraz zdarzeń sercowo-naczyniowych;
- istotnie większą szansą wystąpienia zakażeń, OR = 1,45 (95% CrI: 1,02; 2,04)
- brakiem istotnych różnic w wycofaniu z badania ogółem i z powodu AEs oraz zakończeniu leczenia ogółem i z powodu AEs.



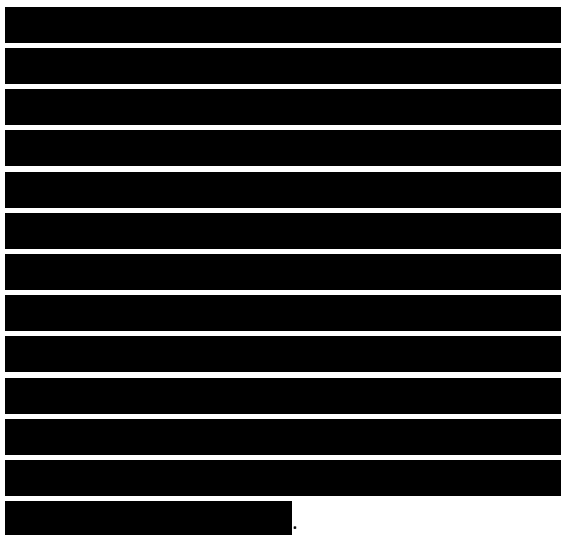
### Kladrybina w porównaniu do interferonu beta-1a, beta-1b oraz pegylowanego interferonu beta-1a charakteryzuje się:

- porównywalną skutecznością – nie wykazano istotnych statystycznie różnic w ryzyku wystąpienia 3-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności (3mCDP) po 24 miesiącach oraz ryzyku wystąpienia 6-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności (6mCDP) po 24 miesiącach, odsetku chorych wolnych od rzutów choroby (RF) w okresie 24 miesięcy (dla interferonu beta-1a w dawce 44 µg oraz interferonu beta-1b);
- znamienne niższym ryzykiem wystąpienia rzutu choroby w ciągu roku: HR od 0,52 do 0,64 w zależności od rodzaju interferonu;
- znamienne większą szansą pozostania wolnym od rzutu choroby w ciągu 24 miesięcy leczenia w porównaniu do interferonu beta-1a w dawce 30 µg: OR = 2,02 (95% CrI: 1,40; 2,91);
- znamienne wyższą szansą uzyskania statusu NEDA w porównaniu do pegylowanego interferonu beta-1a: OR = 1,62 (95% CrI: 1,02; 2,60);
- porównywalnym bezpieczeństwem stosowania – nie wykazano istotnych statystycznie różnic w częstości występowania AEs ogółem, SAEs, zakażeń (w porównaniu z interferonem beta-1b), ciężkich zakażeń (w porównaniu z interferonami beta-1a) depresji, zwiększonej aktywności ALT, w częstości występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (interferon beta-1a 30 µg oraz pegylowany interferon beta-1a), zdarzeń sercowo-naczyniowych (interferon beta-1a 30 µg), zdarzeń niepożądanych w 3. lub 4. stopniu nasilenia (porównanie z pegylowanym interferonem beta-1a)
- istotnie większą szansą wystąpienia zakażeń: OR = 1,76 (95% CrI: 1,09; 2,84) w porównaniu z interferonem beta-1a w dawce 30 µg oraz OR = 2,06 (95% CrI: 1,08; 3,78) w porównaniu z interferonem beta-1a w dawce 44 µg;
- znamienne niższą szansą wystąpienia zwiększonej aktywności ALT: OR od 0,08 do 0,16 w zależności od rodzaju interferonu;
- znamienne niższą szansą wycofania z badania ogółem w porównaniu do interferonów beta-1a oraz pegylowanego interferonu beta-1a, OR w zakresie od 0,33 do 0,48;
- podobną szansą wycofania z badania z powodu AEs;
- istotnie mniejszą szansą zakończenia leczenia ogółem w porównaniu z interferonem beta-1a 44 µg, OR = 0,31 (95% CrI: 0,10; 0,84);
- podobną szansą zakończenia leczenia z powodu AEs.

### Wnioski

Kladrybina w tabletkach wywiera długotrwały efekt immunomodulujący poprzez selektywny wpływ na odporność nabytą, poprzez redukcję limfocytów B (CD19+) i T (CD4+ i CD8+), które następnie ulegają selektywnej rekonstytucji. Taki mechanizm działania umożliwia równocześnie uniknięcie ciągłej immunosupresji, co odróżnia powyższą terapię od obecnie stosowanych metod leczniczych. Dodatkowo, ma działanie oszczędzające dla podtypów komórek odpowiedzialnych za utrzymanie odporności immunologicznej zapewniającej ochronę przed

zakażeniami. Dla innowacyjnego mechanizmu działania MAVENCLAD® wprowadzono nowy termin tzw. SIRT, z ang. *Selective Immune Reconstitution Therapy*, tj. terapia selektywnej rekonstrukcji immunologicznej. Cząsteczki kladrybiny w tabletkach mają również zdolność do penetracji przez barierę krew-mózg docierając dzięki temu do płynu mózgowo-rdzeniowego. Jej dodatkową korzyścią w stosunku do większości innych leków modyfikujących przebieg choroby jest stosowanie doustne, w postaci dwóch krótkich cykli w okresie 2 pierwszych lat – maksymalnie 20 dni terapii oraz brak konieczności leczenia w okresie dwóch kolejnych lat obserwacji.



W dużej, wiarygodnej próbie klinicznej z randomizacją i podwójnym zaślepieniem wśród pacjentów z rzutowo-remisywną postacią stwardnienia rozsianego wykazano istotnie wyższą skuteczność kladrybiny w tabletkach w porównaniu do placebo w zmniejszeniu rocznego wskaźnika rzutów, wystąpienia utrzymującej się progresji niepełnosprawności w EDSS, liczby zmian aktywnych w obrazowaniu rezonansem magnetycznym, konieczności zastosowania leczenia ratunkowego. Łącznie przekładało się to na [REDACTED] znamienne [REDACTED] zwiększenie

prawdopodobieństwa braku aktywności choroby w ocenie klinicznej i rezonansowej (NEDA – *No Evidence Of Disease Activity*), złożonego punktu końcowego obejmującego wszystkie cele terapeutyczne leczenia RRMS, a wystąpienie NEDA stwierdzano u niemal 1 na 2 pacjentów leczonych kladrybiną w tabletkach.

Potwierdzono ponadto wśród chorych leczonych kladrybiną w tabletkach korzystny wpływ na jakość życia, a także zmniejszenie zużycia zasobów medycznych i zwiększoną produktywność. Profil bezpieczeństwa był akceptowalny, limfopenia będąca jednym z najczęściej obserwowanych zdarzeń niepożądanych wiąże się z mechanizmem działania leku, przy czym biorąc pod uwagę selektywny mechanizm działania kladrybiny w tabletkach i brak wywoływania ciągłej immunosupresji (charakterystycznej dla innych leków immunosupresyjnych), nie przekładało się to na znamienne zwiększenie częstości zakażeń i wzrost ryzyka nowotworów.

W podgrupie chorych o dużej aktywności choroby [REDACTED] potwierdzono co najmniej podobną efektywność kladrybiny w tabletkach jak w populacji ogólnej, a generalnie wyniki wskazują na wyższą skuteczność w tej grupie pacjentów. Ocena z innymi lekami modyfikującymi przebieg choroby jest utrudniona ze względu na brak bezpośrednich badań z randomizacją. Szeroka sieć porównania pośredniego wskazuje na wyższość kladrybiny w porównaniu z interferonem beta, peginterferonem beta-1a, octanem glatirameru, fumaranem dimetylu i teryflunomidem przynajmniej w zakresie części punktów końcowych.



**ANALIZA  
KLINICZNA**

**AE**

## 1 Cel opracowania

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa produktu leczniczego MAVENCLAD® (kladrybina w tabletkach) w terapii modyfikującej przebieg choroby u dorosłych pacjentów z rozpoznaniem rzutowej postaci stwardnienia rozsianego (RMS, z ang. *Relapsing Multiple Sclerosis*),

## 2 Metodyka

Porównawczą analizę efektywności klinicznej wykonano zgodnie z zasadami *Evidence Based Medicine* (EBM). Składa się ona z przeglądu systematycznego oraz jakościowej i ilościowej syntezy wyników. Metodykę oparto o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 3.0, stanowiące załącznik do zarządzenia nr 40/2016 Prezesa AOTMiT (*AOTMiT 2016*), Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. 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 spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (*MZ 08/01/2021*) oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 6.1 (*Higgins 2020*).

Charakterystyki każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej, przedstawiono zarówno w poszczególnych rozdziałach, jak i w załączniku do niniejszego dokumentu, w postaci sumarycznej.

### 2.1 Wyszukiwanie danych źródłowych

Wyszukiwanie oraz analiza streszczeń, tytułów, a następnie pełnych tekstów publikacji pod kątem spełniania kryteriów włączenia do analizy przeprowadzone zostały przez dwie niezależnie pracujące osoby

(M.R., P.K.) w oparciu o szczegółowy protokół. W razie wystąpienia niezgodności, rozwiązywano je z udziałem trzeciego badacza (M.K.) do uzyskania konsensusu.

### 2.1.1 Źródła danych pierwotnych

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT, stosując poniżej opisane strategie, przeszukano następujące bazy informacji medycznych:

- MEDLINE przez PubMed,
- EmBase przez Elsevier,
- The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL).

Korzystano także z bibliografii odnalezionych opracowań pierwotnych i wtórnych. Nawiązano kontakt z producentem ocenianego leku celem identyfikacji nieopublikowanych badań, dokonano przeglądu rejestrów badań klinicznych (*National Institutes of Health – clinicaltrials.gov; EU Clinical Trials Register – clinicaltrialsregister.eu*).

Przeszukiwano także doniesienia konferencyjne następujących towarzystw naukowych (wyszukiwanie do 2 czerwca 2021 r.):

- American Academy of Neurology (AAN) annual meeting – z lat 2013-2021;
- Congress of EFNS (Joint Congress of European Neurology w 2014): z lat 2010-2014;
- Congress of the European Academy of Neurology (EAN): z lat 2015-2020;
- ACTRIMS/ECTRIMS Joint Congress: z lat 2011, 2014, 2017 oraz 2020;
- European Committee For Treatment And Research In Multiple Sclerosis (ECTRIMS) – do 2020 roku.

### 2.1.2 Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych

Strategię wyszukiwania opracowano w procesie iteracyjnym, uwzględniając liczbę trafień oraz czułość i swoistość wyszukiwania, analizując w tym celu m.in. wyniki i piśmiennictwo odnalezionych opracowań pierwotnych i wtórnych. Deskryptory i słowa kluczowe służyły do zawężenia obszaru wyszukiwania, czyli otrzymania jak najbardziej odpowiedniego zakresu odpowiedzi. Nie definiowano w strategii wyszukiwania poszukiwanych punktów końcowych, a zatem objęła ona wszystkie potencjalne efekty leczenia i zdarzenia niepożądane.

Strategia objęła wyszukiwaniem wszystkie rodzaje badań dotyczących kładrybiny w tabletkach, tj. wtórne i pierwotne, w tym zarówno badania z randomizacją, jak i próby kliniczne bez randomizacji, w tym bez grupy kontrolnej, pragmatyczne i opisy rejestrów (celem poszerzenia oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa). Dodatkowo strategia objęła także inne leki modyfikujące przebieg choroby stosowane w leczeniu RRMS zdefiniowane jako właściwe komparatory refundowane w polskich warunkach, celem stworzenia sieci porównania pośredniego (w tym przypadku jednak zastosowano ograniczenie na typ badania). W strategii wyszukiwania nie zastosowano ograniczeń czasowych i językowych.

W tabelach poniżej przedstawiono strategię wyszukiwania implementowane w poszczególnych bazach informacji medycznych obejmujących pierwotne badania kliniczne oraz wtórne opracowania. Liczbę trafień w przypadku poszczególnych kwerendy przedstawiono w załączniku do niniejszego raportu.

Tabela 1. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.

Nr	Kwerendy
1	"multiple sclerosis"[all]
2	cladribine[all]
3	#1 AND #2
4	"interferon beta"[mh]
5	peginterferon beta-1a[all]
6	teriflunomide[all]
7	glatiramer acetate[all]
8	dimethyl fumarate[all]
9	#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8
10	#1 AND #9
11	randomized controlled trial[pt]
12	random allocation[mh]
13	random*[tiab]
14	controlled[tiab]
15	#11 OR #12 OR #13 OR #14
16	#10 AND #15
17	#3 OR #16

Tabela 2. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier.

Nr	Kwerendy
1	'multiple sclerosis'/exp AND [embase]/lim

Nr	Kwerendy
2	'cladribine'/exp AND [embase]/lim
3	#1 AND #2
4	'beta interferon'/de AND [embase]/lim
5	'peginterferon beta1a'/exp AND [embase]/lim
6	'teriflunomide'/exp AND [embase]/lim
7	'glatiramer acetate'/exp AND [embase]/lim
8	'dimethyl fumarate'/exp AND [embase]/lim
9	#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8
10	#1 AND #9
11	[randomized controlled trial]/lim AND [embase]/lim
12	randomization:de AND [embase]/lim
13	random*:ab,ti AND [embase]/lim
14	controlled:ab,ti AND [embase]/lim
15	#11 OR #12 OR #13 OR #14
16	#10 AND #15
17	#3 OR #16

Tabela 3. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane.

Nr	Kwerendy
1	[mh "multiple sclerosis"]
2	cladribine
3	#1 and #2
4	[mh interferon-beta] in Trials
5	peginterferon beta-1a in Trials
6	teriflunomide in Trials
7	glatiramer acetate in Trials
8	dimethyl fumarate in Trials
9	#4 or #5 or #6 or #7 or #8 in Trials
10	#1 AND #9 in Trials
11	#3 OR #10

Wyszukiwanie przeprowadzono do 25 maja 2021 roku.

### 2.1.3 Kryteria włączenia i wykluczenia pierwotnych badań klinicznych

Szczegółową dyskusję dotyczącą definicji populacji docelowej i zakres komparatorów przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (*APD Mavenclad 2021*). Stosownie do analizowanego pytania klinicznego zastosowano następujące kryteria selekcji publikacji w oparciu o schemat PICOS:

Tabela 4. Kryteria PICOS.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja (P. z ang. <i>Population</i> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Rozpoznanie postaci rzutowej stwardnienia rozsianego oparte na aktualnych kryteriach diagnostycznych McDonald'a łącznie z badaniami rezonansem magnetycznym, przed i po podaniu kontrastu;</li> <li>▪ Stan neurologiczny w skali EDSS od 0 do 4,5 łącznie;</li> <li>▪ wiek od 18 roku życia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Dzieci i młodzież (wiek &lt; 18 r.ż.)</li> <li>▪ Inne postaci stwardnienia rozsianego: pierwotnie postępująca (PPMS), wtórnie postępująca (SPSMS)</li> </ul>

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<p><b>Interwencja</b> (I. z ang. <i>Intervention</i>)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>kladrybina w tabletkach [CLA]</b>, dawkowanie zgodne z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego: dawka całkowita to 3,5 mg/kg masy ciała przez 2 lata. Po zakończeniu 2 cykli leczenia nie jest wymagane dalsze leczenie kladrybiną w tabletkach w roku 3 i 4.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Kladrybina podawana w innej postaci niż tabletki doustne</li> <li>▪ Kladrybina w tabletkach podawana w dawce całkowitej innej niż 3,5 mg/kg masy ciała</li> <li>▪ Kladrybina podawana w skojarzeniu z innymi lekami</li> </ul>
<p><b>Komparatory</b> (C. z ang. <i>Comparison</i>)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>placebo [PBO]</b></li> <li>▪ <b>octan glatirameru</b> 20 lub 40 mg sc 1 × dziennie [GA]</li> <li>▪ <b>interferon beta-1a</b> 30 µg raz/tydzień i.m. [IFN B1a 30] lub 44 µg 3 razy/tydzień s.c. [IFN B1a 44]</li> <li>▪ <b>interferon beta-1b</b> 250 µg co drugi dzień s.c. [IFN B1b 250]</li> <li>▪ <b>pegylowany interferon beta-1a</b> 125 µg co 2 tygodnie s.c. [pegIFN B1a 125]</li> <li>▪ <b>teryflunomid</b> 14 mg 1 × dziennie p.o. [TER]</li> <li>▪ <b>fumaran dimetylu</b> 240 mg 2 × dziennie [DMF]</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ inne komparatory (np. alemtuzumab, natalizumab, fingolimod)</li> <li>▪ umożliwiono włączenie innych interwencji celem domknięcia sieci porównania pośredniego (w przypadku tych dodatkowych węzłów sieci włączano badania umożliwiające co najmniej ocenę skuteczności klinicznej)</li> </ul>
<p><b>Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych</b> (O. z ang. <i>Outcomes</i>)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ przeżycie całkowite,</li> <li>▪ roczny wskaźnik rzutów (ARR),</li> <li>▪ brak cech klinicznych i rezonansowych aktywności choroby (NEDA),</li> <li>▪ pacjenci wolni od rzutów,</li> <li>▪ czas do pierwszego rzutu,</li> <li>▪ brak utrzymującej się progresji niepełnosprawności w EDSS (w okresie 3 i 6 miesięcy),</li> <li>▪ utrzymująca się poprawa niepełnosprawności w skali EDSS (SDI),</li> <li>▪ aktywność choroby w obrazowaniu rezonansem magnetycznym MRI,</li> <li>▪ utrata objętości tkanki mózgowej,</li> <li>▪ konieczność leczenia ratunkowego,</li> <li>▪ jakość życia (PROs),</li> <li>▪ zużycie zasobów medycznych i utrata produktywności,</li> <li>▪ bezpieczeństwo.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ocena farmokokinetyki/farmoakodynamiki</li> <li>▪ parametry oceniane wyłącznie w celach eksploracyjnych, o nieustalonym znaczeniu klinicznym, nie odnoszące się do żadnego z predefiniowanych obszarów oceny (skuteczności klinicznej lub bezpieczeństwa)</li> </ul>
<p><b>Rodzaj włączonych badań</b> (S. z ang. <i>Study design</i>)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Kladrybina w tabletkach:</b> badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z lub bez grupy kontrolnej, badania pragmatyczne, postmarketingowe lub</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ badania bez grupy kontrolnej, badania na zwierzętach, badania <i>in vitro</i>, serie przypadków, analizy ekonomiczne</li> </ul>

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	rejstry chorych opublikowane w formie pełnotekstowej lub z prezentacją wyników w ogólnodostępnych materiałach; abstrakty lub plakaty doniesień konferencyjnych, prezentujące dodatkowe dane do badań włączonych;	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Porównanie pośrednie:</b> badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną opublikowane w formie pełnotekstowej z komparatorem umożliwiającym stworzenie sieci porównania pośredniego (interferon beta, peginterferon beta 1a, octan glatirameru, fumaran dimetylu, teryflunomid, placebo), oceniające punkty końcowe uwzględniane w porównaniu pośrednim.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ badania bez randomizacji z lub bez grupy kontrolnej, badania pragmatyczne, postmarketingowe lub rejstry chorych</li> <li>▪ badania nieopublikowane w formie pełnotekstowej</li> </ul>

Nie zastosowano ograniczeń czasowych. Włączano publikacje w języku polskim lub angielskim. Wyniki wyszukiwania przedstawiono za pomocą diagramu PRISMA (*Liberati 2009, Moher 2009*).

### 2.1.4 Źródła danych wtórnych

W pierwszej kolejności przeprowadzono wyszukiwanie wiarygodnych opracowań wtórnych, tj. raportów HTA i przeglądów systematycznych. W tym celu przeszukano następujące bazy informacji medycznych zgodnie z wytycznymi AOTMiT:

- Cochrane Library,
  - The Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Reviews),
  - Database of Abstracts of Reviews of Effects (Other Reviews),
  - Health Technology Assessment Database (Technology Assessments);
- Embase;
- MEDLINE przez Pubmed.

### 2.1.5 Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych

Ponieważ w strategii wyszukiwania badań nie zastosowano słów kluczowych ograniczających wyszukiwanie pod względem rodzaju badania, objęła ona również opracowania wtórne, w związku z czym nie przygotowano osobnej strategii dla takich opracowań.



### 2.1.6 Kryteria włączenia i wykluczenia opracowań wtórnych

Do analizy włączano raporty HTA i przeglądy systematyczne (PS) dotyczące oceny skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa kladrybiny, pod warunkiem, że ich autorzy określili metodykę wyszukiwania (określenie pytania klinicznego, źródeł danych, strategii wyszukiwania, kryteriów włączenia i wykluczenia publikacji) oraz krytycznej oceny wyników oraz ich syntezy (Cook 1997). Ze względu na dużą liczbę publikacji przyjęto następujące kryteria, którymi kierowano się przy uwzględnianiu przeglądów systematycznych – uwzględniono opracowania, które spełniały przynajmniej jedno z poniższych:

- prezentujące wyniki porównań CLA z DMD wybranym jako komparator (interferon beta, peginterferon beta 1a, octan glatirameru, fumaran dimetylu, teryflunomid);
- przedstawiały poszerzoną ocenę bezpieczeństwa kladrybiny (ocena nowotworzenia, ryzyko zakażeń, ocena innych zdarzeń niepożądanych poszerzających ocenę bezpieczeństwa przedstawioną w badaniu CLARITY).

Jakość przeglądów systematycznych oceniano za pomocą aktualnej skali AMSTAR (skala AMSTAR 2, opisana w publikacji Shea 2017), której szczegółowy opis przedstawiono w załączniku do niniejszej analizy. Opracowania spełniające te kryteria analizowano następnie, stosując wytyczne oceny przeglądów systematycznych QUOROM (Liberati 2009, Moher 2009).

## 2.2 Ocena bezpieczeństwa

Ocenę bezpieczeństwa rozpoczęto od identyfikacji możliwych działań niepożądanych na podstawie danych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA) i amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA). Szczegółową porównawczą analizę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie danych pochodzących z włączonych badań klinicznych z randomizacją i równoległą grupą kontrolną. Celem poszerzenia tej oceny, analizowano także badania obserwacyjne oraz opisy rejestrów chorych i analiz postmarketingowych, które oceniały kladrybinę w populacji chorych z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego. Uwzględniono także dane z odnalezionych opracowań wtórnych.

## 2.3 Analiza jakościowa oraz ilościowa wyników

Ekstrakcję i analizę danych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa z badań klinicznych przeprowadzało niezależnie dwóch badaczy (██████████) za pomocą jednolitego formularza

obejmującego informacje na temat populacji, interwencji i punktów końcowych. W przypadku niezgodności analityków starano się dojść do konsensusu z pomocą trzeciej osoby (■).

## 2.4 Ocena wiarygodności źródeł danych

Analizy jakości metodologicznej poszczególnych badań dokonywało dwóch niezależnie pracujących badaczy (■), wątpliwości dyskutowano z udziałem trzeciej osoby (■) do uzyskania konsensusu. We wnioskowaniu uwzględniono to, czy zastosowano poprawnie randomizację, zaślepienie i maskowanie próby oraz czy opisano utratę pacjentów z badania. Oceny dokonywano za pomocą jednolitych formularzy opartych na klasycznej skali Jadad (*Jadad 1996*). Dodatkowo przeprowadzono ocenę ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (*bias*) za pomocą narzędzia *Risk of Bias* (ROB2), według wytycznych zamieszczonych w *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 6.1 (*Sterne 2019, Higgins 2020*). Obok oceny wiarygodności wewnętrznej analizowano także wiarygodność zewnętrzną. Wiarygodność danych następnie hierarchizowano zgodnie z wytycznymi AOTMiT (*AOTMiT 2016*).

## 2.5 Analiza statystyczna

W analizie cech dychotomicznych, metodą Mantela-Haenszela obliczano ryzyko względne (RR) lub korzyść względną (RB), a także parametr bezwzględny – różnicę ryzyka (RD). W przypadku uzyskania istotnego statystycznie wyniku, przedstawiano również parametry NNT/NNH. Ze względu na wielokrotne testowanie hipotezy testami dla parametrów względnych i bezwzględnych, w niektórych skrajnych przypadkach możliwe jest wystąpienie różnic w interpretacji statystycznej wyników – dlatego efekt uznawano za istotny jedynie w przypadku, gdy oba te parametry uzyskiwały istotność statystyczną. Dane ciągłe oceniano jako różnice średnich zmian względem wartości wyjściowych (MD). Dane typu czas do zdarzenia oceniano z kolei za pomocą hazardu względnego (HR).

Metaanalizę wyników wykonywano, gdy istniały podobieństwa dotyczące metodyki ocenianych badań, zdefiniowanych w nich populacji, interwencji i punktów końcowych. W miarę możliwości, metaanalizę wykonywano metodą efektów stałych. Heterogeniczność wyników badań włączonych do analizy oceniano za pomocą testu Q Cochrane'a i statystyką I. W przypadku stwierdzenia heterogeniczności ( $p < 0,1$ ) wykonywano obliczenia metodą efektów zmiennych. Wyniki, gdy było to możliwe, analizowano zgodnie z zasadą zgodności z zaplanowanym leczeniem (*intention-to-treat*) (*Higgins 2020*). Wyniki przedstawiano podając w każdym przypadku 95% przedział ufności (95% CI) oraz poziom istotności statystycznej. Wszystkie obliczenia metaanaliz wykonano za pomocą pakietu statystycznego StatsDirect Statistical Software v. 3.3.5 (StatsDirect Ltd, Altrincham, UK), z wyłączoną opcją dokładnych przedziałów

ufności – prezentując wartości zgodne z ogólnie przyjętymi metodami statystycznymi w wytycznych *Cochrane Collaboration (Higgins 2020)*.

Jeżeli oceniane zdarzenia w jednej z grup nie występowały, do wszystkich wartości analizowanej tablicy dodawano liczbę „0,5” – korekta Haldane’a. Metoda Peto w takiej sytuacji była stosowana, gdy ogólnie częstość zdarzeń była mała, co stanowiło o braku dużych różnic w wielkości efektu w grupach eksperymentalnych versus grupy kontrolne (*Bradburn 2007*).

W ramach analizy porównania pośredniego wykonano obliczenia przy użyciu metaanalizy sieciowej. Metaanaliza sieciowa (model *Mixed Treatment Comparison, MTC*) jest uogólnieniem standardowej metaanalizy porównującej dwa elementy (np. interwencję oraz kontrolę), która dodatkowo uwzględnia dane pochodzące z porównań pośrednich, często bardzo rozbudowanych (stąd nazwa, metaanaliza sieciowa). Model ten można wykorzystać do analizy pośredniej, zamiast standardowego porównania pośredniego przez wspólny komparator (metoda Buchera); tworząc rozbudowane zależności pomiędzy dwoma analizowanymi lekami (często zawierające więcej niż jedno wspólne ogniwo, jak w klasycznym porównaniu pośrednim) (*Lu 2004, Hawkins 2009*). W piśmiennictwie wskazywane są następujące zalety tej metody (*Wells 2009*):

- umożliwia porównanie pośrednie więcej niż dwóch różnych interwencji;
- analizy przeprowadzane są na bazie łącznego efektu oszacowanego dla wszystkich włączonych badań, nie dla poszczególnych grup leczenia;
- dzięki kombinacji zarówno pośrednich, jak i bezpośrednich porównań można otrzymać bardziej precyzyjne oszacowanie (węższe przedziały ufności), niż w przypadku porównań opartych wyłącznie na badaniach bezpośrednich;
- metodę MTC można stosować do badań z więcej niż dwoma grupami leczenia (badania o wielu ramionach).

Szczegółowy opis zastosowanych modeli porównania pośredniego przedstawiono w rozdziale poświęconym porównaniu pośredniemu w dalszej części raportu.

### 3 Wyniki wyszukiwania badań wtórnych

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania do raportu włączono 6 przeglądów systematycznych, w których prezentowano dane na temat porównania kładrybiny w tabletkach z DMDs wybranymi w niniejszej analizie jako komparatory (interferony, GA, DMF, TER) lub też przedstawiały one poszerzoną analizę bezpieczeństwa kładrybiny (np. ryzyko nowotworzenia, zakażeń czy wystąpienia innych zdarzeń niepożądanych poszerzających ocenę bezpieczeństwa przedstawioną w badaniu CLARITY): *Bartosik-Psujek 2021, Deeks 2018, Lebrun 2018, Lucchetta 2019, Pakpoor 2015 i Siddiqui 2018*.

Jakość odnalezionych przeglądów oceniono przy pomocy skali AMSTAR2 i pełny wynik tej oceny przedstawiono tabelarycznie w załączniku do niniejszej analizy. Wyniki oceny dla kluczowych pytań narzędzia AMSTAR2 (warunkujących końcową ocenę jakości) podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 5. Ocena jakości metodologicznej przeglądów systematycznych wg skali AMSTAR 2 (podsumowanie pytań uznanych za kluczowe).

Przeгляд	Pyt. 2	Pyt. 4	Pyt. 7	Pyt. 9	Pyt. 11	Pyt. 13	Pyt. 15	Ocena końcowa
<i>Bartosik-Psujek 2021</i>	-	+/-	-	+	+	+	-	Krytycznie niska wiarygodność
<i>Deeks 2018</i>	-	+/-	-	-	nd.	-	nd.	Krytycznie niska wiarygodność
<i>Lebrun 2018</i>	-	-	-	-	nd.	-	nd.	Krytycznie niska wiarygodność
<i>Lucchetta 2019</i>	+	+	+	+	+	+	+	Wysoka wiarygodność
<i>Pakpoor 2015</i>	-	-	-	-	nd.	-	nd.	Krytycznie niska wiarygodność
<i>Siddiqui 2018</i>	-	+	-	+	+	-	-	Krytycznie niska wiarygodność

Większość opisywanych opracowań otrzymało ocenę krytycznie niskiej wiarygodności z uwagi na niespełnienie więcej niż jednego z kluczowych aspektów oceny według AMSTAR2 (*Bartosik-Psujek 2021, Deeks 2018, Lebrun 2018, Pakpoor 2015 i Siddiqui 2018*). Tylko jeden analizowany przegląd systematyczny był lepszej jakości i uzyskał ocenę wysokiej wiarygodności według AMSTAR2: *Lucchetta 2019*.

Wśród uwzględnionych w ocenie przeglądów znalazły się 3 opracowania z metaanalizą sieciową (*Bartosik-Psujek 2021, Lucchetta 2019 i Siddiqui 2018*) i 3 opracowania bez metaanalizy (*Deeks 2018, Lebrun 2018 i Pakpoor 2015*).

W przeglądach z metaanalizą sieciową wykazano, że zastosowanie u chorych z RRMS CLA prowadzi do istotnie większej szansy uzyskania NEDA ogółem w odniesieniu do DMF i TER, odpowiednio OR = 1,76

(95% CrI: 1,02; 3,03) i OR = 2,78 (95% CrI: 1,60; 4,83). Podobnie było w przypadku oceny NEDA radiologicznej, odpowiednio OR = 1,87 (95% CrI: 1,18; 2,97) i OR = 6,59 (95% CrI: 4,32; 10,09). Natomiast dla oceny NEDA klinicznej nie stwierdzono znamienych różnic między CLA, a DMF i TER (*Bartosik-Psujek 2021*). Obserwacje te potwierdziło opracowanie *Siddiqui 2018*, w którym odnotowano, że szansa wystąpienia NEDA po 24 mies. jest istotnie większa dla CLA w porównaniu do TER, DMF i GA, odpowiednio OR = 2,00 (95% CrI: 1,2; 3,32), OR = 2,72 (95% CrI: 1,77; 4,21), OR = 3,39 (95% CrI: 2,17; 5,35). Ponadto w opracowaniu tym wykazano, że u chorych stosujących CLA widoczna jest istotna redukcja ARR po 24 mies. w odniesieniu do pegIFN B1a 125 (RR = 0,64 [95% CrI: 0,44; 0,92]), IFN B1a 44 (0,63 [95% CrI: 0,47; 0,84]), IFN B1b 250 (0,62 [95% CrI: 0,47; 0,83]), IFN B1a 30 (0,52 [95% CrI: 0,39; 0,68]), TER (0,62 [95% CrI: 0,46; 0,84]) i GA (0,64 [95% CrI: 0,48; 0,85]). Korzystny efekt kładrybiny w tabletkach odnotowano również w podgrupie z dużą aktywnością choroby. W ramach oceny bezpieczeństwa (*Lucchetta 2019*) na podstawie przeprowadzonych metaanaliz w większości analizowanych przypadków nie stwierdzono istotnych różnic między CLA a komparatorami wybranymi do niniejszej analizy – tylko w porównaniu z IFN B1a 30 stwierdzono istotnie niższe ryzyko wystąpienia ciężkich AEs i spadku liczby neutrofilów, odpowiednio RR = 0,529 (95% CrI: 0,299; 0,934) i RR = 0,000 (95% CrI: 0,000; 0,229). Zaznaczyć trzeba, że szczegółowy opis przeglądu *Siddiqui 2018* przedstawiono w niniejszym raporcie w ramach opisu porównania pośredniego, gdyż wykonano go na podstawie danych dostarczonych przez Podmiot Odpowiedzialnych, na podstawie których opracowano również wspomniany przegląd. W niniejszej analizie uwzględniono mniej komparatorów niż w opracowaniu *Siddiqui 2018*, który dodatkowo uwzględniał leki oraz dawki nie stanowiące komparatorów w niniejszym raporcie – w związku z czym zaobserwować można niewielkie różnice w wielkości efektów, jednak wnioski dotyczące oceny istotności są zbieżne.

Dwa z włączonych przeglądów systematycznych bez metaanalizy skupiały się na ocenie nowotworzenia podczas terapii DMDs (*Lebrun 2018* i *Pakpoor 2015*). W opublikowanym wcześniej *Pakpoor 2015* wykonano analizę częstości występowania nowotworów, złośliwych i łagodnych. Niezależna analiza oparta o wyniki badań fazy III dla leków z grupy DMDs stosowanych w leczeniu RMS, wskazuje na brak zwiększonego ryzyka wystąpienia nowotworu złośliwego w wyniku stosowania kładrybiny w tabletkach po 2 latach leczenia. Odsetek przypadków nowotworów złośliwych w ramieniu leczonych kładrybiną w tabletkach w badaniu *CLARITY* był podobny do odsetka w badaniach fazy III dla innych leków z grupy DMDs stosowanych w leczeniu RRMS. Zaobserwowane zwiększenie ryzyka nowotworu przy stosowaniu kładrybiny w tabletkach w porównaniu do placebo mogło wynikać z niezwykle niskiego odsetka przypadków nowotworu w grupie placebo w badaniu *CLARITY*, co stanowiło odsetek znacząco niższy od obserwowanych w analogicznych ramionach placebo badań fazy III dla innych leków włączonych do oceny. Częstość występowania nowotworów złośliwych u chorych leczonych kładrybiną była jedną z najniższych

w porównaniu do ocenianych interwencji. Autorzy badania stwierdzili, że kladrybina stosowana w dawkach z badania *CLARITY* nie zwiększa ryzyka nowotworów złośliwych u pacjentów chorych na RMS w ciągu 2 lat stosowania. W grupie placebo badania *CLARITY* stwierdzono niski odsetek przypadków nowotworów złośliwych. Podano informację, że częstość nowotworów złośliwych w trakcie stosowania kladrybiny w tabletkach była porównywalna do częstości w populacji ogólnej, a przypadki zachorowań wystąpiły w okresie do 18 miesięcy od rozpoczęcia terapii, co sugeruje brak związku terapii kladrybiną z wystąpieniem nowotworów. Zaznaczono przy tym, że do ostatecznej oceny bezpieczeństwa terapii kladrybiną niezbędne są dalsze obserwacje profilu bezpieczeństwa. Odwołano się do badania obserwacyjnego *PREMIERE* (NCT01013350) – rejestr w toku, mającego na celu długoterminową ocenę bezpieczeństwa u pacjentów, którzy uczestniczyli w badaniach klinicznych dla kladrybiny w tabletkach. W drugim opracowaniu na temat nowotworzenia, *Lebrun 2018*, wykazano występowanie nowotworów po zastosowaniu kladrybiny we wskazaniach innych niż MS oraz odniesiono się do wspomnianego przeglądu *Parkpoor 2015*, podając, że nie ma dowodów na zwiększone ryzyko występowania nowotworzenia u pacjentów z MS leczonych CLA w odniesieniu do leków immunosupresyjnych i immunomodulujących, w tym względem fumaranu dietylu, fingolimodu, natalizumabu, alemtuzumabu i terifludomidu. Ocenę pojawienia się nowotworów podczas terapii CLA podjęta także w opracowaniu *Deeks 2018*. Przedstawiono w nim, że wystąpienie nowotworu złośliwego nie było istotnie wyższe podczas terapii CLA w odniesieniu do dopasowanej referencyjnej populacji w analizie *post-hoc* – standaryzowany współczynnik zapadalności wyniósł (SIR) wyniósł 0,99 (95% CI: 0,25; 2,70). W dłuższym okresie obserwacji (do 8 lat) częstość występowania nowotworów wynosiła 0,29 na 100 pacjentolat dla CLA i 0,15 na 100 pacjentolat w grupie PBO – różnica nie była znamienna na podstawie 95% CI wynoszącego (0,166-0,414). Odniesienie do dopasowanej referencyjnej populacji wykazało brak istotnego wzrostu ryzyka pojawienia się nowotworu złośliwego po wdrożeniu terapii CLA, przy SIR = 0,97 (95% CI: 0,44; 1,85) dla CLA i SIR = 0,48 (95% CI: 0,14; 1,53) dla PBO. W przeglądzie *Deeks 2018* przedstawiono również szerszy zakres informacji na temat zakażeń podczas terapii kladrybiną w tabletkach. W oparciu o dane z badania *CLARITY* i jego fazy wydłużonej, a także prób *ORACLE-MS* i *PREMIERE* podano, że częstość zakażeń wyniosła 24,93 w grupie CLA i 27,05 w grupie PBO (na 100 pacjentolat). Zaznaczono, że najczęstsze zakażenia podczas stosowania CLA występowały z około dwukrotnie większą częstością niż w grupie PBO: zakażenie górnych dróg oddechowych (3,0% vs 1,1%), zakażenie pochwy (1,9% vs 0,2%) i półpasiec (1,9% vs 0%). Autorzy wskazali, że CLA ma akceptowalny profil bezpieczeństwa, bez zwiększonego ryzyka ogólnego zakażenia, jak i wystąpienia nowotworu w porównaniu z dopasowanymi populacjami referencyjnymi.

---

Odnalezione przeglądy systematyczne potwierdziły trafność strategii wyszukiwania zastosowanej w niniejszej analizie – w ramach opisanych opracowań wtórnych nie uwzględniono żadnych badań, które spełniłyby kryteria włączenia do niniejszej analizy, a zostałyby pominięte.

Poniższa tabela przedstawia szczegółową charakterystykę włączonych przeglądów systematycznych.

Tabela 6. Charakterystyka przeglądów systematycznych: *Bartosik-Psujek 2021, Deeks 2018, Lebrun 2018, Lucchetta 2019, Pakpoor 2015 i Siddiqui 2018.*

Nazwa badania; Cel i Źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
<p><u>Bartosik-Psujek 2021</u></p> <p>Ocena CLA w porównaniu do innych DMDs w ocenie NEDA w leczeniu chorych z RRMS.</p> <p>Źródło finansowania: Merck Sp z o.o., Warsaw, Poland – Merck KGaA, Darmstadt, Germany</p> <p>Konflikt interesów: zgłoszono potencjalny konflikt interesów</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Przeгляд systematyczny z meta-analizą sieciową:</li> </ul> <p>Przeszukane bazy danych: Medline, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials, dodatkowo: abstrakty konferencji oraz referencje odnalezionych publikacji.</p> <p>Poszukiwano tylko publikacji w języku polskim i angielskim.</p> <p>Wyszukiwanie przeprowadzono 04.06.2018 r.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><u>Oceniana interwencja</u>: CLA</li> <li><u>Komparator</u>: DMDs refundowane w Polsce (FIN, DMF i TER)</li> <li><u>Oceniana populacja</u>: dorośli chorzy z RRMS</li> <li><u>Rodzaj badań</u>: RCT</li> <li><u>Ocena AMSTAR2</u>: krytycznie niska wiarygodność</li> </ul>	<p>Łącznie do PS włączono 4 badania dotyczące wybranych w niniejszej analizie komparatorów: <i>CLARITY</i> (CLA, <i>Giovannoni 2010</i>, <i>Giovannoni 2011</i>, <i>NICE 2017</i>), <i>CONFIRM</i> i <i>DEFINE</i> (DMF, odpowiednio <i>Fox 2012</i> i <i>Gold 2012</i>) oraz <i>TEMISO</i> (TER, <i>O'Connor 2011</i>, <i>Chan 2015</i> i <i>Wolinsky 2015</i>)</p>	<p><u>NEDA ogółem, OR (95% CrI):</u></p> <p>Analiza główna, model <i>fixed</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>CLA vs DMF: 1,76 (1,02; 3,03)</li> <li>CLA vs TER: 2,78 (1,60; 4,83)</li> </ul> <p>Analiza wrażliwości 1, model <i>fixed</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>CLA vs DMF: 1,76 (1,02; 3,03)</li> <li>CLA vs TER: 1,79 (1,07; 3,00)</li> </ul> <p>Analiza wrażliwości 2, model <i>fixed</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>CLA vs DMF: 1,95 (1,13; 3,36)</li> <li>CLA vs TER: 3,08 (1,76; 5,35)</li> </ul> <p><u>NEDA radiologiczna, model <i>fixed</i>, OR (95% CrI):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>CLA vs DMF: 1,87 (1,18; 2,97)</li> <li>CLA vs TER: 6,59 (4,32; 10,09)</li> </ul> <p><u>NEDA kliniczna, model <i>fixed</i>, OR (95% CrI):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>CLA vs DMF: 1,19 (0,83; 1,71)</li> <li>CLA vs TER: 1,46 (0,96; 2,22)</li> </ul>	<p>Zastosowanie u chorych z RRMS CLA prowadzi do istotnie większej szansy uzyskania NEDA ogółem w odniesieniu do DMF i TER. Podobnie było w przypadku oceny NEDA radiologicznej. Natomiast dla oceny NEDA klinicznej nie stwierdzono istotnych różnic między CLA, a DMF i TER.</p>
<p><u>Deeks 2018</u></p> <p>Ocena CLA w leczeniu chorych z RRMS.</p> <p>Źródło finansowania: brak finansowania ze źródeł zewnętrznych</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Przeгляд systematyczny:</li> </ul> <p>Przeszukane bazy danych: Medline, Embase i PubMed, dodatkowo: wcześniejsze Adis Drug Evaluation w 2014 r., rejestry oraz strony internetowe dotyczące badań klinicznych.</p> <p>Słowa kluczowe: <i>Cladribine</i>, <i>Ma-venclad</i>, <i>2-Chlorodeoxyadenosine</i>, <i>2-</i></p>	<p>W ocenie poszerzonego bezpieczeństwa CLA uwzględniono badanie <i>CLARITY</i> – dane na temat zakażeń pochodziły z publikacji, a na temat nowotworzenia z publikacji <i>Giovannoni 2010</i>, <i>Giovannoni 2018</i>, <i>Galazka 2017</i>, <i>Cook 2017</i>, <i>Cook 2011</i>, <i>EMA 2017a</i>,</p>	<p><u>Zakażenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Częstość zakażeń: 24,93 w grupie CLA i 27,05 w grupie PBO (na 100 pacjentolat, dane na podstawie badań <i>CLARITY</i> i jego fazy wydłużonej oraz prób <i>ORACLE-MS</i> i <i>PREMIERE</i>)</li> <li>W próbie <i>CLARITY</i> podczas 96-tygodniowego okresu obserwacji stwierdzono odwrotną korelację między rozwojem zakażeń, a mniejszą liczbą bezwzględnych limfocytów u pacjentów</li> </ul>	<p>CLA ma akceptowalny profil bezpieczeństwa, bez zwiększonego ryzyka ogólnego zakażenia, jak i wystąpienia nowotworu w porównaniu z dopasowanymi populacjami referencyjnymi. Konieczna jest dalsza długoterminowa obserwacja, ale już obecne dane wskazują, że CLA</p>



Nazwa badania; Cel i Źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
<p>Konflikt interesów: zgłoszono potencjalny konflikt interesów</p>	<p><i>CdA, multiple sclerosis, RRMS, relapsing MS i remitting MS.</i></p> <p>Wyszukiwanie ograniczono do publikacji w języku angielskim.</p> <p>Wyszukiwanie przeprowadzono od 2014 r. do 27 lipca 2018 r.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Oceniana interwencja</u>: CLA</li> <li>• <u>Oceniana populacja</u>: RRMS</li> <li>• <u>Rodzaj badań</u>: nie sprecyzowano</li> <li>• <u>Ocena AMSTAR2</u>: krytycznie niska wiarygodność</li> </ul>		<p>otrzymujących kladrybinę w tabletkach, ale zakażenia wystąpiły z podobną częstością tak w grupie CLA, jak i PBO, odpowiednio 47,7% vs 42,5% i były ogólnie łagodne i umiarkowane i rzadko ciężkie (2,3% vs 1,6%)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Najczęstsze zakażenia podczas stosowania CLA występowały z około dwukrotnie większą częstością niż w grupie PBO: zakażenie górnych dróg oddechowych (3,0% vs 1,1%), zakażenie pochwy (1,9% vs 0,2%) i półpasiec (1,9% vs 0%) – ostatnie zostało uznane za jedno z najistotniejszych klinicznie AEs związanych ze stosowaniem CLA w dawce 3,5 mg/kg w ciągu 2 lat u pacjentów z MS</li> <li>• W analizie zintegrowanej na podstawie 3 wspomnianych wcześniej prób, w tym <i>CLARITY</i>, półpasiec występował z częstością 0,83 w grupie CLA i 0,20 w grupie PBO (na 100 pacjentolat) – częściej występował w okresach z limfopenią 3 lub 4 stopnia w odniesieniu do okresów bez limfopenii (odpowiednio 2,16 vs 0,75 na 100 pacjentolat); w badaniu <i>CLARITY</i> nie stwierdzono jednoznacznego związku między półpaściami, a limfopenią – u niewielu chorych z półpaściami (1,9%) z grupy CLA wszystkie przypadki były zlokalizowane skórnie i tylko jeden był ciężki, a w ramach fazy wydłużonej tego badania częstość półpaściami była niska (<math>\leq 2\%</math>) we wszystkich grupach terapii</li> </ul> <p><u>Nowotworzenie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• W badaniu <i>CLARITY</i> po okresie 96 tygodni nowotwory (złośliwe, łagodne lub nieokreślone) odnotowano u 1,4% chorych leczonych kladrybiną</li> </ul>	<p>jest u dorosłych chorych z RRMS o dużej aktywności skuteczną opcją leczenia z uwagi na wygodnym, krótkotrwałym podaniem doustnym.</p>

Nazwa badania; Cel i Źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
			<ul style="list-style-type: none"> <li>• U 3 pacjentów były to nowotwory złośliwe: rak jajnika, czerniak lub rak trzusi, które rozpoznano w okresie 12-17 miesięcy od rozpoczęcia leczenia CLA</li> <li>• Wystąpienie nowotworu złośliwego nie było istotnie wyższe w odniesieniu do dopasowanej referencyjnej populacji w analizie <i>post-hoc</i> – standaryzowany współczynnik zapadalności wyniósł (SIR) wyniósł 0,99 (95% CI: 0,25; 2,70)</li> <li>• W fazie wydłużonej badania CLARITY nie stwierdzono wzrostu częstości występowania złośliwych lub nieokreślonych guzów w czasie, w tym w grupie CLA→PBO (2/98 chorych, 2,0%)</li> <li>• W dłuższym okresie obserwacji (do 8 lat) częstość występowania nowotworów wynosiła 0,29 na 100 pacjentolat dla CLA i 0,15 na 100 pacjentolat w grupie PBO – NS na podstawie 95% CI wynoszącego (0,166-0,414)</li> <li>• Nowotwory złośliwe o wspólnym pochodzeniu nie były skupione i limfoproliferacyjne, ponadto nie stwierdzono występowania nowotworów hematologicznych oraz wywołanych przez wirusy, a także nie odnotowano wzrostu ryzyka złośliwości w czasie</li> <li>• Odniesienie do dopasowanej referencyjnej populacji wykazało brak istotnego wzrostu ryzyka pojawienia się nowotworu złośliwego po wdrożeniu terapii CLA, przy SIR = 0,97 (95% CI: 0,44; 1,85) dla CLA i SIR = 0,48 (95% CI: 0,14; 1,53) dla PBO</li> <li>• W opracowaniu podano także dane z przeglądu <i>Pakpoor 2015</i>, które szczegółowo opisano</li> </ul>	

Nazwa badania; Cel i Źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
<p><u>Lebrun 2018</u></p> <p>Ocena ryzyka pojawienia się nowotworów u chorych z MS podczas leczenia DMDs.</p> <p>Źródło finansowania: brak finansowania ze źródeł zewnętrznych</p> <p>Konflikt interesów: zgłoszono potencjalny konflikt interesów</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Przeгляд systematyczny:</li> </ul> <p>Przeszukane bazy danych: PubMed (od 1 stycznia 1980 r. do 31 marca 2018 r.), dodatkowo: bazy danych Vigibase® oraz WHO przez Vigilyze®.</p> <p>Słowa kluczowe: <i>multiple sclerosis, cancer, tumor, lymphoma, interferon β, glatiramer acetate, azathioprine, mitoxantrone, daclizumab, fngolimod, natalizumab, cyclophosphamide, rituximab, ocrelizumab, terifunomide, dimethyl fumarate, immunomodulators</i> i <i>immunosuppressants</i>.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><u>Oceniana interwencja</u>: DMDs, w tym CLA</li> <li><u>Oceniana populacja</u>: chorzy z MS</li> <li><u>Rodzaj badań</u>: nie sprecyzowano</li> <li><u>Ocena AMSTAR2</u>: krytycznie niska wiarygodność</li> </ul>	<p>W ocenie CLA uwzględniono różne schorzenia, ale dla MS podano dane z badania CLARITY – informacje pochodziły z publikacji <i>Giovannoni 2010</i></p>	<p>poniżej, dlatego tych informacji nie zamieszczono w niniejszym opisie</p> <p><u>Nowotworzenie</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Wykazano występowanie nowotworów po zastosowaniu kladrybiny we wskazaniach innych niż MS</li> <li>Powołując się na opisywany poniżej przegląd <i>Parkpoor 2015</i>, wskazano, że nie ma dowodów na zwiększone ryzyko występowania nowotworzenia u pacjentów z MS leczonych CLA w odniesieniu do leków immunosupresyjnych i immunomodulujących, w tym względem fumaranu dietylu, fingolimodu, natalizumabu, alemtuzumabu i teriflomidu</li> </ul>	<p>Autorzy zalecają ścisłą obserwację pacjentów leczonych lekami immunosupresyjnymi, gdyż biorąc pod uwagę fakt, że DMDs mogą wywoływać nowotwory, korzyści z ich stosowania równoważy potencjalny skutek w postaci wystąpienia nowotworu. Zaleca się przygotowanie długoterminowego rejestru bezpieczeństwa w celu uniknięcia warunków zagrażających życiu pacjenta.</p>
<p><u>Lucchetta 2019</u></p> <p>Ocena bezpieczeństwa stosowania DMDs w leczeniu chorych z RRMS.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Przeгляд systematyczny z metaanalizą sieciową:</li> </ul> <p>Przeszukane bazy danych: PubMed i Scopus, dodatkowo: rejestry badań klinicznych (<i>ClinicalTrials</i>) i</p>	<p>Łącznie do PS włączono 35 badań dotyczących wybranych w niniejszej analizie komparatorów: <i>CLARITY (CLA, Giovannoni 2010)</i>, <i>Boiko 2018</i>, <i>BEYOND (O'Connor 2011a)</i>, <i>CMSSG</i></p>	<p><u>Zakończenie leczenia z powodu AEs</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>CLA vs GA: 1,390 (95% CrI: 0,568; 3,364)</li> <li>CLA vs IFN B1a 30: 0,724 (95% CrI: 0,292; 1,739)</li> <li>CLA vs IFN B1a 44: 2,110 (95% CrI: 0,476; 11,380)</li> </ul>	<p>Autorzy wskazali, że wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniach nad DMDs u chorych z RRMS są ograniczone, co utrudnia przeprowadzenie solidnych metaanaliz. Na podstawie</p>

Nazwa badania; Cel i Źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
<p>Źródło finansowania: <i>Institutional Development Support Programme of the National Health System</i> (Proadi-SUS) i <i>Hospital Alemão Oswaldo Cruz</i> (grant 01/2017)</p> <p>Konflikt interesów: zgłoszono potencjalny konflikt interesów</p>	<p>referencje opracowań wtórnych i włączonych badań.</p> <p>Wyszukiwanie przeprowadzono do kwietnia 2018 r.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><u>Oceniana interwencja</u>: DMDs stosowane jako monoterapia (alemtuzumab, kladrybina w tabletkach, fumaran dimetylu, fingolimod, octan glatirameru, interferon beta-1a (w różnych dawkach), interferon beta-1b, pegylowany interferon, natalizumab, ocrelizumab, teriflunomid)</li> <li><u>Komparator</u>: inne DMDs lub PBO</li> <li><u>Oceniana populacja</u>: dorośli chorzy z RRMS</li> <li><u>Rodzaj badań</u>: kliniczno-kontrolne, kohortowe, prospective lub retrospektywne lub randomizowane fazy 2 lub późniejszej (w tym analizy <i>post-hoc</i>); wykluczano badania trwające krócej niż 12 tygodni i więcej niż 162 tygodnie, a także oceniające RRMS z innymi rodzajami MS oraz oceniające mniej niż 50 pacjentów</li> <li><u>Ocena AMSTAR2</u>: wysoka wiarygodność</li> </ul>	<p>(Johnson 1995), <i>CombiRx</i> (Lublin 2013), <i>CONFIRM</i> (Fox 2012), <i>ECGA</i> (Rovaris 2001, Comi 2001), <i>GATE</i> (Cohen 2015), <i>GIMN</i> (Popova 2017), <i>GLACIER</i> (Wolinsky 2015a) i <i>REGARD</i> (Mikol 2008) – wszystkie badania <u>GA</u>, a dla interferonów – <u>IFN B1b 250</u> (badania <i>BEYOND</i>, <i>Barak 2002</i>, <i>Milanese 2003</i>, <i>Flechter 2002</i>, <i>QUASIMS</i> [Putzki 2007], <i>Trojano 2003</i>), <u>IFN B1a 30</u> (<i>BRAVO</i> [Vollmer 2013], <i>CombiRx</i>, <i>EVIDENCE</i> [Panitch 2002, Schwid 2007], <i>INCOMIN</i> [Durelli 2002], <i>MSCRG</i> [Simon 1998, Jacobs 1996], <i>TRANSFORMS</i> [Cohen 2010], <i>Milanese 2003</i>, <i>PROOF</i> [Minagara 2008], <i>QUASIMS</i>), <u>IFN B1a 44</u> (<i>CAMMS223</i> [Coles 2008], <i>CARE-MS I</i> [Cohen 2012, Arnold 2016], <i>CARE-MS II</i> [Arnold 2016, Coles 2012], <i>EVIDENCE</i>, <i>GIMN</i>, <i>IMPROVE</i> [De Stefano 2012], <i>Kappos 2011</i>, <i>OPERA I</i> [Hauser 2017], <i>OPERA II</i> [Hauser 2017], <i>OWIMS</i> [OWIMS 1999], <i>PRISMS</i> [PRISMS 1998], <i>REGARD</i>, <i>TENERE</i> [Vermersch 2014], <i>D'Amico 2018</i>, <i>PROOF</i>, <i>QUASIMS</i>, <i>Trojano 2003</i>) i <u>pegIFN B1a 125</u> (<i>ADVANCE</i> [Arnold</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>CLA vs IFN B1b 250: 0,713 (95% CrI: 0,230; 2,273)</li> <li>CLA vs pegIFN B1a 125: 0,409 (95% CrI: 0,123; 1,262)</li> </ul> <p><u>Ciężkie (serious) AEs:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>CLA vs GA: 1,551 (95% CrI: 0,906; 2,712)</li> <li>CLA vs IFN B1a 30: 0,529 (95% CrI: 0,299; 0,934), IS</li> <li>CLA vs IFN B1b 250: 0,561 (95% CrI: 0,299; 1,036)</li> <li>CLA vs pegIFN B1a 125: 1,739 (95% CrI: 0,997; 3,126)</li> </ul> <p><u>Ból głowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>CLA vs GA: 1,204 (95% CrI: 0,347; 4,039)</li> <li>CLA vs IFN B1a 30: 0,720 (95% CrI: 0,226; 2,090)</li> <li>CLA vs IFN B1a 44: 0,796 (95% CrI: 0,228; 2,803)</li> <li>CLA vs IFN B1b 250: 1,067 (95% CrI: 0,300; 4,152)</li> <li>CLA vs pegIFN B1a 125: 1,048 (95% CrI: 0,296; 3,496)</li> </ul> <p><u>Jakiegokolwiek AEs:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>CLA vs GA: 0,949 (95% CrI: 0,526; 1,698)</li> <li>CLA vs IFN B1a 30: 1,027 (95% CrI: 0,567; 1,905)</li> <li>CLA vs pegIFN B1a 125: 0,975 (95% CrI: 0,489; 1,941)</li> </ul> <p><u>Spadek liczby limfocytów:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>CLA vs IFN B1a 30: 0,000 (95% CrI: 0,000; 0,229), IS</li> </ul>	<p>przeprowadzonych metaanaliz w większości analizowanych przypadków nie stwierdzono istotnych różnic między CLA a komparatorami wybranymi do niniejszej analizy – tylko w porównaniu z IFN B1a 30 stwierdzono istotnie niższe ryzyko wystąpienia ciężkich AEs i spadku liczby neutrofilów.</p>

Nazwa badania; Cel i Źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
<p><a href="#">Pakpoor 2015</a></p> <p>Porównanie ryzyka zachorowania na raka u pacjentów z RMS stosujących CLA i inne DMDs. Autorzy nie podali informacji o konflikcie interesów.</p> <p>Źródło finansowania: Barts Charity, Higher Education Funding Council for England Clinical Senior Lectureship</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Przeгляд systematyczny:</li> </ul> <p>Przeszukane bazy danych: PubMed (publikacje badań III fazy), dodatkowo referencje opublikowanych badań.</p> <p>Brak ograniczeń czasowych wyszukiwania. Wykluczano abstrakty konferencyjne, badania wyłącznie wysokich dawek oraz będące przedłużoną fazą wcześniej opublikowanych badań III fazy.</p> <p>Brak informacji o kryteriach językowych włączonych publikacji.</p> <p>Wyszukiwanie przeprowadzono 03.2014.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><u>Oceniana interwencja</u>: CLA i inne zarejestrowane DMDs</li> <li><u>Komparator</u>: DMDs i PBO</li> <li><u>Oceniana populacja</u>: chorzy na RMS</li> </ul>	<p>2014, Calabresi 2014, Kieseier 2015))</p> <p>Do PS włączono 11 badań oceniających CLA, DMF, FIN, TER, NAT, ALE i GA (nie jest dostępny suplement, w którym miały być przedstawione szczegółowe informacje na temat tych badań, dlatego wymieniono tylko ich nazwy: <i>CLARITY</i>, <i>SENTINEL</i>, <i>CARE-MS II</i>, <i>CONFIRM</i>, <i>DEFINE</i>, <i>FREEDOMS</i>, <i>TEMPO</i>, <i>AFFIRM</i>, <i>CARE-MS I</i>, <i>TRANSFORMS</i>, <i>TENERE</i>).</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>CLA vs IFN B1a 44: 0,219 (95% CrI: 0,000; 131,789)</li> </ul> <p><u>Nadciśnienie tętnicze</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>CLA vs IFN B1a 30: 27377,099 (95% CrI: 0,478; 2210510766941016,200)</li> </ul> <p><u>Nowotworzenie</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>CLA vs GA: 0,322 (95% CrI: 0,002; 59,365)</li> <li>CLA vs IFN B1a 30: 0,606 (95% CrI: 0,003; 151,578)</li> </ul> <p>W każdym z badań ekstrahowano odsetek chorych ze zdiagnozowanym nowotworem złośliwym. W badaniach, w których była więcej niż jedna dawka danego leku brano łączną liczbę zdarzeń dla każdej z dawek danego leku.</p> <p><u>Bezpieczeństwo</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Częstość występowania nowotworów złośliwych: <ul style="list-style-type: none"> <li>CLA (3,5 mg i 5,25 mg): 0,34%</li> <li>PBO (z <i>CLARITY</i>) vs PBO (połączone z pozostałymi badaniami z kontrolą PBO): 0,0% vs 1,19%, p = 0,0159</li> <li>przedstawiono również porównanie odsetka pacjentów z nowotworem złośliwym w grupie CLA (łącznie dla 3,5 mg i 5,25 mg) vs łącznie w pozostałych grupach interwencji; 0,34% vs 0,6%, p = 0,4631 (różnica NS) <ul style="list-style-type: none"> <li>częstość nowotworów (złośliwych i łagodnych): <ul style="list-style-type: none"> <li>CLA (3,5 mg i 5,25 mg): 1,13%</li> <li>PBO (z <i>CLARITY</i>): 0%</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>	<p>Wyniki przeglądu nie potwierdziły zwiększonej częstości występowania raka u pacjentów przyjmujących CLA w dawkach stosowanych w badaniach <i>CLARITY</i> i <i>ORACLE MS</i> w porównaniu do innych DMDs zarejestrowanych w leczeniu RMS.</p> <p>Do ostatecznej oceny wpływu CLA i innych DMDs na ryzyko rozwoju raka konieczne są dalsze obserwacje profilu bezpieczeństwa. Obecnie w toku jest badanie obserwacyjne <i>PREMIERE</i> (NCT01013350), rejestr mający na celu długoterminową ocenę bezpieczeństwa u pacjentów, którzy uczestniczyli w badaniach klinicznych dla kładrybiny w tabletkach; wyniki nie zostały jeszcze opublikowane.</p>

Nazwa badania; Cel i Źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
	<ul style="list-style-type: none"> <li><u>Rodzaj badań</u>: badania III fazy</li> <li><u>Ocena AMSTAR2</u>: Krytycznie niska wiarygodność</li> </ul>			
<p><u>Siddiqui 2018</u></p> <p>Ocena skuteczności i bezpieczeństwa CLA w porównaniu do innych DMDs w leczeniu chorych z RRMS oraz w podgrupie chorych z HDA.</p> <p>Źródło finansowania: Merck KGaA, Darmstadt, Niemcy.</p> <p>Konflikt interesów: zgłoszono potencjalny konflikt interesów</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową:</li> </ul> <p>Przeszukane bazy danych: Medline, Embase, Medline In-Process, Central, dodatkowo: abstrakty konferencji (strony internetowe odpowiednich konferencji), rejestry badań klinicznych (Clinicaltrials.gov, European Clinical Trial Registry), informacje zamieszczone na stronach internetowych FDA i EMA. Dane dla CLA uzyskano również z dostępnych raportów badań klinicznych (CSR), celem uzupełnienia braków danych z badania PRISMS wykonano analizy post-hoc (badanie finansowane przez sponsora przeglądu).</p> <p>Ramy czasowe wyszukiwania: od początku funkcjonowania bazy danych do stycznia 2017.</p> <p>Kryteria językowe: publikacje w języku angielskim.</p> <p>Wyszukiwanie przeprowadzono 04.01.2017.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><u>Oceniana interwencja</u>: CLA i inne zarejestrowane DMDs, w tym niebędące komparatorami w niniejszym raporcie</li> </ul>	<p>Łącznie do PS włączono 49 badań i 2 raporty badań klinicznych (CSR). W NMA uwzględniono 44 badania oceniające 12 DMD (w tym także niebędące komparatorami w niniejszym raporcie).</p> <p>Wyróżniono wyniki dla populacji z aktywną RRMS (41 badań) i dla chorych z HDA (11 badań).</p> <p>Łącznie do PS włączono 35 badań dotyczących wybranych w niniejszej analizie komparatorów: <u>CLARITY</u> (CLA, Merck 2010), <u>GATE</u> (Cohen 2015), <u>BECOME</u> (Cadavid 2009), <u>CMSSG</u> (Johnson 1995), <u>CombiRx</u> (Lublin 2013), <u>Calabrese 2012</u>, <u>ECGA</u> (Comi 2001), <u>REGARD</u> (Mikol 2008), <u>CONFIRM</u> (Fox 2012), <u>BEYOND</u> (O'Connor 2011a), <u>IMPROVE</u> (De Stefano 2012), <u>Bornstein 1987</u> – wszystkie badania <u>GA</u>, <u>TEMSo</u> (TER, O'Connor 2011), <u>DEFINE</u> i <u>CONFIRM</u> (Gold 2012) a dla interferonów: <u>IFN B1a 44</u> (CARE-MS I [Cohen 2012], CARE-MS II [Coles 2012],</p>	<p>Metaanaliza sieciowa, porównanie pośrednie, <math>p &lt; 0,005</math>:</p> <p><u>ARR po 24 mies., RR (95% CrI)</u>:</p> <p>Populacja <b>ITT</b>, model <i>random</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>CLA vs DMF: 0,78 (0,57; 1,07)</li> <li>CLA vs GA (20 mg, qd): 0,64 (0,48; 0,85), IS</li> <li>CLA vs pegIFN B1a 125: 0,64 (0,44; 0,92), IS</li> <li>CLA vs IFN B1a 44: 0,63 (0,47; 0,84), IS</li> <li>CLA vs TER: 0,62 (0,46; 0,84), IS</li> <li>CLA vs IFN B1b 250: 0,62 (0,47; 0,83), IS</li> <li>CLA vs IFN B1a 30: 0,52 (0,39; 0,68), IS</li> </ul> <p>Populacja <b>HDA</b>, model <i>fixed</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>CLA vs IFN B1a 30, IFN B1a 44, GA: redukcja 49-56%, istotna statystycznie</li> </ul> <p><u>3-mies. potwierdzona progresja EDSS (3mCDP) po 24 mies., HR (95% CrI)</u>:</p> <p>Populacja <b>ITT</b>, model <i>random</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>CLA vs DMF 240: 0,94 (0,54; 1,66)</li> <li>CLA vs IFN B1a 44: 0,93 (0,47; 1,83)</li> <li>CLA vs GA (20 mg, qd): 0,84 (0,49; 1,47)</li> <li>CLA vs TER: 0,82 (0,47; 1,43)</li> <li>CLA vs IFN B1a 30: 0,78 (0,39; 1,54)</li> <li>CLA vs IFN B1b 250: 0,68 (0,39; 1,26)</li> </ul>	<p>W zakresie takich punktów końcowych jak ARR oraz NEDA obserwowano istotnie wyższą skuteczność kladrybiny w tabletkach odpowiednio nad interferonami, teryflunomidem oraz octanem glatirameru oraz nad TER, DMF i GA. Nie stwierdzono istotnych różnic między analizowanymi DMDs w ocenie występowania jakichkolwiek AEs. Korzystny efekt kladrybiny w tabletkach odnotowano również w podgrupie z dużą aktywnością choroby.</p>

Nazwa badania; Cel i Źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
	<p>(daklizumab 150 mg, IFN B1a 22 µg, okrelizumab 600 mg, te-ryflunomid 7 mg.)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Komparator</u>: DMD i PBO</li> <li>• <u>Oceniana populacja</u>: dorośli chorzy z RRMS (lub ≥80% chorych z RRMS)</li> <li>• <u>Rodzaj badań</u>: RCT</li> <li>• <u>Ocena AMSTAR2</u>: Krytycznie niska wiarygodność</li> </ul>	<p>CAMMS223 [Coles 2008], Mokhber 2014, Calabrese 2012, EVIDENCE [Schwid 2007], REGARD, PRISMS [Ebers 1998], REFORMS [Singer 2012], Etemadifar 2006, TENERE [Vermersch 2014], OPERA I [Hauser 2017], OPERA II [Hauser 2017], IFN B1a 30 (CombiRx, Mokhber 2014, Calabrese 2012, INCOMIN [Durelli 2002], EVIDENCE, Kappos 2011, MSCRG [Jacobs 1996], DECIDE [Kappos 2015], Etemadifar 2006, BRAVO [Vollmer 2013], TRANSFORMS [Cohen 2010]), IFN B1b 250 (BECOME, Mokhber 2014, INCOMIN, Knobler 1993, BEYOND, IFNB MS [Duquette 1993], REFORMS, Etemadifar 2006, Wroe 2005) oraz pegIFN B1a 125 (ADVANCE [Calabresi 2014])</p>	<p><u>6-mies. potwierdzona progresja EDSS (6mCDP) po 24 mies., HR (95% CrI):</u></p> <p>Populacja <b>ITT</b>, model <i>random</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• CLA vs IFN B1b 250: 1,79 (0,65; 4,73)</li> <li>• CLA vs DMF: 0,85 (0,41; 1,81)</li> <li>• CLA vs GA (20 mg, qd): 0,81 (0,37; 1,73)</li> <li>• CLA vs IFN B1a 30: 0,79 (0,37; 1,64)</li> <li>• CLA vs IFN b1a 44: 0,76 (0,35; 1,61)</li> <li>• CLA vs TER: 0,66 (0,31; 1,38)</li> </ul> <p>Populacja <b>HDA</b>, model <i>fixed</i></p> <p>CLA vs PBO: 82% redukcja, istotna statystycznie</p> <p>61-68% redukcja CLA względem ALE i IFN B1a 44 µg</p> <p>CLA lepsza od ALE, IFN B1a 44 µg i pozostałych DMDs uwzględnionych w PS</p> <p><u>NEDA po 24 mies., OR (95% CrI):</u></p> <p>Populacja <b>ITT</b>, model <i>fixed</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• CLA vs TER: 2,00 (1,2; 3,32), IS</li> <li>• CLA vs DMF 240: 2,72 (1,77; 4,21), IS</li> <li>• CLA vs GA (20 mg, qd): 3,39 (2,17; 5,35), IS</li> </ul> <p><u>Pacjenci wolni od rzutu choroby (RF) po 24 mies., OR (95% CrI):</u></p> <p>Populacja <b>ITT</b>, model <i>random</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• CLA vs IFN B1a 44: 1,17 (0,67; 1,88)</li> <li>• CLA vs DMF: 1,25 (0,78; 1,97)</li> <li>• CLA vs GA (20 mg, qd): 1,35 (0,84; 2,1)</li> <li>• CLA vs IFN B1b 250: 1,36 (0,83; 2,22)</li> </ul>	

Nazwa badania; Cel i Źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
			<ul style="list-style-type: none"> <li>• CLA vs TER: 1,71 (1,07; 2,73), IS</li> <li>• CLA vs IFN B1a 30: 2,14 (1,36; 3,49), IS</li> </ul>	
			<p><u>Jakiegokolwiek AEs, OR (95% CrI):</u></p>	
			<p>Populacja ITT, model <i>random</i></p>	
			<ul style="list-style-type: none"> <li>• CLA vs GA (20mg, qd): 2,23 (0,89; 5,69)</li> <li>• CLA vs TER: 1,21 (0,48; 3,05)</li> <li>• CLA vs DMF: 1,02 (0,39; 2,7)</li> <li>• CLA vs IFN B1b 250: 0,81 (0,04; 15,52)</li> <li>• CLA vs IFN B1a 44: 0,67 (0,13; 3,03)</li> <li>• CLA vs pegIFN B1a 125: 0,51 (0,17; 1,51)</li> </ul>	



## 4 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

W wyniku wykonanego 25 maja 2021 r. wyszukiwania w 3 bazach danych uzyskano łącznie 5551 trafień: 1417 w Pubmed, 3325 w Embase oraz 809 w Cochrane. Wśród nich zidentyfikowano 561 duplikatów.

Analiza tytułów i streszczeń objęła łącznie 4990 pozycji, spośród których 4807 wykluczono na tym etapie – 222 były opublikowane w języku innym niż polski i angielski, 1478 było doniesieniami konferencyjnymi, a 1451 prezentowało opracowania wtórne lub pogładowe. W 1053 rekordach prezentowano wyniki badań pierwotnych o nieodpowiedniej metodyce, 239 oceniało niewłaściwą interwencję, a 208 nieprawidłową populację. W 122 publikacjach uwzględniono nieodpowiedni komparator, natomiast liczba rekordów uwzględniających nieodpowiedni punkt końcowy wyniosła 34.

Do analizy w pełnym tekście zakwalifikowano 183 publikacje, spośród których 107 nie spełniło kryteriów selekcji przyjętych w raporcie. Wśród wykluczonych publikacji, 3 przedstawiały badania o nieprawidłowej metodyce, w 21 interwencję stanowił lek inny niż poszukiwany, natomiast w 5 była oceniana nieodpowiednia populacja. Ponadto 72 publikacje wykluczono z uwagi na prezentację wyników dotyczących punktów końcowych nie opisywanych w raporcie, a 6 z uwagi na nieodpowiedni komparator. Szczegółowe przyczyny wykluczenia przedstawiono w załączniku do niniejszej analizy.

Do raportu włączono 76 publikacji zidentyfikowane w ramach przeprowadzonego wyszukiwania oraz 4 doniesienia konferencyjne prezentujące dodatkowe dane do opisywanych badań (zidentyfikowanych w wyniku dodatkowego przeglądu konferencji naukowych). Szczegółowa lista włączonych publikacji znajduje się w załączniku.

Do głównej części raportu, prezentującej wyniki porównania kładrybiny w tabletkach z placebo włączono badanie z randomizacją *CLARITY*, jego fazę wydłużoną *CLARITY EXTENSION*, badanie bez randomizacji *Kalincik 2018* porównujące kładrybinę w tabletkach z natalizumabem, fingolimodem i interferonem beta-1a 44 oraz badanie bez randomizacji *Signori 2020*, również porównujące kładrybinę z innym DMD – w obu tych próbach dla porównania kładrybiny z komparatorami wykorzystano metodę *propensity score matching* w celu dopasowania grup porównywanych pacjentów. Uwzględniono również 4 badania bez randomizacji, oceniające kładrybinę bez porównania z innymi DMD, a także 3 publikacje prezentujące zintegrowane analizy bezpieczeństwa. W ocenie kładrybiny w ramach głównej części uwzględniono następujące publikacje (łącznie 25 publikacji i 20 doniesień konferencyjnych):

- 11 publikacji prezentujących wyniki badania *CLARITY*: *Giovannoni 2010, Giovannoni 2011, Cook 2011, Comi 2013, Ali 2012, De Stefano 2018, Afolabi 2018, Giovannoni 2019, Rammohan 2012, Hermann 2019, Vermersch 2021*;
- 2 publikacje przedstawiające wyniki badania *CLARITY EXTENSION*: *Giovannoni 2018* oraz *Comi 2018*;
- 3 publikacje prezentujące dodatkowe wyniki do badania *CLARITY* oraz jego fazy wydłużonej *CLARITY EXTENSION*: *Bell Gorrod 2019, Bell Gorrod 2020* oraz *De Stefano 2021*;
- 1 publikację opisującą badanie bez randomizacji, przedstawiające ocenę ryzyka wystąpienia zdarzeń skórnych podczas terapii kladrybiną: *Rolfes 2021*;
- 1 publikację opisującą ryzyko pojawienia się nowotworów w trakcie terapii DMD (w tym kladrybiną), na podstawie analizy danych z rejestru FAERS: *Stamatellos 2021*;
- 2 publikacje prezentujące wyniki badań bez randomizacji: *Lizak 2021* (ocena kladrybiny u chorych z rejestru Australian-MS stanowiącego część międzynarodowego obserwacyjnego rejestru MSBase) oraz *Pfeuffer 2021* (analiza kohorty chorych otrzymujących kladrybinę w ramach 2 ośrodków);
- 3 publikacje prezentujące zintegrowane analizy bezpieczeństwa w szerszej populacji obejmującej uczestników badań dla kladrybiny: *Comi 2019, Cook 2019, Leist 2020*;
- 2 publikacje prezentujące wyniki porównania kladrybiny z innymi DMD w ramach dopasowania grup pacjentów: *Kalincik 2018, Signori 2020*;
- Doniesienia konferencyjne do badań *CLARITY* i *CLARITY EXTENSION* [18]: *Battaglini 2020, Comi 2016, Cook 2016, Cook 2018, Cook 2019b, Freedman 2020, Giovannoni 2018a, Giovannoni 2018b, Giovannoni 2019a, Giovannoni 2020, Giovannoni 2020a, Giovannoni 2020b, Sormani 2020, Vermersch 2018, Vermersch 2019, Vermersch 2019a, Vermersch 2019b, Vermersch 2020*;
- Doniesienia konferencyjne do zintegrowanych analiz bezpieczeństwa kladrybiny [2]: *Cook 2019a, Cook 2020*.

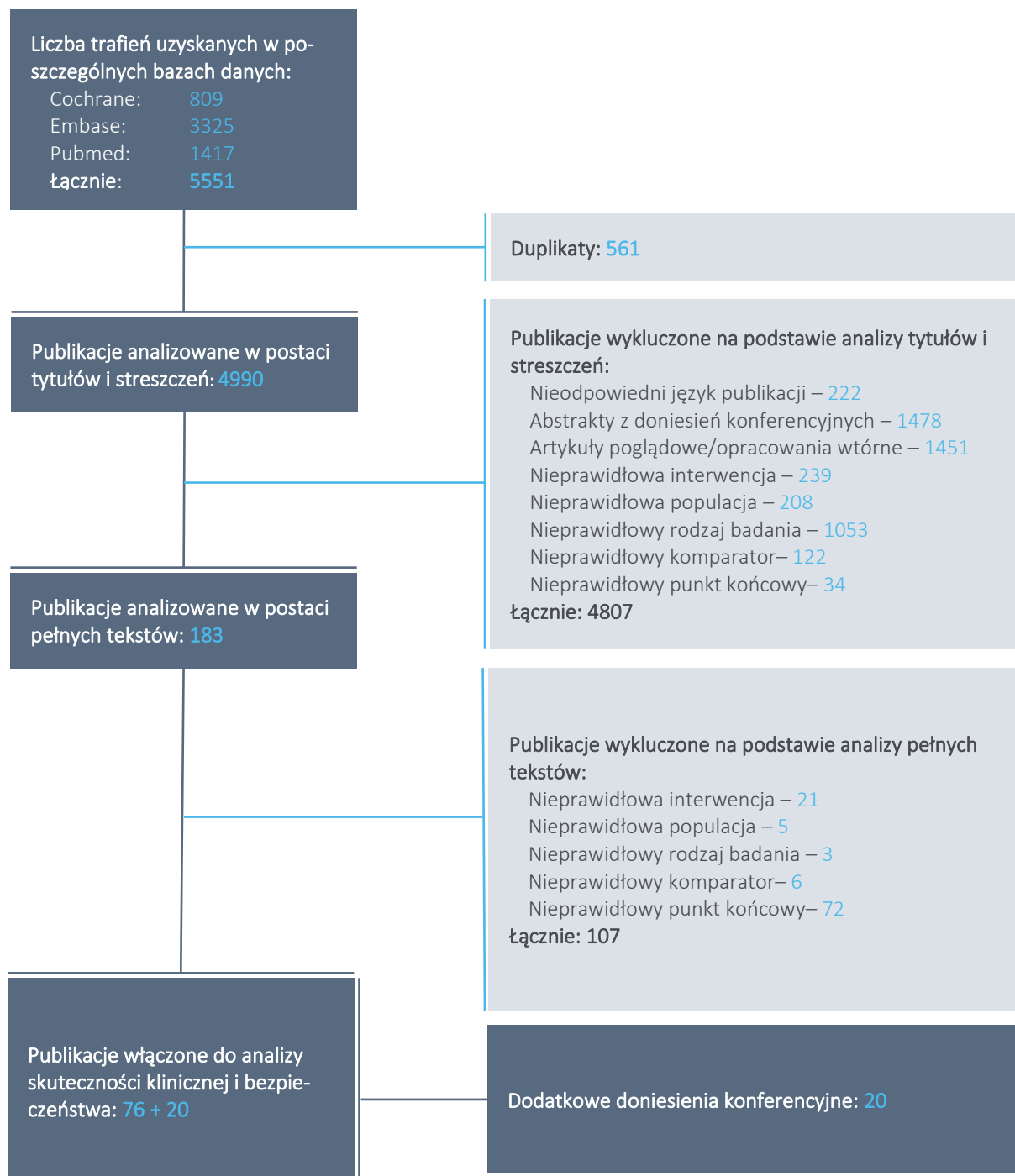
W toku wstępnej analizy w ramach oceny problemu decyzyjnego ustalono, że obecnie opublikowano dwa badania z randomizacją, które porównywały kladrybinę z placebo (wymienione powyżej). Dlatego w wykonanym przeglądzie systematycznym zastosowano strategię umożliwiającą zidentyfikowanie również pierwotnych badań klinicznych z randomizacją oceniających wybrane komparatory i dodatkowe interwencje umożliwiające przeprowadzenie porównania pośredniego kladrybiny w tabletkach z pozostałymi komparatorami przez placebo. Oprócz badania *CLARITY* do porównania pośredniego włączono więc badania oceniające następujące porównania:

- GA vs PBO: *Bornstein 1987, Copolymer 1* (publikacje *Johnson 1995* oraz *Johnson 1998*), *ECGT* (European and Canadian Glatiramer trial, publikacja *Comi 2001*), *GALA* (publikacja *Khan 2013*), *Boiko 2018*, *GATE* (publikacja *Cohen 2015*);
- GA vs DMF vs PBO: *CONFIRM* (publikacja *Fox 2012*);
- IFN B1a 30 vs PBO: próby *BRAVO* (publikacja *Vollmer 2014*), *Kappos 2011*, *MSCRG* (publikacje *Jacobs 1995*, *Jacobs 1996*);
- IFN B1a 30 vs GA: *CombiRx* (publikacje *Lindsey 2012* oraz *Lublin 2013*);
- IFN B1a 44 vs IFN B1a 30 vs GA: *Calabrese 2012*;
- IFN B1a 44 vs GA: *REGARD* (publikacja *Mikol 2008*);
- IFN B1b 250 vs GA: badanie *BECOME* (publikacja *Cadavid 2009*), *BEYOND* (publikacja *O'Connor 2009*);
- IFN B1a 44 vs PBO: próby *IMPROVE* (publikacje *de Stefano 2010*, *de Stefano 2012*) oraz *PRISMS* (publikacja *Ebers 1998*);
- IFN B1b 250 vs PBO: *IFNB MS* (*Duquette 1993*, *IFNB MS 1995*), *Knobler 1993*, *Wroe 2005*;
- pegIFN B1a 125 vs PBO: *ADVANCE* (*Calabresi 2014a*, *Arnold 2014*);
- IFN B1a 30 vs IFN B1b 250: *INCOMIN* (*Durelli 2002*), *Stępień 2013*;
- IFN B1a 44 vs IFN B1b 250: *REFORMS* (*Singer 2012*);
- IFN B1a 44 vs IFN B1a 30: badania *EVIDENCE* (publikacje *Schwid 2005* oraz *Schwid 2007*);
- IFN B1a 44 vs IFN B1a 30 vs IFN B1b 250: *Etemadifar 2006*, *Mokhber 2014* (*Mokhber 2014*, *Mokhber 2015*);
- FIN vs PBO: próby *FREEDOMS* (publikacje *Kappos 2010*, *Devonshire 2012*), *FREEDOMS II* (publikacja *Calabresi 2014*, dodatkowo publikacje *Derfuss 2015*, *Kappos 2016* oraz *Saida 2012*);
- FIN vs IFN B1a 30: badanie *TRANSFORMS* (publikacje *Cohen 2010*, *Cohen 2013*);
- FIN vs IFN B1b 250: badanie *GOLDEN* (publikacja *Comi 2017*);
- FIN vs GA: badanie *ASSESS* (publikacja *Cree 2021*);
- DMF vs PBO: próby *APEX* (publikacja *Saida 2019*) oraz *DEFINE* (publikacja *Gold 2012*);
- TER vs PBO: *O'Connor 2006*, *TEMSSO* (publikacja *O'Connor 2011*), *TOWER* (publikacja *Confavreux 2014*);
- TER vs IFN B1a 44: *TENERE* (publikacja *Vermersch 2014*).

łącznie w porównaniu pośrednim uwzględniono 39 badań RCT (poza próbą *CLARITY*), opisanych w 51 publikacjach.

Współczynnik zgodności Kappa wyniósł 0,95, co świadczy o dużej zgodności analityków. Na wykresie poniżej przedstawiono diagram wyszukiwania.

Wykres 1. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych.



## 5 Kładrybina w tabletkach *versus* placebo – badanie RCT CLARITY i CLARITY EXTENSION

### 5.1 [Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

---

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



Tabela 8.



[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

|

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



## 5.2 Opis metodyki włączonych badań

Zidentyfikowano jedno opublikowane badanie kliniczne z randomizacją i podwójnym zaślepieniem, w którym oceniano efektywność kliniczną kladrybiny w tabletkach w monoterapii, w skumulowanej dawce 3,5 mg/kg mc. u chorych na rzutowo-remisyjną postać stwardnienia rozsianego (RRMS, z ang. *Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis*): CLARITY (*the Cladribine Tablets Treating Multiple Sclerosis Orally study*). Wyniki kliniczne badania CLARITY opisano w 11 publikacjach: *Giovannoni 2010* (publikacja podstawowa), *Giovannoni 2011* (brak aktywności choroby w ocenie klinicznej i rezonansowej), *Comi 2013* (szczegółowe wyniki obrazowania MRI), *Cook 2011* (bezpieczeństwo), *Hermann 2019* (dodatkowa ocena bezpieczeństwa kardiologicznego), *Rammohan 2012* (dodatkowa ocena w podgrupach), *Afolabi 2018* (jakość życia), *De Stefano 2018* (ocena utraty objętości tkanki mózgowej), *Giovannoni 2019* (ocena w podgrupach HDA), *Vermersch 2021* (ocena w podgrupach HDA w podziale na wcześniejsze leczenie DMD lub jego brak), *Ali 2012* opisano zużycie zasobów medycznych i obciążenia społeczne oraz doniesieniach konferencyjnym *Cook 2016* (6-miesięczna potwierdzona progresja w EDSS), *Vermersch 2019* (dodatkowe wyniki w podgrupie chorych wcześniej leczonych DMD), *Battaglini 2020* (dalsze wyniki oceny utraty objętości tkanki mózgowej), *Vermersch 2019a* i *Vermersch 2020* (analiza *post hoc* związku pomiędzy wartością wyjściowego wyniku EDSS i ryzykiem progresji choroby do postaci wtórnie postępującej SPMS lub uzyskania EDSS  $\geq 6,0$ ).

Pacjenci uczestniczący w badaniu CLARITY, po ukończeniu 96-tygodniowego okresu obserwacji (obejmującego dwa krótkie kursy aktywnego leczenia maksymalnie 20 dni), podlegali włączeniu i powtórnej randomizacji w ramach badania CLARITY EXTENSION (kolejne 96 tyg. obserwacji). Wyniki badania CLARITY EXTENSION przedstawia publikacja *Giovannoni 2018* oraz doniesienia konferencyjne *Comi 2016* (ocena MRI), *Vermersch 2018* i *Vermersch 2019b* (analizy *post hoc* w CLARITY EXTENSION w różnych podgrupach HDA), *Freedman 2020* (analizy *post hoc* po 96 tygodniach badania CLARITY EXTENSION u pacjentów w wieku  $\leq 30$  lat i  $> 30$  lat), *Giovannoni 2018b* (wyniki w podgrupach pacjentów w wieku  $\leq 50$  lat i  $> 50$  lat), *Sormani 2020* (ocena utrzymującej się poprawy

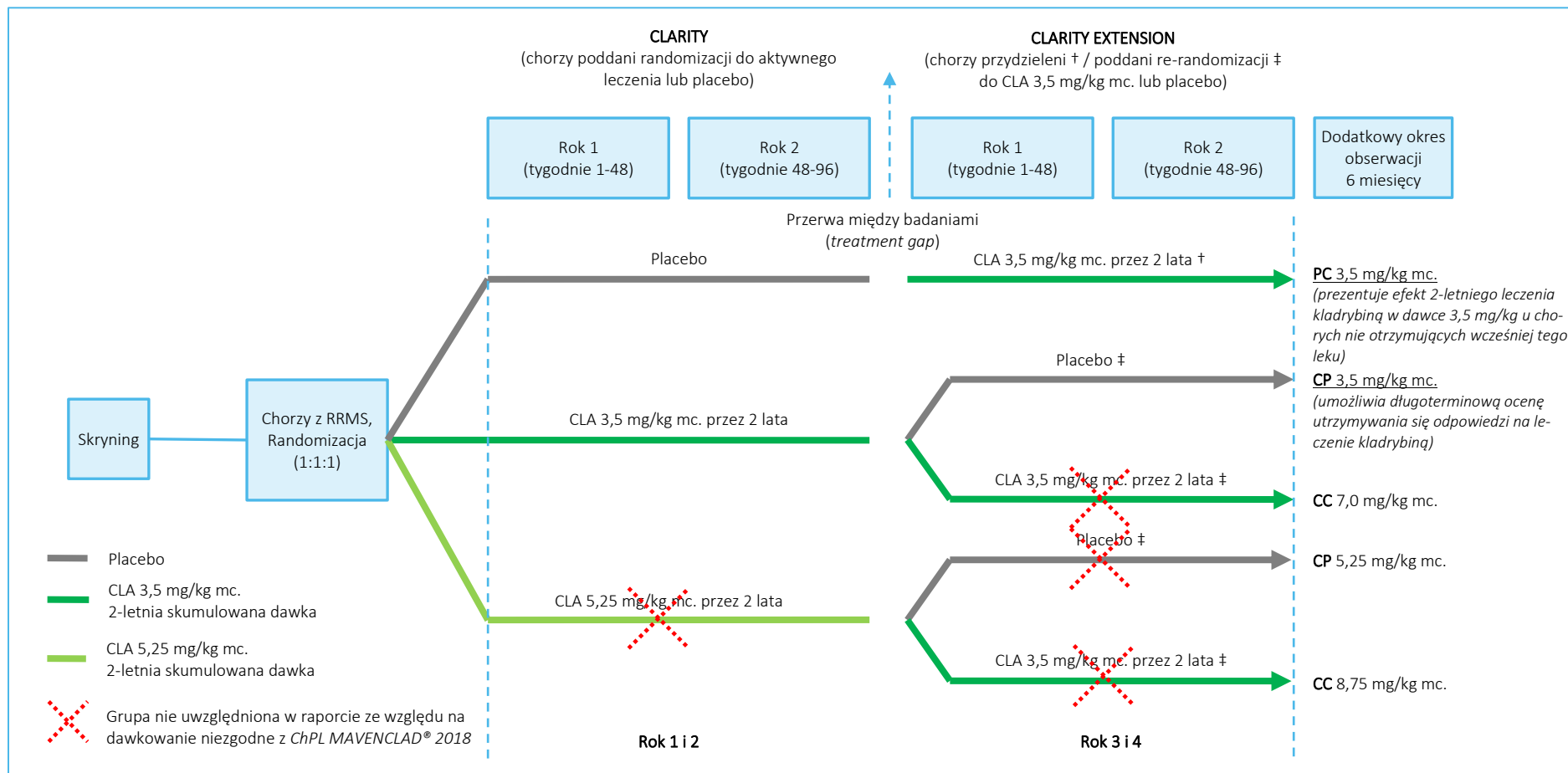
niepełnosprawności, porównanie chorych wcześniej leczonych vs później leczonych), *Giovannoni 2020a* i *Giovannoni 2020b* (stabilność choroby na podstawie wyniku EDSS po leczeniu kladrybiną w 5-letnim okresie obserwacji), *Giovannoni 2018a* (odsetek chorych, którzy osiągnęli poszczególne składowe NEDA w podgrupach Y3-4 i Y4-5), *Giovannoni 2019a* (utrzymywanie się statusu NEDA w dłuższym okresie obserwacji), *Giovannoni 2020* (wyniki analizy skumulowanej częstości rzutów choroby w całym 5-letnim okresie *CLARITY* i *CLARITY/EXTENSION*), a w doniesieniach konferencyjnych *Cook 2018* i *Cook 2019b* przedstawiono wyniki analizy dotyczącej limfopenii w trakcie *CLARITY EXTENSION* w podziale na różne podgrupy HDA u pacjentów otrzymujących kladrybinę w dawce 3,5 mg/kg.

Dodatkowo odnaleziono też publikacje przedstawiające analizy oparte zarówno na próbie *CLARITY*, jak i *CLARITY EXTENSION*: *De Stefano 2021* (dodatkowa analiza rzutów choroby w podziale na wcześniejsze stosowanie DMD i ich ciężkość) oraz *Bell Gorrod 2019* i *Bell Gorrod 2020* (dodatkowe analizy oceniające skuteczność kladrybiny względem hipotetycznej, wymodelowanej grupy chorych kontynuujących placebo w ramach badania *CLARITY EXTENSION*).

W badaniu *CLARITY* pacjentów poddano randomizacji do jednej z 3 grup: kladrybina w dawce skumulowanej 3,5 mg/kg, kladrybina w dawce skumulowanej 5,25 mg/kg lub placebo. Po włączeniu do badania *CLARITY EXTENSION* chorzy po leczeniu kladrybiną w tabletkach w dawce skumulowanej 3,5 lub 5,25 mg/kg zostali rozlosowani do kontynuacji leczenia kladrybiną (w dawce skumulowanej 3,5 mg/kg) bądź do podawania placebo, a wszyscy chorzy dotychczas leczeni placebo otrzymali leczenie kladrybiną w tabletkach w dawce skumulowanej 3,5 mg/kg. W analizach w niniejszym raporcie uwzględniono tylko grupy z prawidłowym dawkowaniem kladrybiny w tabletkach (zalecanym w *ChPL MAVENCLAD® 2021*) – grupę CLA 3,5 mg/kg mc. w dwóch corocznych cyklach, która w fazie wydłużonej otrzymywała placebo (CP 3,5 mg/kg mc.), oraz grupę placebo, która w fazie wydłużonej otrzymywała CLA 3,5 mg/kg mc. w dwóch corocznych cyklach (PC 3,5 mg/kg mc.). Opisany schemat badawczy, wraz z zaznaczeniem grup wykluczonych z analizy, przedstawiono szczegółowo na wykresie poniżej (Wykres 2).

Pomimo re-randomizacji w badaniu *CLARITY EXTENSION*, nie opisywano go jako osobne badanie RCT (poza *CLARITY*), a jako fazę wydłużoną tego badania – z uwagi na fakt uczestnictwa w *CLARITY EXTENSION* tej samej próby pacjentów (brak możliwości metaanalizy), oraz możliwość łącznej analizy wyników obu badań – tj. porównania określonych sekwencji interwencji w łącznym, 4-letnim okresie obserwacji.

Wykres 2. Schemat badań CLARITY i CLARITY EXTENSION.



W czasie każdego cyklu podawano raz dziennie 1 lub 2 tabletki kladrybiny w tabletkach po 10 mg przez 4 lub 5 kolejnych dni (lub odpowiadającą liczbę tabletek placebo). Pomędzy ostatnią wizytą badania CLARITY i datą randomizacji w badaniu CLARITY EXTENSION był okres przerwy (treatment gap), wynikający z faktu, że faza wydłużona nie była wyjściowo zaplanowana (not pre-planned).

**CP 3,5 mg/kg:** kladrybina w dawce 3,5 mg/kg w *CLARITY* → placebo w *CLARITY EXTENSION*; **CP 5,25 mg/kg:** kladrybina w dawce 5,25 mg/kg w *CLARITY* → placebo w *CLARITY EXTENSION*; **CC 7 mg/kg:** kladrybina w dawce 3,5 mg/kg w *CLARITY* → kladrybina w dawce 3,5 mg/kg w *CLARITY EXTENSION*; **CC 8,75 mg/kg:** kladrybina w dawce 5,25 mg/kg w *CLARITY* → kladrybina w dawce 3,5 mg/kg w *CLARITY EXTENSION*; **PC 3,5 mg/kg:** placebo w *CLARITY* → kladrybina w dawce 3,5 mg/kg w *CLARITY EXTENSION*.

Do badania *CLARITY* rekrutowano pacjentów w 155 ośrodkach klinicznych na terenie 32 krajów (w tym 5 z Polski) w okresie od 20 kwietnia 2005 roku do 18 stycznia 2007 roku; spośród nich w *CLARITY EXTENSION* nie wzięty udziału 22 ośrodki. Badanie było finansowane przez Merck Serono. W badaniu zakładano hipotezę wyższości (*superiority*) kładrybiny w tabletkach nad placebo w zmniejszaniu częstości rzutów choroby (pierwszorzędowy punkt końcowy). Oszacowano, że aby wykryć 25% zmniejszenie częstości rzutów choroby w grupie kładrybiny w tabletkach względem grupy placebo z mocą statystyczną 90%, należy uwzględnić w badaniu 1920 chorych (po około 430 w każdej z rozpatrywanych grup). Analizę skuteczności wykonano w populacji ITT, natomiast analizę bezpieczeństwa – w populacji *safety* – stanowili ją pacjenci, którzy otrzymali  $\geq 1$  dawkę leku, dla których dostępne były dane z okresu obserwacji (*follow-up*). Dla *CLARITY EXTENSION* nie wykonano oszacowania wielkości próby, ponieważ kryteriom selekcji podlegali tylko chorzy z badania *CLARITY*. Nie predefiniowano również formalnej hipotezy statystycznej w oryginalnym protokole, dopiero w jego zmienionej wersji przyjęto 2,5% poziom istotności dla analizy wstępnej (*interim*) i końcowej (*final*).

Tabela 9. Charakterystyka metodyki badania *CLARITY*.

Badanie	Hipoteza badawcza	Klasyfikacja AOTMiT/punktacja Jadad	Okres obserwacji	Ocena mocy badania	Liczebność grup CLA 3,5 mg/kg vs PBO	Typ analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
<i>CLARITY</i> (NCT00213135)	<i>superiority</i>	IIA/5 (R2;B2;W1)	Średnia: 91,0 vs 87,8 tyg. CLA 3,5 mg/kg vs PBO (w założeniu: 96 tyg.)	tak <sup>†</sup>	Skuteczność: 433 vs 437 bezpieczeństwo: 430 vs 435	skuteczność: ITT*, subpopulacje; bezpieczeństwo: populacja <i>safety</i> <sup>^</sup>	155 (32 kraje, w tym 5 Polska) <sup>†</sup>	Merck Serono

<sup>†</sup> tak (dla całej populacji badania) – do badania włączono liczbę pacjentów wystarczającą do wykrycia z mocą statystyczną 90% zmniejszenia o 25% częstości rzutów w grupie kładrybiny w tabletkach w porównaniu z grupą placebo;

\* populację ITT zdefiniowano jako wszystkich pacjentów poddanych randomizacji;

<sup>^</sup> pacjenci, którzy otrzymali  $\geq 1$  dawkę leku, dla których dostępne były dane z okresu obserwacji (*follow-up*);

<sup>†</sup> w ramach analizy bezpieczeństwa kardiologicznego (publikacja *Hermann 2019*) 23 ośrodki z 9 krajów zostały odpowiednio wykwalifikowane, wyposażone i sprawdzone pod kątem jakości.

Około 90% chorych ukończyło pełny 96-tygodniowy okres obserwacji (91,9% vs 87,0%, CLA 3,5 mg/kg vs PBO). Średni okres obserwacji w grupie CLA 3,5 mg/kg wyniósł 91,0 tygodni, a w grupie placebo – 87,8 tygodni. Brak skuteczności terapii był przyczyną zakończenia badania u 1,2% chorych z grupy CLA 3,5 mg/kg i 4,8% chorych z grupy placebo. Odpowiednio 1,8% i 0,9% chorych utracono z obserwacji. Szczegółowe dane dotyczące przyczyn przedwczesnego zakończenia badania oraz leczenia zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 10. Przepływ chorych w badaniu CLARITY (Giovannoni 2010 suplement i Cook 2011).

Etap badania	CLARITY		
	CLA 3,5 mg/kg	PBO	
Randomizacja (populacja ITT)	433	437	
Chorzy włączeni do oceny bezpieczeństwa	430	435	
Wycofanie z badania	Ogółem	35 (8,1%)	57 (13,0%)†
	Brak skuteczności	5 (1,2%)	21 (4,8%)†
	AEs	5 (1,2%)	5 (1,1%)
	Naruszenie protokołu	4 (0,9%)	10 (2,3%)
	Utrata z obserwacji ( <i>lost to follow-up</i> )	8 (1,8%)	4 (0,9%)
	Zgon	1 (0,2%)	2 (0,5%)
	Inne <sup>^</sup>	12 (2,6%)	15 (3,4%)
Ukończenie badania (ukończenie 96 tyg. obserwacji)	398 (91,9%)	380 (87,0%)†	
Ukończenie leczenia, wszystkie cykle*	395 (91,2%)	377 (86,3%)†	
Przedwczesne zakończenie leczenia*	Ogółem	38 (8,8%)	60 (13,7%)†
	AEs	15 (3,5%)	9 (2,1%)
	Brak skuteczności/ progresja choroby	5 (1,2%)	24 (5,5%)†
	Naruszenie protokołu	5 (1,2%)	9 (2,1%)
	Utrata z obserwacji	2 (0,5%)	3 (0,7%)
	Zgon	1 (0,2%)	2 (0,5%)
	Inne	10 (2,3%)	13 (3,0%)

† różnica vs CLA 3,5 mg/kg mc. istotna statystycznie;

<sup>^</sup> innymi przyczynami przerwania leczenia były: związane z zatrudnieniem, przeprowadzka do innego stanu/państwa, brak możliwości uczestniczenia w regularnych wizytach w ośrodku badawczych, pomyłka w randomizacji, wyrażenie chęci przydziału do innego leczenia, chęć założenia rodziny, pogorszenie samopoczucia po rozpoczęciu badania, powody osobiste, brak zadeklarowanych powodów;

\* dane z publikacji Cook 2011.

Ogółem 1326 pacjentów poddano randomizacji do wszystkich trzech grup badania CLARITY, 1184 (89,3%) ukończyło badanie, a 867 włączono do jego fazy wydłużonej – CLARITY EXTENSION (73,2% w okresie od 16 stycznia 2008 do 20 lipca 2009). Spośród nich 61 chorych uwzględniono w analizie oceny bezpieczeństwa w dodatkowym okresie obserwacji, a 806 przydzielono interwencję lub poddano re-randomizacji. W tabeli poniżej przedstawiono dane dotyczące udziału chorych w fazie EXTENSION, przy czym przedstawiono tylko informacje dla grup uwzględnionych w raporcie. Do grupy CP 3,5 mg/kg (CLA

3,5 mg/kg → placebo) włączono 98 chorych, a do grupy PC 3,5 mg/kg (placebo → CLA 3,5 mg/kg) – 244 pacjentów. Odpowiednio 90,8% i 93,0% pacjentów ukończyło całą fazę wydłużoną. Do dodatkowej oceny bezpieczeństwa włączono 76,5% i 81,1% chorych.

Tabela 11. Przepływ chorych w badaniu CLARITY EXTENSION (Giovannoni 2018).

Etap badania	CLARITY EXTENSION		
	CP 3,5 mg/kg	PC 3,5 mg/kg	
Randomizacja (populacja ITT)	98	244	
Chorzy włączeni do oceny bezpieczeństwa	98	244	
	Ogółem	9 (9,2%)	17 (7,0%)
	AEs	0 (0,0%)	2 (0,8%)
Wycofanie z badania	Naruszenie protokołu	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Utrata z obserwacji ( <i>lost to follow-up</i> )	3 (3,1%)	4 (1,6%)
	Zgon	2 (2,0%)	0 (0,0%)
	Inne	4 (4,1%)	11 (4,5%)
Otrzymanie terapii ratunkowej w trakcie 96-tyg. okresu badania	3 (3,1%)	1 (0,4%)	
Ukończenie badania (96 tyg.)	89 (90,8%)	227 (93,0%)	
Włączenie do dodatkowego okresu oceny bezpieczeństwa (24 tyg.)	75 (76,5%)	198 (81,1%)	

W badaniu zastosowano poprawny sposób randomizacji, z wykorzystaniem systemu centralnego i komputerowo generowanych kodów randomizacyjnych z dynamiczną alokacją chorych w blokach po 6, umożliwiającą wprowadzenie zaślepienia przydziału chorych do grup. Dodatkowo podwójne zaślepienie uzyskano poprzez podawanie wszystkim uczestnikom jednakowej liczby tabletek (kladrybiny lub placebo) dla chorych w obrębie danego przedziału wagowego (dawkowanie wg masy ciała). W każdym ośrodku badawczym ocenę parametrów laboratoryjnych i zdarzeń niepożądanych wykonywał lekarz prowadzący, a ocena neurologiczna wykonywana była przez lekarza, który nie miał informacji o przydzielonej interwencji. Ocena MRI wykonywana była w centralnym ośrodku neurologicznym z utrzymaniem zaślepienia. W związku z powyższym, ryzyko błędu systematycznego wynikającego z zastosowania nieprawidłowej procedury randomizacji, braku jej zaślepienia, a także zaślepienia pacjentów, personelu medycznego i oceny wyników uznano za niskie (szczegółową ocenę ryzyka błędu systematycznego przy użyciu narzędzia Cochrane Collaboration zawiera Tabela 12). Ryzyko błędu systematycznego wynikające z niekompletności wyników uznano za niskie: wyniki badania CLARITY dla populacji ITT zostały

szczegółowo opublikowane – opublikowano wszystkie kluczowe do potwierdzenia skuteczności i bezpieczeństwa leku wyniki. Ograniczenia dotyczą wyłącznie oceny jakości życia – której wyniki nie zostały przedstawione w publikacjach opisujących badanie *CLARITY*, a jedynie w materiałach *NICE 2017* w sposób ograniczony (szczegółowo wyjaśniono w tabeli poniżej). Ryzyko błędu systematycznego wynikającego z selektywnej prezentacji wyników uznano za niskie. Z obserwacji w badaniu *CLARITY* utracono 0,9% chorych z grupy placebo i 1,8% z grupy CLA 3,5 mg/kg, a odsetki chorych, którzy ukończyli 96-tygodniowy okres obserwacji wyniosły odpowiednio 87,0% i 91,9%. Mimo różnicy w częstości wycofania chorych z badania (9,1% vs 13,0%, CLA 3,5 mg/kg vs placebo), odsetki pacjentów wycofujących się z poszczególnych przyczyn były zrównoważone pomiędzy grupami, z wyjątkiem niewystarczającej skuteczności, częściej odnotowywanej w grupie placebo (co wynika z wyższej skuteczności kladrybiny w tabletkach i byłoby trudne do uniknięcia). Nie zidentyfikowano dodatkowych czynników ryzyka wystąpienia błędu systematycznego.

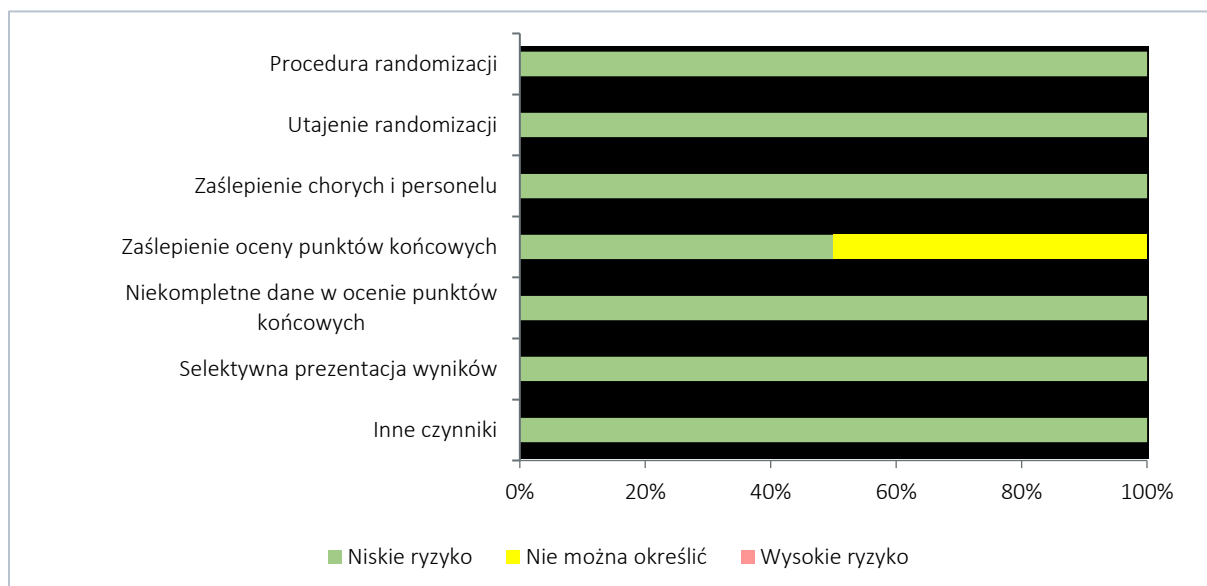
Tabela 12. Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu RCT włączonym do analizy, przy użyciu narzędzia *Cochrane Collaboration*; CLA 3,5 mg/kg vs PBO.

Element oceny	Badanie <i>CLARITY + CLARITY EXTENSION</i>	
	Uzasadnienie oceny	Ryzyko i uzasadnienie wyboru
<b>Procedura randomizacji</b> ( <i>selection bias</i> )	w proporcji 1:1:1, centralna, komputerowa, alokacja dynamiczna względem ośrodków, blokowa (bloki 6-elementowe)	Poprawna – niskie ryzyko <i>selection bias</i>
<b>Utajenie randomizacji</b> ( <i>selection bias</i> )	tak (centralna, komputerowa)	Alokacja poprawnie utajona – niskie ryzyko <i>selection bias</i>
<b>Zaślepienie pacjentów i personelu medycznego</b> ( <i>performance bias</i> )	Zastosowano podwójne zaślepienie: chorych i personelu medycznego. Pacjenci w każdej z grup otrzymali tą samą liczbę tabletek (kladrybiny w tabletkach lub placebo imitujące kladrybinę).	Badanie podwójnie zaślepienie – niskie ryzyko <i>performance bias</i>
<b>Rzuty choroby</b>	Niezależny lekarz, nieznający przynależności chorych do grup oceniał wykonywał badania neurologiczne i określał, czy dane zdarzenie kliniczne spełniało kryteria definiujące rzut choroby.	Zaślepienie oceny istotnych punktów końcowych, w tym wyniku I-rzędowego (aktywność rzutowa) – niskie ryzyko <i>detection bias</i>
<b>Zaślepienie oceny wyników</b> ( <i>detection bias</i> )	<b>Ocena MRI</b> Niezależna, centralna, wystandaryzowana ocena wyników MRI w ośrodku neuroradiologicznym.	Brak jednoznacznej informacji o zaślepieniu lekarza wykonującego ocenę badań laboratoryjnych oraz zdarzeń niepożądanych – ryzyko <i>detection bias</i> niejasne
<b>AEs</b>	Wyniki badań laboratoryjnych i zdarzeń niepożądanych występujących w okresie leczenia oceniał lekarz prowadzący Ocena bezpieczeństwa obejmowała zróżnicowane kategorie zdarzeń niepożądanych (AEs), w związku z czym podatność na błąd detekcji jest zróżnicowana, w zależności od charakteru zdarzenia lub ocenianej kategorii zdarzeń. Stopień ciężkości AEs określany był przez badaczy danego ośrodka. Wyniki testów laboratoryjnych stopniowano zgodnie z CTCAE	
<b>Niekompletność wyników</b> ( <i>attrition bias</i> )	Analizę skuteczności wykonano na populacji chorych, którzy poddani byli randomizacji. W ocenie bezpieczeństwa uwzględniono wszystkich pacjentów, którzy przyjęli $\geq 1$ dawkę leku, i dla których dostępne były wyniki z okresu <i>follow-up</i> (którzy ukończyli 96 tygodniowy okres obserwacji). Chorzy, którzy z jakiegokolwiek powodu przegrali leczenie zachęceni byli do jego	Dla badania <i>CLARITY</i> opublikowano liczbę i przyczyny chorych wycofanych z badania i obserwacji. Znaczny odsetek pacjentów wycofanych z badania, zwłaszcza z grupy kontrolnej (>10%) – co zwiększa ryzyko <i>attrition bias</i> . Z drugiej strony odsetki pacjentów



Badanie CLARITY + CLARITY EXTENSION		
Element oceny	Uzasadnienie oceny	Ryzyko i uzasadnienie wyboru
Selektywna prezentacja wyników (reporting bias)	kontynuacji, a ci z nich, którzy nie zdecydowali się na kontynuację, proszeni byli o uczestnictwo w wizycie w 96 tygodniu badania (ang. <i>early termination visit</i> ). Z obserwacji w badaniu CLARITY utracono 0,9% chorych z grupy placebo i 1,8% z grupy CLA 3,5 mg/kg. Odsetki chorych, którzy ukończyli 96-tygodniowy okres obserwacji wyniosły odpowiednio 87,0% i 91,9%.	wycofujących się z poszczególnych przyczyn były zrównoważone pomiędzy grupami, z wyjątkiem niewystarczającej skuteczności, częściej odnotowywanej w grupie placebo (co wynika ze skuteczności kładrybiny w tabletkach i byłoby trudne do uniknięcia)
	Z przeprowadzonego porównania listy punktów końcowych ocenianych w protokole badania i opublikowanych wynika, że do publicznej wiadomości podano wszystkie wyniki kluczowe do potwierdzenia skuteczności i bezpieczeństwa leku w badaniu III fazy. Wyniki skuteczności i bezpieczeństwa badania CLARITY dla populacji ITT zostały szczegółowo opublikowane. Natomiast ocena jakości życia nie została przedstawiona w publikacjach dotyczących bezpośrednio badania CLARITY. W materiałach NICE 2017 (zespół ERGR, ang. <i>Evidence Review Group Report</i> ) wymieniono kilka kwestionariuszy jakości życia, które zastosowano w badaniu CLARITY (MSQoL-54, EQ-5D-3L wraz ze skalą VAS, SF-36), nie przedstawiono szczegółowych wyników, tylko podano informacje o istotności zmian w obrębie poszczególnych kwestionariuszy. Ocena jakości życia została wykonana niezależnie (publikacja Afolabi 2018)	–
Inne czynniki (other bias)	Nie zidentyfikowano następujących, innych czynników ryzyka wystąpienia błędu systematycznego: oceny złożonych punktów końcowych, przedwczesnego przerwania badania ani możliwości zmiany interwencji na inną niż przypisana w wyniku randomizacji ( <i>cross-over</i> nie był przewidziany).	–

Wykres 3. Podsumowanie oceny ryzyka błędu systematycznego w badaniu RCT włączonym do analizy; CLA 3,5 mg/kg vs PBO.



## 5.3 Charakterystyka włączonej populacji

### 5.3.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

Do badania *CLARITY* włączano dorosłych pacjentów z rozpoznaniem rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozlanego (RRMS, z ang. *Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis*) wg kryteriów McDonald'a z 2001 roku oraz obecnością charakterystycznych zmian w obrazowaniu MRI wg kryteriów Fazekas'a:  $\geq 3$  ogniska hiperintensywne w obszarach T2-zależnych i spełniające przynajmniej 2 z poniższych: wielkość  $> 5$  mm, sąsiedowanie z częścią środkową komory, umiejscowione podnamiotowo.

Chorzy musieli mieć stwierdzony przynajmniej 1 rzut choroby w okresie 12 miesięcy przed włączeniem do badania. Ale wystąpienie rzutu w okresie 28 dni przed włączeniem do badania stanowiło czynnik wykluczający.

Do badania włączano chorych uzyskujących punktację skali niepełnosprawności EDSS  $\leq 5,5$ .

Pacjenci mogli być wcześniej leczeni lekami modyfikującymi przebieg choroby (DMDs, z ang. *Disease Modifying Drugs*), ale w przypadku niepowodzenia  $\geq 2$  DMDs nie mogli wziąć udziału w badaniu. Chorzy stosujący DMDs w terapii SM musieli je zakończyć przynajmniej 3 miesiące przed rozpoczęciem badania *CLARITY*. Do badania nie włączano również chorych otrzymujących kiedykolwiek wcześniej terapię immunosupresyjną, a także stosujących w okresie 3 miesięcy przed włączeniem terapię opartą na cytokinach, immunoglobulinach dożylnych lub z wykonaną plazmaferezą w tym czasie.

Uzyskanie nieprawidłowych wyników badań hematologicznych (liczba płytek krwi lub neutrofilii poniżej dolnej granicy normy, liczba leukocytów równa połowie dolnej granicy normy) w okresie 28 dni przed włączeniem do badania stanowiło czynnik wykluczający.

Do badania nie włączano osób z zaburzeniami, które mogą mieć wpływ na parametry immunologiczne, takie jak choroba ogólnoustrojowa, zakażenie HIV lub HTLV, obecna infekcja w czasie skryningu, czy nowotwór złośliwy w wywiadzie.

Kładrybina wykazuje działanie teratogenne (również po podawaniu tylko samcom – badania na zwierzętach), w związku z czym do badania nie włączano kobiet w ciąży oraz karmiących piersią. Ponadto bezwzględnie wymagano, aby kobiety stosowały powszechnie uznane metody antykoncepcyjne (z wyjątkiem kobiet w wieku pomenopauzalnym lub chirurgicznie wysterylizowanych). Również mężczyźni byli obligowani do stosowania odpowiedniej antykoncepcji, w celu uniknięcia zapłodnienia partnerek. W

przypadku stwierdzenia ciąży w trakcie badania, pacjentka była natychmiast wykluczana i kontynuowano u niej obserwację pod kątem oceny bezpieczeństwa.

*CLARITY EXTENSION* nie było zaplanowanym wcześniej badaniem (*not pre-planned study*), w wyniku czego po zakończeniu badania *CLARITY* obecna była przerwa przed włączeniem do fazy wydłużonej (*gap period*), której mediana dla całej populacji wyniosła 40,3 tygodni. Chorzy, którzy otrzymywali interferon beta lub octan glatirameru w okresie przerwy musieli zakończyć jego stosowanie przynajmniej 3 miesiące przed rozpoczęciem *CLARITY EXTENSION*.

Również przed rozpoczęciem fazy wydłużonej u pacjentów wykonywano ocenę parametrów laboratoryjnych – wymagano uzyskania prawidłowych wartości poszczególnych parametrów hematologicznych w okresie 28 dni przed planowaną pierwszą dawką interwencji. U chorych z nieprawidłowymi wynikami parametrów hematologicznych wykonywano ponowną ocenę po 1-2 tygodniach. W przypadku uzyskania nieprawidłowych wyników w dwóch kolejnych pomiarach u pacjenta stwierdzano brak możliwości podania zaślepionej interwencji w cyklu w danym roku.

Tabela 13. Kryteria selekcji chorych do badania *CLARITY* i *CLARITY EXTENSION*.

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<b>CLARITY</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Zdiagnozowane RRMS wg kryteriów McDonald'a z 2001 roku (w dodatkowej publikacji Comi 2013 podano, że diagnoza spełniała zaktualizowane kryteria McDonald'a z 2005 roku)</li> <li>Zmiany chorobowe widoczne w MRI odpowiadające SM wg kryteriów Fazekas'a<sup>^</sup></li> <li>≥ 1 rzut w ciągu 12 mies. przed włączeniem do badania</li> <li>≤ 5,5 pkt w EDSS</li> <li>≥ 3 mies. okresu wypłukiwania (<i>washout</i>) przed rozpoczęciem badania w przypadku stosowania DMD dla SM</li> </ul> <p><b>Kryteria włączenia związane z bezpieczeństwem stosowania CLA; publikacja Cook 2011:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Stosowanie powszechnie uznanych metod antykoncepcji przez kobiety (z wyjątkiem kobiet w wieku pomenopauzalnym lub chirurgicznie wysterylizowanych)</li> <li>Stosowanie powszechnie uznanych metod antykoncepcji przez mężczyzn w celu uniknięcia zapłodnienia partnerek</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Niepowodzenie ≥ 2 DMD z powodu braku skuteczności</li> <li>Terapia immunosupresyjna w dowolnym czasie przed rozpoczęciem badania</li> <li>Terapia oparta na cytokinach, immunoglobulinach iv, plazmafereza w okresie 3 mies. przed włączeniem do badania</li> <li>Liczba płytek krwi lub neutrofilów poniżej DGN oraz liczba leukocytów równa połowie DGN w ciągu 28 dni przed rozpoczęciem badania</li> <li>Zaburzenia, które mogą mieć wpływ na parametry immunologiczne, w tym choroba ogólnoustrojowa, zakażenie HIV lub HTLV</li> <li>Rzut choroby w ciągu 28 dni przed włączeniem do badania</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia związane z bezpieczeństwem stosowania CLA; publikacja Cook 2011:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Kobiety w ciąży lub karmiące piersią</li> <li>Nowotwór złośliwy w wywiadzie</li> <li>Utrzymująca się niedokrwistość, leukopenia, neutropenia lub trombocytopenia po stosowaniu terapii immunosupresyjnej w wywiadzie</li> <li>Nieprawidłowe wyniki badań hematologicznych 28 dni przed włączeniem do badania</li> </ul>

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Choroba immunologiczna, która mogła mieć wpływ na profil bezpieczeństwa i skuteczności CLA</li> <li>• Zaburzone funkcje immunologiczne</li> <li>• Infekcja w czasie skryningu</li> </ul>

#### CLARITY EXTENSION

- Ukończenie badania *CLARITY*
- Liczba limfocytów i innych parametrów hematologicznych w zakresie wartości prawidłowych w okresie 28 dni przed planowaną pierwszą dawką
- hemoglobina: 11,6-16,2 g/dl;
- całkowita liczba białych krwinek: 4,1-12,3 × 10<sup>3</sup>/μl;
- całkowita liczba limfocytów: 1,02-3,36 × 10<sup>3</sup>/μl;
- całkowita liczba neutrofilów: 2,03-8,36 × 10<sup>3</sup>/μl;
- liczba płytek krwi: 140-450 × 10<sup>3</sup>/μl
- U chorych z nieprawidłowymi wynikami parametrów hematologicznych wykonywano ponowną ocenę po 1-2 tygodniach.
- W przypadku uzyskania nieprawidłowego wyniku po raz kolejny (dla jakiegokolwiek parametru) u pacjenta stwierdzano brak możliwości podania zaślepionej interwencji w cyklu w danym roku.
- Jeśli wyniki drugiej oceny były prawidłowe (dla wszystkich parametrów), wyniki potwierdzano w trzeciej ocenie (prawidłowe wyniki dla wszystkich parametrów) przed 1 dniem badania. W przypadku nieprawidłowych wyników, ponowna ocena po 1-2 tygodniach. W przypadku uzyskania nieprawidłowego wyniku po raz kolejny (dla jakiegokolwiek parametru) u pacjenta stwierdzano brak możliwości podania zaślepionej interwencji w cyklu w danym roku
- Zakończenie terapii DMD (interferon beta, octan glatirameru), stosowanej w czasie przerwy (gap period) pomiędzy zakończeniem badania *CLARITY* a rozpoczęciem fazy wydłużonej, ≥ 3 miesiące przed pierwszym dniem fazy wydłużonej

<sup>^</sup> Kryteria Fazekas'a: ≥ 3 ogniska hiperintensywne w obszarach T2-zależnych i spełniające przynajmniej 2 z poniższych: wielkość > 5 mm, sąsiedowanie z częścią środkową komory, umiejscowione podnamiotowo (Fazekas 1999).

### 5.3.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

W badaniu *CLARITY* włączono 433 pacjentów do grupy CLA 3,5 mg/kg i 437 pacjentów do grupy PBO. Autorzy podali, że wyjściowe charakterystyki kliniczno-demograficzne włączonych pacjentów były dobrze zbalansowane pomiędzy grupami, z wyjątkiem czasu trwania choroby (od pierwszego wystąpienia objawów), który w grupie CLA 3,5 mg/kg był krótszy – wynosił 7,9 lat w porównaniu do 8,9 lat w grupie placebo.

W badaniu uczestniczyli prawie wyłącznie pacjenci rasy białej, o średnim wieku 38 lat. Większą część włączonej populacji stanowiły kobiety (prawie 70%).

Około jedna trzecia chorych otrzymywała wcześniej leki modyfikujące przebieg choroby (DMDs) – najczęściej stosowanymi lekami były: IFN β-1a im. (*Avonex*, 11,2% pacjentów), IFN β-1b sc. (*Betaseron*, 10,6% pacjentów), IFN β-1a sc. (*Rebif*, 9,4% pacjentów) i octan glatirameru sc. (*Copaxone*, 6,5% pacjentów).

Autorzy badania w kryteriach selekcji zaznaczyli, że wykluczano chorych nieskutecznie leczonych 2 lub więcej DMDs.

Do badania włączano chorych z punktacją EDSS  $\leq 5,5$ . Prawie 50% pacjentów miało 2-3 punkty, a około 20% 0-1 albo 4 lub więcej. Ogółem średni wynik skali wynosił 2,9 (SD: 1,3) w grupie placebo oraz 2,8 (SD: 1,2) w grupie kladrybiny w tabletkach.

Około 30% włączonej populacji miało 2 lub więcej rzutów w poprzednim roku. W kryteriach kwalifikacji do badania wymagano stwierdzenia przynajmniej jednego rzutu choroby w okresie poprzednich 12 miesięcy. Dodatkowo nie podano informacji o nasileniu rzutów.

**Dużą aktywność choroby (HDA, z ang. High Disease Activity)**, definiowaną jako obecność  $\geq 1$  rzutu w poprzednim roku podczas leczenia DMD i obecność  $\geq 1$  zmiany T1 Gd+ lub  $\geq 9$  zmian w sekwencji T2 lub obecność  $\geq 2$  rzutów w poprzednim roku podczas leczenia DMD lub bez leczenia, wyjściowo **stwierdzono u ok. 33% uczestników. Ze względu na niewielką liczebność takiej podgrupy wnioskowanie obarczone jest pewnym ograniczeniem** – wyniki w tak zdefiniowanej podgrupie HDA dostępne były w publikacji *Giovannoni 2019* oraz w materiałach *NICE 2017*. Niemniej jednak, pomimo ograniczenia analiza w tej podgrupie została uznana za wystarczająco wiarygodną przez NICE, dodatkowo również EMA rekomenduje stosowanie leku w tej podgrupie chorych (z uwagi na niezaspokojone potrzeby leczenia chorych z dużą aktywnością SM).

Jeszcze mniejszy odsetek włączonej populacji stanowili **chorzy z szybko postępującą, ciężką postacią choroby (RES, z ang. Rapidly Evolving Severe)**, definiowaną jako obecność  $\geq 2$  rzutów w poprzednim roku i  $\geq 1$  zmianą T1 Gd+ w obrazie MRI – **ok. 10%**. Natomiast chorzy z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie (**SOT, z ang. Suboptimal Treatment Response**), definiowaną jako obecność 1 rzutu w poprzednim roku i aktywną chorobą widoczną w obrazie MRI – stanowili jedynie **ok. 5% całej populacji**. W materiałach NICE przedstawiono wyjściowe charakterystyki chorych z tych podgrup (

Tabela 16), jednak brak jest opublikowanych wyników oceny skuteczności dla tych podgrup. Ogółem wyjściowe charakterystyki chorych w obrębie tych podgrup odpowiadały większemu nasileniu choroby.

W badaniach rezonansu magnetycznego u 30% chorych stwierdzono obecność zmian T1 Gd+, średnia liczba takich zmian wyniosła 1,0 (SD: 2,7). Natomiast u około 90% chorych stwierdzane było  $\geq 9$  zmian T2, średnia liczba takich zmian 25,3 (SD: 16,3). Średnia objętość aktywnych zmian T2 wyniosła niecałe 15 ml, a średnia liczba hipointensywnych zmian T1 około 7.

W tabeli poniżej przedstawiono wyjściową charakterystykę populacji włączonej do badania CLARITY.

Tabela 14. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna chorych w badaniu CLARITY.

Wyjściowa charakterystyka	CLA 3,5 mg/kg N = 433	PBO N = 437
Wiek, średnia (SD), (zakres) [lata]	37,9 (10,3), (18-65)	38,7 (9,9), (18-64)
Liczba mężczyzn (%)	135 (31,2%)	149 (34,1%)
Średnia masa ciała (SD) [kg]	68,1 (14,6)	70,3 (15,4)
Rasa, n (%)	biała	425 (98,2%)
	czarna	2 (0,5%)
	inne	7 (1,6%)
Wcześniejsza terapia DMD, n (%)*	113 (26,1%)	142 (32,5%)
Średni czas trwania choroby od pierwszego wystąpienia objawów (SD), (zakres) [lata]	7,9 (7,2), (0,3-42,3)	8,9 (7,4), (0,4-39,5)
Wynik EDSS, n (%)	0	12 (2,8%)
	1	75 (17,3%)
	2	133 (30,7%)
	3	108 (24,9%)
	4	71 (16,4%)
	$\geq 5$	34 (7,9%)
	Średnia (SD)	2,8 (1,2)
$\leq 1$ rzut	303 (70,0%)	306 (70,0%)

Wyjściowa charakterystyka		CLA 3,5 mg/kg N = 433	PBO N = 437
Liczba rzutów w poprzednim roku‡	2 rzuty	105 (24,2%)	110 (25,2%)
	≥ 3 rzuty	25 (5,8%)	21 (4,8%)
Zmiany T1 Gd+^^	pacjenci ze zmianami, n (%)	138 (31,9%)	128 (29,3%)
	średnia liczba zmian (SD)	1,0 (2,7)	0,8 (2,1)
	mediana liczby zmian (zakres)	0 (0–32)	0 (0–27)
Zmiany T2^^	< 9 zmian, n chorych (%)	49 (11,3%)	41 (9,4%)
	≥ 9 zmian, n chorych (%)	384 (88,7%)	396 (90,6%)
	średnia liczba zmian (SD)	25,3 (16,3)	27,3 (17,7)
	mediana liczby zmian (zakres)	21 (2–89)	23 (3–134)
Objętość aktywnych zmian T2 [ml]^^^	≤ 5 ml, n chorych (%)	139 (32,1%)	116 (26,5%)
	> 5 ml, n chorych (%)	294 (67,9%)	321 (73,5%)
	średnia (SD)	14,828 (16,267)	14,288 (13,105)
	mediana (zakres)	9,659 (0,106–128,747)	10,141 (0,150–76,770)
Zmiany hipointensywne T1 ( <i>hypointense lesion</i> )^^	pacjenci ze zmianami o wielkości mieszczącej się w obrębie 0-25 percentyla (%)	154 (35,6%)	149 (34,1%)
	pacjenci ze zmianami o wielkości mieszczącej się w obrębie > 75 percentyla (%)	86 (19,9%)	101 (23,1%)
	średnia liczba zmian (SD)	7,1 (8,2)	7,4 (8,0)
	mediana liczby zmian (zakres)	4 (0–48)	5 (0–44)
Chorzy z dużą aktywnością choroby – HDA (%)‡		140 (32,3%)	149 (34,1%)
Chorzy z dużą aktywnością choroby – HRA (%)‡		130 (30,0%)	131 (30,0%)
Chorzy z szybko postępującą, ciężką postacią choroby – RES (%)†		50 (11,5%)	41 (9,4%)
Chorzy z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie – SOT (%)†		19 (4,4%)	32 (7,3%)
Chorzy z dużą aktywnością choroby, bez wcześniejszego leczenia DMD <sup>£</sup>		94 (22,3%*)	93 (21,3%*)
Chorzy z dużą aktywnością choroby, wcześniej leczeni DMD <sup>£</sup>		46 (106%*)	56 (12,8%*)
Chorzy z dużą aktywnością choroby (%), dane z podgrupy z dostępnymi danymi do oceny NEDA <sup>^</sup>		99/402 (24,6%)	105/379 (27,7%)

Wyjściowa charakterystyka		CLA 3,5 mg/kg N = 433	PBO N = 437
Liczba rzutów w poprzednim roku, n (%) <sup>^</sup>	≤ 1	285/402 (70,9%)	268/379 (70,7%)
	≥ 2	117/402 (29,1%)	111/379 (29,3%)

\* najczęściej stosowanymi lekami były: IFN β-1a im. (*Avonex*, 11,2% pacjentów), IFN β-1b sc. (*Betaseron*, 10,6% pacjentów), IFN β-1a sc. (*Rebif*, 9,4% pacjentów) i octan glatirameru sc. (*Copaxone*, 6,5% pacjentów);

¥ dane z publikacji *Giovannoni 2019*;

† dane z publikacji *NICE 2017*;

‡ dane z publikacji *Comi 2013*;

£ dane z publikacji *Vermersch 2021*;

<sup>^</sup> dane z publikacji *Giovannoni 2011*, definicja HDA: ≥ 2 rzuty w poprzednim roku i wyjściowo obecna ≥ 1 zmiana T1 Gd+ lub ≥ 9 zmian T2;

<sup>^^</sup> dane z publikacji *Comi 2013*;

DMD – lek modyfikujący przebieg choroby (z ang. *disease modifying drug*).

W okresie przerwy (*gap period*) po zakończeniu badania *CLATIRY*, a przed włączeniem do jego fazy wydłużonej – *CLARITY EXTENSION*, przeważająca większość pacjentów nie otrzymywała żadnej terapii DMD. Tylko 3 pacjentów (1,2%) otrzymywało DMDs w okresie 3 miesięcy przed włączeniem do fazy wydłużonej, wszyscy stanowili uczestników grupy placebo w badaniu *CLARITY*. Wyjściowe charakterystyki chorych włączonych do *CLARITY EXTENSION* były podobne w obrębie wszystkich grup, z wyjątkiem pacjentów otrzymujących placebo w trakcie badania *CLARITY*, u których stwierdzono większe nasilenie choroby. W niniejszym raporcie opisano tylko dwie z pięciu grup – CP 3,5 mg/kg i PC 3,5 mg/kg (powody takiego postępowania wyjaśniono w rozdziałach powyżej).

Średni czas przerwy (*gap period*) między badaniami wyniósł 41,16 i 41,99 tygodni odpowiednio w grupach CP 3,5 mg/kg i PC 3,5 mg/kg, mediany 41,29 i 39,71 tygodni (zakres 0,1 do 118 tygodni). Rzuty choroby, które wystąpiły w okresie przerwy między badaniami nie były oceniane przez badacza – w grupie CP 3,5 mg/kg u 9,2% chorych stwierdzono rzut choroby w tym czasie, a w grupie PC 3,5 mg/kg u 18,9%.

W fazie wydłużonej brali udział chorzy, którzy ukończyli badanie *CLARITY*, w związku z czym średni wiek i średni czas trwania choroby były trochę dłuższe, natomiast średnia masa ciała, proporcja płci i odsetek pacjentów rasy białej nie zmieniły się.

Mediana wyniku EDSS była podobna do uzyskanego przed rozpoczęciem *CLARITY* – na początku fazy wydłużonej wyniosła 2,5 i 3,0 w grupach CP 3,5 mg/kg i PC 3,5 mg/kg. Podobnie średnia liczba zmian T1 Gd+ w grupie PC 3,5 mg/kg nie zmieniła się w porównaniu do grupy placebo z *CLARITY*, 0,77 vs 0,8. Zmianie natomiast uległa średnia liczba zmian T1 Gd+ w grupie CP 3,5 mg/kg, która a niższa niż w grupie CLA 3,5 mg/kg z *CLARITY* – odpowiednio 0,27 vs 1,0. Różnica ta wynika z faktu, że chorzy z tej grupy w badaniu *CLARITY* otrzymywali aktywną terapię (kładrybinę w tabletkach). Średnia liczba zmian hipointensywnych T1 oraz średnia objętość aktywnych zmian T2 zwiększyły się – z około 7 do ponad 13 dla



liczby zmian hipointensywnych T1, oraz z ponad 14 ml do 18,57 i 16,43 ml odpowiednio w grupach CP 3,5 mg/kg i PC 3,5 mg/kg dla objętości aktywnych zmian T2. Wyjściowe charakterystyki populacji w badaniu *CLARITY EXTENSION* zebrano w tabeli poniżej, natomiast charakterystyki podgrup HDA, RES i SOT zawiera tabela poniżej.

Tabela 15. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna chorych w badaniu *CLARITY EXTENSION*.

Wyjściowa charakterystyka	CP 3,5 mg/kg N = 98	PC 3,5 mg/kg N = 244
Średni wiek (SD) [lata]	40,7 (10,7)	41,6 (9,6)
Liczba mężczyzn, n (%)	31 (31,6%)	88 (36,1%)
Chorzy rasy białej, n (%)	96 (98,0%)	240 (98,4%)
Średnia masa ciała (SD) [kg]	67,93 (14,89)	70,68 (15,56)
Wcześniejsze stosowanie DMD w okresie 3 mies. od 1 dnia <i>EXTENSION</i> , n (%)	0	3 (1,2%)
Liczba chorych stosujących DMD pomiędzy <i>CLARITY</i> a <i>EXTENSION</i> (%)*	2 (2,0%)	4 (1,6%)
Liczba chorych z rzutem pomiędzy <i>CLARITY</i> a <i>EXTENSION</i> (%)	9 (9,2%)	46 (18,9%)
Średni czas trwania choroby (SD) [lata]^	10,07 (6,74)	10,80 (6,80)
Mediana wyniku EDSS (zakres)	2,5 (0,0-6,5)	3,0 (0,0-6,5)
Średnia liczba zmian T1 Gd+ (SD)	0,27 (0,96)	0,77 (1,85)
Średnia (SD) objętość zmian T1 Gd+ [ml]	18,45 (68,14)	132,30 (415,18)
Średnia liczba (SD) zmian hipointensywnych T1	13,53 (13,39)	13,28 (14,35)
Średnia (SD) objętość zmian hipointensywnych T1 [ml]	2,39 (3,15)	2,31 (3,97)
Średnia (SD) objętość aktywnych zmian T2 [ml]	18,57 (19,05)	16,43 (13,81)
Średni czas przerwy ( <i>gap period</i> ) między badaniami (SD) [tygodnie]†	41,16 (26,13)	41,99 (27,47)
Mediana czasu przerwy między badaniami (zakres) [tygodnie]	41,29 (0,1-116,0)	39,71 (0,3-118,0)

\* rzuty w czasie przerwy (*gap period*) nie były oceniane przez badacza (*evaluating physician*);

^ czas od pierwszego rzutu choroby;

† czas przerwy (*gap period*) pomiędzy data ostatniej wizyty w czasie okresu obserwacji w badaniu *CLARITY* a data randomizacji w *CLARITY EXTENSION*;

CP 3,5mg/kg: kładrybina w dawce 3,5 mg/kg w *CLARITY* → placebo w *CLARITY EXTENSION*;

CP 5,25 mg/kg: kładrybina w dawce 5,25 mg/kg w *CLARITY* → placebo w *CLARITY EXTENSION*;

CC 7 mg/kg: kładrybina w dawce 3,5 mg/kg w *CLARITY* → kładrybina w dawce 3,5 mg/kg w *CLARITY EXTENSION*;

CC 8,75 mg/kg: kładrybina w dawce 5,25 mg/kg w *CLARITY* → kładrybina w dawce 3,5 mg/kg w *CLARITY EXTENSION*;

PC 3,5 mg/kg: placebo w *CLARITY* → kładrybina w dawce 3,5 mg/kg w *CLARITY EXTENSION*.

Tabela 16. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna chorych z podgrup HDA, RES i SOT z badania CLARITY i CLARITY EXTENSION; na podstawie Giovannoni 2019 i NICE 2017.

Charakterystyka	CLARITY										CLARITY EXTENSION		
	CLA 3,5 mg/kg mc.					PBO					CP 3,5 mg/kg mc.		
	HDA N = 140	HRA N = 130	RES N = 50	SOT N = 19	Bezpieczeń- stwo N = 442	HDA N = 149	HRA N = 131	RES N = 41	SOT N = 32	Bezpieczeń- stwo N = 433	HDA N = 31	RES N = 13	SOT N = 4
Średnia wieku (SD) [lata]	36,3 (9,5)	36,5 (9,5)	33,4 (7,9)	34,7 (8,0)	37,8 (10,4)	37,1 (10,2)	36,7 (10,3)	33,3 (8,2)	38,0 (8,8)	38,7 (9,9%)	36,2 (11,3)	29,9 (9,4)	
Liczba mężczyzn (%)	38 (27,1%)	34 (26,2%)	14 (28,0%)	5 (26,3%)	135 (30,5%)	55 (36,9%)	49 (37,4%)	17 (41,5%)	10 (31,2%)	149 (34,4%)	8 (25,8%)	3 (23,1%)	
Wcześniejsze stosowa- nie DMD, n (%)	46 (32,9%)	36 (27,7%)	17 (34,0%)	19 (100,0%)	113 (25,6%)	56 (37,6%)	38 (29,0%)	10 (24,4%)	32 (100,0%)	130 (30,0%)	9 (29,0%)	4 (30,8%)	
Średni czas trwania choroby (SD) [lata]	3,94 (4,92)	3,90 (5,07)	2,9	5,8	4,65 (5,48)	4,75 (5,34)	4,51 (5,48)	3,9	7,6	5,20 (5,47)	2,2 (3,0)	2,3 (2,6)	bd. ^
Średni wynik EDSS (SD)	2,86 (1,32)	2,90 (1,33)	2,8 (1,4)	3,2 (1,5)	2,83 (1,26)	2,97 (1,35)	2,91 (1,37)	2,9 (1,4)	3,6 (1,6)	2,94 (1,31)	2,9 (1,5)	2,4 (1,6)	
Średnia liczba zmian T1 Gd+ (SD)	1,3 (3,5)	1,4 (3,6)	3,6 (5,6)	0,5 (0,8)	1,0 (2,7)	1,0 (2,8)	1,1 (3,0)	3,5 (4,6)	1,2 (2,1)	0,8 (2,1)	0,6 (1,6)	1,3 (2,3)	
Średnia liczba zmian T2 (SD)	25,2 (17,2)	14,67 (16,86)	31,6 (16,8)	26,6 (18,1)	25,4 (16,3)	29,9 (19,8)	30,0 (20,3)	36,8 (24,4)	35,7 (21,1)	27,4 (17,7)	34,0 (22,0)	33,1 (17,1)	

^ podano informację o braku możliwości przeprowadzenia analizy statystycznej ze względu na bardzo małą liczbę chorych w danej podgrupie.

## 5.4 Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji

W badaniu *CLARITY* chorzy w wyniku randomizacji zostali przydzieleni do grupy CLA 3,5 mg/kg lub do grupy PBO. W badaniu była obecna jeszcze grupa CLA 5,25 mg/kg, jednak ze względu na dawkowanie niezgodne z zaleceniami *ChPL MAVENCLAD® 2021* nie była uwzględniona w raporcie (brak dodatkowej korzyści klinicznej związanej z podaniem większej dawki leku, przy pogorszeniu profilu bezpieczeństwa stosowania).

Leki podawano doustnie, w 1 cyklu leczenia 1,75 mg/kg na rok. Cykl obejmował dwa tygodnie leczenia, z dwoma podaniami leku, na początku pierwszego i drugiego miesiąca każdego cyklu. Chorzy otrzymywali więc lek w 1 i 5 tygodniu badania oraz w 48 i 52 tygodniu. Każdy tydzień leczenia trwał 4-5 następujących po sobie dni, podczas których pacjent otrzymywał 10 mg lub 20 mg (1 lub 2 tabletki) kładrybiny w tabletkach lub placebo w pojedynczej dawce dobowej, w zależności od masy ciała. Skumulowana dawka kładrybiny w tabletkach na jednego pacjenta w okresie 2 lat wynosiła 3,5 mg/kg mc. Ze względu na obecność w badaniu grupy CLA 5,25 mg/kg, w grupie CLA 3,5 mg/kg pacjentom podawano również placebo, celem utrzymania zaślepienia wobec wszystkich dawek kładrybiny w tabletkach.

Wyniki badań laboratoryjnych każdego pacjenta były na bieżąco monitorowane, wykonywana była również ocena obrazowa MRI (w zaślepieniu sposób). W przypadku podejrzanego rzutu choroby, występującego pomiędzy wizytami kontrolnymi, chorzy byli proszeni o zgłoszenie się do ośrodka klinicznego w czasie do 7 dni od zaobserwowania objawów neurologicznych, celem obiektywnej oceny przez badacza. Po 24 tygodniu, chorzy, u których stwierdzono więcej niż jeden rzut choroby lub utrzymujący się wzrost wyniku EDSS, mogli otrzymać terapię ratunkową (*rescue therapy*) – podskórny interferon beta-1a, w dawce 44 µg, 3 × w tygodniu. Zgodnie z zaleceniami lekarza; w przypadku wystąpienia rzutu choroby podawano dożylnie glikokortykosteroidy.

W badaniu predefiniowano kryteria modyfikacji leczenia lub jego zakończenia z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych. Lekarz mógł zalecić czasowe wstrzymanie leczenia w przypadku wystąpienia AEs 3 stopnia, aż do uzyskania poprawy (stopień 1 lub 0). Wystąpienie trzeci raz tego samego AE o nasileniu 3 stopnia, AE o nasileniu 4 stopnia (w tym hematologiczne) lub AE 3 stopnia utrzymującego się mimo 4-tygodniowego wstrzymania leczenia skutkowało całkowitym zakończeniem leczenia. Zajście w ciężę skutkowało natychmiastowym zakończeniem badania, podobnie jak rozpoczęcie leczenia innym

lekiem będącym w fazie badań, poważne naruszenie protokołu oraz niestosowanie się do zaleceń schematu terapii. Lekarz mógł zdecydować o wycofaniu z badania w dowolnym momencie, kierując się najlepszym interesem pacjenta.

Tabela 17. Opis interwencji stosowanej w badaniu CLARITY i CLARITY EXTENSION.

Badanie	CLA 3,5 mg/kg	PBO
	<p><u>Okres pierwszych 48 tyg.:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>2 cykle CLA, w 1 i 5 tygodniu, następnie dwa cykle PBO w 9 i 13 tygodniu<sup>^</sup> (łącznie od 8 do 20 dni aktywnego leczenia)</li> </ul> <p><u>Kolejne 48 tyg.:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>2 cykle CLA, w 48 i 52 tygodniu (od 8 do 10 dni leczenia)</li> </ul> <p>Cykl leczenia trwa 4-5 następujących po sobie dni, podczas których pacjent otrzymuje 10 mg lub 20 mg (1 lub 2 tabletki) w pojedynczej dawce dobowej, w zależności od masy ciała.</p> <p>Skumulowana dawka na jednego pacjenta w okresie 2 lat: 3,5 mg/ kg mc.</p>	6 cykli PBO, równoległe z grupą CLA 3,5 mg/kg
	<p><u>Terapia ratunkowa (ang. rescue therapy):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>IFN β-1a sc. w dawce 44 μg, 3 × w tygodniu, po 24 tygodniu w razie wystąpienia &gt; 1 rzutu lub trwałej, potwierdzonej progresji EDSS</li> <li>GKS iv. w przypadku wystąpienia rzutu, zgodnie z zaleceniami lekarza</li> </ul>	
CLARITY	<ul style="list-style-type: none"> <li>Lekarz mógł zalecić <u>czasowe przerwanie leczenia</u> w przypadku: (dane z suplementu publikacji <i>Giovannoni 2010</i>) <ul style="list-style-type: none"> <li>wystąpienia AEs 3 stopnia związanych z leczeniem, aż do uzyskania poprawy (stopień 1 lub 0)</li> </ul> </li> <li><u>Zakończenie leczenia:</u> (dane z suplementu publikacji <i>Giovannoni 2010</i>) <ul style="list-style-type: none"> <li>wystąpienie trzeci raz tego samego AE 3 stopnia lub AE 3 stopnia utrzymujące się mimo 4 tyg. wstrzymania leczenia lub wystąpienie toksyczności 4 stopnia (z wyjątkiem limfopenii)</li> <li>toksyczność hematologiczna 4 stopnia: stężenie hemoglobiny &lt; 4,0 mmol/l (65 g/l); liczba białych krwinek &lt; 1 × 10<sup>9</sup>/l; liczba płytek krwi &lt; 25 × 10<sup>9</sup>/l; liczba limfocytów &lt; 0,2 × 10<sup>9</sup>/l</li> </ul> </li> <li><u>Zakończenie badania:</u> (dane z publikacji <i>Cook 2011</i>) <ul style="list-style-type: none"> <li>rozpoczęcie leczenia innym lekiem będącym w fazie badań, niestosowanie się do schematu leczenia i zaleceń (<i>non-compliance</i>), poważne naruszenie protokołu</li> <li>lekarz mógł zdecydować o wycofaniu z badania w dowolnym momencie, kierując się najlepszym interesem pacjenta</li> <li>ciąża (sugerowana kontynuacja obserwacji pod kątem oceny bezpieczeństwa)</li> </ul> </li> </ul>	
CLARITY EXTENSION	<p>Chorzy, którzy ukończyli 2 lata badania CLARITY, w fazie wydłużonej CLARITY EXTENSION w wyniku randomizacji zostali przydzieleni do otrzymania kladrybiny w tabletkach w dawce 3,5 mg/kg albo do placebo, przy czym wszyscy chorzy z grupy placebo w CLARITY w fazie wydłużonej otrzymali kladrybinę w dawce 3,5 mg/kg.</p> <p>Wyróżniono 5 grup:</p>	

Badanie	CLA 3,5 mg/kg	PBO
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>CP 3,5 mg/kg:</b> kładrybina w dawce 3,5 mg/kg w CLARITY → placebo w CLARITY EXTENSION;</li> <li>• <b>CP 5,25 mg/kg:</b> kładrybina w dawce 5,25 mg/kg w CLARITY → placebo w CLARITY EXTENSION;</li> <li>• <b>CC 7 mg/kg:</b> kładrybina w dawce 3,5 mg/kg w CLARITY → kładrybina w dawce 3,5 mg/kg w CLARITY EXTENSION;</li> <li>• <b>CC 8,75 mg/kg:</b> kładrybina w dawce 5,25 mg/kg w CLARITY → kładrybina w dawce 3,5 mg/kg w CLARITY EXTENSION;</li> <li>• <b>PC 3,5 mg/kg:</b> placebo w CLARITY → kładrybina w dawce 3,5 mg/kg w CLARITY EXTENSION.</li> </ul> <p>W niniejszym raporcie zaprezentowano wyniki grupy <b>CP 3,5 mg/kg</b>, która umożliwia długoterminową ocenę utrzymywania się odpowiedzi na leczenie kładrybiną, oraz wyniki grupy <b>PC 3,5 mg/kg</b>, która prezentuje efekt 2-letniego leczenia kładrybiną w dawce zgodnej z ChPL, 3,5 mg/kg.</p> <p>Nie przedstawiono szczegółowych wyników pozostałych grup (jedynie skomentowano te wyniki w porównaniu do grup z właściwym dawkowaniem), w których stosowano niezalecany przez ChPL schemat podawania kładrybiny w tabletkach.</p>	
ChPL MAVENCLAD® 2021	<p>Zalecana dawka całkowita produktu MAVENCLAD® to 3,5 mg/kg masy ciała przez 2 lata, podawana w 1 cyklu leczenia 1,75 mg/kg na rok. Każdy cykl składa się z 2 tygodni leczenia, jednego na początku pierwszego miesiąca i jednego na początku drugiego miesiąca danego roku leczenia. Każdy tydzień leczenia trwa 4 lub 5 dni, podczas których pacjent otrzymuje 10 mg lub 20 mg (jedną lub dwie tabletki) w pojedynczej dawce dobowej, w zależności od masy ciała. Po zakończeniu 2 cykli leczenia nie jest wymagane dalsze leczenie kładrybiną w roku 3 i 4</p>	

<sup>^</sup> placebo podawane celem utrzymania zaślepienia względem grupy CLA 5,25 mg, nie opisywanej w niniejszym raporcie.

Po zakończeniu badania *CLARITY*, chorzy mogli wziąć udział w jego fazie wydłużonej – *CLARITY EXTENSION*, w której byli poddawani ponownej randomizacji. Chorzy z grup kładrybiny w tabletkach (3,5 mg/kg i 5,25 mg/kg) mogli otrzymać kładrybinę 3,5 mg/kg lub placebo, natomiast wszyscy chorzy z grupy placebo zostali przydzieleni do leczenia kładrybiną 3,5 mg/kg. Łącznie wyróżniono 5 grup, jednak w niniejszym raporcie uwzględniono tylko dwie z nich:

- **CP 3,5 mg/kg:** kładrybina w dawce 3,5 mg/kg w *CLARITY* → placebo w *CLARITY EXTENSION*, która umożliwia długoterminową ocenę utrzymywania się odpowiedzi na leczenie kładrybiną;
- **PC 3,5 mg/kg:** placebo w *CLARITY* → kładrybina w dawce 3,5 mg/kg w *CLARITY EXTENSION*, która prezentuje efekt 2-letniego leczenia kładrybiną w dawce 3,5 mg/kg u chorych nie otrzymujących wcześniej tego leku.

## 5.5 Skuteczność kliniczna

Głównym punktem końcowym badania *CLARITY* była częstość rzutów choroby w okresie 96 tygodni obserwacji, wyrażona jako roczny wskaźnik rzutów (ARR, z ang. *Annualized Relapse Rate*). Dodatkowymi punktami końcowymi był odsetek pacjentów bez rzutów oraz czas do pierwszego rzutu choroby i konieczność zastosowania leczenia ratunkowego. Oceniano ponadto utrzymującą się przez 3 miesiące progresję niepełnosprawności w skali EDSS oraz wyniki obrazowania MRI, a także jakość życia. W ramach analizy *post-hoc* oceniono również 6-miesięczną progresję w EDSS, złożony punkt końcowy określony jako brak aktywności choroby (NEDA, ang. *No Evidence Of Disease Activity*), utratę objętości mózgu oraz zużycie zasobów. Definicje poszczególnych punktów końcowych zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 18. Definicje punktów końcowych w badaniu *CLARITY*.

Punkt końcowy (źródło definicji)	Definicja
Rzuty choroby ( <i>Giovannoni 2010</i> )	Rzut choroby definiowano jako zwiększenie o 2 punkty wyniku przynajmniej w jednej z podskal funkcjonalnych w rozszerzonej skali niepełnosprawności/niewydolności ruchowej skali EDSS ( <i>Expanded Disability Status Scale</i> ) lub wzrost o 1 punkt w przynajmniej dwóch podskalach funkcjonalnych (z wyjątkiem zaburzeń czynności jelit lub pęcherza lub zaburzeń poznawczych), przy braku gorączki, utrzymującej się przynajmniej przez 24 godziny. Zdarzenie określające rzut musiało być poprzedzone przynajmniej 30-dniowym okresem stabilizacji klinicznej lub poprawy. Rzut choroby był potwierdzany przez niezależnego badacza, podlegającego zaślepieniu.  Główny punkt końcowy stanowiła Roczny wskaźnik rzutów (ARR), dodatkowo oceniano także odsetek chorych wolnych od rzutów oraz czas do pierwszego rzutu choroby.
Konieczność leczenia ratunkowego ( <i>Giovannoni 2010</i> )	Leczenie ratunkowe zdefiniowano jako możliwość zastosowania od 24 tygodnia terapii ratunkowej interferonem beta-1a w dawce 44 µg 3/tydzień <sup>^</sup> , w przypadku chorych z więcej niż jednym rzutem choroby, lub w przypadku utrzymującej się progresji w EDSS.
Utrzymująca się przez 3-miesiące (lub 6-miesiące) potwierdzona progresja niepełnosprawności w skali EDSS ( <i>Giovannoni 2010, Giovannoni 2011, doniesienie konferencyjne Sormani 2020</i> )	Utrzymujące się przynajmniej przez 3 miesiące zwiększenie o przynajmniej 1 punkt wyniku EDSS, lub zwiększenie wyniku EDSS o przynajmniej 1,5 punktu, gdy wyjściowy wynik EDSS wynosił 0 ( <i>Giovannoni 2010</i> ).  Definicja w publikacji <i>Giovannoni 2011</i> przedstawia bardziej szczegółowo kryteria progresji: zmiana o ≥ 1 punkt, jeśli wyjściowy EDSS wynosił od 0,5 do 4,5 punktu, zmiana o ≥ 0,5 punktu jeśli wyjściowy wynik EDSS wynosił ≥ 5,0 punktów oraz zmiana o ≥ 1,5 punktu w przypadku gdy wyjściowy wynik EDSS wynosił 0.  Ocenie poddano także czas do wystąpienia tego punktu końcowego.  Dodatkowo w ramach analizy <i>post-hoc</i> rozpatrywano utrzymującą się 6-miesięczną progresję w EDSS, a także utrzymującą się poprawę niepełnosprawności w długoterminowym okresie – SDI, z ang. <i>sustained disability improvement</i> (porównanie chorych wcześniej leczonych vs później leczonych).
Brak aktywności choroby w ocenie klinicznej i rezonansowej (NEDA) ( <i>Giovannoni 2011</i> )	Ocena NEDA została wykonana <i>post-hoc</i> i przedstawiona w publikacji <i>Giovannoni 2011</i> w podgrupie chorych z możliwą oceną tego punktu końcowego  Brak aktywności choroby był złożonym punktem końcowym definiowanym jako: <ul style="list-style-type: none"> <li>• brak rzutu choroby,</li> <li>• brak 3-miesięcznej (alternatywnie 6-miesięcznej) progresji według EDSS,</li> </ul>

Punkt końcowy (źródło definicji)	Definicja
Aktywność choroby w obrazowaniu MRI (Comi 2013)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• brak aktywności rezonansowej – brak nowych zmian w obrazie T1-zależnym ulegających wzmocnieniu po podaniu kontrastu gadolinowego oraz brak nowych zmian w obrazie T2-zależnym</li> <li>• średnia liczba zmian na pacjenta na skan po okresie 96 tygodni: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ ulegających wzmocnieniu po podaniu kontrastu gadolinowego w obrazie T1-zależnym (T1 Gd+);</li> <li>○ aktywnych, w obrazie T2-zależnym;</li> <li>○ łącznie aktywnych, niepowtarzalnych (CU, z ang. <i>combined unique</i>) – obejmująca nowe zmiany T1 Gd+ i/lub nowe T2 (nie ulegające wzmocnieniu lub powiększające się), bez podwójnego liczenia w obu kategoriach;</li> <li>○ hipointensywnych w obrazie T1-zależnym;</li> </ul> </li> <li>• średnia różnica w objętości zmian od pomiaru wyjściowego do 96 tygodni;</li> <li>• odsetek pacjentów bez nowych zmian</li> </ul> <p>Ocenę skanów MRI przeprowadzono centralnie w sposób wystandaryzowany i zaślepiiony</p>
Jakość życia (NICE 2017)	Ocenę jakości życia prowadzono przy użyciu kwestionariuszy MSQoL-54, EQ-5D-3L, EQ-5D VAS oraz kwestionariusza SF-36 (definicja według NICE 2017, w publikacji Giovannoni 2010 nie przedstawiono szczegółów oceny jakości życia)
Utrata objętości mózgu (De Stefano 2018, doniesienie konferencyjne Battaglini 2020)	<p>Zmiany w objętości mózgu wyrażone jako:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Procentowa utrata objętości mózgu (PBVC, z ang. <i>Percentage Brain Volume Change</i>)</li> <li>• Roczna procentowa utrata objętości mózgu (PBVC/y, z ang. <i>Annualized Percentage Brain Volume Change</i>)</li> <li>• Roczna procentowa zmiana objętości istoty szarej mózgu (PGMV, z ang. <i>Annualized Mean Changes In Percentage Of Grey Matter Volume</i>) i istoty białej mózgu (PWMV, z ang. <i>Annualized Mean Changes In Percentage Of White Matter Volume</i>)</li> </ul>
Zużycie zasobów medycznych oraz z perspektywy społecznej (Ali 2012)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Średnia liczba dni hospitalizacji</li> <li>• Średnia liczba wizyt na SOR</li> <li>• Średnia liczba wizyt u lekarza</li> <li>• Średnia liczba wizyt domowych</li> <li>• Średnia liczba dni płatnej pomocy [dni/tydzień]</li> <li>• Średnia liczba godzin płatnej pomocy [godziny/dzień]</li> <li>• Liczba opuszczonych dni pracy przez opiekuna</li> <li>• Liczba opuszczonych dni pracy przez chorego</li> <li>• Liczba godzin pracy opuszczonych przez chorego [godziny/dzień] w przypadku niepełnego zatrudnienia</li> <li>• Produktywność [%] – ocena własna</li> <li>• Zużycie kortykosteroidów z powodu rzutów choroby</li> </ul>

<sup>^</sup> w opracowaniu NICE 2017 podano, że pacjenci mogli otrzymać także inne leczenie ratunkowe, choć IFN beta-1a był preferowany: Rebif otrzymywało 85,7% chorych w CLA oraz 86,7% w PBO. Pozostałe dozwolone to GA, IFN beta-1b, natalizumab oraz mitoksantron.

Wyniki dla poszczególnych punktów końcowych przedstawiono w rozdziałach poniżej. W ramach analizy porównano kladrybinę w tabletkach podawaną w dawce skumulowanej 3,5 mg/kg (grupa CLA 3,5

mg/kg) z placebo (PBO), w miarę możliwości prezentując obliczenia własne oraz obliczenia wykonane przez autorów publikacji, co zostało odpowiednio zaznaczone w opisie.

W niniejszej analizie zaplanowano ocenę w ogólnej populacji badania *CLARITY*, oraz w podgrupie chorych z dużą aktywnością choroby, dla której dane przedstawiono w publikacji *Giovannoni 2019*, jednak tylko dla wybranych punktów końcowych i nie wszystkich podgrup chorych w ramach populacji z dużą aktywnością choroby. W związku z tym postanowiono poszerzyć analizę o dane opublikowane w ogólnodostępnym dokumencie NICE (*NICE 2017*), prezentującym wyniki prac komisji rozpatrującej wniosek firmy Merck o refundację kladrybiny w tabletkach, gdzie podano wyniki dla poszczególnych punktów końcowych w podgrupach chorych z dużą aktywnością choroby, a także informacje uzupełniające opublikowane wyniki. Przyjęto zasadę, że w pierwszej kolejności w niniejszej analizie uwzględniano opublikowane wyniki, a w przypadku braku dostępnych danych – wyniki przedstawione w *NICE 2017*. Źródło poszczególnych danych podano dla każdego z opisywanych punktów końcowych. Należy przy tym zaznaczyć, że autorzy publikacji *Giovannoni 2019* zaznaczyli, że z uwagi na zastosowaną metodę imputacji danych wyniki prezentowane w publikacji mogły różnić się od tych przedstawionych w głównej publikacji do badania *CLARITY* (w całej analizowanej populacji). Z tego względu obserwowano również różnice w stosunku do danych przedstawionych przez NICE, choć nie były one duże i wyniki dla tych samych punktów końcowych były bardzo zbliżone.

Badanie *CLARITY* posiadało również fazę dodatkową, opisaną w publikacji *Giovannoni 2018*, oznaczaną jako *CLARITY EXTENSION*, w której chorzy z badania *CLARITY* zostali ponownie poddani randomizacji do określonych grup leczenia i byli obserwowani przez kolejne 96 tygodni. W niniejszej analizie przedstawiono z tego badania wyniki dla chorych otrzymujących kladrybinę w zarejestrowanej skumulowanej dawce (3,5 mg/kg) i były to dwie grupy – chorzy otrzymujący kladrybinę w ramach badania podstawowego, a następnie placebo w fazie dodatkowej (grupa oznaczana jako CP 3,5 mg/kg), oraz grupę otrzymującą placebo w ramach badania podstawowego, a następnie kladrybinę w fazie dodatkowej (grupa oznaczana jako PC 3,5 mg/kg). Nie można było wyróżnić grupy otrzymującej placebo przez łączny okres obu badań. Dodatkowo, celem zobrazowania efektywności kladrybiny w tabletkach stosowanej przez 4 lata (skumulowana dawka 7,0 mg/kg, grupa CC 7,0 mg/kg), przedstawiono również wyniki dla chorych otrzymujących lek zarówno w badaniu *CLARITY*, jak również *CLARITY EXTENSION*, ale nie porównywano statystycznie tej grupy z pozostałymi. Wyniki przedstawiono obrazowo celem poszerzonej oceny czy wydłużenie leczenia przyniesie ewentualną dodatkową korzyść kliniczną.



### 5.5.1 Roczny wskaźnik rzutów (ARR, Annualized Relapse Rate)

Informacje odnośnie rocznego wskaźnika rzutów choroby u pacjentów biorących udział w badaniu CLARITY przedstawiono w tabeli poniżej. W głównej publikacji opisującej to badanie (Giovannoni 2010) przedstawiono informacje odnośnie wyników w całej analizowanej populacji badania (analiza ITT), natomiast informacje o wynikach w populacji chorych z dużą aktywnością choroby (HDA) zaczerpnięto z publikacji Giovannoni 2019 oraz dokumentu NICE (NICE 2017), natomiast wyniki w populacji chorych z dużą aktywnością choroby (HDA) wcześniej nieleczonych DMD lub leczonych DMD odnaleziono w publikacji Vermersch 2021. Informacje odnośnie wyników w podgrupie RES przedstawiono w publikacji Rammohan 2012 (chorzy z 2 lub więcej rzutami w poprzednim roku oraz z  $\geq 1$  zmianą Gd+ oraz  $\geq 9$  zmian w obrazie T2). Ocenę przeprowadzono po 96 tygodniach leczenia.

Tabela 19. Roczny wskaźnik rzutów (ARR); CLA 3,5 mg/kg vs PBO; badanie CLARITY.

Analiza	ARR (95% CI)				Względne zmniejszenie ARR <sup>^</sup> CLA 3,5 mg/kg vs PBO; p	RR (95% CI)
	N	CLA 3,5 mg/kg	N	PBO		
ITT (Giovannoni 2010)	433	0,14 (0,12; 0,17)	437	0,33 (0,29; 0,38)	<b>57,6%, p &lt; 0,001</b>	<b>0,42 (0,33; 0,53) **</b>
Chorzy wcześniej le- czeni DMD (doniesienie konfe- rencyjne Vermersch 2019)	110	0,22 (0,16; 0,30)	132	0,42 (0,34; 0,51)	<b>48%, p &lt; 0,005</b>	bd.
HDA (Giovannoni 2019)	140	bd	149	0,47 (0,40; 0,57)	bd	<b>0,33 (0,23; 0,48)</b>
HDA (NICE 2017)	140	0,16 (0,12; 0,22)	149	0,46 (0,38; 0,55)	<b>65,29%; p &lt; 0,0001</b>	<b>0,35 (0,24; 0,50) **</b>
HDA, chorzy wcze- śniej nieleczeni DMD (Vermersch 2021)	94	0,12 (0,08; 0,19)	93	0,47 (0,37; 0,59)	<b>74%, p &lt; 0,0001</b>	<b>0,26 (0,16; 0,42)</b>
HDA, chorzy wcze- śniej leczeni DMD (Vermersch 2021)	46	0,25 (0,16; 0,39)	56	0,44 (0,33; 0,60)	<b>45%, p = 0,0324</b>	<b>0,55 (0,32; 0,95)</b>
HRA (Giovannoni 2019)	130	bd	131	0,50 (0,41; 0,60)	bd	<b>0,32 (0,22; 0,47) **</b>
RES (Rammohan 2012)	112	0,18 (bd.)	122	0,47 (bd.)	<b>61,6%; p &lt; 0,0001</b>	bd.

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

\*\* wartości RR pochodzą z dokumentu NICE 2017;

<sup>^</sup> różnica między ARR w grupie CLA 3,5 mg/kg oraz ARR w grupie PBO, podzielona przez wartość ARR w grupie placebo, wyrażona w %.

Ogółem, w wyniku terapii kladrybiną w dawce skumulowanej 3,5 mg obserwowana roczna częstość rzutów uległa istotnemu zmniejszeniu ( $p < 0,001$ ) w stosunku do grupy placebo o 57,6% i wyniosła średnio

0,14 (95% CI: 0,12; 0,17) u chorych leczonych kładrybiną w porównaniu do 0,33 (95% CI: 0,29; 0,38) u pacjentów otrzymujących placebo: RR = 0,42 (95% CI: 0,33; 0,53).

Efekt ten był większy **u pacjentów z dużą aktywnością choroby**, gdzie względne zmniejszenie częstości rocznych rzutów wyniosło 65,29% i było znamienne statystycznie ( $p < 0,0001$ ): RR = 0,33 (95% CI: 0,23; 0,48). Roczna częstość rzutów wyniosła 0,16 (95% CI: 0,12; 0,22) w grupie kładrybiny w tabletkach, w porównaniu do 0,46 (95% CI: 0,38; 0,55) w grupie kontrolnej (placebo). W populacji RES (chorzy z 2 lub więcej rzutami w poprzednim roku oraz z  $\geq 1$  zmianą Gd+ oraz  $\geq 9$  zmian w obrazie T2), dla której wyniki przedstawiono w publikacji *Rammohan 2012*, uzyskane wyniki były podobne – roczny wskaźnik rzutów choroby wyniósł 0,18 vs 0,47 (kładrybina vs placebo), co przekładało się na istotne ( $p < 0,0001$ ), około 62% zmniejszenie częstości rocznych rzutów choroby. Również podobne wyniki uzyskano w populacji HRA (chorzy z 2 lub więcej rzutami w poprzednim roku bez względu na leczenie): RR = 0,32 (95% CI: 0,22; 0,47).

**U pacjentów z dużą aktywnością choroby wcześniej nieleczonych DMD efekt leczenia był większy niż u pacjentów z dużą aktywnością choroby leczonych wcześniej DMD**, względne zmniejszenie częstości rocznych rzutów wyniosło odpowiednio 74% vs 45%. U chorych z HDA wcześniej nieleczonych DMD roczna częstość rzutów wyniosła 0,12 (95% CI: 0,08; 0,19) w grupie kładrybiny w tabletkach, w porównaniu do 0,47 (95% CI: 0,37; 0,59) w grupie kontrolnej (placebo), RR = 0,26 (95% CI: 0,16; 0,42). Z kolei u chorych z HDA leczonych wcześniej DMD ARR w grupie kładrybiny w tabletkach wyniosła 0,25 (95% CI: 0,16; 0,39), w porównaniu do 0,44 (95% CI: 0,33; 0,60) w grupie placebo, RR = 0,55 (95% CI: 0,32; 0,95).

#### **Wyniki w podgrupach zbliżonych do populacji chorych z dużą aktywnością choroby wyróżnionych w publikacji *Rammohan 2012***

W publikacji *Rammohan 2012* przedstawiono również wyniki oceny średniorocznej liczby rzutów choroby w podgrupach, których definicje były zbliżone do definicji populacji chorych z dużą aktywnością choroby:

- chorzy z 2 rzutami w roku poprzedzającym badanie;
- chorzy z  $\geq 3$  rzutami choroby w roku poprzedzającym badanie;
- chorzy z  $\geq 1$  zmianą Gd+ w obrazie T1 (oraz co najmniej 1 rzutem w poprzedzającym roku zgodnie z kryteriami włączenia);

Wyniki oceny rocznego wskaźnika rzutów choroby w tych podgrupach zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 20. Roczny wskaźnik rzutów (ARR) w wybranych podgrupach; CLA 3,5 mg/kg vs PBO; badanie CLARITY (Rammohan 2012).

Analiza	N	ARR (95% CI)		Względne zmniejszenie ARR <sup>^</sup> CLA 3,5 mg/kg vs PBO; p	RR (95% CI)
		CLA 3,5 mg/kg	N PBO		
2 rzuty choroby w poprzednim roku	105	0,14 (bd.)	110 0,45 (bd.)	<b>68,9% (bd.)</b>	<b>0,32 (0,21; 0,50); p &lt; 0,001</b>
≥ 3 rzuty choroby w poprzednim roku	25	0,23 (bd.)	21 0,67 (bd.)	<b>65,7% (bd.)</b>	<b>0,34 (0,16; 0,73); p = 0,006</b>
≥ 1 zmiana Gd+ w obrazie T1 (+≥ 1 rzut w poprzednim roku)	138	0,18 (bd.)	128 0,44 (bd.)	<b>59,1% (bd.)</b>	<b>0,41 (0,29; 0,59); p &lt; 0,001</b>

Uzyskane wyniki były zbliżone do tych obserwowanych w populacji ITT oraz w populacji chorych z dużą aktywnością choroby – w każdej z podgrup roczny wskaźnik rzutów był istotnie mniejszy u chorych otrzymujących kładrybinę w porównaniu do chorych otrzymujących placebo – względne zmniejszenie ARR wyniosło od 59% do 69%: RR = 0,32 (95% CI: 0,21; 0,50), p < 0,001 w podgrupie z 2 rzutami w poprzednim roku, RR = 0,34 (95% CI: 0,16; 0,73), p = 0,006 w podgrupie z ≥ 3 rzutami w poprzednim roku oraz RR = 0,41 (95% CI: 0,29; 0,59), p < 0,001 w podgrupie chorych z ≥ 1 zmianą Gd+ w obrazie T1 (oraz z przynajmniej jednym rzutem w poprzednim roku, zgodnie z kryteriami włączenia).

#### Wyniki w pozostałych podgrupach wyróżnionych w publikacji Rammohan 2012

Poza podgrupami opisanymi powyżej, w publikacji Rammohan 2012 wyróżniono również następujące podgrupy, w których przedstawiono wyniki ARR ze względu na:

- Płeć (kobiety vs mężczyźni);
- Wiek (≤ 40 lat, > 40 lat);
- Czas trwania choroby przed włączeniem do badania (< 3 lata vs 3-10 lat vs > 10 lat);
- Wcześniejsze leczenie (nieleczeni DMD vs leczeni DMD);
- Wyjściowy wynik EDSS (< 3,5 punktów vs ≥ 3,5 punktów);
- Wyjściową objętość zmiany T2 (≤ mediany vs > mediany);

We wszystkich tych podgrupach stwierdzano zmniejszenie ARR w grupie kładrybiny w tabletkach 3,5 mg/kg w porównaniu do placebo i w każdym z przeprowadzonych porównań odnotowano znamienne statystycznie wyniki.

Dodatkowo, analizę ze względu na wynik EDSS, wyjściową liczbę zmian Gd+ T1 oraz objętość zmian T2 przeprowadzono również wśród chorych z 1 rzutem choroby w roku poprzedzającym badanie, a także

wśród chorych z niepowodzeniem wcześniejszych DMD (zarówno z powodu nietolerancji, jak również braku odpowiedzi na leczenie). W tych podgrupach również odnotowano istotne statystycznie wyniki świadczące na korzyść kladrybiny w tabletkach, z wyjątkiem podgrupy chorych nie odpowiadających na wcześniejsze leczenie, gdzie różnice nie były znamienne statystycznie (prawdopodobnie z powodu małej liczebności grup, 25 vs 27 chorych), choć wciąż wskazywały liczbowo na korzyść kladrybiny w tabletkach.

### Wyniki badania CLARITY EXTENSION

W tabeli poniżej przedstawiono dane dotyczące rocznej częstości rzutów (ARR) odnotowanej podczas fazy wydłużonej do badania CLARITY – CLARITY EXTENSION. Wyniki przedstawiono dla grupy otrzymującej placebo w ramach fazy podstawowej badania, a następnie kladrybinę w fazie rozszerzonej (grupa PC 3,5 mg/kg), oraz dla grupy otrzymującej kladrybinę w fazie podstawowej badania, a następnie placebo w fazie rozszerzonej (grupa CP 3,5 mg/kg). Dane dla populacji ogólnej badania CLARITY EXTENSION pochodziły z publikacji *Giovannoni 2018*, natomiast dane dla podgrupy chorych z dużą aktywnością choroby (HDA) odnaleziono w dokumencie *NICE 2017*; takie dane odnaleziono również w doniesieniach konferencyjnych *Vermersch 2018* i *Vermersch 2019b* (wyróżniono dwie podgrupy: HRA i HRA+DAT),

Tabela 21. Roczna częstość rzutów (ARR); CLA 3,5 mg/kg vs PBO; badanie CLARITY EXTENSION.

Analiza	ARR (97,5% CI)		Względne zmniejszenie ARR <sup>^</sup> , PC vs CP; p	RR (97,5% CI)
	PC (N = 244)	CP (N = 98)		
ITT ( <i>Giovannoni 2018</i> )	0,10 (0,07; 0,13)	0,15 (0,09; 0,21)	31,50%	0,68 (0,42; 1,11); p = 0,078
HDA ( <i>NICE 2017</i> )	bd.	0,14 (0,08; 0,26) <sup>^^</sup>	bd.	bd.

<sup>^</sup> różnica między ARR w grupie PC oraz ARR w grupie CP, podzielona przez wartość ARR w grupie CP, wyrażona w %;

<sup>^^</sup> 95% CI.

W populacji ogólnej, roczny wskaźnik rzutów wyniósł 0,10 (97,5% CI: 0,09; 0,21) w grupie PC 3,5 mg/kg oraz 0,15 (97,5% CI: 0,09; 0,21) w grupie CP 3,5 mg/kg, więc były to wartości zbliżone do tych obserwowanych w grupie leczonej kladrybiną w ramach fazy podstawowej badania. Grupa przechodząca z placebo na kladrybinę w fazie wydłużonej charakteryzowała się mniejszą roczną częstością rzutów w porównaniu do grupy, która w fazie rozszerzonej otrzymywała placebo (zmniejszenie o 31,5%) choć w tej drugiej grupie ogólnie częstość rzutów była na niskim poziomie i nie było istotnych statystycznie różnic w stosunku średniorocznej liczby rzutów do tej obserwowanej w grupie CP, RR = 0,68 (97,5% CI: 0,42; 1,11), p = 0,078. Oznacza to, że efekt terapeutyczny kladrybiny w tabletkach w ciągu dwóch lat od podania ostatniej dawki leku utrzymywał się na podobnym poziomie, co w przypadku dwuletniego okresu z aktywnym podaniem leku.

W podgrupie chorych otrzymujących kladrybinę przez 4 lata (CC 7,0 mg/kg) roczny wskaźnik rzutów choroby wyniósł 0,10 (97,5% CI: 0,06; 0,13), a więc wynik liczby zbliżony do tego obserwowanego zarówno w grupie PC, jak również w grupie CP – kontynuacja leczenia (niezalecana przez ChPL) nie przynosiła zatem dodatkowego efektu klinicznego.

**W populacji chorych z dużą aktywnością choroby** podano wyniki dla grupy otrzymującej leczenie w fazie podstawowej i nieleczonej w fazie rozszerzonej – roczna częstość rzutów utrzymywała się na niskim poziomie, zbliżonym do tego obserwowanego w podstawowej fazie badania: 0,14 (95% CI: 0,08; 0,26).

W doniesieniach konferencyjnych *Vermersch 2018* i *Vermersch 2019b* przedstawiono wyniki analizy *post hoc* w trakcie *CLARITY EXTENSION* w podgrupach HDA (HRA+DAT), definiowanych jako:

- z dużą częstością rzutów - HRA:  $\geq 2$  rzuty choroby w poprzednim roku, niezależnie od leczenia,
- z aktywnością choroby mimo leczenia - DAT, zdefiniowana jako  $\geq 1$  rzut w poprzednim roku podczas leczenia oraz  $\geq 1$  zmiana T1 Gd+ lub  $\geq 9$  zmian w sekwencji T2 (odpowiada to podgrupie SOT).

Częstość ARR na końcu *CLARITY EXTENSION* u pacjentów, którzy po kladrybinie w dawce 3,5 mg/kg w *CLARITY* otrzymywali placebo w *CLARITY EXTENSION* wyniosła 0,15 (95% CI: 0,11; 0,21); wartość ARR była równa lub bardzo podobna do ARR u pacjentów w podgrupach HRA, HRA+DAT, nie-HRA i nie-HRA+DAT. Szczegółowe wyniki dotyczące ARR przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 22. Wyniki analizy ARR w podgrupach HDA; CLA 3,5 mg/kg; badanie *CLARITY* i *CLARITY EXTENSION*, doniesienia konferencyjne *Vermersch 2018* i *Vermersch 2019b*.

Badanie	Ogółem	HRA	HRA+DAT	nie-HRA	nie-HRA+DAT
<i>CLARITY</i>	0,15 (95% CI: 0,12; 0,18) N = 433 <sup>1</sup>	0,16 (95% CI: 0,11; 0,22) N = 130	0,16 (0,12; 0,22) N = 140	0,14 (95% CI: 0,11; 0,18) N = 303	0,14 (95% CI: 0,11; 0,18) N = 293
<i>CLARITY EXTENSION</i>	0,15 (95% CI: 0,11; 0,21) N = 98	0,15 (95% CI: 0,08; 0,28) N = 29	0,14 (95% CI: 0,08; 0,26) N = 31	0,15 (95% CI: 0,10; 0,22) N = 69	0,15 (95% CI: 0,10; 0,22) N = 67

<sup>1</sup> w doniesieniu konferencyjnym podano wartości: 0,14 (95% CI: 0,12; 0,17) dla N = 573.

W doniesieniu konferencyjnym *Giovannoni 2020* przedstawiono wyniki analizy skumulowanej częstości rzutów choroby w całym 5-letnim okresie *CLARITY* i *CLARITY/EXTENSION*, wśród chorych otrzymujących kladrybinę 3,5 mg. W tej analizie uwzględniono 433 pacjentów z badania *CLARITY* leczonych kladrybiną w dawce 3,5 mg/kg, spośród nich 284 włączono do fazy *CLARITY EXTENSION*, z tego N = 98 do grupy CP. Analiza skumulowanej częstości rzutów choroby wykazała stały, ale niski wzrost średniej skumulowanej liczby rzutów choroby od 2 do 5 roku badania (zakres: 0,10-0,15) i nieco wyższy w 1 roku (0,17),

potwierdzając tym samym trwałą skuteczność tabletek kladrybiny (przy braku wzrostu liczby nawrotów po zakończeniu dwóch cykli stosowania tabletek kladrybiny). 6-miesięczny wzrost średniej skumulowanej liczby rzutów choroby był w ciągu pierwszych 6 miesięcy i kolejnych (drugich) 6 miesięcy (odpowiednio 0,08 i 0,09).

Wyniki ARR z analizy *post hoc* prezentowane w doniesieniu konferencyjnym *Freedman 2020* u pacjentów z grupy CP w wieku  $\leq 30$  lat (N = 23) i  $> 30$  lat (N = 75) były liczbowo większe u młodszych pacjentów 0,27 (95% CI: 0,16; 0,47) vs 0,06 (95%CI: 0,03; 0,11). Z kolei w doniesieniu konferencyjnym *Giovannoni 2018b* przedstawiono informacji na temat zestawienia ARR CLA vs PBO w podgrupach pacjentów w wieku  $\leq 50$  lat (odpowiednio N = 381) i  $> 50$  lat (N = 52 vs N = 57), który wyniósł 0,15 (95% CI: 0,12; 0,18) vs 0,36 (95% CI: 0,31; 0,41) – różnica wyniosła -59% i była istotna ( $p < 0,0001$ ) oraz 0,14 (95% CI: 0,08; 0,24) vs 0,30 (95% CI: 0,20; 0,43) – różnica wyniosła -52% i była znamienna ( $p < 0,0273$ ).

### 5.5.1.1 Pacjenci wolni od rzutów choroby

Dane odnośnie liczby oraz odsetka chorych, którzy po 96 tygodniach badania pozostawali wolni od rzutu choroby, przedstawiono w tabeli poniżej. Informacje dla ogólnej populacji badania zaczerpnięto z publikacji *Giovannoni 2010*, natomiast dane dla populacji z dużą aktywnością choroby (HDA) uzyskano z dokumentu *NICE 2017*. W tabeli, oprócz własnych obliczeń korzyści względnej oraz różnicy ryzyka utrzymania statusu wolnego od rzutu choroby, przedstawiono również podane przez autorów publikacji wartości OR obliczone dla tego porównania.

Tabela 23. Pacjenci wolni od rzutów choroby; CLA 3,5 mg/kg vs PBO; badanie CLARITY.

Analiza	CLA 3,5 mg/kg		PBO		RB (95% CI)*	RD (95% CI)*	OR (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)			
ITT ( <i>Giovannoni 2010</i> )	433	345 (79,7%) <sup>^</sup>	437	266 (60,9%) <sup>^</sup>	<b>1,31 (1,20; 1,43)</b> $p < 0,0001$	<b>0,19 (0,13; 0,25)</b> NNT = 6 (5; 8) $p < 0,0001$	<b>2,53 (1,87; 3,43)</b> $p < 0,001$
HDA ( <i>NICE 2017</i> )	140	101 (72,1%) <sup>^^</sup>	149	69 (46,3%) <sup>^^</sup>	<b>1,56 (1,27; 1,91)</b> $p < 0,0001$	<b>0,26 (0,15; 0,37)</b> NNT = 4 (3; 7) $p < 0,0001$	Bd
Chorzy wcześniej le- czeni DMD (doniesienie konfe- rencyjne <i>Vermersch</i> 2019)	110	70,4% (95% CI: 60,4; 78,3)	132	55,9% (95% CI: 46,5; 64,2)	<b>HR = 0,59 (95% CI: 0,38; 0,92), <math>p = 0,0204</math></b>		

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

<sup>^</sup> dane z publikacji *Giovannoni 2010*; w dokumencie *NICE 2017* podano: chorzy z rzutem 82 (18,9%) vs 161 (36,8%), chorzy bez rzutu 327 (75,5%) vs 237 (54,2%), chorzy bez przydzielonej kategorii 24 (5,5%) vs 39 (8,9%);

<sup>^^</sup> w dokumencie *NICE 2017* podano: chorzy z rzutem 30 (21,4%) vs 66 (44,3%), chorzy bez rzutu 101 (72,1%) vs 69 (46,3%), chorzy bez przydzielonej kategorii 9 (6,4%) vs 14 (9,4%);

Znaczna większość chorych otrzymujących kladrybinę (79,7%) pozostawała wolna od rzutów choroby w okresie 96 tygodni obserwacji, podczas gdy w grupie placebo odsetek ten był dużo niższy i wynosił około 61%, co stanowiło znamiennej statystycznie różnicę ( $p < 0,0001$ ). Prawdopodobieństwo pozostania wolnym od rzutów choroby było więc wyższe o 31% u chorych leczonych kladrybiną wobec chorych leczonych placebo: RB = 1,31 (95% CI: 1,20; 1,43). Wskaźnik NNT obliczony dla tego porównania wyniósł 6 (95% CI: 5; 8), co oznacza, że podanie kladrybiny w tabletkach zamiast placebo 6 chorym pozwala na uzyskanie jednego dodatkowego przypadku braku rzutów choroby w okresie 96 tygodni. Wyniki te potwierdzały obliczenia autorów publikacji, wskazujące na ponad dwukrotnie wyższą szansę pozostania wolnym od rzutów choroby w przypadku terapii kladrybiną: OR = 2,53 (95% CI: 1,87; 3,43).

**W populacji chorych z dużą aktywnością choroby** efekt ten był większy. Pacjenci otrzymujący kladrybinę pozostawali w większości wolni od rzutów choroby, na poziomie zbliżonym do tego w populacji ogólnej badania (72,1%), podczas gdy w grupie kontrolnej jedynie 46,3% chorych pozostało wolnych od rzutów choroby. Prawdopodobieństwo pozostania wolnym od rzutu choroby po 96 tygodniach obserwacji było więc wyższe o 56% u chorych leczonych kladrybiną w porównaniu do tych otrzymujących placebo, RB = 1,56 (95% CI: 1,27; 1,91), NNT = 4 (95% CI: 3; 7), co było znamienym statystycznie wynikiem ( $p < 0,0001$ ).

**W populacji chorych wcześniej leczonych DMD** pacjenci otrzymujący kladrybinę pozostawali w większości wolni od rzutów choroby, na poziomie zbliżonym do tego w populacji ogólnej badania (70,4%), podczas gdy w grupie kontrolnej jedynie 55,9% chorych pozostało wolnych od rzutów choroby. Prawdopodobieństwo pozostania wolnym od rzutu choroby po 96 tygodniach obserwacji było więc wyższe o 41% u chorych leczonych kladrybiną w porównaniu do tych otrzymujących placebo, a wynik był istotny statystycznie, HR = 0,59 (95% CI: 0,38; 0,92),  $p = 0,0204$ .

### Wyniki badania *CLARITY EXTENSION*

W tabeli poniżej przedstawiono informacje dotyczące pacjentów wolnych od rzutu choroby w trakcie badania *CLARITY EXTENSION*. Dane te pochodziły z publikacji *Giovannoni 2018* i dotyczyły jedynie ogólnej populacji.

Tabela 24. Prawdopodobieństwo uzyskania braku rzutu choroby. CLA 3,5 mg/kg vs PBO, badanie CLARITY EXTENSION.

Analiza	PC		CP		RB (95% CI)*	RD (95% CI)*	OR (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)			
ITT (Giovannoni 2018)	244	180 (73,8%*)	98	68 (69,4%*)	1,06 (0,91; 1,24) p = 0,4275	0,04 (-0,06; 0,15) p = 0,4205	1,27 (0,65; 2,47); p = 0,421

\* obliczone na podstawie dostępnych danych.

Odsetek chorych z brakiem rzutu choroby był stosunkowo duży w obu rozpatrywanych grupach: 73,8% w grupie PC oraz 69,4% w grupie CP. Nie wykazano by obserwowane różnice były znamienne statystycznie: RB = 1,06 (95% CI: 0,91; 1,24), p = 0,4275. Wskazuje to na utrzymujący się korzystny efekt terapeutyczny kladrybiny w tabletkach w czteroletnim okresie, w którym lek podawano maksymalnie przez 20 dni w pierwszych dwóch latach. Wyniki te potwierdzały również obliczenia ilorazu szans wykonane przez autorów publikacji – iloraz szansy uzyskania braku rzutu choroby w grupie PC w porównaniu do grupy CP wynosił OR = 1,27 (95% CI: 0,65; 2,47) i nie był to wynik znamieny statystycznie (p = 0,421).

W grupie chorych leczonych kladrybiną przez 4 lata (CC 7,0 mg/kg) odsetek był zbliżony do tego obserwowanego w grupach PC oraz CP i wyniósł 72,0% (134/186), zatem kontynuacja leczenia nie przynosiła dodatkowego efektu klinicznego.

### 5.5.1.2 Czas do pierwszego rzutu choroby

Informacje o czasie od randomizacji do stwierdzenia pierwszego rzutu choroby podano w tabeli poniżej, wykorzystując dane z publikacji *Giovannoni 2010* – analiza w populacji ITT badania *CLARITY*, dane z publikacji *Giovannoni 2019* – analiza w populacji HDA oraz dane z publikacji *NICE 2017* – dodatkowe informacje o wynikach w populacji HDA, a także dane z publikacji *Vermersch 2021* – analiza w populacji HDA wcześniej nieleczonych DMD lub leczonych DMD. Przedstawiono czas do wystąpienia rzutu choroby oraz odsetek osób z rzutem, a także obliczenia różnic między grupami (RR, HR).

Tabela 25. Czas do pierwszego rzutu choroby; CLA 3,5 mg/kg vs PBO; badanie CLARITY.

Analiza	CLA 3,5 mg			PBO			RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	HR (95% CI);p
	N	czas^	n	N	czas^	n			
ITT (Giovannoni 2010)	433	13,4	88 (20,3%)*	437	4,6	171 (39,1%)*	0,52 (0,42; 0,65) p < 0,0001	-0,19 (-0,25; -0,13) NNH = 6 (5; 8) p < 0,0001	0,44 (0,34; 0,58); p < 0,001
HDA (Giovannoni 2019)	140	bd	bd	149	bd	bd	bd	bd	0,37 (0,24; 0,58)



Analiza	CLA 3,5 mg			PBO			RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	HR (95% CI);p
	N	czas^	n	N	czas^	n			
HDA (NICE 2017)	140	bd.	30 (21,4%)	149	bd.	66 (44,3%)	<b>0,48</b> <b>(0,34; 0,70)</b> <b>p &lt; 0,0001</b>	<b>-0,23</b> <b>(-0,33; -0,12)</b> <b>NNH = 5 (3; 9)</b> <b>p &lt; 0,0001</b>	<b>0,40</b> <b>(0,26; 0,61);</b> <b>p &lt; 0,0001</b>
HDA, chorzy wcześniej nieleczeni DMD (Vermersch 2021)	94	bd	bd	93	bd	bd	bd	bd	<b>0,36 (0,21; 0,62);</b> <b>p = 0,0002</b>
HDA, chorzy wcześniej leczeni DMD (Vermersch 2021)	46	bd	bd	56	bd	bd	bd	bd	0,50 (0,24; 1,02); p = 0,0557
HRA (Giovannoni 2019)	130	bd	bd	131	bd	bd	bd	Bd	<b>0,38 (0,24; 0,60)</b>

\* Obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ 15 percentyl czasu do pierwszego rzutu choroby [mies.];

W populacji ogólnej badania CLARITY odnotowano znaczne wydłużenie czasu do pojawienia się pierwszego rzutu choroby w przypadku zastosowania kładrybiny w tabletkach w porównaniu do placebo – 15 percentyl czasu do pierwszego rzutu wśród analizowanych chorych wyniósł odpowiednio dla tych grup 13,4 miesiący oraz 4,6 miesiąca. Ryzyko rzutu choroby w danym czasie było mniejsze o 56% u pacjentów leczonych kładrybiną w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo, HR = 0,44 (95% CI: 0,34; 0,58) i wynik ten był znamieny statystycznie (p < 0,001).

Efekt **wśród chorych z dużą aktywnością choroby** był liczbowo korzystniejszy – terapia kładrybiną znamienne (p < 0,0001) zmniejszała ryzyko rzutu choroby w danym czasie o ponad 60%, HR = 0,37 (95% CI: 0,24; 0,58). W podgrupie pacjentów z HDA wcześniej nieleczonych DMD 96-tygodniowy odsetek chorych z rzutem wymodelowany w KM w grupie kładrybiny w tabletkach wyniósł 21,36% (95% CI: 12,63-30,08) w porównaniu do 47,20% (95% CI: 36,74; 57,66) w grupie placebo, a ryzyko rzutu choroby w danym czasie było o ponad 60% mniejsze u chorych otrzymujących kładrybinę w tabletkach w porównaniu do placebo, HR = 0,36 (95% CI: 0,21; 0,62); i był to wynik istotny statystycznie p = 0,0002. U chorych z HDA leczonych wcześniej DMD 96-tygodniowy odsetek chorych z rzutem wymodelowany w KM w grupie kładrybiny w tabletkach wyniósł 26,31% (95% CI: 12,89; 39,74) a w grupie kontrolnej 45,59% (95% CI: 32,01-59,17), ryzyko rzutu choroby było o połowę mniejsze u chorych otrzymujących kładrybinę w tabletkach w porównaniu do placebo, HR = 0,50 (95% CI: 0,24; 1,02), jednak wynik nie był istotny statystycznie, p = 0,0557.

### 5.5.1.3 Liczba rzutów choroby

W publikacji *Giovannoni 2010* przedstawiono informacje o liczbie oraz odsetku pacjentów, u których odnotowano określoną liczbę rzutów choroby w ciągu 96-tygodniowego okresu badania, a w publikacji *Vermersch 2021* przedstawiono średnią liczbę rzutów w danym okresie badania – w populacji HDA wcześniej nieleczonych DMD lub leczonych DMD. Dane te podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 26. Ryzyko wystąpienia określonej liczby rzutów choroby; CLA 3,5 mg/kg vs PBO; badanie *CLARITY*.

Liczba rzutów	CLA 3,5 mg/kg		PBO		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)		
1	433	69 (15,9%)	437	109 (24,9%)	<b>0,64 (0,49; 0,84)</b> p = 0,0012	<b>-0,09 (-0,14;-0,04)</b> NNH = 12 (7; 28) p = 0,0009
2	433	13 (3,0%)	437	44 (10,1%)	<b>0,30 (0,16; 0,55)</b> p < 0,0001	<b>-0,07 (-0,10;-0,04)</b> NNH = 15 (10; 27) p < 0,0001
3	433	5 (1,2%)	437	15 (3,4%)	<b>0,34 (0,12; 0,92)</b> p = 0,0333	<b>-0,02 (-0,04; 0,00)</b> NNH = 44 (24; 338) p = 0,0243
≥4	433	1 (0,2%)	437	3 (0,7%)	0,34 (0,04; 3,22) p = 0,3446	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,3193

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Większość chorych, u których odnotowano rzut choroby, miała tylko jeden epizod w okresie 96 tygodni badania – dotyczyło to 69 (15,9%) chorych w grupie kladrybiny w tabletkach oraz 109 (24,9%) w grupie placebo. Dwa rzuty stwierdzano zdecydowanie rzadziej i odnotowano je u 13 (3,0%) chorych leczonych kladrybiną oraz u 44 (10,1%) chorych otrzymujących placebo, natomiast trzy rzuty choroby wystąpiły u odpowiednio 5 (1,2%) oraz 15 (3,4%) chorych. Cztery lub więcej rzutów choroby stwierdzano bardzo rzadko – u 1 (0,2%) pacjenta leczonego kladrybiną oraz u 3 (0,7%) otrzymujących placebo. W większości podgrup wykazano znamienne, korzystny efekt kladrybiny w tabletkach wobec placebo, z wyjątkiem podgrupy z czterema lub więcej rzutami choroby, gdzie wyniki nie były istotne, lecz liczbowo zbliżone do wyników w pozostałych podgrupach – brak istotności mógł wynikać z bardzo niskiej częstości występowania 4 lub więcej rzutów choroby.

U pacjentów z HDA wcześniej nieleczonych DMD średnia liczba rzutów choroby w 96-tygodniowym okresie badania wyniosła 0,21 (SD: 0,44) w grupie kladrybiny w tabletkach, w porównaniu do 0,80 (SD: 1,14) w grupie placebo; podobnie u chorych z HDA wcześniej leczonych DMD średnia liczba rzutów w

danym czasie była mniejsza u chorych z grypy kładrybiny w tabletkach w porównaniu do placebo, 0,41 (SD: 0,88) vs 0,73 (SD: 1,14) – dane z publikacji *Vermersch 2021*.

### 5.5.2 Konieczność stosowania leczenia ratunkowego

Dane odnośnie liczby oraz odsetka chorych, u których zaistniała konieczność podania dodatkowego leczenia ratunkowego (podanie interferonu beta-1a 44 µg) z powodu wystąpienia więcej niż jednego rzutu lub utrzymującej się progresji w EDSS, zebrano w tabeli poniżej. Informacje dla całej populacji odnaleziono w głównej publikacji opisującej wyniki badania *CLARITY (Giovannoni 2010)*, natomiast informacje odnośnie populacji chorych z dużą aktywnością choroby odnaleziono w dokumencie *NICE 2017*.

Tabela 27. Ryzyko konieczności stosowania leczenia ratunkowego; CLA 3,5 mg/kg vs PBO; badanie *CLARITY*.

Badanie	CLA 3,5 mg/kg		PBO		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	OR (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)			
ITT ( <i>Giovannoni 2010</i> )	433	11 (2,5%)	437	27 (6,2%)	<b>0,41 (0,21; 0,82)</b> p = 0,0114	<b>-0,04 (-0,06;-0,01)</b> NNT = 28 (16; 107) p = 0,0083	<b>0,40 (0,19; 0,81);</b> p = 0,01
HDA ( <i>NICE 2017</i> )	140	1 (0,7%)	149	14 (9,4%)	<b>0,08 (0,01; 0,57)</b> p = 0,0122	<b>-0,09 (-0,14;-0,04)</b> NNT = 12 (8; 27) p = 0,0005	Bd

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Odsetek chorych, którzy musieli skorzystać z leczenia ratunkowego był ponad dwukrotnie mniejszy w przypadku zastosowania kładrybiny w tabletkach, w porównaniu do placebo: 2,5% vs 6,2%. Różnice te były istotne statystycznie (p = 0,0114), a obliczone ryzyko względne wystąpienia konieczności leczenia ratunkowego w grupie kładrybiny w tabletkach wobec grupy placebo było o 59% mniejsze: RR = 0,41 (95% CI: 0,21; 0,82). Wskaźnik NNT dla tego porównania wyniósł 28 (95% CI: 16; 107), co oznacza że lecząc 28 chorych kładrybiną zamiast placebo, unikniemy jednego dodatkowego przypadku konieczności leczenia ratunkowego. W publikacji *NICE (NICE 2017)* podano dodatkowo czas trwania leczenia ratunkowego – wyniósł on średnio 199,23 (SD: 124,00) dni w grupie kładrybiny w tabletkach oraz 200,36 (SD: 137,55) w grupie placebo. Należy zaznaczyć, że dane w dokumencie *NICE* trochę się różniły w stosunku do publikacji *Giovannoni 2010* – podano w nim, że w populacji ogólnej leczenie ratunkowe stosowano u 14 (3,2%) chorych w CLA 3,5 mg/kg i u 30 (6,9%) w PBO, takie dane nie zmieniają wnioskowania (być może różnice wynikają z uwzględnienia w dokumencie *NICE* również innych leków ratunkowych poza interferonem, które mogły zostać podane niezgodnie z protokołem).

**W populacji chorych z dużą aktywnością choroby** tylko jeden (0,7%) chory z grupy kładrybiny w tabletkach wymagał leczenia ratunkowego, podczas gdy w grupie placebo takie leczenie konieczne było u 14 (9,4%) chorych. Ogólnie, wyniki w populacji z dużą aktywnością choroby wskazywały na wyższą skuteczność kładrybiny w tabletkach niż w populacji ogólnej. Ryzyko konieczności zastosowania leczenia ratunkowego było o 92% mniejsze w grupie kładrybiny w tabletkach w stosunku do grupy kontrolnej: RR = 0,08 (95% CI: 0,01; 0,57), co było znamienym statystycznie wynikiem ( $p = 0,0122$ ). Lecząc 12 chorych kładrybiną zamiast placebo w danym czasie, unikniemy jednego dodatkowego przypadku konieczności zastosowania leczenia ratunkowego – NNT = 12 (95% CI: 8; 27). Średni czas leczenia ratunkowego wyniósł 522 dni w grupie kładrybiny w tabletkach, natomiast w grupie kontrolnej wyniósł 202,43 dni – tak duże różnice wynikają z faktu, że w grupie kładrybiny w tabletkach był obecny jeden chory z leczeniem ratunkowym przez 522 dni, natomiast w grupie kontrolnej 14 chorych ze średnim czasem leczenia 202,43 dni.

### 5.5.3 Brak utrzymującej się 3-miesięcznej progresji niepełnosprawności w EDSS

W badaniu *CLARITY* oceniano prawdopodobieństwo wystąpienia utrzymującej się progresji niepełnosprawności w EDSS, potwierdzonej w 3-miesięcznym okresie. Uzyskane wyniki zebrano w tabeli poniżej. Informacje dotyczące populacji ogólnej badania (analiza ITT) pochodziły z głównej publikacji, *Giovannoni 2010*, natomiast informacje odnośnie wyników dla populacji chorych z dużą aktywnością RRMS uzyskano z dostępnego publicznie dokumentu *NICE 2017*. W tabeli przedstawiono obliczenia własne RB oraz RD, a także obliczenia OR pochodzące z analizowanej publikacji, przeprowadzone przez autorów badania.

Tabela 28. Brak 3-miesięcznej progresji niepełnosprawności w EDSS w okresie 96 tygodni; CLA 3,5 mg/kg vs PBO; badanie *CLARITY*.

Analiza	CLA 3,5 mg/kg		PBO		RB (95% CI)*	RD (95% CI)*	OR (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)			
ITT ( <i>Giovannoni 2010</i> )	433	371 (85,7%) <sup>^</sup>	437	347 (79,4%) <sup>^</sup>	<b>1,08 (1,01; 1,15)</b> $p = 0,0151$	<b>0,06 (0,01; 0,11)</b> NNT = 16 (9; 80) $p = 0,0144$	<b>1,55 (1,09; 2,22);</b> $p = 0,02$
HDA ( <i>NICE 2017</i> )	140	128 (91,4%) <sup>^^</sup>	149	110 (73,8%) <sup>^^</sup>	<b>1,24 (1,11; 1,38)</b> $p = 0,0001$	<b>0,18 (0,09; 0,26)</b> NNT = 6 (4; 11) $p < 0,0001$	bd.

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

<sup>^</sup> w publikacji *NICE 2017* podano odsetek chorych z progresją (CLA 3,5 mg vs PBO), 62 (14,3%) vs 97 (22,2%), z potwierdzonym brakiem progresji: 344 (79,4%) vs 292 (66,8%) oraz chorych bez przydziału do jednej z tych kategorii 27 (6,2%) vs 48 (11,0%);

<sup>^^</sup> w publikacji *NICE 2017* podano odsetek chorych z progresją (CLA 3,5 mg vs PBO), 12 (8,6%) vs 39 (26,2%), z potwierdzonym brakiem progresji: 116 (82,9%) vs 21 (14,1%) oraz chorych bez przydziału do jednej z tych kategorii 12 (8,6%) vs 21 (14,1%); w obliczeniach przyjęto, że chorzy z nieznanym statusem progresji nie mieli progresji i dodano ich do liczby chorych z potwierdzonym brakiem progresji –

uzyskane odsetki są zbliżone do tych wynikających z analizy Kaplan-Meiera, które wyniosły 91,0% (95% CI: 84,7%; 94,8%) w grupie kładrybiny w tabletkach oraz 71,7% (95% CI: 63,4%; 78,5%) w grupie placebo.

W populacji ogólnej badania *CLARITY* chorzy leczeni kładrybiną pozostawali wolni od progresji w skali EDSS utrzymującej się przez przynajmniej 3 miesiące, znamienne częściej niż chorzy otrzymujący placebo – odsetki pacjentów bez tak zdefiniowanej progresji wyniosły 85,7% w grupie otrzymującej kładrybinę oraz 79,4% w grupie placebo. Prawdopodobieństwo pozostania wolnym od 3-miesięcznej progresji EDSS było o 8% wyższe w grupie kładrybiny w tabletkach w stosunku do grupy placebo, co było znamienym statystycznie wynikiem: RB = 1,08 (95% CI: 1,01; 1,15), p = 0,0151. Lecząc 16 chorych kładrybiną zamiast podania placebo w okresie 96 tygodni, należy spodziewać się jednego dodatkowego przypadku chorego wolnego od 3-miesięcznej progresji według EDSS, NNT = 16 (95% CI: 9; 80). Obliczenia autorów badania wskazywały na ponad 50% zwiększenie szansy pozostania wolnym od 3-miesięcznej progresji według EDSS po zastosowaniu kładrybiny w tabletkach, w porównaniu do placebo: OR = 1,55 (95% CI: 1,09; 2,22), co również było znamienym statystycznie wynikiem (p = 0,02).

**W populacji HDA** korzystny efekt kładrybiny w tabletkach był wyraźnie większy – 91,4% chorych otrzymujących ten lek pozostawało wolnych od 3-miesięcznej progresji według EDSS, w porównaniu do 73,8% chorych otrzymujących placebo, co było znamiennej statystycznie różnicą (p = 0,0001). Prawdopodobieństwo pozostania wolnym od tak zdefiniowanej progresji było wyższe w grupie kładrybiny w tabletkach o 24% w porównaniu z placebo, RB = 1,24 (95% CI: 1,11; 1,38).

**W populacji chorych leczonych wcześniej DMD** (doniesienie konferencyjne *Vermersch 2019*) odsetek chorych bez 6-miesięcznej progresji choroby według EDSS był większy w grupie otrzymującej kładrybinę, w porównaniu do grupy kontrolnej: 84,1% vs 77,1%.

### Wyniki badania *CLARITY EXTENSION*

Informacje o 3-miesięcznej progresji według EDSS uzyskano z publikacji *Giovannoni 2018* (populacja ogólna badania) oraz z dokumentu NICE (*NICE 2017*, dane dla populacji HDA) i dane te przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 29. Prawdopodobieństwo braku wystąpienia 3-miesięcznej progresji niepełnosprawności w EDSS; CLA 3,5 mg/kg vs PBO; badanie *CLARITY EXTENSION*.

Analiza	PC		CP		RB (95% CI)*	RD (95% CI)*	HR (97,5% CI)
	N	n (%)	N	n (%)			
ITT ( <i>Giovannoni 2018</i> )	244	185 (75,8%)	98	71 (72,4%)	1,05 (0,91; 1,21) p = 0,5278	0,03 (-0,07; 0,14) p = 0,5232	0,91 (0,48; 1,71); p = 0,728

Analiza	PC		CP		RB (95% CI)*	RD (95% CI)*	HR (97,5% CI)
	N	n (%)	N	n (%)			
HDA (NICE 2017)	bd.	bd.	31	27 (87,1%*)^	bd.	bd.	bd.

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ w obliczeniach przyjęto, że chorzy z nieznanym statusem progresji (2 [6,5%]) nie mieli jej i dodano ich do liczby chorych z potwierdzonym brakiem progresji.

Liczba i odsetek chorych z brakiem 3-miesięcznej progresji niepełnosprawności w trakcie badania *CLARITY EXTENSION* były zbliżone w obu rozpatrywanych grupach – 75,8% u chorych otrzymujących w fazie podstawowej placebo a następnie kładrybinę w fazie dodatkowej (PC), oraz 72,4% u chorych otrzymujących w fazie podstawowej kładrybinę, a następnie placebo (CP) w trakcie kolejnych 96 tygodni fazy dodatkowej. Różnice pomiędzy grupami nie były znamienne statystycznie – RB = 1,05 (95% CI: 0,91; 1,21), p = 0,5278, co wskazuje na utrzymujący się efekt terapeutyczny kładrybiny w tabletkach w kolejnych 96 tygodniach po zakończeniu leczenia. Autorzy podali również, obliczony metodą Kaplan-Meier’a, hazard względny wystąpienia 3-miesięcznej progresji niepełnosprawności, który również wskazywał na brak różnic między analizowanymi grupami: HR = 0,91 (97,5% CI: 0,48; 1,71), p = 0,728.

W podgrupie chorych otrzymujących kładrybinę przez 4 lata (CC 7,0 mg/kg) odnotowano podobny odsetek chorych bez 3 miesięcznej progresji niepełnosprawności: 77,4% (144/186), kontynuacja leczenia (niezalecana przez ChPL) nie przynosiła zatem dodatkowego efektu klinicznego.

W analizie *post hoc* prezentowanej w doniesieniu konferencyjnym *Freedman 2020* u pacjentów z grupy CP w wieku ≤ 30 lat (N = 23) i > 30 lat (N = 75) prawdopodobieństwo braku 3-miesięcznej progresji niepełnosprawności było mniejsze u młodszych pacjentów 0,79 vs 0,88.

### 5.5.3.1 Czas do wystąpienia 3-miesięcznej progresji niepełnosprawności w EDSS

W tabeli poniżej zestawiono dane dotyczące czasu do wystąpienia 3-miesięcznej progresji niepełnosprawności według EDSS. W przypadku populacji chorych z dużą aktywnością RRMS (populacja HDA), wykorzystano dane z publikacji *Giovannoni 2019* oraz z publikacji NICE (*NICE 2017*).

Tabela 30. Czas do wystąpienia 3-miesięcznej progresji niepełnosprawności w EDSS po 96 tyg. obserwacji; CLA 3,5 mg/kg vs PBO; badanie *CLARITY*.

Analiza	CLA 3,5 mg/kg		PBO		HR (95% CI); p
	N	czas^^	N	czas^^	
ITT ( <i>Giovannoni 2010</i> )	433	13,6	437	10,8	0,67 (0,48; 0,93); p = 0,02^

Analiza	CLA 3,5 mg/kg		PBO		HR (95% CI); p
	N	czas^^	N	czas^^	
HDA (Giovannoni 2019)	140	bd.	149	bd.	0,28 (0,15; 0,54)
HDA (NICE 2017)	140	bd.	149	bd.	0,28 (0,15; 0,54); p = 0,0001
HDA, chorzy wcześniej nieleczeni DMD (Vermersch 2021)	94	bd.	93	bd.	0,29 (0,14; 0,63); p = 0,0016
HDA, chorzy wcześniej leczeni DMD (Vermersch 2021)	46	bd.	56	bd.	0,25 (0,07; 0,89); p = 0,0322
HRA (Giovannoni 2019)	130	bd.	131	bd.	0,28 (0,15; 0,54)

<sup>^</sup> w dokumencie NICE 2017 podano, że dla tego porównania wartość HR wyniosła 0,59 (95% CI: 0,43; 0,81), p = 0,0011;

<sup>^^</sup> 10百分yl czasu do pierwszego rzutu choroby [mies.]

W populacji ogólnej badania CLARITY czas do wystąpienia 3-miesięcznej progresji niepełnosprawności według EDSS był dłuższy w grupie kładrybiny w tabletkach, w porównaniu do placebo – 10 percentyl obserwowanych wartości wyniósł 13,6 miesięcy wśród chorych leczonych kładrybiną oraz 10,8 miesięcy wśród chorych otrzymujących placebo. Ryzyko tak zdefiniowanej progresji w danym czasie było mniejsze o 33% po zastosowaniu kładrybiny w tabletkach w porównaniu do placebo, HR = 0,67 (95% CI: 0,48; 0,93), co było znamienym statystycznie wynikiem (p = 0,02). **W populacji chorych z dużą aktywnością choroby (HDA) wcześniej nieleczonych DMD** ryzyko wystąpienia 3-miesięcznej progresji choroby było istotnie mniejsze u chorych leczonych kładrybiną w tabletkach w porównaniu do kontroli placebo: 9,84% (95% CI: 3,73; 15,95) vs 29,85% (95% CI: 20,17; 39,54), HR = 0,29 (95% CI: 0,14; 0,63), p = 0,0016. Również **u chorych z HDA wcześniej leczonych DMD** ryzyko wystąpienia 3-miesięcznej progresji choroby było istotnie mniejsze u chorych leczonych kładrybiną w tabletkach w porównaniu do kontroli placebo: 7,21% (95% CI: 0,00; 15,07) vs 25,33% (95% CI: 13,32; 37,33), HR = 0,25 (95% CI: 0,07; 0,89), p = 0,0322 (Vermersch 2021).

Dodatkowo oceniono również odsetek chorych z 3-miesięczną potwierdzoną progresją po 96 tygodniach obserwacji w ramach badania CLARITY – wyniki zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 31. Odsetek chorych z 3-miesięczną potwierdzoną progresją niepełnosprawności w EDSS po 96 tyg. obserwacji; CLA 3,5 mg/kg vs PBO; badanie CLARITY.

Badanie	CLA 3,5 mg/kg		PBO		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)		
ITT (Giovannoni 2010)	433	62 (14,3%)*	437	90 (20,6%)*	0,70 (0,52; 0,93) p = 0,0157	-0,06 (-0,11;-0,01) NNH = 16 (9; 80) p = 0,0144

Badanie	CLA 3,5 mg/kg		PBO		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)		
HDA (NICE 2017)	140	12 (8,6%)*	149	39 (26,2%)*	<b>0,33 (0,18; 0,60)</b> p = 0,0003	<b>-0,18 (-0,26;-0,09)</b> NNH = 6 (4; 11) p < 0,0001
Chorzy wcześniej leczeni DMD (doniesienie kon- ferencyjne Ver- mersch 2019)	110	bd.	132	bd.	<b>HR = 0,64 (95% CI: 0,35; 1,19), p = 0,16</b>	

\* obliczono na podstawie dostępnych danych, odsetki chorych z progresją obliczono odejmując liczbę chorych bez progresji od całkowitej liczby chorych w danej grupie.

Odsetek chorych z progresją niepełnosprawności potwierdzoną w okresie 3 miesięcy był znamienne niższy w grupie kladrybiny w tabletkach w porównaniu do placebo 14,3% vs 20,6%, RR = 0,70 (95% CI: 0,52; 0,93), NNH = 16 (95% CI: 9; 80), p = 0,0157.

**W populacji chorych z dużą aktywnością choroby** efekt leczenia kladrybiną był znacznie wyższy – leczenie kladrybiną w tabletkach zmniejszało ryzyko wystąpienia 3-miesięcznej progresji choroby według EDSS w danym czasie o 72%: HR = 0,28 (95% CI: 0,15; 0,54), co było znamienym statystycznie wynikiem (p = 0,0001 według danych NICE 2017).

Odsetek pacjentów z 3-miesięczną potwierdzoną progresją po 96 tygodniach leczenia w podgrupie chorych z HDA był istotnie mniejszy, 8,6% vs 26,2%, RR = 0,33 (95% CI: 0,18; 0,60), NNH = 6 (95% CI: 4; 11), p = 0,0003.

W doniesieniach konferencyjnych *Vermeresch 2018* i *Vermeresch 2019b* przedstawiono wyniki analizy *post hoc* w trakcie *CLARITY EXTENSION* w podgrupach HDA (HRA+DAT):

- z dużą częstością rzutów, HRA:  $\geq 2$  rzuty choroby w poprzednim roku, niezależnie od leczenia,
- z aktywnością choroby mimo leczenia, DAT, zdefiniowana jako  $\geq 1$  rzut w poprzednim roku podczas leczenia oraz  $\geq 1$  zmiana T1 Gd+ lub  $\geq 9$  zmian w sekwencji T2.

Odsetek chorych z 3-miesięczną progresją EDSS na końcu *CLARITY EXTENSION* u pacjentów, którzy po kladrybinie w dawce 3,5 mg/kg w *CLARITY* otrzymywali placebo w *CLARITY EXTENSION* był najmniejszy w podgrupie HRA i HRA+DAT, odpowiednio 13,8% i 12,9%. W podgrupach nie-HRA i nie-HRA+DAT był nieco większy i wynosił około 20%, a w populacji ogólnej około 18%. Szczegółowe wyniki dotyczące ARR przedstawiono w poniższej tabeli.



Tabela 32. Odsetek chorych z 3-miesięczną progresją EDSS w podgrupach HDA; CLA 3,5 mg/kg; badanie CLARITY i CLARITY EXTENSION, doniesienia konferencyjne Vermersch 2018 i Vermersch 2019b.

Badanie	Ogółem	HRA	HRA+DAT	nie-HRA	nie-HRA+DAT
CLARITY	62 (14,3%) N = 433 <sup>1</sup>	12 (9,3%) N = 130	12 (8,6%) N = 140	50 (16,5%) N = 303	50 (17,1%) N = 293
CLARITY EXTENSION	18 (18,4%) N = 98	4 (13,8%) N = 29	4 (12,9%) N = 31	14 (20,3%) N = 69	14 (20,9%) N = 67

<sup>1</sup> w doniesieniu konferencyjnym podano wartości: 62 (14,3%) dla N = 573.

#### 5.5.4 Brak utrzymującej się 6-miesięcznej progresji niepełnosprawności w EDSS

Ocena 6-miesięcznej progresji niepełnosprawności w EDSS została przeprowadzona w ramach dodatkowej analizy *post-hoc*. W doniesieniu konferencyjnym *Cook 2016* przedstawiono informacje o czasie do wystąpienia opisywanej progresji niepełnosprawności (HR), natomiast dane dotyczące całej populacji badania CLARITY oraz populacji chorych z dużą aktywnością choroby (HDA) odnaleziono w publikacji NICE (*NICE 2017*). Uzyskane wyniki zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 33. Brak 6-miesięcznej progresji niepełnosprawności w EDSS; CLA 3,5 mg/kg vs PBO; badanie CLARITY.

Analiza	CLA 3,5 mg/kg		PBO		RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)		
ITT (NICE 2017)	433	394 (91,0%) <sup>^</sup>	437	368 (84,2%) <sup>^</sup>	<b>1,08 (1,03; 1,14)</b> p = 0,0025	<b>0,07 (0,02; 0,11)</b> NNT = 15 (9; 42) p = 0,0023
HDA (NICE 2017)	140	134 (95,7%) <sup>^^</sup>	149	118 (79,2%) <sup>^^</sup>	<b>1,21 (1,11; 1,32)</b> p < 0,0001	<b>0,17 (0,09; 0,24)</b> NNH = 7 (5; 11) p < 0,0001

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

<sup>^</sup> w publikacji *NICE 2017* podano odsetek chorych z progresją (CLA 3,5 mg vs PBO), 39 (9,0%) vs 69 (15,8%), z potwierdzonym brakiem progresji: 363 (83,8%) vs 315 (72,1%) oraz chorych bez przydziału do jednej z tych kategorii 31 (7,2%) vs 53 (12,1%); w obliczeniach przyjęto, że chorzy z nieznanym statusem progresji nie mieli progresji i dodano ich do liczby chorych z potwierdzonym brakiem progresji – uzyskane odsetki są zbliżone do tych wynikających z analizy Kaplan-Meiera, które wyniosły 90,6% (95% CI: 87,4%; 93,1%) w grupie kładrybiny w tabletkach oraz 83,3% (95% CI: 79,3%; 86,6%) w grupie placebo.

<sup>^^</sup> w publikacji *NICE 2017* podano odsetek chorych z progresją (CLA 3,5 mg vs PBO), 6 (4,3%) vs 31 (20,8%), z potwierdzonym brakiem progresji: 121 (86,4%) vs 96 (64,4%) oraz chorych bez przydziału do jednej z tych kategorii 13 (9,3%) vs 22 (14,8%); w obliczeniach przyjęto, że chorzy z nieznanym statusem progresji nie mieli progresji i dodano ich do liczby chorych z potwierdzonym brakiem progresji – uzyskane odsetki są zbliżone do tych wynikających z analizy Kaplan-Meiera, które wyniosły 95,5% (95% CI: 90,2%; 97,9%) w grupie kładrybiny w tabletkach oraz 77,7% (95% CI: 69,8%; 83,8%) w grupie placebo.

W publikacji *NICE 2017*, w populacji ITT odnotowano większy odsetek pacjentów bez 6-miesięcznej progresji choroby według EDSS w grupie otrzymującej kładrybinę, w porównaniu do grupy kontrolnej: 91% vs 84%. Dane te wskazują na wzrost prawdopodobieństwa pozostania wolnym od opisywanej progresji

o 8%: RB = 1,08 (95% CI: 1,03; 1,14), p = 0,0025. Wskaźnik NNT dla tego porównania wyniósł 15 (95% CI: 9; 42), co oznacza, że lecząc 15 chorych kladrybiną zamiast placebo w okresie 96 tygodni zyskamy jeden dodatkowy przypadek uniknięcia 6-miesięcznej progresji choroby.

Efekt leczenia kladrybiną w tabletkach **w populacji chorych z dużą aktywnością choroby (HDA)** był zbliżony do tego w populacji ogólnej – około 96% chorych leczonych tym lekiem nie miało 6-miesięcznej progresji choroby – jednak w stosunku do placebo efekt terapeutyczny był wyższy niż w populacji ogólnej, z powodu mniejszego odsetka pacjentów wolnych od opisywanej progresji w grupie placebo (79%). Prawdopodobieństwo pozostania wolnym od progresji choroby było o 21% większe u pacjentów leczonych kladrybiną w porównaniu z placebo i różnice te były znamienne statystycznie (p < 0,0001): RB = 1,21 (95% CI: 1,11; 1,32). Lecząc 7 chorych kladrybiną zamiast placebo, unikniemy jednego dodatkowego przypadku wystąpienia 6-miesięcznej progresji choroby, NNT = 7 (95% CI: 5; 11).

**W populacji chorych leczonych wcześniej DMD** (doniesienie konferencyjne *Vermeresch 2019*) odsetek chorych bez 6-miesięcznej progresji choroby według EDSS był większy w grupie otrzymującej kladrybinę, w porównaniu do grupy kontrolnej: 89,1% vs 83,7%.

### Wyniki badania *CLARITY EXTENSION*

W dokumencie *NICE 2017* odnaleziono dane dotyczące 6-miesięcznej progresji według EDSS. Podano jedynie odsetek chorych z brakiem 6-miesięcznej progresji choroby w grupie chorych otrzymujących kladrybinę w fazie podstawowej, a następnie placebo w fazie dodatkowej badania. Uzyskane dane dla populacji ogólnej oraz chorych z dużą aktywnością choroby zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 34. Prawdopodobieństwo braku wystąpienia 6-miesięcznej progresji niepełnosprawności w EDSS; CLA 3,5 mg/kg vs PBO; badanie *CLARITY-EXTENSION*.

Analiza	CP	
	N	n (%)
ITT ( <i>NICE 2017</i> )	98	85 (86,7%*) <sup>^</sup>
HDA ( <i>NICE 2017</i> )	31	27 (87,1%*) <sup>^</sup>

<sup>^</sup> w obliczeniach przyjęto, że chorzy z nieznanym statusem progresji (8 [8,2%] w populacji ITT oraz 2 [6,5%] w populacji HDA) nie mieli jej i dodano ich do liczby chorych z potwierdzonym brakiem progresji.

Zarówno w populacji ogólnej, jak i w populacji z dużą aktywnością choroby odsetek pacjentów bez stwierdzonej 6-miesięcznej progresji choroby był wysoki i wyniósł odpowiednio 86,7% oraz 87,1%.

W analizie *post hoc* prezentowanej w doniesieniu konferencyjnym *Freedman 2020* u pacjentów z grupy CP w wieku ≤ 30 lat (N = 23) i > 30 lat (N = 75) prawdopodobieństwo braku 6-miesięcznej progresji

niepełnosprawności było podobne do wyników dla 3-miesięcznej progresji niepełnosprawności – mniejsze u młodszych pacjentów (nie podano wartości liczbowych).

#### 5.5.4.1 Czas do wystąpienia 6-miesięcznej progresji niepełnosprawności w EDSS

Dane dotyczące czasu do wystąpienia 6-miesięcznej progresji niepełnosprawności według EDSS uzyskano z doniesienia konferencyjnego *Cook 2016*, natomiast w publikacji *Giovannoni 2019* oraz dokumencie *NICE 2017* przedstawiono informacje dotyczące tego punktu końcowego wśród chorych z dużą aktywnością choroby (HDA). Informacje te podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 35. Czas do wystąpienia 6-miesięcznej progresji niepełnosprawności w EDSS po 96 tyg. obserwacji; CLA 3,5 mg/kg vs PBO; badanie *CLARITY*.

Analiza	CLA 3,5 mg/kg		PBO		HR (95% CI); p
	N	czas	N	Czas	
ITT ( <i>Giovannoni 2010</i> )	433	bd.	437	bd.	<b>0,53 (0,36; 0,79); p = 0,0016</b>
HDA ( <i>Giovannoni 2019</i> )	140	bd.	149	bd.	<b>0,18 (0,07; 0,43)</b>
HDA ( <i>NICE 2017</i> )	140	bd.	149	bd.	<b>0,18 (0,08; 0,44); p = 0,0001</b>
HDA, chorzy wcześniej nieleczeni DMD ( <i>Vermersch 2021</i> )	94	bd.	93	bd.	<b>0,17 (0,06; 0,51); p = 0,0015</b>
HDA, chorzy wcześniej leżeni DMD ( <i>Vermersch 2021</i> )	46	bd.	56	bd.	<b>0,50 (0,04; 0,51); p = 0,0015</b>
HRA ( <i>Giovannoni 2019</i> )	130	bd.	131	bd.	<b>0,18 (0,08; 0,44)</b>

Terapia kładrybiną zmniejszała o około połowę ryzyko wystąpienia 6-miesięcznej progresji niepełnosprawności w porównaniu do podania placebo: HR = 0,53 (95% CI: 0,36; 0,79) i wynik ten był znamieny statystycznie ( $p = 0,0016$ ). **W populacji z dużą aktywnością choroby (HDA)** wynik był znacznie lepszy, wskazując na około 72% zmniejszenie ryzyka wystąpienia 6-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności: HR = 0,18 (95% CI: 0,07; 0,43), ( $p = 0,0001$  według *NICE 2017*).

**W populacji chorych z dużą aktywnością choroby (HDA) wcześniej nieleczonych DMD** ryzyko wystąpienia 6-miesięcznej progresji choroby było istotnie mniejsze u chorych leczonych kładrybiną w tabletkach w porównaniu do kontroli placebo: 4,37% (95% CI: 0,18; 8,57) vs 22,67% (95% CI: 13,88; 31,46), HR = 0,17 (95% CI: 0,06; 0,51);  $p = 0,0015$ . Również **u chorych z HDA wcześniej leczonych DMD** ryzyko wystąpienia 3-miesięcznej progresji choroby było istotnie mniejsze u chorych leczonych kładrybiną w tabletkach w

porównaniu do kontroli placebo: 4,88% (95%CI: 0,00; 11,47) vs 21,49% (95% CI: 10,14; 32,83), HR = 0,50 (95% CI: 0,04; 0,51); p = 0,0015 (*Vermersch 2021*).

Dodatkowo, w tabeli poniżej, przedstawiono informacje o odsetku chorych ze stwierdzoną 6-miesięczną potwierdzoną progresją niepełnosprawności.

Tabela 36. Odsetek chorych z 6-miesięczną potwierdzoną progresją niepełnosprawności w EDSS po 96 tyg. obserwacji; CLA 3,5 mg/kg vs PBO; badanie CLARITY.

Badanie	CLA 3,5 mg/kg		PBO		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)		
ITT (NICE 2017)	433	39 (9,0%)	437	69 (15,8%)	<b>0,57 (0,39; 0,83)</b> p = 0,0029	<b>-0,07 (-0,11;-0,02)</b> NNH = 15 (9; 42) p = 0,0023
HDA (NICE 2017)	140	6 (4,3%)	149	31 (20,8%)	<b>0,21 (0,09; 0,48)</b> p = 0,0002	<b>-0,17 (-0,24;-0,09)</b> NNH = 7 (5; 11) p < 0,0001
Chorzy wcześniej leczeni DMD (doniesienie kon- ferencyjne Ver- mersch 2019)	110	bd.	132	bd.	<b>HR = 0,62 (95% CI: 0,30; 1,30), p = 0,21</b>	

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

Zarówno w populacji ITT, jak również w grupie HDA stwierdzono mniejszy odsetek chorych z 6-miesięczną potwierdzoną progresją niepełnosprawności w grupie kładrybiny w tabletkach w porównaniu do placebo, odpowiednio 9,0% vs 15,8% oraz 4,3% vs 20,8%. Różnice te były istotne, RR = 0,57 (95% CI: 0,39; 0,83), NNH = 15 (95% CI: 9; 42), p = 0,0029 w populacji ITT oraz RR = 0,21 (95% CI: 0,09; 0,48), NNH = 7 (95% CI: 5; 11), p = 0,0002 w populacji HDA.

W doniesieniach konferencyjnych *Vermersch 2018* i *Vermersch 2019b* przedstawiono wyniki analizy *post hoc* w trakcie CLARITY EXTENSION w różnych podgrupach HDA (HRA+DAT):

- z dużą częstością rzutów, HRA:  $\geq 2$  rzuty choroby w poprzednim roku, niezależnie od leczenia,
- z aktywnością choroby mimo leczenia, DAT, zdefiniowana jako  $\geq 1$  rzut w poprzednim roku podczas leczenia oraz  $\geq 1$  zmiana T1 Gd+ lub  $\geq 9$  zmian w sekwencji T2.

Odsetek chorych z 6-miesięczną progresją EDSS na końcu CLARITY EXTENSION u pacjentów, którzy po kładrybinie w dawce 3,5 mg/kg w CLARITY otrzymywali placebo w CLARITY EXTENSION był podobny we wszystkich wyróżnionych podgrupach (HRA, HRA+DAT, nie-HRA i nie-HRA+DAT) i porównywalny do odsetka w populacji ogólnej i wynosił około 13%. Szczegółowe wyniki dotyczące ARR przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 37. Odsetek chorych z 6-miesięczną progresją EDSS w podgrupach HDA; CLA 3,5 mg/kg; badanie CLARITY i CLARITY EXTENSION, doniesienia konferencyjne Vermersch 2018 i Vermersch 2019b.

Badanie	Ogółem	HRA	HRA+DAT	nie-HRA	nie-HRA+DAT
CLARITY	39 (9,0%) N = 433 <sup>1</sup>	6 (4,6%) N = 130	6 (4,3%) N = 140	33 (10,9%) N = 303	33 (11,3%) N = 293
CLARITY EXTENSION	13 (13,3%) N = 98	6 (13,8%) N = 29	4 (12,9%) N = 31	9 (13,0%) N = 69	9 (13,4%) N = 67

<sup>1</sup> w doniesieniu konferencyjnym podano wartości: 56 (9,8%) dla N = 573.

### 5.5.5 Utrzymująca się poprawa niepełnosprawności (SDI)

W doniesieniu konferencyjnym *Sormani 2020* w analizie *post hoc* przedstawiono ocenę poprawy niepełnosprawności (SDI) utrzymującą się w długoterminowym okresie u pacjentów wcześniej leczonych w porównaniu do później leczonych. Do analizy włączono pacjentów, którzy wzięli udział w CLARITY EXTENSION. Chorych z grupy „wcześniej leczonych” otrzymywali w CLARITY kladrybinę w tabletkach w dawce 3,5 mg/kg, a następnie w CLARITY EXTENSION kladrybinę w tabletkach w dawce 3,5 mg/kg lub placebo, natomiast chorzy z grupy „później leczonych” otrzymywali placebo w CLARITY, a następnie w CLARITY EXTENSION kladrybinę w dawce 3,5 mg/kg. Poprawę niepełnosprawności zdefiniowano jako zmniejszenie wyniku EDSS o  $\geq 1$  punkt w stosunku do wyniku początkowego u pacjentów z początkowym EDSS  $< 5,5$  lub zmniejszenie wyniku o  $\geq 0,5$  punktu u pacjentów z początkowym EDSS  $\geq 5,5$ , potwierdzone po 6 miesiącach. Utrata poprawy była stwierdzana w przypadku, gdy wynik EDSS powrócił do wartości wyjściowej lub większej (potwierdzone po 6 miesiącach). Wyniki zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 38. Utrzymująca się poprawa niepełnosprawności SDI; CLA 3,5 mg/kg → CLA 3,5 mg/kg lub PBO vs PBO → CLA 3,5 mg/kg; badanie CLARITY i CLARITY EXTENSION (doniesienie konferencyjne *Sormani 2020*).

Okres obserwacji	CLA 3,5 mg/kg → CLA 3,5 mg/kg lub PBO N = 284	PBO → CLA 3,5 mg/kg N = 244	p
2 lata	15,6% (95% CI: 11,9; 19,3)	9,3% (95% CI: 6,1; 12,4)	nie podano
5 lat	12,7% (95% CI: 8,8; 16,6)	8,6% (95% CI: 4,8; 12,4)	<b>p = 0,048</b>

Pacjenci otrzymujący wcześniejsze leczenie (leczeni kladrybiną w tabletkach w dawce 3,5 mg/kg od początku badania CLARITY) mieli większą utrzymującą poprawę niepełnosprawności się w okresie 5 lat w porównaniu do pacjentów „później leczonych” (otrzymujących placebo w badaniu CLARITY, a kladrybinę w dawce 3,5 mg/kg dopiero w CLARITY EXTENSION) – poprawę niepełnosprawności w tym okresie uzyskało odpowiednio 12,7% vs 8,6% chorych, p = 0,048.

### 5.5.1 Stabilność choroby

W doniesieniu konferencyjnym *Giovannoni 2020* i *Giovannoni 2020b* przedstawiono wyniki analizy *post hoc* oceniającej stabilność choroby (wzros lub spadek EDSS <1,0, gdy wyjściowy EDSS 0,5-4,5, lub <1,5, gdy wyjściowy EDSS 0 lub brak zmian, gdy wyjściowy EDSS ≥5,0) po leczeniu kładrybiną w tabletkach w dawce 3,5 mg/kg w długim okresie obserwacji. Do analizy włączono pacjentów otrzymujących w badaniu *CLARITY* kładrybinę w tabletkach w dawce 3,5 mg/kg, a potem placebo w *CLARITY EXTENSION*, z dostępnym przynajmniej jednym pomiarem EDSS (N = 98). W analizie oceniano wynik EDSS w czasie w 6-miesięcznych interwałach i oddzielnie czas do 3- i 6-miesięcznej potwierdzonej progresji EDSS w stosunku do początku badania *CLARITY*. Wyniki zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 39. Ocena stabilności choroby; CLA 3,5 mg/kg → PBO; badanie *CLARITY* i *CLARITY EXTENSION* (doniesienia konferencyjne *Giovannoni 2020a*, *Giovannoni 2020b*).

Punkt końcowy	CLA 3,5 mg/kg → PBO		Ocena istotności
	wartość początkowa	po 5 latach	
Mediana EDSS	3,0 (95% CI: 2,5; 3,5)	2,5 (95% CI: 2,0; 3,5)	brak informacji

W okresie 5 lat obserwacji u pacjentów leczonych kładrybiną w tabletkach w dawce 3,5 mg/kg w *CLARITY* i otrzymujących placebo w *CLARITY EXTENSION* mediana EDSS była stabilna w porównaniu z początkiem badania, 2,5 (95% CI: 2,0; 3,5) po 5 latach vs 3,0 (95% CI: 2,5; 3,5) na początku badania. W każdym 12-miesięcznym interwale u > 50% pacjentów obserwowano stabilny wynik EDSS, u 21%-30% występowała poprawa wyniku EDSS, a u 0-25% pogorszenie. W ciągu 5 lat obserwacji w grupie kładrybiny w dawce 3,5 mg/kg wynik EDSS był stabilny u 53,9% pacjentów, poprawa wystąpiła u 21,3% pacjentów, a pogorszenie u 24,7%. U mniej niż 30% chorych wystąpiła 3- lub 6-miesięczna potwierdzona progresja EDSS w piątym roku obserwacji (doniesienia konferencyjne *Giovannoni 2020a*, *Giovannoni 2020b*).

### 5.5.2 Brak aktywności choroby w ocenie klinicznej i rezonansowej (NEDA)

Informacje odnośnie tego złożonego punktu końcowego uwzględniającego brak oznak aktywności choroby (NEDA, z ang. *no evidence of disease activity*) w okresie 96 tygodni w ocenie klinicznej (brak rzutów choroby, brak utrzymującej się progresji niepełnosprawności) oraz w badaniach obrazowych (brak aktywnych zmian T1 Gd+ oraz T2 w MRI) przedstawiono w publikacji *Giovannoni 2011*. Szczegółowe kryteria dotyczące poszczególnych punktów końcowych wchodzących w skład NEDA przedstawiono w poszczególnych rozdziałach (przy czym tam ocenę wykonano w populacji ITT z imputacją danych),

natomiast w publikacji *Giovannoni 2011* analizę NEDA wykonano dla populacji ogólnej z dostępnymi wynikami (analiza *per protocol*, PP).

Podstawowa ocena NEDA obejmowała jako składową, kryterium braku 3-miesięcznej progresji niepełnosprawności w EDSS. Autorzy publikacji przedstawili również wyniki analizy NEDA, gdy kryterium oceny progresji choroby oparto na braku 6-miesięcznej progresji niepełnosprawności w EDSS (oznaczono jako NEDA-6). Dane odnośnie wyniku w populacji ITT oraz w populacji chorych z dużą aktywnością choroby (HDA) uzyskano z publikacji *NICE 2017*. Dane odnośnie pacjentów pozostających wolnych od aktywności choroby w trakcie badania *CLARITY* zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 40. Prawdopodobieństwo utrzymania braku aktywności choroby (NEDA) w ocenie klinicznej i rezonansowej w okresie 96 tygodni; CLA 3,5 mg/kg vs PBO; badanie *CLARITY*.

Analiza	CLA 3,5 mg/kg		PBO		RB (95% CI)*	RD (95% CI)*	OR (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)			
PP, NEDA ( <i>Giovannoni 2011</i> )	402	178 (44,3%)	379	60 (15,8%)	<b>2,80 (2,16; 3,62)</b> p < 0,0001	<b>0,28 (0,22; 0,35)</b> NNT = 4 (3; 5) p < 0,0001	<b>4,28 (3,05; 6,02);</b> p < 0,0001
PP, NEDA-6 ( <i>Giovannoni 2011</i> )	391	183 (46,8%)	363	63 (17,4%)	<b>2,70 (2,10; 3,46)</b> p < 0,0001	<b>0,29 (0,23; 0,36)</b> NNT = 4 (3; 5) p < 0,0001	<b>4,25 (3,03; 5,96);</b> p < 0,0001
ITT, NEDA ( <i>Giovannoni 2019</i> )	433	Bd	437	bd	bd	bd	<b>4,46 (3,18; 6,26)</b>
HDA, NEDA ( <i>Giovannoni 2019</i> )	140	Bd	149	bd	bd	bd	<b>7,82 (4,03; 15,19)</b>
ITT, NEDA ( <i>NICE 2017</i> )	433	174* (40,1%^)	437	55* (12,6%^)	<b>3,19 (2,43; 4,19)</b> p < 0,0001	<b>0,28 (0,22; 0,33)</b> NNT = 4 (4; 5) p < 0,0001	bd
HDA, NEDA ( <i>NICE 2017</i> )	140	61* (43,7%^)	149	10* (6,9%^)	<b>6,49 (3,47; 12,16)</b> p < 0,0001	<b>0,37 (0,28; 0,46)</b> NNT = 3 (3; 4) p < 0,0001	bd
HRA, NEDA ( <i>Giovannoni 2019</i> )	130	Bd	131	bd	bd	bd	<b>8,02 (3,93; 16,35)</b>

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ dane z analizy Kaplan-Meier'a.

**W populacji PP, ocenianej w badaniu *Giovannoni 2011*** odsetek chorych wolnych od aktywności choroby (pacjenci uzyskujący status NEDA) był wyższy wśród chorych otrzymujących kładrybinę w tabletkach, w porównaniu do chorych otrzymujących placebo: 44,3% vs 15,8%. Wyniki były zbliżone, gdy w kryteriach NEDA wykorzystano definicję progresji niepełnosprawności utrzymującej się 6 miesięcy (46,6% vs 17,2%). Obliczona korzyść względna wskazywała na niemal trzykrotnie większe prawdopodobieństwo pozostania wolnym od aktywnej choroby podczas terapii kładrybiną w tabletkach, względem placebo: RB = 2,80 (95% CI: 2,16; 3,62) i wynik ten był znamieny statystycznie (p < 0,0001). Wskaźnik NNT dla



tego porównania wyniósł 4 (95% CI: 3; 5), co oznacza że leczenie 4 chorych kładrybiną w tabletkach zamiast placebo będzie skutkowało uzyskaniem jednego dodatkowego przypadku utrzymania statusu NEDA. Obliczenia z wykorzystaniem alternatywnej definicji progresji niepełnosprawności (utrzymującej się 6-miesięcy) dały podobne wyniki: RB = 2,70 (95% CI: 2,10; 3,46), NNT = 4 (95% CI: 3; 5),  $p < 0,0001$ . Iloraz szans obliczony przez autorów badania również był istotny statystycznie i wskazywał na korzyść kładrybiny w tabletkach: OR = 4,28 (95% CI: 3,05; 6,02),  $p < 0,0001$  w analizie podstawowej, oraz OR = 4,25 (95% CI: 3,03; 5,96),  $p < 0,0001$ . Zbliżone wyniki odnotowano dla **całej populacji ITT** (*Giovannoni 2019, NICE 2017*), gdzie odsetek chorych utrzymujących status NEDA wyniósł 40,1% w grupie kładrybiny w tabletkach oraz 12,6% w grupie placebo – różnice były istotne statystycznie ( $p < 0,0001$ ) i wskazywały na ponad 3-krotnie większe prawdopodobieństwo utrzymania statusu NEDA podczas terapii kładrybiną: RB = 3,19 (95% CI: 2,43; 4,19), NNT = 4 (95% CI: 4; 5). Iloraz szans dla tego porównania, obliczony w ramach publikacji *Giovannoni 2019* również był znamieny statystycznie i wyniósł 4,46 (95% CI: 3,18; 6,26).

**W populacji chorych z dużą aktywnością choroby (HDA)**, efekt kładrybiny w tabletkach był znacznie większy – odsetek pacjentów z NEDA wyniósł 43,7% w grupie kładrybiny w tabletkach, w porównaniu do 6,9% w grupie placebo, co było znamienym statystycznie wynikiem: RB = 6,49 (95% CI: 3,47; 12,16),  $p < 0,0001$ . Lecząc 3 chorych kładrybiną, zamiast podawać im placebo, zyskamy jeden dodatkowy przypadek uzyskania statusu NEDA, NNT = 3 (95% CI: 3; 4). Iloraz szans uzyskania statusu NEDA dla porównania kładrybiny w tabletkach z placebo w tej podgrupie przedstawiono w publikacji *Giovannoni 2019* i wyniósł on 7,82 (95% CI: 4,03; 15, 19).

W publikacji *NICE 2017* przedstawiono również wyniki obliczeń hazardu względnego dla utrzymania statusu NEDA wśród chorych otrzymujących kładrybinę (odsetek chorych bez aktywności choroby w danym czasie), w porównaniu do placebo. Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 41. Hazard względny uzyskania statusu NEDA; CLA 3,5 mg/kg vs PBO; badanie CLARITY.

Analiza	HR (95% CI), CLA 3,5 mg/kg vs PBO; p
ITT (NICE 2017)	2,21 (1,88; 2,61); $p < 0,0001$
HDA (NICE 2017)	2,86 (2,14; 3,81); $p < 0,0001$

Prawdopodobieństwo utrzymywania stanu braku aktywności klinicznej i rezonansowej choroby – NEDA było ponad dwukrotnie większe w grupie kładrybiny w tabletkach, niż w grupie placebo, zarówno w populacji ogólnej, HR = 2,21 (95% CI: 1,88; 2,61), jak i **w populacji z dużą aktywnością choroby**, HR = 2,86



(95% CI: 2,14; 3,81). W obu przypadkach obserwowane wyniki były znamienne statystycznie ( $p < 0,0001$ ).

### Ocena składowych NEDA

W publikacji *Giovannoni 2011* przedstawiono dodatkowo wyniki dla poszczególnych składowych punktu końcowego NEDA, zarówno gdy w ocenie uwzględniano 3mCDP, jak również gdy uwzględniono 6mCDP. Uzyskane wyniki zebrano w tabeli poniżej. Obliczenia dotyczą populacji *per protocol*.

Tabela 42. Wyniki oceny poszczególnych składowych NEDA; CLA 3,5 mg/kg vs PBO; badanie CLARITY.

Przedmiot oceny	CLA 3,5 mg/kg		PBO		RB (95% CI)*	RD (95% CI)*	OR (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)			
<b>Ocena NEDA w oparciu o 3mCDP</b>							
Brak rzutu choroby	409	327 (80,0%)	401	240 (59,9%)	<b>1,34 (1,22; 1,47)</b> $p < 0,0001$	<b>0,20 (0,14; 0,26)</b> NNT = 5 (4; 8) $p < 0,0001$	<b>2,69 (1,96; 3,68);</b> $p < 0,0001$
Brak 3mCDP	407	349 (85,7%)	388	306 (78,9%)	<b>1,09 (1,02; 1,16)</b> $p = 0,0116$	<b>0,07 (0,02; 0,12)</b> NNT = 15 (9; 63) $p = 0,0108$	<b>1,62 (1,12; 2,35);</b> $p = 0,0105$
Brak zmian Gd+ w T1	422	368 (87,2%)	424	201 (47,4%)	<b>1,84 (1,65; 2,05)</b> $p < 0,0001$	<b>0,40 (0,34; 0,46)</b> NNT = 3 (3; 3) $p < 0,0001$	<b>8,14 (5,73; 11,57);</b> $p < 0,0001$
Brak aktywnych zmian w obrazie T2	422	261 (61,8%)	424	117 (27,6%)	<b>2,24 (1,89; 2,66)</b> $p < 0,0001$	<b>0,34 (0,28; 0,41)</b> NNT = 3 (3; 4) $p < 0,0001$	<b>5,34 (3,60; 7,91);</b> $p < 0,0001$
Brak zmian w obrazie MRI <sup>^</sup>	422	253 (60,0%)	424	108 (25,5%)	<b>2,35 (1,96; 2,82)</b> $p < 0,0001$	<b>0,34 (0,28; 0,41)</b> NNT = 3 (3; 4) $p < 0,0001$	<b>5,52 (3,68; 8,27);</b> $p < 0,0001$
Brak rzutu oraz 3mCDP	404	296 (73,3%)	382	205 (53,7%)	<b>1,37 (1,22; 1,52)</b> $p < 0,0001$	<b>0,20 (0,13; 0,26)</b> NNT = 6 (4; 8) $p < 0,0001$	<b>2,39 (1,77; 3,23),</b> $p < 0,0001$
Brak rzutu oraz zmian w obrazie MRI <sup>^</sup>	405	198 (48,9%)	398	69 (17,3%)	<b>2,82 (2,23; 3,57)</b> $p < 0,0001$	<b>0,32 (0,25; 0,38)</b> NNT = 4 (3; 4) $p < 0,0001$	<b>4,60 (3,32; 6,37);</b> $p < 0,0001$
Brak 3mCDP oraz zmian w obrazie MRI <sup>^</sup>	404	210 (52,0%)	382	76 (19,9%)	<b>2,61 (2,09; 3,26)</b> $p < 0,0001$	<b>0,32 (0,26; 0,38)</b> NNT = 4 (3; 4) $p < 0,0001$	<b>5,19 (3,35; 8,04);</b> $p < 0,0001$
<b>Ocena NEDA w oparciu o 6mCDP</b>							
Brak 6mCDP ( <i>Giovannoni 2011</i> )	393	358 (91,1%)	366	310 (84,7%)	<b>1,08 (1,02; 1,13)</b> $p = 0,0076$	<b>0,06 (0,02; 0,11)</b> NNT = 16 (10; 57) $p = 0,0069$	<b>1,87 (1,19; 2,94);</b> $p = 0,0064$
Brak rzutu oraz brak 6mCDP	393	305 (77,6%)	366	214 (58,5%)	<b>1,33 (1,20; 1,47)</b> $p < 0,0001$	<b>0,19 (0,13; 0,26)</b> NNT = 6 (4; 8) $p < 0,0001$	<b>2,50 (1,82; 3,43);</b> $p < 0,0001$

Przedmiot oceny	CLA 3,5 mg/kg		PBO		RB (95% CI)*	RD (95% CI)*	OR (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)			
Brak 6mCDP oraz zmian w obrazie MRI <sup>^</sup>	391	215 (55,0%)	363	76 (20,9%)	<b>2,63 (2,11; 3,27)</b> <b>p &lt; 0,0001</b>	<b>0,34 (0,28; 0,41)</b> <b>NNT = 3 (3; 4)</b> <b>p &lt; 0,0001</b>	<b>5,71 (3,67; 8,88);</b> <b>p &lt; 0,0001</b>

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

<sup>^</sup> brak zmian w obrazie MRI definiowano jako brak nowych zmian Gd+ w obrazie T1 oraz brak aktywnych zmian w obrazie T2.

Poszczególne składowe oceny NEDA wskazywały na korzyść kładrybiny w tabletkach w porównaniu z placebo w każdym z wyróżnionych punktów końcowych, a uzyskane wyniki były znamienne statystycznie – ogółem, lek istotnie zwiększał prawdopodobieństwo pozostania bez rzutu choroby, bez progresji choroby oraz bez zmian w obrazie MRI.

W publikacji *Giovannoni 2011* odnotowano większy odsetek pacjentów bez utrzymującej się 6mCDP w grupie otrzymującej kładrybinę, w porównaniu do grupy kontrolnej: 91% vs 84%. Dane z publikacji *Giovannoni 2011* wskazują na wzrost prawdopodobieństwa pozostania wolnym od 6mCDP o 8%: RB = 1,08 (95% CI: 1,02; 1,13), co było znamienym statystycznie wynikiem (p = 0,0076). Wskaźnik NNT dla tego porównania wyniósł 16 (95% CI: 10; 57), co oznacza, że lecząc 16 chorych kładrybiną zamiast placebo w okresie 96 tygodni zyskamy jeden dodatkowy przypadek uniknięcia 6mCDP.

### Wyniki w podgrupach o dużej aktywności wyróżnionych w publikacji *Giovannoni 2011*

W publikacji *Giovannoni 2011* przedstawiono również wyniki dla różnych podgrup, wyróżnionych w oparciu o charakterystykę wyjściową pacjentów. Spośród tych podgrup wybrano i przedstawiono wyniki dla trzech, których charakterystyka wskazywała na spełnienie definicji choroby o dużej aktywności – zgodnie z definicjami przyjętymi w niniejszej analizie. Były to następujące podgrupy:

- chorzy z 2 lub więcej rzutami choroby w poprzednim roku,
- chorzy z 1 lub więcej zmianą Gd+ w obrazie T1 (oraz co najmniej 1 rzutem w poprzednim roku zgodnie z kryteriami włączenia),
- chorzy z  $\geq 2$  rzutami choroby w poprzednim roku oraz wyjściowo z  $\geq 1$  zmianą Gd+ w obrazie T1, lub  $\geq 9$  zmianami w obrazie T2 (tj. **RES**).

Wyniki dla powyższych podgrup przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 43. Prawdopodobieństwo utrzymania braku aktywności choroby (NEDA) w ocenie klinicznej i rezonansowej w okresie 96 tygodni, analiza w wybranych podgrupach o dużej aktywności choroby; CLA 3,5 mg/kg vs PBO; badanie CLARITY (Giovannoni 2011).

Przedmiot oceny	CLA 3,5 mg/kg		PBO		RB (95% CI)*	RD (95% CI)*	OR (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)			
≥ 2 rzuty choroby w poprzednim roku	117	55 (47,0%)	111	11 (9,9%)	<b>4,74 (2,62; 8,58)</b> p < 0,0001	<b>0,37 (0,26; 0,48)</b> NNH = 3 (3; 4) p < 0,0001	<b>8,06 (3,92; 16,58);</b> p < 0,0001
≥ 1 zmiana Gd+ w obrazie T1 (+≥ 1 rzut w poprzednim roku)	130	33 (25,4%)	119	4 (3,4%)	<b>7,55 (2,76; 20,68)</b> p < 0,0001	<b>0,22 (0,14; 0,30)</b> NNH = 5 (4; 8) p < 0,0001	<b>9,78 (3,35; 28,58);</b> p < 0,0001
≥ 2 rzuty w ciągu roku oraz: ≥ 1 Gd+ T1 lub ≥ 9 zmian T2 wyjściowo (RES)	99	46 (46,5%)	105	11 (10,5%)	<b>4,44 (2,44; 8,06)</b> p < 0,0001	<b>0,36 (0,25; 0,47)</b> NNT = 3 (3; 5) p < 0,0001	<b>7,42 (3,54; 15,53);</b> p < 0,0001

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Uzyskane wyniki w każdej z podgrup wskazywały na znamienne korzyść kladrybiny w tabletkach względem placebo w utrzymywaniu statusu NEDA, przy czym wyniki były liczbowo wyższe (silniejszy efekt kladrybiny w tabletkach) w porównaniu z populacją ogólną badania i jednocześnie zbliżone do wyniku dla populacji HDA przedstawionego w dokumencie *NICE 2017*.

W grupie chorych z RES, tj. ≥ 2 rzutami choroby w poprzednim roku oraz z ≥ 1 zmianą Gd+ w obrazie T1 lub ≥ 9 zmianami w obrazie T2 wyjściowo, odsetek pacjentów z NEDA wyniósł 43,7% w grupie kladrybiny w tabletkach, w porównaniu do 6,9% w grupie placebo, co było znamienym statystycznie wynikiem: RR = 4,44 (95% CI: 2,44; 8,06), p < 0,0001. Lecząc 3 chorych kladrybiną w tabletkach, zamiast podawać im placebo, zyskamy jeden dodatkowy przypadek uzyskania statusu NEDA, NNT = 3 (95% CI: 3; 5). Obserwowany wynik został również potwierdzony w analizie autorów badania, którzy przedstawili wynik OR dla tego porównania – kladrybina ponad 7-krotnie zwiększała szansę utrzymania statusu NEDA względem placebo w grupie RES, OR = 7,42 (95% CI: 3,54; 15,53), p < 0,0001.

#### Wyniki w pozostałych podgrupach wyróżnionych w publikacji *Giovannoni 2011*

Autorzy publikacji *Giovannoni 2011* przeprowadzili szeroką analizę dodatkową statusu NEDA w wyróżnionych następujących podgrupach:

- względem wieku: ≤ 40 lat vs > 40 lat;
- wcześniejszego leczenia: brak terapii DMD vs wcześniejsza terapia DMD;
- czasu trwania choroby: < 3 lat vs 3-10 lat vs > 10 lat;
- wyniku EDSS: ≤ 3,0 punktów vs ≥ 3,5 punktów;

- objętości zmian T2: 0-25 percentyl vs 26-50 percentyla vs 51-75 percentyla vs > 75 percentyla.

Zaznaczyć należy, że we wszystkich tych podgrupach wyróżnionych w ramach publikacji *Giovannoni 2011* nie przedstawionych w niniejszej analizie również wykazano znamienne większą efektywność kładrybiny w tabletkach względem placebo, co potwierdza wnioskowanie wynikające z analizy głównej.

W publikacji zaznaczono, że istotnie korzystny efekt kładrybiny w tabletkach nad placebo odnotowano już po 24 tygodniach od podania leku (kładrybina vs placebo: po 24 tygodniach OR = 3,31 [95% CI: 2,46; 4,46], po 48 tygodniach OR = 3,80 [95% CI: 2,77; 5,22]). Około 2/3 chorych leczonych kładrybiną w tabletkach, którzy byli wolni od aktywnej choroby po 24 tygodniach leczenia, oraz około 80% chorych wolnych od aktywnej choroby po 48 tygodniach leczenia, pozostało wolnych od aktywnej choroby do 96 tygodnia obserwacji. Wyniki te sugerują, że status NEDA na wczesnym etapie leczenia (przed kolejnym podaniem kładrybiny w tabletkach w 48 tygodniu) może być dobrym czynnikiem predykcyjnym statusu NEDA w późniejszym okresie.

#### Wyniki badania *CLARITY EXTENSION*

W poniższej tabeli zestawiono wyniki z badania *CLARITY EXTENSION* dotyczące odsetka pacjentów uzyskujących brak aktywności choroby według kryteriów NEDA (dane uzyskano z publikacji *NICE 2017*). W publikacji przedstawiono odsetek oszacowany metodą Kaplan-Meiera, dla braku aktywności według kryteriów NEDA opartych o 3mCDP wśród chorych otrzymujących kładrybinę w fazie podstawowej badania oraz placebo w fazie dodatkowej (grupa CP).

Tabela 44. Brak aktywności choroby (NEDA); CLA 3,5 mg/kg vs PBO; badanie *CLARITY EXTENSION*.

Badanie	CP	
	N	% KM (95% CI)
ITT ( <i>NICE 2017</i> )	98	32,6 (23,20; 42,15)
HDA ( <i>NICE 2017</i> )	31	34,9 (18,3; 52,0)

Odsetek chorych bez aktywności choroby był zbliżony w populacji ogólnej oraz **w populacji chorych z HDA** i wyniósł odpowiednio 32,6% (95% CI: 23,20%; 42,15%) oraz 34,9% (95% CI: 18,3%; 52,0%).

W doniesieniu konferencyjnym *Giovannoni 2019a* przedstawiono analizę utrzymywania się NEDA w dłuższym okresie obserwacji. Wyniki przedstawiono w podziale na podgrupy pacjentów, którzy ukończyli pierwszy rok *CLARITY EXTENSION*: podgrupy Y3-4 (chorzy którzy rozpoczęli *CLARITY EXTENSION* w okresie  $\leq 43$  tygodni po *CLARITY*, N = 54) i Y4-5 (chorzy którzy rozpoczęli *CLARITY EXTENSION* w okresie  $\leq 43$

tygodni po *CLARITY*, N = 40). W podgrupie Y3-4 status NEDA uzyskało 46% pacjentów leczonych kładrybiną w tabletkach w dawce 3,5 mg/kg, do 5 lat status NEDA raportowano u 35% chorych. Status NEDA w całym okresie *CLARITY EXTENSION* uzyskało 41,5% (95% CI: 32,4; 60,0%) chorych. Podobne zależności obserwowano dla oceny rocznej częstości rzutów i 6-miesięcznego braku progresji EDSS. Uzyskany po leczeniu kładrybiną w dawce 3,5 mg/kg w 1 i 2 roku status NEDA utrzymywał się u pacjentów w trakcie *CLARITY EXTENSION* do końca 4 roku.

Dodatkowo w doniesieniu konferencyjnym *Giovannoni 2018a* podano odsetek chorych, którzy osiągnęli poszczególne składowe NEDA w podgrupach Y3-4 i Y4-5 – dla braku rzutów było to odpowiednio 88,9% i 92,3%, dla 6-miesięcznego braku progresji EDSS odpowiednio 88,9% i 94,9%, dla braku zmian T1 Gd+ odpowiednio 87,3% i 73,0%, a dla braku zmian aktywnych, w obrazie T2-zależnym odpowiednio 51,9% i 41,0%. Nie odnotowano istotnych różnic między wyodrębnionymi podgrupami.

#### **Analiza w podgrupach wiekowych $\leq 30$ lat i $> 30$ lat**

W analizie *post hoc* prezentowanej w doniesieniu konferencyjnym *Freedman 2020* u pacjentów z grupy CP w wieku  $\leq 30$  lat (N = 23) i  $> 30$  lat (N = 75) odsetek pacjentów uzyskujących NEDA (obliczaną w oparciu o 3-miesięczne CDP) był niższy u młodszych pacjentów, 21,7% vs 30,7%, odpowiednio u chorych w wieku  $\leq 30$  lat i  $> 30$  lat. Wyniki NEDA na podstawie 6-miesięcznej CDP były podobne.

### **5.5.3 Progresja choroby do postaci SPMS**

W doniesieniach konferencyjnych *Vermersch 2019a* i *Vermersch 2020* przedstawiono analizę eksploracyjną *post hoc* związku pomiędzy wartością wyjściowego wyniku EDSS i ryzykiem progresji choroby do postaci wtórnie postępującej (SPMS) lub uzyskania EDSS  $\geq 6,0$  w badaniu *CLARITY*. W trakcie badania nie oceniano takiego punktu końcowego, więc do jego oceny przyjęto następującą definicję: potwierdzona progresja niepełnosprawności (CDP), CDP w zakresie wyniku dla głównego układu czynnościowego mózgu (FS), uzyskanie EDSS  $\geq 4,0$  po rozpoczęciu badania, wynik  $\geq 2$  dla piramidowego FS, wszystkie warunki spełnione w okresie przynajmniej 3 miesięcy bez rzutu choroby. Progresja EDSS  $\geq 6,0$  była stwierdzana w przypadku przynajmniej jednego wyniku EDSS  $\geq 6,0$  przy 3- lub 6-mies. CDP. Ogółem progresję do postaci SPMS stwierdzono u 6,7% pacjentów otrzymujących kładrybinę w dawce 3,5 mg/kg w porównaniu do 13,5% chorych z grupy placebo, OR = 0,46 (95% CI: 0,28; 0,76), p = 0,0024. W podgrupie pacjentów z EDSS  $\leq 3,0$  progresję do SPMS stwierdzono u znamienne mniejszego odsetka chorych z grupy kładrybiny w dawce 3,5 mg/kg niż placebo, odpowiednio 3,7% vs 7,7%, OR = 0,44 (95% CI: 0,19; 0,99);, p = 0,0471. W podgrupie pacjentów z EDSS  $\geq 3,5$  progresję do SPMS stwierdzono u znamienne

mniejszego odsetka chorych z grupy kladrybiny w dawce 3,5 mg/kg niż placebo, odpowiednio 12,2% vs 22,4%, OR = 0,48 (95% CI: 0,26; 0,90), p = 0,0212. Odsetek pacjentów z  $\geq 1$  wynikiem EDSS  $\geq 6,0$  po rozpoczęciu badania był istotnie mniejszy u chorych z grupy kladrybiny w dawce 3,5 mg/kg niż placebo, odpowiednio 6,4% vs 14,5%, OR = 0,46 (95% CI: 0,24; 0,66), p = 0,0004. Odpowiednio odsetki pacjentów z takim wynikiem w podgrupie chorych z 3-mies. CDP wyniosły 3,5% vs 8,0%, OR = 0,42 (95% CI: 0,22; 0,82), p = 0,0114 (kladrybina 3,5 mg/kg), a w podgrupie chorych z 6-mies. CDP odpowiednio 2,8% vs 5,8%, OR = 0,48 (95% CI: 0,22; 1,02), p = 0,0566. Również w zakresie analizy poszczególnych składowych ryzyko wystąpienia SPMS było istotnie niższe u pacjentów z grupy kladrybiny w dawce 3,5 mg/kg niż placebo: potwierdzoną progresją niepełnosprawności (CDP) stwierdzono odpowiednio u 10,1% vs 18,0% pacjentów, OR = 0,51 (95% CI: 0,34; 0,79), p = 0,0023; CDP w zakresie wyniku dla głównego układu czynnościowego mózgu (FS) stwierdzono odpowiednio u 7,2% vs 14,5% chorych, OR = 0,46 (95% CI: 0,28; 0,74), p = 0,0015; wynik EDSS  $\geq 4,0$  po rozpoczęciu badania uzyskało odpowiednio 11,9% vs 19,5% pacjentów, OR = 0,56 (95% CI: 0,38; 0,84), p = 0,0046; a wynik  $\geq 2$  dla piramidowego FS odnotowano odpowiednio u 8,6% vs 17,38% pacjentów, OR = 0,44 (95% CI: 0,28; 0,69), p = 0,0003. Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 45. Prawdopodobieństwo progresji choroby do postaci SPMS; CLA 3,5 mg/kg vs PBO; badanie CLARITY (doniesienie konferencyjne *Vermersch 2019a, Vermersch 2020*).

Ocena	CLA 3,5 mg/kg		PBO		RB (95% CI)*	RD (95% CI)*	OR (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)			
Progresja do postaci SPMS	405 <sup>1</sup>	27* (6,7%)	386 <sup>2</sup>	52* (13,5%)	<b>0,49 (0,32; 0,77)</b> p = 0,0019	<b>-0,07 (-0,11; -0,03)</b> NNH = 15 (10; 39) p = 0,0014	<b>0,46 (0,28; 0,76);</b> p = 0,0024
Progresja do postaci SPMS w podgrupie z EDSS $\leq 3,0$	257	10* (3,7%)	234 <sup>3</sup>	18* (7,7%)	0,51 (0,24; 1,07) p = 0,0759	-0,04 (-0,08; 0,00) p = 0,0728	<b>0,44 (0,19; 0,99);</b> p = 0,0471
Progresja do postaci SPMS w podgrupie pacjentów z EDSS $\geq 3,5$	148	18* (12,2%)	152 <sup>4</sup>	34* (22,4%)	<b>0,54 (0,32; 0,92)</b> p = 0,0228	<b>-0,10 (-0,19; -0,02)</b> NNH = 10 (6; 58) p = 0,0181	<b>0,48 (0,26; 0,90);</b> p = 0,0212
Uzyskanie $\geq 1$ wyniku EDSS $\geq 6,0$ po rozpoczęciu badania	405 <sup>1</sup>	26* (6,4%)	392 <sup>5</sup>	57* (14,5%)	<b>0,44 (0,28; 0,69)</b> p = 0,0003	<b>-0,08 (-0,12; -0,04)</b> NNH = 13 (9; 26) p = 0,0002	<b>0,46 (0,24; 0,66);</b> p = 0,0004
Uzyskanie $\geq 1$ wyniku EDSS $\geq 6,0$ po rozpoczęciu badania w podgrupie chorych z 3-mies. CDP	402	14* (3,5%)	387	31* (8,0%)	<b>0,43 (0,23; 0,80)</b> p = 0,0080	<b>-0,05 (-0,08; -0,01)</b> NNH = 23 (13; 78) p = 0,0062	<b>0,42 (0,22; 0,82);</b> p = 0,0114
Uzyskanie $\geq 1$ wyniku EDSS $\geq 6,0$ po rozpoczęciu badania w	400	11* (2,8%)	382	22* (5,8%)	<b>0,48 (0,23; 0,97)</b> p = 0,0413	<b>-0,03 (-0,06; 0,00)</b> NNH = 34 (18; 568) p = 0,0374	<b>0,48 (0,22; 1,02);</b> p = 0,0566

Ocena	CLA 3,5 mg/kg		PBO		RB (95% CI)*	RD (95% CI)*	OR (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)			
podgrupie chorych z 6-mies. CDP							
CDP	405	41* (10,1%)	388	70* (18,0%)	0,56 (0,39; 0,80) p = 0,0016	-0,08 (-0,13;-0,03) NNH = 13 (8; 33) p = 0,0013	0,51 (0,34; 0,79); p = 0,0023
CDP w zakresie wyniku dla głównego układu czynnościowego mózgu (FS)	405	29* (7,2%)	386	56* (14,5%)	0,49 (0,32; 0,76) p = 0,0012	-0,07 (-0,12;-0,03) NNH = 14 (9; 34) p = 0,0009	0,46 (0,28; 0,74); p = 0,0015
Uzyskanie wyniku EDSS ≥ 4,0 po rozpoczęciu badania	405	48* (11,9%)	389	76* (19,5%)	0,61 (0,43; 0,85) p = 0,0033	-0,08 (-0,13;-0,03) NNH = 14 (8; 38) p = 0,0028	0,56 (0,38; 0,84); p = 0,0046
Wynik ≥ 2 dla piramidowego FS	405	35* (8,6%)	388	69* (17,8%)	0,49 (0,33; 0,71) p = 0,0002	-0,09 (-0,14;-0,04) NNH = 11 (8; 23) p = 0,0001	0,44 (0,28; 0,69); p = 0,0003

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

CDP potwierdzona progresja niepełnosprawności;

<sup>1</sup> w doniesieniu *Vermersch 2020* podano wartość N = 433;

<sup>2</sup> w doniesieniu *Vermersch 2020* podano wartość N = 437;

<sup>3</sup> w doniesieniu *Vermersch 2020* podano wartość N = 235;

<sup>4</sup> w doniesieniu *Vermersch 2020* podano wartość N = 157;

<sup>5</sup> w doniesieniu *Vermersch 2020* podano wartość N = 437.

#### 5.5.4 Aktywność choroby w obrazowaniu rezonansem magnetycznym MRI

Wyniki odnośnie punktów końcowych związanych z obrazowaniem MRI i oceną rezonansową aktywności choroby przedstawiono szczegółowo w publikacji *Comi 2013*. Ocena obrazów MRI była przeprowadzana centralnie, w sposób wystandaryzowany i zaślepiony. Punkty końcowe dotyczące oceny MRI uznane zostały jako dodatkowe i obejmowały:

- średnią liczbę zmian u danego pacjenta w skanie po okresie 96 tygodni:
  - 1) ulegających wzmocnieniu po podaniu kontrastu gadolinowego w obrazie T1-zależnym (T1 Gd+);
  - 2) aktywnych, w obrazie T2-zależnym;
  - 3) łącznie aktywnych, niepowtarzalnych (CU, z ang. *combined unique*) – nowe zmiany T1 Gd+ i/lub nowe T2 (nie ulegające wzmocnieniu lub powiększające się), bez podwójnego liczenia w obu kategoriach;
  - 4) hipointensywne w obrazie T1-zależnym;
- średnie zmniejszenie objętości zmian od pomiaru wyjściowego do 96 tygodni;
- odsetek pacjentów bez nowych zmian w obrazowaniu T2-zależnym.



Wyniki MRI były dostępne dla 94,0% chorych w tygodniu 24, 90,4% w tygodniu 48 oraz 85,7% w tygodniu 96, liczby te były zbalansowane między grupami. Brakujące dane wyjściowe, lub brakujące dane z jednego z punktów oceny w trakcie badania były imputowane medianą wyniku dla wszystkich pacjentów w danym punkcie czasowym. Brakujące dane dla oceny braku zmian w obrazie MRI w danym punkcie czasowym imputowano w następujący sposób: odsetek pacjentów ze znanym statusem po 96 tygodniach dla wszystkich grup interwencji łącznie mnożono przez liczbę chorych z brakującym wynikiem w danej grupie leczenia; uzyskaną wartość następnie zaokrąglano do najbliższej całkowitej wartości i tą liczbę chorych przydzielano losowo do statusu brak/obecność zmian.

Ocena dotyczyła głównie obecności zmian w obrazie T1-zależnym, ulegających wzmocnieniu po podaniu gadolinu (T1 Gd+), obecności aktywnych zmian w obrazach T2-zależnych, obecności ogólnie unikatowych zmian chorobowych (CU, z ang. *Combined Unique*) oraz obecności zmian hipointensywnych w obrazie T1-zależnym. W publikacji *Comi 2013* podano również zmianę od wartości wyjściowej w objętości zmian chorobowych widocznych w obrazie T2-zależnym. Uzyskane wyniki podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 46. Wyniki obrazowania MRI po 96 tygodniach; CLA 3,5 mg/kg vs PBO; badanie *CLARITY* (publikacja *Comi 2013*).

Parametr MRI	CLA 3,5 mg/kg (N = 433)	PBO (N = 437)	Względne zmniejszenie <sup>^</sup> , CLA 3,5 mg/kg vs PBO; p	MD (95% CI); CLA 3,5 mg/kg vs PBO
<b>Średnia liczba zmian (LSM)/pacjenta/skan (SD) po 96 tygodniach</b>				
Zmiany T1 Gd+	0,12 (1,04*)	0,91 (1,05*)	<b>85,7%; p &lt; 0,001</b>	<b>-0,78 (-0,92;-0,65)</b>
Aktywne zmiany w T2	0,38 (1,46*)	1,43 (1,25*)	<b>73,4%; p &lt; 0,001</b>	<b>-1,05 (-1,22;-0,87)</b>
Łączna liczba nowych, niepowtarzalnych zmian (nowe T1 Gd+ i/lub nowe T2)	0,43 (1,66*)	1,72 (1,67*)	<b>74,4%; p &lt; 0,001</b>	<b>-1,28 (-1,49;-1,08)</b>
Zmiany hipointensywne w T1	6,73 (2,50*)	6,93 (2,51*)	<b>2,9%; p &lt; 0,001</b>	-0,20 (-0,51; 0,12)
<b>Zmniejszenie objętości zmian T2 [ml] po 96 tygodniach badania</b>				
Zmiana objętości aktywnych zmian w obrazie T2	-2,248 (6,99)	-1,813 (7,02*)	<b>24,0%, p &lt; 0,001</b>	-0,435 (-1,322; 0,453)

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

<sup>^</sup> obliczane jako różnica placebo - kładrybina podzielona przez wartość w grupie placebo.

Ogółem, analizując łączną populację badania *CLARITY* po 96 tygodniach, u chorych otrzymujących kładrybinę w tabletkach obserwowano znamienne zmniejszenie w wartościach wszystkich parametrów MRI oceniających aktywność rezonansową choroby w porównaniu do placebo. Autorzy zaznaczyli, że



poprawa w obrazie MRI była już widoczna w czasie pierwszego pomiaru w ramach badania, po 24 tygodniach, co było zgodne z wynikami klinicznymi.

Największe zmniejszenie odnotowano w przypadku nowych zmian T1 Gd+, w grupie kładrybiny w tabletkach ich liczba była istotnie ( $p < 0,001$ ) mniejsza o 85,7% w porównaniu z placebo; różnica pomiędzy analizowanymi grupami wyniosła średnio -0,78 zmiany/pacjenta/skan (95% CI: -0,92; -0,65). Leczenie kładrybiną zmniejszało również w porównaniu z kontrolą liczbę aktywnych zmian w obrazie T2- zależnym (o 73,4%, MD = -1,05 [95% CI: -1,22; -0,87]) oraz łącznie liczbę nowych, niepowtarzalnych zmian T1 Gd+ lub T2 (o 77,4%, MD = -1,28 [95% CI: -1,49; -1,08]). Wszystkie te parametry oceny rezonansowej aktywności choroby były istotne statystycznie oceniając względne zmniejszenie wartości ( $p < 0,001$ ), jak również różnicę bezwzględnych średnich wartości między grupami. Także względne zmniejszenie liczby zmian hipointensywnych (nieaktywnych) w obrazie T1-zależnym względem grupy placebo było znamienne (o 2,9%;  $p < 0,001$ ); MD = -0,20 [95% CI: -0,51; 0,12].

W publikacji *Comi 2013* przedstawiono również informacje odnośnie średniej zmiany objętości zmian chorobowych w obrazie T2-zależnym po 96 tygodniach badania. W grupie chorych otrzymujących kładrybinę średnia objętość zmian w obrazie T2-zależnym uległa zmniejszeniu o 2,248 ml, co było większą poprawą niż ta obserwowana w grupie kontrolnej, gdzie średnia objętość wspomnianych zmian uległa zmniejszeniu o 1,813 ml. Redukcja w grupie kładrybiny w tabletkach była większa o 24% w porównaniu do kontroli ( $p < 0,001$ ). Różnice między grupami wyniosły MD = -0,435 (95% CI: -1,322; 0,453), co nie było znamienym statystycznie wynikiem.

Dodatkowo w doniesieniu konferencyjnym *Giovannoni 2018b* przedstawiono informacji na temat średniej liczby nowych zmian T1 Gd+ i aktywnych w obrazie T2-zależnym na pacjenta na skan CLA vs PBO w podgrupach pacjentów w wieku  $\leq 50$  lat (odpowiednio N = 381) i  $> 50$  lat (N = 52 vs N = 57). Z uwagi na nieczytelność wykresu zaprezentowanego w publikacji prezentującej doniesienie można jedynie wskazać, że kładrybina w tabletkach w obu analizowanych podgrupach istotnie redukuje średnią liczbę nowych zmian ( $p < 0,0001$ ).

### **Wyniki u chorych z dużą aktywnością choroby (HDA) w podgrupach chorych wcześniej leczonych DMD lub nieleczonych DMD**

W publikacji *Vermersch 2021* przedstawiono również wyniki oceny obrazowania MRI w podgrupach chorych z HDA wcześniej nieleczonych DMD oraz u chorych z HDA wcześniej leczonych DMD.

Tabela 47. Wyniki obrazowania MRI po 96 tygodniach, podgrupa chorych z HDA; CLA 3,5 mg/kg vs PBO; badanie CLARITY (publikacja Vermersch 2021).

Parametr MRI	Średnia liczba zmian (LSM)/pacjenta/skan (95% CI)		Rate Ratio (95% CI); CLA 3,5 mg/kg vs PBO
	CLA 3,5 mg/kg	PBO	
<b>Chorzy z HDA wcześniej nieleczeni DMD (N = 94 vs N = 93)</b>			
Nowe zmiany T1 Gd+	0,13 (0,08; 0,21)	1,19 (0,83; 1,71)	<b>0,11 (0,06; 0,20); p &lt; 0,0001</b>
Aktywne zmiany w T2	0,40 (0,28; 0,56)	1,84 (1,36; 2,50)	<b>0,22 (0,14; 0,34); p &lt; 0,0001</b>
Łączna liczba nowych, niepowtarzalnych zmian	0,44 (0,31; 0,62)	2,24 (1,65; 3,06)	<b>0,19 (0,12; 0,31); p &lt; 0,0001</b>
Nowe zmiany hipointensywne w T1	0,15 (0,10; 0,22)	0,70 (0,52; 0,95)	<b>0,21 (0,12; 0,35); p &lt; 0,0001</b>
<b>Chorzy z HDA leczeni wcześniej DMD (N = 46 vs N = 56)</b>			
Nowe zmiany T1 Gd+	0,09 (0,04; 0,19)	1,28 (0,84; 1,96)	<b>0,07 (0,03; 0,16); p &lt; 0,0001</b>
Aktywne zmiany w T2	0,38 (0,22; 0,65)	1,56 (1,02; 2,39)	<b>0,24 (0,12; 0,48); p &lt; 0,0001</b>
Łączna liczba nowych, niepowtarzalnych zmian	0,46 (0,29; 0,72)	2,07 (1,46; 2,93)	<b>0,22 (0,13; 0,39); p &lt; 0,0001</b>
Nowe zmiany hipointensywne w T1	0,07 (0,03; 0,16)	0,58 (0,36; 0,92)	<b>0,13 (0,05; 0,32); p &lt; 0,0001</b>

U chorych z HDA wcześniej nieleczonych DMD leczenie kladrybiną w tabletkach w porównaniu do placebo powodowało istotne zmniejszenie ryzyka wystąpienia nowych zmian T1 Gd+, stosunek częstości równy (*rate ratio*) 0,11 (95% CI: 0,06; 0,20);  $p < 0,0001$ , aktywnych zmian w T2, *rate ratio* = 0,22 (95% CI: 0,14; 0,34);  $p < 0,0001$ , łącznej liczby nowych, niepowtarzalnych zmian, *rate ratio* = 0,19 (95% CI: 0,12; 0,31);  $p < 0,0001$ , oraz nowych zmian hipotensywnych w T1, *rate ratio* = 0,21 (95% CI: 0,12; 0,35);  $p < 0,0001$ . Podobne wyniki uzyskano w podgrupie chorych z HDA wcześniej leczonych DMD – stosowanie kladrybiny w tabletkach skutkowało istotnym zmniejszeniem ryzyka wystąpienia nowych zmian T1 Gd+, *rate ratio* = 0,07 (95% CI: 0,03; 0,16);  $p < 0,0001$ , aktywnych zmian w T2, *rate ratio* = 0,24 (95% CI: 0,12; 0,48);  $p < 0,0001$ , łącznej liczby nowych, niepowtarzalnych zmian, *rate ratio* = 0,22 (95% CI: 0,13; 0,39);  $p < 0,0001$ , oraz nowych zmian hipotensywnych w T1, *rate ratio* = 0,13 (95% CI: 0,05; 0,32);  $p < 0,0001$ , w porównaniu do placebo.

### Wyniki w podgrupach zbliżonych do populacji chorych z dużą aktywnością choroby

W publikacji *Comi 2013* przedstawiono również wyniki oceny obrazowania MRI w podgrupach chorych, których definicje były zbliżone do definicji populacji chorych z dużą aktywnością choroby:

- chorzy z 2 rzutami w roku poprzedzającym badanie;

- chorzy z  $\geq 3$  rzutami choroby w roku poprzedzającym badanie;
- chorzy z  $\geq 1$  zmianą Gd+ w obrazie T1 (oraz co najmniej 1 rzutem w poprzednim roku zgodnie z kryteriami włączenia);
- chorzy z  $\geq 9$  zmianami w obrazie T2.

Dane dla tych podgrup (średnia liczba zmian danego typu) zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 48. Wyniki obrazowania MRI po 96 tygodniach, wyróżnione podgrupy chorych; CLA 3,5 mg/kg vs PBO; badanie CLARITY (publikacja Comi 2013).

Parametr MRI	Średnia liczba zmian (LSM)/pacjenta/skan (S)		Względne zmniejszenie <sup>^</sup> , CLA 3,5 mg/kg vs PBO; p	MD (95% CI*); CLA 3,5 mg/kg vs PBO
	CLA 3,5 mg/kg	PBO		
<b>2 rzuty w roku poprzednim badanie (N = 105 vs N = 110)</b>				
Zmiany T1 Gd+	0,06 (1,02)	1,09 (1,05)	<b>94,5%; p &lt; 0,001</b>	<b>-1,03 (-1,30;-0,76)</b>
Aktywne zmiany w T2	0,3 (1,33)	1,55 (1,26)	<b>80,6%; p &lt; 0,001</b>	<b>-1,25 (-1,58;-0,92)</b>
Łączna liczba nowych, niepowtarzalnych zmian (nowe T1 Gd+ i/lub nowe T2)	0,33 (1,54)	1,95 (1,57)	<b>83,1%; p &lt; 0,001</b>	<b>-1,62 (-2,03;-1,21)</b>
<b><math>\geq 3</math> rzuty w roku poprzednim badanie (N = 25 vs N = 21)</b>				
Zmiany T1 Gd+	0,21 (1,05)	1,7 (1,05)	<b>87,6%; p &lt; 0,001</b>	<b>-1,49 (-2,10;-0,88)</b>
Aktywne zmiany w T2	0,65 (1,30)	2,71 (1,28)	<b>76,4%; p &lt; 0,001</b>	<b>-2,07 (-2,81;-1,33)</b>
Łączna liczba nowych, niepowtarzalnych zmian (nowe T1 Gd+ i/lub nowe T2)	0,7 (1,50)	3 (1,51)	<b>76,7%; p &lt; 0,001</b>	<b>-2,3 (-3,18;-1,42)</b>
<b><math>\geq 1</math> zmiana Gd+ w obrazie T1 (N = 138 vs N = 128)</b>				
Zmiany T1 Gd+	0,12 (1,06)	1,79 (1,02)	<b>93,3%; p &lt; 0,001</b>	<b>-1,67 (-1,91;-1,43)</b>
Aktywne zmiany w T2	0,52 (1,29)	2,38 (1,24)	<b>78,2%; p &lt; 0,001</b>	<b>-1,86 (-2,15;-1,57)</b>
Łączna liczba nowych, niepowtarzalnych zmian (nowe T1 Gd+ i/lub nowe T2)	0,56 (1,53)	2,91 (1,58)	<b>80,8%; p &lt; 0,001</b>	<b>-2,35 (-2,70;-2,00)</b>
<b><math>\geq 9</math> zmian w obrazie T2 (N = 384 vs N = 396)</b>				
Zmiany T1 Gd+	0,08 (bd)	0,93 (bd)	<b>91,4%; p &lt; 0,001</b>	<b>-0,85 (-0,99;-0,71)</b>
Aktywne zmiany w T2	0,34 (bd)	1,45 (bd)	<b>76,6%; p &lt; 0,001</b>	<b>-1,11 (-1,29;-0,93)</b>
Łączna liczba nowych, niepowtarzalnych zmian (nowe T1 Gd+ i/lub nowe T2)	0,37 (bd)	1,75 (bd)	<b>78,3%; p &lt; 0,001</b>	<b>-1,37 (-1,59;-1,15)</b>

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

<sup>^</sup> obliczane jako różnica placebo - kladrybina podzielona przez wartość w grupie placebo.

W każdej z wyróżnionych podgrup średnia liczba zmian danego typu w obrazie MRI była niższa wśród pacjentów leczonych kladrybiną w tabletkach, w porównaniu do chorych otrzymujących placebo – względne zmniejszenie średniej liczby zmian wynosiło od 76% do 95% i w każdym przypadku było statystycznie istotne ( $p < 0,001$ ). Różnice średnich wynosiły od -0,85 do -2,35 i również w każdym z przeprowadzonych porównań były statystycznie istotne. Ogółem, wyniki uzyskane w podgrupach świadczących o dużej aktywności choroby były zbliżone do wyników w populacji ogólnej i potwierdzały istotną statystycznie skuteczność kladrybiny w tabletkach w zmniejszaniu liczby zmian patologicznych w obrazie MRI.

### Wyniki badania *CLARITY EXTENSION*

Wyniki badania *CLARITY EXTENSION* w zakresie obrazowania MRI zostały opublikowane w pracy *Comi 2018*. Ogółem, 703 (87,2%) chorych biorących udział w badaniu *CLARITY EXTENSION* miało  $\geq 4$  lub więcej skanów MRI (poza wyjściowym), przy czym wyniki podano dla wszystkich chorych uwzględnianych w fazie wydłużonej ( $N = 98$  w grupie CP 3,5 mg/kg oraz  $N = 244$  w grupie PC 3,5 mg/kg – grupy opisywane w niniejszej analizie). W publikacji zaznaczono, że w badaniu *CLARITY* charakterystyki wyjściowe pacjentów w zakresie zmian w MRI, były zbliżone, przy czym najniższą liczbę zmian w obrazie T1 oraz objętości zmian T2 zaobserwowano w grupie rozpoczynającej od leczenia placebo (grupa PC 3,5 mg/kg). Natomiast w przypadku oceny wyjściowej w *CLARITY EXTENSION*, obserwowana liczba zmian w obrazie T1 była najwyższa spośród wszystkich grup w grupie PC 3,5 mg/kg (0,77 vs 0,10-0,31), przy jednocześnie najwyższej objętości tych zmian (132,30 mm<sup>3</sup>).

Na końcu badania *CLARITY*, największą liczbę zmian T1 Gd+ odnotowano w grupie otrzymującej placebo (średnio 0,71). Po przejściu na kladrybinę w tabletkach w ramach *CLARITY EXTENSION* liczba ta ulegała stopniowej poprawie i na końcu fazy wydłużonej odnotowano względną redukcję liczby zmian T1 Gd+ o 90,4% (mediana różnicy -0,33 [97,5% CI: -0,33; -0,00,  $p < 0,001$ ]) w stosunku do wartości na końcu badania *CLARITY*. Ogółem, w każdej z podgrup wyróżnionych w *CLARITY EXTENSION*, średnia liczba zmian T1 Gd+ na końcu obserwacji wynosiła poniżej 0,30. Autorzy zaznaczyli, że liczba nowych hipointensywnych zmian w obrazie T1 była niska (0,58-0,73) i nie odnotowano znamienych różnic między analizowanymi grupami.

Dane odnośnie średniej liczby nowych zmian Gd+ w obrazie T1, w grupie PC w porównaniu do grupy CP, które odnotowano w badaniu *CLARITY EXTENSION*, zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 49. Średnia średniej liczby zmian Gd+ w obrazie T1, CLA 3,5 mg/kg vs PBO, badanie CLARITY EXTENSION.

Analiza	PC		CP		MD (95% CI)*
	N	średnia (SD)	N	średnia (SD)	
Średnia liczby zmian Gd+ T1/pacjenta/skan	244**	0,07 (0,38)	98**	0,28 (0,87)	<b>-0,21 (-0,39;-0,03)</b> p = 0,0213
Średnia liczby aktywnych zmian T2/pacjenta/skan	244**	1,07 (1,84)	98**	1,42 (3,64)	-0,35 (-1,11; 0,41) p = 0,3647

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

\*\* brak danych MRI dla n = 8 chorych w grupie PC, oraz n = 3 w grupie CP.

W przeliczeniu na pacjenta/skan, w grupie PC odnotowano średnio znamienne mniej nowych zmian Gd+ w obrazie T1, w porównaniu do grupy CP: 0,07 (SD: 0,38) vs 0,28 (SD: 0,87), MD = -0,21 (95% CI: -0,39; -0,03), p = 0,0213, nie stwierdzono natomiast różnic w liczbie aktywnych zmian T2 (1,07 vs 1,42, p = 0,3647).

W analizie *post hoc* (doniesienie konferencyjne *Freedman 2020*) prezentującej wyniki w podgrupach pacjentów ≤ 30 lat i > 30 lat średnia liczba zmian Gd+ T1 w przeliczeniu na pacjenta/skan była większa u młodszych pacjentów, odpowiednio 0,54 (95% CI: 0,16; 1,79) vs 0,27 (95% CI: 0,10; 0,73). Średnia liczby aktywnych zmian T2/pacjenta/skan była liczbowo większa u młodszych pacjentów, 2,95 (95% CI: 1,22; 7,10) vs 1,40 (95% CI: 0,88; 2,22), odpowiednio u chorych ≤ 30 lat i > 30 lat.

W tabeli poniżej podano z kolei odsetek chorych ze średnio przynajmniej 1 zmianą Gd+ w obrazie T1, odnotowany w ramach badania *CLARITY EXTENSION*. Dane odnośnie tego punktu końcowego zaczerpnięto z doniesienia konferencyjnego *Comi 2016*.

Tabela 50. Odsetek chorych ze średnio ≥ 1 zmianą Gd+ T1, CLA 3,5 mg/kg vs PBO, badanie CLARITY EXTENSION.

Analiza	PC		CP		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)		
Pacjenci ze średnio ≥ 1 zmianą Gd+ T1	244	2 (0,8%)	98	11 (11,2%)	<b>0,07 (0,02; 0,32)</b> p = 0,0006	<b>-0,10 (-0,17;-0,04)</b> NNT = 10 (6; 25) p = 0,0013

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Odsetek chorych, u których wystąpiła przynajmniej 1 zmiana Gd+ w obrazie T1 był istotnie mniejszy wśród chorych z grupy PC, w porównaniu z grupą CP: 0,8% vs 11,2%, RR = 0,07 (95% CI: 0,02; 0,32), NNT = 10 (95% CI: 6; 25), p = 0,0006.

W podgrupie leczonej kładrybiną przez 4 lata średnia średniej liczby zmian Gd+ w obrazie T1 wyniosła 0,03 (SD: 0,08) i żaden z chorych nie miał średnio więcej niż 1 zmianę Gd+ w T1.

### 5.5.4.1 Odsetek chorych bez zmian w obrazie MRI

W tabeli poniżej zamieszczono informacje o liczbie oraz odsetku chorych, u których nie stwierdzono zmian w obrazie MRI w jednej z wyróżnionych kategorii (chorzy wolni od danego rodzaju zmian).

Tabela 51. Odsetek chorych bez zmian w poszczególnych kategoriach po 96 tygodniach; CLA 3,5 mg/kg vs PBO; badanie CLARITY (publikacja Comi 2013).

Parametr MRI	CLA 3,5 mg/kg		PBO		RB (95% CI)*	RD (95% CI)*	OR (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)			
Brak zmiany T1 Gd+	433	376 (86,8%)	437	211 (48,3%)	<b>1,80 (1,62; 2,00)</b> p < 0,0001	<b>0,39 (0,33; 0,44)</b> NNT = 3 (3; 4) p < 0,0001	<b>7,57 (5,37; 10,67);</b> p < 0,001
Brak aktywnych zmian w T2	433	267 (61,7%)	437	124 (28,4%)	<b>2,17 (1,84; 2,57)</b> p < 0,0001	<b>0,33 (0,27; 0,40)</b> NNT = 4 (3; 4) p < 0,0001	<b>4,17 (3,13; 5,55);</b> p < 0,001
Brak nowych, niepowtarzalnych zmian (nowe T1 Gd+ i/lub nowe T2)	433	258 (59,6%)	437	114 (26,1%)	<b>2,28 (1,92; 2,72)</b> p < 0,0001	<b>0,33 (0,27; 0,40)</b> NNT = 3 (3; 4) p < 0,0001	<b>4,27 (3,20; 5,71);</b> p < 0,001

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Odsetek chorych wolnych od zmian w obrazie MRI w każdej z rozpatrywanych kategorii był około dwukrotnie wyższy w grupie kładrybiny w tabletkach, w porównaniu do grupy placebo, a prawdopodobieństwo pozostania bez zmian w obrazie MRI w danej kategorii dla kładrybiny w tabletkach vs placebo było znamienne statystycznie, RB = 1,80 (95% CI: 1,62; 2,00), NNT = 3 (95% CI: 3; 4), p < 0,0001 w przypadku zmian T1 Gd+, RB = 2,17 (95% CI: 1,84; 2,57), NNT = 4 (95% CI: 3; 4), p < 0,0001 dla aktywnych zmian w obrazie T2 oraz 2,28 (95% CI: 1,92; 2,72), NNT = 3 (95% CI: 3; 4), p < 0,001 w przypadku nowych, niepowtarzalnych zmian. Ilorazy szans obliczone przez autorów publikacji Comi 2013 potwierdziły te obliczenia i wskazywały na większą szansę pozostania bez określonych zmian w obrazie MRI podczas terapii kładrybiną.

**W populacji chorych leczonych wcześniej DMD** leczenie kładrybiną 3,5 mg/kg istotnie zmniejszało liczbę zmian w obrazie MRI (doniesienie konferencyjne Vermersch 2019), odsetek chorych wolnych od zmian w obrazie MRI (brak zmiany T1 Gd+) był większy w grupie otrzymującej kładrybinę, w porównaniu do grupy kontrolnej: w 48 tygodniu 82,7% vs 41,7%, a w 96 tygodniu 69,1% vs 34,8%.

Tabela 52. Ocena zmian w obrazie MRI; CLA 3,5 mg/kg vs PBO; badanie CLARITY (doniesienie konferencyjne Vermersch 2019).

Parametr MRI	CLA 3,5 mg/kg			PBO			Procentowa redukcja (95% CI)	Rate ratio (95% CI); p
	N	Średnia liczba zmian (SD)	Dopasowana średnia (95% CI)	N	Średnia liczba zmian (SD)	Dopasowana średnia (95% CI)		
Nawrót ze skumulowanymi aktywnymi zmianami T2	110	1,18 (2,02)	0,42 (0,32; 0,56)	132	4,22 (5,27)	1,58 (1,27; 1,97)	<b>73,3%</b> <b>(61,7; 81,4)</b>	<b>0,27</b> <b>(0,19; 0,38);</b> <b>p &lt; 0,0001</b>
Skumulowane połączone niepowtarzalne zmiany	110	1,26 (2,15)	0,45 (0,34; 0,60)	132	5,18 (6,68)	1,95 (1,56; 2,45)	<b>76,9%</b> <b>(66,6; 84,0)</b>	<b>0,23</b> <b>(0,16; 0,33);</b> <b>p &lt; 0,0001</b>
Nowe zmiany T1	110	0,50 (1,23)	0,18 (0,12; 0,27)	132	1,37 (2,18)	0,51 (0,38; 0,69)	<b>64,2%</b> <b>(40,9; 78,2)</b>	<b>0,36</b> <b>(0,22; 0,59);</b> <b>p &lt; 0,0001</b>

### Wyniki w podgrupach zbliżonych do populacji chorych z dużą aktywnością choroby

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki odsetka chorych bez zmiany w obrazie MRI w podgrupach chorych wyróżnionych ze względu na aktywność choroby (podgrupy świadczące o dużej aktywności):

- $\geq 2$  rzutów w roku poprzednim;
- $\geq 1$  zmian Gd+ w obrazie T1 (+  $\geq 1$  rzut choroby zgodnie z kryteriami włączenia);
- $\geq 9$  zmian w obrazie T2.

Dla podgrup wyróżnionych względem wyjściowej liczby zmian w obrazie T1 oraz T2 wyniki były jedynie dostępne dla łącznej liczby niepowtarzalnych zmian w obrazie MRI.

Tabela 53. Odsetek chorych bez zmian określonej kategorii w obrazie MRI po 96 tygodniach; CLA 3,5 mg/kg vs PBO; badanie CLARITY (publikacja Comi 2013).

Parametr MRI	CLA 3,5 mg/kg		PBO		RB (95% CI)*	RD (95% CI)*	OR (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)			
<b><math>\geq 2</math> rzutów w roku poprzednim badanie</b>							
Brak zmiany T1 Gd+	130	110 (84,6%)*	131	50 (38,2%)*	<b>2,22 (1,76; 2,79)</b> <b>p &lt; 0,0001</b>	<b>0,46 (0,36; 0,57)</b> <b>NNT = 3 (2; 3)</b> <b>p &lt; 0,0001</b>	bd
Brak aktywnych zmian w T2	130	81 (62,3%)*	131	34 (26,0%)*	<b>2,40 (1,75; 3,30)</b> <b>p &lt; 0,0001</b>	<b>0,36 (0,25; 0,48)</b> <b>NNT = 3 (3; 4)</b> <b>p &lt; 0,0001</b>	bd
Brak nowych, niepowtarzalnych zmian (nowe T1	130	80 (61,5%)*	131	31 (23,7%)*	<b>2,60 (1,86; 3,64)</b> <b>p &lt; 0,0001</b>	<b>0,38 (0,27; 0,49)</b> <b>NNT = 3 (3; 4)</b> <b>p &lt; 0,0001</b>	bd

Parametr MRI	CLA 3,5 mg/kg		PBO		RB (95% CI)*	RD (95% CI)*	OR (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)			
Gd+ i/lub nowe T2)	<b>≥ 1 zmian Gd+ w obrazie T1 (+ ≥ 1 rzut choroby zgodnie z kryteriami włączenia)</b>						
Brak nowych, niepowtarzalnych zmian (nowe T1 Gd+ i/lub nowe T2)	138	54 (39,1%)	128	11 (8,6%)	<b>4,55 (2,49; 8,31)</b> p < 0,0001	<b>0,31 (0,21; 0,40)</b> NNT = 4 (3; 5) p < 0,0001	<b>6,84 (3,37; 13,86),</b> p < 0,001
	<b>≥ 9 zmian w obrazie T2</b>						
Brak nowych, niepowtarzalnych zmian (nowe T1 Gd+ i/lub nowe T2)	384	225 (58,6%)	396	99 (25,0%)	<b>2,34 (1,94; 2,83)</b> p < 0,0001	<b>0,34 (0,27; 0,40)</b> NNT = 3 (3; 4) p < 0,0001	<b>4,25 (3,13; 5,76),</b> p < 0,001

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Odnotowane wyniki były zgodne z tymi obserwowanymi w całej populacji – kładrybina w tabletkach w sposób istotny zwiększała prawdopodobieństwo braku zmian patologicznych w obrazie MRI w porównaniu do placebo. W porównaniu do całej analizowanej populacji, wśród chorych z podgrup świadczących o dużej aktywności choroby efekt terapeutyczny kładrybiny w tabletkach był wyższy. – podczas gdy w całej populacji prawdopodobieństwo braku zmian w obrazie MRI było około dwukrotnie wyższe w grupie kładrybiny w tabletkach w porównaniu do placebo, to w podgrupach świadczących o dużej aktywności choroby różnice były jeszcze wyraźniejsze, szczególnie w obrębie podgrupy z przynajmniej 1 wyjściową zmianą Gd+ w obrazie T1, gdzie obserwowano około 4,5-krotnego zwiększenie prawdopodobieństwa braku zmian w MRI.

Oprócz opisanych wyżej podgrup, w badaniu *Comi 2013* przedstawiono również wyniki dla podgrupy z wyjściową objętością zmian w obrazie T2 ( $\leq 5$  ml vs  $> 5$  ml), które potwierdziły obserwacje odnośnie wyższej skuteczności kładrybiny w tabletkach nad placebo.

### Wyniki badania *CLARITY EXTENSION*

W tabeli poniżej przedstawiono dane odnośnie odsetka chorych, u których nie stwierdzono określonego rodzaju zmian w obrazie MRI w trakcie badania *CLARITY EXTENSION*.



Tabela 54. Odsetek chorych bez zmian w poszczególnych kategoriach; grupy PC vs CP 3,5 mg/; badanie CLARITY EXTENSION (publikacja Comi 2018).

Parametr MRI	PC 3,5 mg/kg		CP 3,5 mg/kg		RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)		
Brak zmiany T1 Gd+	244	188 (77,0%)	98	65 (66,3%)	1,16 (0,99; 1,36) p = 0,0611	0,11 (0,00; 0,21) p = 0,0504
Brak aktywnych zmian w T2	244	91 (37,3%)	98	32 (32,7%)	1,14 (0,82; 1,58) p = 0,4265	0,05 (-0,06; 0,16) p = 0,4120

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

\*\* brak danych MRI dla n = 8 chorych w grupie PC, oraz n = 3 w grupie CP.

Ogółem, większy odsetek chorych z grupy PC pozostawał bez zmian w obrazie T1 (77% vs 66%) oraz zmian w obrazie T2 (37% vs 33%), jednak w obu przypadkach nie odnotowano znamienych statystycznie różnic między rozpatrywanymi grupami. Autorzy zaznaczyli w podsumowaniu, że leczenie kładrybiną w tabletkach, w dawce skumulowanej 3,5 mg/kg miało trwałe, pozytywne efekty na wyniki obrazowania MRI. Ogółem, średnia liczba zmian T1 Gd+ pozostawała na dużo niższym poziomie niż ten obserwowany wyjściowo w badaniu CLARITY we wszystkich wyróżnionych grupach leczenia, w tym w grupie CP, gdzie wyjściowo obserwowano większą liczbę zmian T1 Gd+ niż w innych grupach. Ponadto, większość chorych pozostawała wolna od nowych zmian w obrazie MRI, nawet bez ponownego leczenia po pierwszych 2 latach terapii kładrybiną.

### 5.5.5 Utrata objętości tkanki mózgowej (ocena atrofii mózgu)

W publikacji *De Stefano 2018* przedstawiono ocenę atrofii mózgu na podstawie oceny MRI w badaniu CLARITY. Analizie poddano średnią procentową zmianę objętości mózgu (PBVC, z ang. *Percentage Brain Volume Change*), a także zmianę PBVC w przeliczeniu na rok (PBVC/y, z ang. *Annualized Percentage Brain Volume Change*). Średnią PBVC obliczano dla okresu od 6 miesięcy do 24 miesięcy, celem uniknięcia występującego w okresie pierwszych 6 miesięcy leczenia – efektu pseudo atrofii, czyli początkowej utraty objętości mózgu wynikającej z zastosowania terapii przeciwzapalnej. Ocenę objętości mózgu (BV, z ang. *Brain Volume*) wykonywano przed podaniem kontrastu gadolinowego w ocenie MRI T1-zależnej. Natomiast w doniesieniu konferencyjnym *Battaglini 2020* przedstawiono wyniki oceny rocznej procentowej zmiany objętości istoty szarej mózgu (PGMV, z ang. *Annualized Mean Changes In Percentage Of Grey Matter Volume*) i istoty białej mózgu (PWMV, z ang. *Annualized Mean Changes In Percentage Of White Matter Volume*). Wyniki oceny tych parametrów zebrano w poniższej tabeli.

Tabela 55. Ryzyko atrofii mózgu; CLA 3,5 mg/kg vs PBO; badanie CLARITY (publikacja *De Stefano 2018* i doniesienie konferencyjne *Battaglini 2020*<sup>^</sup>).

Parametr	CLA 3,5 mg/kg N = 336	PBO N = 338	Ocena istotności
PBVC, średnia % zmiana w 24 mies. w stos. do 6 mies. (SD)	-0,77% (0,94%)	-0,95% (1,06%)	<b>p = 0,02</b>
PBVC/y, średnia % zmiana w 24 mies. w stos. do 6 mies. (SD)	-0,56% (0,68%)	-0,70% (0,79%)	<b>p = 0,010</b>
PBVC, średnia % zmiana w 24 mies. w stos. do 6 mies. (SD) w podgrupie chorych wyjściowo ze zmianami Gd+ w obrazie T1	-0,92% (1,02%) n = 110	-0,97 (0,97) n = 106	nieistotne (brak wartości p)
PGMV, średnia % zmiana w pierwszych 6 mies. <sup>^</sup>	-0,53	-0,25	<b>p = 0,045</b>
PGMV, średnia % zmiana w 24 mies. w stos. do 6 mies. <sup>^</sup>	-0,90	-1,27	<b>p = 0,026</b>
PWMV, średnia % zmiana w pierwszych 6 mies. <sup>^</sup>	-0,49	-0,34	p = 0,137
PWMV, średnia % zmiana w 24 mies. w stos. do 6 mies. <sup>^</sup>	-0,32	-0,40	p = 0,52

W grupie otrzymującej kladrybinę w dawce 3,5 mg/kg obserwowano istotnie statystycznie mniejszą procentową redukcję objętości mózgu niż u chorych z grupy placebo, -0,77% (SD: 0,94%) vs -0,95% (SD: 1,06%), p = 0,02. Również w przeliczeniu na rok, PBVC wskazywała na korzyść kladrybiny w tabletkach, p = 0,010.

W podgrupie chorych z wyjściowo obecnymi zmianami Gd+ w obrazie T1 średnia procentowa zmiana objętości mózgu była podobna w grupie kladrybiny w tabletkach oraz placebo: -0,92% (SD: 1,02%) vs -0,97% (SD: 0,97%). Taki brak wpływu leczenia na objętość mózgu był również odnotowywany w przypadku innych leków przeciwzapalnych stosowanych w leczeniu SM (*De Stefano 2018*).

W grupie leczonej kladrybiną w dawce 3,5 mg/kg w 24 miesiącu badania (w porównaniu do oceny w 6 miesiącu) obserwowano istotnie statystycznie mniejszą roczną procentową redukcję istoty szarej mózgu niż u chorych z grupy placebo, -0,90 vs -1,27, p = 0,026. W przypadku oceny rocznej procentowej redukcji istoty białej mózgu utrata również była mniejsza w grupie kladrybiny w dawce 3,5 mg/kg niż w placebo, jednak wynik nie był istotny statystycznie, -0,32 vs -0,40, p = 0,52. W okresie pierwszych 6 miesięcy leczenia zaobserwowano odmienne wyniki – redukcja była większa w grupie kladrybiny w dawce 3,5 mg/kg niż w placebo, dla PGMV wniosła odpowiednio -0,53 vs -0,25, p = 0,045, a dla PWMV -0,32 vs -0,40, p = 0,52 (doniesienie konferencyjne *Battaglini 2020*).

### 5.5.6 Ocena jakości życia

W publikacjach dotyczących bezpośrednio badania *CLARITY* nie odnaleziono informacji odnośnie wyników oceny jakości życia w tej próbie. Autorzy publikacji *NICE 2017* (zespół ERGR, ang. *Evidence Review Group Report*) wymieniają kilka kwestionariuszy jakości życia, które zastosowano w badaniu *CLARITY*: MSQoL-54, EQ-5D-3L wraz ze skalą VAS, oraz SF-36. W dokumencie tym podano, że nie stwierdzono różnic pomiędzy analizowanymi grupami w wyniku MSQoL-54 (w żadnej z jego domen), odnotowano jednak statystycznie istotną poprawę w zakresie kwestionariusza EQ-5D VAS ( $p = 0,001$ ) oraz EQ-5D-3L ( $p < 0,001$ ). W dokumentach złożonych do NICE zaznaczono, że zbieranie danych z kwestionariuszy MSQoL-54 oraz SF-36 nie rozpoczęło się zgodnie z planem od początku badania, w związku z czym liczba odpowiedzi była ograniczona. Ponadto, z uwagi na fakt, że kwestionariusz MSQoL-54 nie był przetłumaczony na wszystkie języki ośrodków uczestniczących w próbie, zastosowano go jedynie w ośrodkach z UK, USA, Australii, Kanady oraz Włoch (*NICE 2017*).

Dalsze dane odnośnie jakości życia przedstawiono w publikacji *Afolabi 2018*. Przedstawiono wyniki dla zmian w skali EQ-5D oraz MSQOL-54 (szczegóły kwestionariuszy przedstawiono w załączniku do niniejszej analizy). Analiza wykonana w ramach publikacji była niezależną oceną jakości życia z badania *CLARITY* – autorzy zwrócili się do EMA o udostępnienie wyników tego badania w ramach publicznego dostępu do informacji (FoI, ang. *Freedom of Information*). Uzyskane surowe wyniki odnośnie jakości życia zostały następnie opracowane statystycznie w ramach publikacji.

W tabeli poniżej przedstawiono wynik zmian wskaźnika EQ-5D (EQ-5D Index), który podsumowuje wynik oceny jakości życia – wskaźnik przyjmuje wartości od 0 do 1, gdzie 1 oznacza najlepszą jakość życia.

Tabela 56. Zmiana wyniku EQ-5D Index po 96 tyg. obserwacji; CLA 3,5 mg/kg vs PBO; badanie *CLARITY* (publikacja *Afolabi 2018*).

Badanie	CLA 3,5 mg/kg		PBO		MD (95% CI)*
	N	średnia zmiana (SD)	N	średnia zmiana (SD)	
<i>CLARITY</i> ( <i>Afolabi 2018</i> )	433	0,01 (0,25)	437	-0,05 (0,33)	<b>0,05 (0,01; 0,09)</b> <b>p = 0,0069</b>

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

U pacjentów otrzymujących kładrybinę po 96 tygodniach odnotowano poprawę jakości życia według wskaźnika EQ-5D Index, podczas gdy w grupie placebo obserwowano pogorszenie: 0,01 (SD: 0,25) vs -0,05 (SD: 0,33) punktów. Różnice te były istotne statystycznie ( $p = 0,0069$ ), MD = 0,05 (95% CI: 0,01; 0,09). Zaznaczyć należy, że istotne różnice między grupą CLA 3,5 mg a placebo odnotowano już w 24 tygodniu badania i pozostawały istotne w każdym kolejnym punkcie oceny (48 i 72 tygodnie).

W tabeli poniżej zestawiono zmiany wyniku EQ-5D w obrębie poszczególnych domen kwestionariusza po 96 tygodniach terapii – w odróżnieniu od EQ-5D Index, mniejszy wynik oznaczał większą poprawę jakości życia.

Tabela 57. Zmiana wyniku EQ-5D po 96 tyg. obserwacji; wyniki w poszczególnych domenach kwestionariusza, CLA 3,5 mg/kg vs PBO; badanie CLARITY (publikacja *Afolabi 2018*).

Element oceny	CLA 3,5 mg/kg		PBO		MD (95% CI)*
	N	średnia zmiana (SD)	N	średnia zmiana (SD)	
Zdolność do poruszania się	433	-0,05 (0,41)	437	0,04 (0,46)	<b>-0,09 (-0,15;-0,03)</b> p = 0,0023
Samoopieka	433	0,05 (0,43)	437	0,15 (0,50)	<b>-0,10 (-0,16;-0,04)</b> p = 0,0016
Codzienna aktywność	433	-0,02 (0,53)	437	0,03 (0,60)	-0,05 (-0,13; 0,03) p = 0,1926
Ból lub dyskomfort	433	-0,05 (0,59)	437	0,00 (0,59)	-0,05 (-0,13; 0,03) p = 0,2114
Niepokój lub przygnębienie	433	-0,03 (0,59)	437	0,08 (0,66)	<b>-0,11 (-0,19;-0,03)</b> p = 0,0095

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W obrębie poszczególnych domen kwestionariusza EQ-5D odnotowano poprawę jakości życia wśród chorych otrzymujących kładrybinę w tabletkach, podczas gdy w grupie placebo zmian nie było lub następowało pogorszenie. Różnice istotne statystycznie stwierdzono w domenie oceniającej zdolność pacjenta do poruszania się: MD = -0,09 (95% CI: -0,15; -0,03), p = 0,0023, zdolność do samoopieki: MD = -0,10 (95% CI: -0,16; -0,04), p = 0,0016 oraz w domenie oceniającej niepokój lub przygnębienie: MD = -0,11 (95% CI: -0,19; -0,03), p = 0,0095, natomiast w przypadku domen oceniających codzienną aktywność oraz ból lub dyskomfort, różnice nie były znamienne (odpowiednio p = 0,1926 oraz p = 0,2114).

Autorzy publikacji *Afolabi 2018* zdefiniowali również minimalną istotną klinicznie poprawę jakości życia (MCID) jako zmianę w wyniku EQ-5D Index  $\geq 0,08$  punktu. Informacje o odsetku chorych uzyskujących MCID w 96 tygodniu badania przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 58. Klinicznie istotna zmiana EQ-5D Index po 96 tyg. obserwacji, CLA 3,5 mg/kg vs PBO; badanie CLARITY (publikacja *Afolabi 2018*).

Badanie	CLA 3,5 mg/kg		PBO		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	średnia zmiana (SD)	N	średnia zmiana (SD)		
CLARITY ( <i>Afolabi 2018</i> )	433	84 (19,4%)	437	64 (14,6%)	1,32 (0,98; 1,78) p = 0,0634	0,05 (0,00; 0,10) p = 0,0616

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Odsetek chorych, którzy uzyskali klinicznie istotną poprawę jakości był liczbowo wyższy u chorych otrzymujących kładrybinę, w porównaniu do chorych otrzymujących placebo (19,4% vs 14,6%), ale różnice nie były znamienne statystycznie: RR = 1,32 (95% CI: 0,98; 1,78), p = 0,0634.

Autorzy przedstawili również średni wynik punktowy dla poszczególnych skal w kolejnych tygodniach badania – wyniki po 96 tygodniach leczenia przedstawiono w tabeli poniżej. W ten sposób przedstawiono wyniki dla skal EQ-5D Index, EQ-5D VAS, oraz dla skal MSQOL-54 PHS (podskala oceniająca objawy fizyczne) oraz MSQOL-54 MHS (podskala oceniająca objawy psychiczne). Wyższy wynik prezentowanych podskal oznaczał poprawę jakości życia.

Tabela 59. Średni wynik oceny poszczególnych kwestionariuszy po 96 tyg. obserwacji, CLA 3,5 mg/kg vs PBO; badanie CLARITY (publikacja Afolabi 2018).

Element oceny	CLA 3,5 mg/kg		PBO		MD (95% CI)*
	N	średnia zmiana (SD)	N	średnia zmiana (SD)	
EQ-5D Index	345	0,73 (0,22)	338	0,66 (0,26)	<b>0,07 (0,03; 0,11)</b> p = 0,0001
EQ-5D VAS	345	71,90 (19,40)	338	66,30 (22,60)	<b>5,60 (2,44; 8,76)</b> p = 0,0005
MSQL-54 PHS	65	56,00 (20,70)	65	52,20 (17,20)	3,80 (-2,74; 10,34) p = 0,2550
MSQL-54 MHS	65	71,00 (21,10)	65	68,50 (20,90)	2,50 (-4,72; 9,72) p = 0,4973

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Po 96 tygodniach leczenia chorzy leczeni kładrybiną w tabletkach uzyskiwali poprawę jakości życia większą niż chorzy otrzymujący placebo w każdym z rozpatrywanych instrumentów, ale istotne statystycznie różnice odnotowano jedynie w przypadku kwestionariusza EQ-5D: wyniku Index, MD = 0,07 (95% CI: 0,03; 0,11), p = 0,0001 oraz wyniku VAS, MD = 5,60 (95% CI: 2,44; 8,76), p = 0,0005. W obrębie kwestionariusza MSQL-54 nie wykazano znamienych statystycznie różnic, co mogło wynikać z dużo mniejszej liczby chorych, którzy wypełnili ten kwestionariusz (65 pacjentów w każdej z grup).

### 5.5.7 Ocena zużycia zasobów

Ocenę zużycia zasobów na podstawie danych z badania CLARITY przedstawia publikacja Ali 2012. Dane na temat **zużycia zasobów medycznych** (HRU, z ang. *Health Resource Utilization*) zbierano za pomocą kwestionariusza, w którym pytano o: liczbę dni hospitalizacji z powodu SM, liczbę wizyt na SOR (ER, z ang. *Emergency Room*), liczbę wizyt u lekarza ogólnego lub specjalisty z powodu SM lub AEs związanych z leczeniem, liczbę lekarskich wizyt domowych z powodu SM. **Zużycie zasobów z perspektywy społecznej i produktywność** oceniano na podstawie danych na temat: liczby godzin i dni płatnej pomocy wymaganej

ze względu na SM, liczbę opuszczonych dni pracy przez chorego z powodu SM, liczbę opuszczonych dni pracy przez opiekuna z powodu SM, produktywność w ocenie własnej. Dane zbierano na początku badania i potem w odstępach 24-tygodniowych aż do zakończenia badania. Wyjściowe wyniki (ocena w okresie 24 tygodni przed rozpoczęciem badania) nie wskazywały na znamienne różnice pomiędzy grupami. Wyniki po 96 tygodniach przedstawia tabela poniżej.

Tabela 60. Ocena zużycia zasobów; CLA 3,5 mg/kg vs PBO; badanie CLARITY (publikacja Ali 2012).

Parametr	CLA 3,5 mg/kg N = 433	PBO N = 437	Różnica, p
<b>Zużycie zasobów medycznych w okresie 96 tygodni</b>			
Średnia liczba dni hospitalizacji	1,89	5,08	<b>-3,19, p &lt; 0,01</b>
Średnia liczba wizyt na SOR	0,07	0,17	<b>-0,09, p &lt; 0,01</b>
Średnia liczba wizyt u lekarza	3,76	4,44	<b>-0,68, p = 0,01</b>
Średnia liczba wizyt domowych	0,06	0,16	<b>-0,10, p &lt; 0,01</b>
Średnia liczba dni płatnej pomocy [dni/tydzień]	1,85	2,37	-0,53, p = 0,53
Średnia liczba godzin płatnej pomocy [godziny/dzień]	0,07	0,07	0,01, p = 0,83
<b>Zużycie zasobów z perspektywy społecznej w okresie 96 tygodni</b>			
Liczba opuszczonych dni pracy przez opiekuna	0,42	1,54	<b>-1,12, p = 0,08</b>
Liczba opuszczonych dni pracy przez chorego	2,46	4,87	<b>-2,42, p &lt; 0,01</b>
Liczba godzin pracy opuszczonych przez chorego [godziny/dzień] <sup>^</sup>	0,08	0,08	0,00, p = 0,87
Produktywność [%] <sup>†</sup>	69,96	64,55	<b>5,41, p = 0,01</b>

<sup>^</sup> dotyczy osób pracujących w niepełnym wymiarze godzin;

<sup>†</sup> ocena przez chorego ilości (%) pracy, którą był w stanie wykonać.

W ocenie zużycia zasobów z perspektywy medycznej odnotowano niższe wartości w grupie leczenia aktywnego i dla większości parametrów wykazano znamienne różnice na korzyść kładrybiny w tabletkach. Średnia liczba dni hospitalizacji była istotnie statystycznie mniejsza w grupie CLA 3,5 mg/kg vs PBO o 3,19 dni, p < 0,01. Również średnia liczba wizyt na SOR, u lekarza (ogólnego lub specjalisty) oraz wizyt domowych była istotnie mniejsza u chorych otrzymujących CLA 3,5 mg/kg vs PBO, p ≤ 0,01. W przypadku oceny czasu korzystania z płatnej pomocy (obliczanej w dniach oraz godzinach) różnice nie osiągnęły istotności statystycznej.

Ocena zużycia zasobów z perspektywy społecznej także wykazywała mniejsze wartości po stronie kładrybiny w tabletkach. Analiza średniej liczby dni pracy opuszczonych przez chorego wskazała na istotne statystycznie ich zmniejszenie w grupie CLA 3,5 mg/kg wobec PBO,  $p < 0,01$ . Podobnie, oszacowana przez chorych produktywność wskazała na istotną korzyść ze stosowania kładrybiny w tabletkach. W przypadku pozostałych punktów końcowych różnice nie osiągnęły znamienności statystycznej.

Autorzy publikacji oddzielnie wykonali analizę **zużycia kortykosteroidów** podawanych chorym z powodu rzutów. Wyniki zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 61. Zużycie kortykosteroidów z powodu rzutów choroby; CLA 3,5 mg/kg vs PBO; badanie CLARITY (publikacja Ali 2012).

Parametr	CLA 3,5 mg/kg	PBO	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	OR (95% CI)
Rzuty wymagające stosowania kortykosteroidów, liczba rzutów/wszystkie rzuty (%)	142/205 (69,3%)	365/460 (79,3%)	-	-	-
Chorzy otrzymujący kortykosteroidy, n/N (%)	99/433 (22,9%)	202/437 (46,2%)	<b>0,49 (0,40; 0,60)</b> <b>p &lt; 0,0001</b>	<b>-0,23 (-0,29; -0,17)</b> <b>NNT = 5 (4; 6)</b> <b>p &lt; 0,0001</b>	<b>0,34 (0,26; 0,46),</b> <b>p &lt; 0,001</b>

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W okresie 96 tygodni w badaniu CLARITY odnotowano 205 i 460 rzutów odpowiednio w grupach CLA 3,5 mg/kg i PBO. Spośród nich odpowiednio 69,3% vs 79,3% wymagało podania kortykosteroidów. Odsetek chorych, którzy w trakcie rzutu otrzymywali kortykosteroidy w grupie CLA 3,5 mg/kg wyniósł 22,9% w porównaniu do 46,2% w grupie placebo. Ryzyko konieczności zastosowania kortykosteroidów w czasie rzutu było istotnie statystycznie mniejsze po podaniu kładrybiny w tabletkach 3,5 mg/kg niż placebo, RR = 0,49 (95% CI: 0,40; 0,60), NNT = 5 (95% CI: 4; 6),  $p < 0,0001$ . Również oszacowany przez autorów badania iloraz szans wystąpienia tego zdarzenia wskazywał na korzyść kładrybiny w tabletkach: OR = 0,34 (95% CI: 0,26; 0,46),  $p < 0,001$ .

Analizę liczby dni hospitalizacji wykonano również w różnych podgrupach chorych **z dużą aktywnością choroby**, w tym w podgrupie RES. Wyniki zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 62. Liczba dni hospitalizacji w podgrupach w ramach populacji z HDA RRMS; CLA 3,5 mg/kg vs PBO; badanie CLARITY (publikacja Ali 2012).

Populacja HDA	Liczba dni hospitalizacji				Różnica, p
	CLA 3,5 mg/kg		PBO		
	N	średnia	N	średnia	
≥ 2 rzuty w roku poprzedzającym badanie	130	1,45	131	6,49	-5,04, p < 0,01

Populacja HDA	Liczba dni hospitalizacji				Różnica, p
	CLA 3,5 mg/kg		PBO		
	N	średnia	N	średnia	
≥ 1 zmiana T1 Gd+ (oraz co najmniej 1 rzutem w poprzednim roku)	138	2,50	128	6,40	-3,90, p < 0,01
≥ 2 rzuty w roku poprzednim badanie i ≥ 1 zmiana T1 Gd+ (RES)	50	2,26	41	10,49	-8,23, p < 0,01

Redukcja średniej liczby dni hospitalizacji w każdej z wyróżnionych podgrup zdefiniowanych w sposób zbliżony do populacji od dużej aktywności choroby była istotnie statystycznie większa u chorych otrzymujących kladrybinę w dawce 3,5 mg/kg w porównaniu do placebo. Ogólnie, wśród chorych z dużą aktywnością choroby wyniki wskazywały na wyższą skuteczność kladrybiny w tabletkach w porównaniu do populacji ogólnej. W przypadku podgrupy z co najmniej 2 rzutami w poprzednim roku redukcja dni hospitalizacji wyniosła 5,04, a w podgrupie RES – 8,23 (p < 0,01).

### 5.5.8 Dodatkowa ocena skuteczności kladrybiny względem modelowanej populacji placebo w 4-letnim okresie obserwacji

Odnaleziono dwie publikacje (*Bell Gorrod 2019, Bell Gorrod 2020*), które prezentowały dodatkową analizę skuteczności kladrybiny względem placebo, na podstawie danych z badań CLARITY oraz CLARITY EXTENSION. Autorzy przeprowadzili analizę, w której wykorzystali metody standardowo stosowane w celu korekcji wyniku oceny hazardu względnego (dla punktów końcowych typu czas do zdarzenia) o przechodzenie pacjentów z grupy kontrolnej na grupę interwencji – RPSFT oraz IPE (ang. *rank preserving structural failure time*, oraz *iterative parameter estimation*). Wykorzystano te metody w celu obliczenia efektu w grupie chorych otrzymujących kladrybinę w ramach CLARITY oraz placebo w ramach CLARITY EXTENSION (oznaczanej przez autorów analizy jako grupa LLPP) względem grupy placebo, która obecna byłaby w dalszym okresie obserwacji, gdyby pacjenci uwzględnieni w tej grupie nie przechodzili w ramach CLARITY EXTENSION na kladrybinę (grupa teoretyczna, oznaczana przez autorów publikacji jako PPPP). Autorzy w ramach obliczeń przedstawili również analogiczne dane przeliczone dla analizowanej podgrupy chorych z badania CLARITY (oznaczając to porównanie jako LL vs PP), oraz wyniki porównania chorych z grupy LLPP (kladrybina w fazie podstawowej, placebo w wydłużonej) z chorymi otrzymującymi placebo w fazie podstawowej oraz kladrybinę w fazie wydłużonej (PPLL). Wyniki uzyskane w ramach tych dodatkowych obliczeń podsumowano w tabeli poniżej.



Tabela 63. Skuteczności kladrybiny względem modelowanej populacji placebo w 4-letnim okresie obserwacji; badanie CLARITY (publikacja Bell Gorrod 2019, Bell Gorrod 2020).

Oceniany punkt końcowy	Metoda oceny	HR (95% CI)
Czas do wystąpienia 3-miesięcznej progresji niepełnosprawności w EDSS	ITT (LLPP vs PPLL)	0,67 (0,52; 0,87)
	CLARITY ITT (LL vs PP)	0,60 (0,41; 0,87)
	RPSFTM (LLPP vs PPPP)	0,62 (0,46; 0,84)
	IPE (LLPP vs PPPP)	0,62 (0,45; 0,83)
Czas do wystąpienia 6-miesięcznej progresji niepełnosprawności w EDSS	ITT (LLPP vs PPLL)	0,67 (0,50; 0,90)
	CLARITY ITT (LL vs PP)	0,58 (0,40; 0,83)
	RPSFTM (LLPP vs PPPP)	0,62 (0,44; 0,88)
	IPE (LLPP vs PPPP)	0,62 (0,43; 0,87)
Czas do pierwszego rzutu choroby	ITT (LLPP vs PPLL)	0,53 (0,43; 0,67)
	CLARITY ITT (LL vs PP)	0,44 (0,34; 0,58)
	RPSFTM (LLPP vs PPPP)	0,48 (0,36; 0,62)
	IPE (LLPP vs PPPP)	0,48 (0,37; 0,62)

Niezależnie od wykorzystanego modelu analitycznego, a podobnie jak w wyniku tradycyjnej analizy przeprowadzonej w ramach badań CLARITY oraz CLARITY EXTENSION, kladrybina istotnie zmniejszała ryzyko progresji niepełnosprawności (zarówno 3, jak i 6 miesięcznej) oraz ryzyko rzutu choroby.

### 5.5.9 Dodatkowa analiza częstości i ciężkości rzutów (De Stefano 2021)

W publikacji De Stefano 2021 przedstawiono dodatkową ocenę wpływu leczenia CLA 3,5 mg/kg na częstość i ciężkość rzutów w badaniu CLARITY (w porównaniu z PBO) oraz utrzymywania się efektu 2-letniej terapii CLA 3,5 mg/kg w dłuższym okresie obserwacji (u chorych otrzymujących przez 2 lata PBO w ramach badania CLARITY EXTENSION, po 2-letnim leczeniu CLA 3,5 mg w badaniu CLARITY – grupa CP 3,5 mg/kg).

W porównaniu do wcześniej opublikowanych, zaplanowanych analiz dotyczących wpływu leczenia na rzuty choroby w badaniach CLARITY i CLARITY EXTENSION (rozdz. 5.5.1), autorzy publikacji De Stefano

2021 wprowadzili nieco inną klasyfikację rzutów i uwzględnili dodatkowe dane, nieuwzględniane we wcześniejszych analizach. Poza „rzutami choroby”, zgodnymi z definicją stosowaną we wcześniejszych publikacjach (przedstawioną w Tabeli 18); w publikacji stosowane jest określenie „rzuty kwalifikowane”, tj. o potwierdzonej zgodności z definicją rzutu w protokole badania) w pracy *De Stefano 2021* uwzględniono także pozostałe rzuty, które zostały zgłoszone przez lekarzy uczestniczących w badaniu, ale nie zostały uznane za spełniające definicję rzutu określoną w protokole („rzuty niekwalifikowane”). Rzuty kwalifikowane i niekwalifikowane analizowano odrębnie, jak również łącznie (jako „rzuty ogółem”). Ponadto wyróżniono „rzuty ciężkie” (w ramach zarówno rzutów „kwalifikowanych”, jak i pozostałych) – tj. rzuty wymagające leczenia steroidami lub hospitalizacji.

Porównania CLA 3,5 mg/kg *versus* PBO (badanie *CLARITY*) przeprowadzono w okresach obserwacji: 6 miesięcy, 1 rok i 2 lata. Wszystkie wyniki badania *CLARITY* przedstawiono w populacji ITT. Z badania *CLARITY EXTENTION* uwzględniono wyłącznie grupę CP 3,5 mg/kg (terapia kladrybiną zgodna z zarejestrowaną).

Wszystkie analizy przedstawione w pracy *De Stefano 2021* zostały przeprowadzone *post-hoc* i miały charakter opisowy (bez formalnej weryfikacji hipotez statystycznych).

### 5.5.9.1 Roczny wskaźnik rzutów choroby (ARR)

#### Wyniki badania *CLARITY*

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki analizy wpływu leczenia kladrybiną w tabletkach 3,5 mg, w porównaniu z placebo, na roczny wskaźnik rzutów (ARR), a także na ryzyko wystąpienia co najmniej jednego rzutu choroby – na podstawie danych z publikacji *De Stefano 2021*. Ocenę przeprowadzono dla rzutów choroby – „kwalifikowanych” oraz „ogółem” (tj. wszystkich rzutów zgłoszonych w badaniu *CLARITY*), a także z wyróżnieniem rzutów ciężkich – wymagających leczenia steroidami i rzutów ciężkich, wymagających hospitalizacji.

Tabela 64. Roczny wskaźnik rzutów (ARR); CLA 3,5 mg/kg vs PBO; badanie CLARITY (analiza *post-hoc*; De Stefano 2021).

Okres obserwacji	CLA 3,5 mg/kg (N = 433)			PBO (N = 473)			Iloraz ARR (95% CI)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	n (%*)	n zdarzeń	ARR (95% CI)	n (%)	n zdarzeń	ARR (95% CI)			
<b>Rzuty choroby (kwalifikowane)<sup>^</sup></b>									
6 miesięcy	34 (7,9%)	34	0,18 (bd.)	75 (15,9%)	84	0,44 (bd.)	<b>0,41 (0,27; 0,61),</b> p < 0,0001	<b>0,50 (0,34; 0,73)</b> p = 0,0003	<b>-0,08 (-0,12;-0,04)</b> NNT = 13 (9; 26) p = 0,0002
1 rok	60 (13,9%)	67	0,17 (bd.)	111 (23,5%)	146	0,38 (bd.)	<b>0,46 (0,34; 0,61),</b> p < 0,0001	<b>0,59 (0,44; 0,79)</b> p = 0,0003	<b>-0,10 (-0,15;-0,05)</b> NNT = 11 (7; 22) p = 0,0002
2 lata	85 (19,6%)	112	0,15 (0,12; 0,18)	165 (34,9%)	258	0,35 (0,31; 0,39)	<b>0,42 (0,34; 0,53),</b> p < 0,0001	<b>0,56 (0,45; 0,71)</b> p < 0,0001	<b>-0,15 (-0,21;-0,10)</b> NNT = 7 (5; 11) p < 0,0001
<b>Rzuty choroby „ogółem” (z uwzględnieniem rzutów niekwalifikowanych<sup>^^</sup>)</b>									
6 miesięcy	65 (15,0%)	70	0,37 (bd.)	120 (25,4%)	141	0,74 (bd.)	<b>0,50 (0,38; 0,67),</b> p < 0,0001	<b>0,59 (0,45; 0,78)</b> p = 0,0002	<b>-0,10 (-0,16;-0,05)</b> NNT = 10 (7; 20) p < 0,0001
1 rok	102 (23,6%)	128	0,33 (bd.)	182 (38,5%)	260	0,68 (bd.)	<b>0,49 (0,40; 0,61),</b> p < 0,0001	<b>0,61 (0,50; 0,75)</b> p < 0,0001	<b>-0,15 (-0,21;-0,09)</b> NNT = 7 (5; 12) p < 0,0001
2 lata	135 (31,2%)	208	0,27 (0,24; 0,31)	239 (50,5%)	467	0,63 (0,58; 0,69)	<b>0,43 (0,37; 0,51),</b> p < 0,0001	<b>0,62 (0,52; 0,73)</b> p < 0,0001	<b>-0,19 (-0,26;-0,13)</b> NNT = 6 (4; 8) p < 0,0001
<b>Ciężkie rzuty choroby, wymagające leczenia steroidami (wyłącznie rzuty „kwalifikowane”<sup>^</sup>)</b>									
6 miesięcy	bd.	bd.	0,15 (0,11; 0,22)	bd.	bd.	0,38 (0,30; 0,48)	<b>0,40 (0,26; 0,61),</b> p < 0,0001	NA	NA
1 rok	bd.	bd.	0,15 (0,11; 0,19)	bd.	bd.	0,32 (0,27; 0,39)	<b>0,45 (0,33; 0,62),</b> p < 0,0001	NA	NA
2 lata	bd.	bd.	0,12 (0,09; 0,14)	bd.	bd.	0,28 (0,25; 0,32)	<b>0,41 (0,32; 0,53),</b> p < 0,0001	NA	NA
<b>Ciężkie rzuty choroby, wymagające hospitalizacji (wyłącznie rzuty „kwalifikowane”<sup>^</sup>)</b>									
6 miesięcy	bd.	bd.	0,10 (0,06; 0,16)	bd.	bd.	0,23 (0,17; 0,31)	<b>0,43 (0,25; 0,74),</b> p = 0,0024	NA	NA
1 rok	bd.	bd.	0,08 (0,06; 0,12)	bd.	bd.	0,18 (0,14; 0,22)	<b>0,46 (0,30; 0,70),</b> p = 0,0004	NA	NA
2 lata	bd.	bd.	0,06 (0,05; 0,09)	bd.	bd.	0,16 (0,13; 0,19)	<b>0,41 (0,29; 0,57),</b> p < 0,0001	NA	NA
<b>Ciężkie rzuty choroby, wymagające leczenia steroidami (ogółem, z uwzględnieniem rzutów niekwalifikowanych<sup>^^</sup>)</b>									
6 miesięcy	bd.	bd.	0,26 (0,20; 0,35)	bd.	bd.	0,61 (0,51; 0,73)	<b>0,43 (0,31; 0,60),</b> p < 0,0001	NA	NA
1 rok	bd.	bd.	0,23 (0,19; 0,28)	bd.	bd.	0,55 (0,48; 0,63)	<b>0,41 (0,32; 0,53),</b> p < 0,0001	NA	NA

Okres obserwacji	CLA 3,5 mg/kg (N = 433)			PBO (N = 473)			Iloraz ARR (95% CI)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	n (%*)	n zdarzeń	ARR (95% CI)	n (%)	n zdarzeń	ARR (95% CI)			
2 lata	bd.	bd.	0,19 (0,16; 0,22)	bd.	bd.	0,50 (0,45; 0,55)	<b>0,38 (0,31; 0,46), p &lt; 0,0001</b>	NA	NA
<b>Ciężkie rzuty choroby, wymagające hospitalizacji (ogółem, z uwzględnieniem rzutów niekwalifikowanych^^)</b>									
6 miesięcy	bd.	bd.	0,15 (0,11; 0,22)	bd.	bd.	0,35 (0,27; 0,44)	<b>0,44 (0,29; 0,68), p &lt; 0,0002</b>	NA	NA
1 rok	bd.	bd.	0,13 (0,09; 0,17)	bd.	bd.	0,30 (0,25; 0,36)	<b>0,42 (0,30; 0,59), p &lt; 0,0001</b>	NA	NA
2 lata	bd.	bd.	0,10 (0,08; 0,13)	bd.	bd.	0,27 (0,24; 0,31)	<b>0,37 (0,29; 0,48), p &lt; 0,0001</b>	NA	NA

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ rzuty kwalifikowane, wg definicji odpowiadającej stosowanej we wcześniejszych publikacjach z badania CLARITY;

^^ pozostałe zdarzenia zgłaszane jako rzuty SM przez lekarzy uczestniczących w badaniu, nie uwzględniane we wcześniejszych analizach wyników badania CLARITY

Zgodnie z analizą przeprowadzoną przez autorów źródłowej publikacji, w 2-letnim okresie obserwacji w wyniku terapii kładrybiną w dawce skumulowanej 3,5 mg/kg roczna częstość rzutów uległa istotnemu zmniejszeniu w stosunku do grupy placebo zarówno dla rzutów „kwalifikowanych” (uwzględnionych we wcześniejszych publikacjach z badania CLARITY), jak i dla wszystkich rzutów zgłoszonych w badaniu; odpowiednio o 58,0% (0,15 vs 0,35; iloraz ARR = 0,42 [95% CI: 0,34; 0,53], p < 0,0001) i o 57,0% (0,27 vs 0,63; iloraz ARR = 0,43 [95% CI: 0,37; 0,51], p < 0,0001). Obliczenia własne, przeprowadzone na podstawie podanych w publikacji liczb chorych, u których wystąpił co najmniej jeden rzut MS w 2-letnim okresie obserwacji potwierdziły także, że oceniana terapia istotnie zredukowała ryzyko wystąpienia rzutu, zarówno w odniesieniu do rzutów „kwalifikowanych”, jak i ogółem; odpowiednio 19,6% vs 34,9% (RR = 0,56 [95% CI: 0,45; 0,71]; NNT = 7 (95% CI: 5; 11)) i 31,2% vs 50,5% (RR = 0,62 (95% CI: 0,52; 0,73); NNT = 6 (95% CI: 4; 8)). Wysoce zbliżone, istotne statystycznie wyniki uzyskano także w krótszych okresach obserwacji, 6-cio miesięcznym i rocznym, co wskazuje na uzyskiwanie pełnych korzyści klinicznych w postaci redukcji częstości i ryzyka wystąpienia rzutu choroby już po pierwszym, 2-tygodniowym kursie leczenia.

Ponadto, zgodnie z analizą przeprowadzoną przez autorów cytowanej pracy, w 2-letnim okresie obserwacji w wyniku terapii kładrybiną w dawce skumulowanej 3,5 mg/kg istotnemu zmniejszeniu w stosunku do grupy placebo uległa roczna częstość rzutów ciężkich – wymagających leczenia steroidami, zarówno w odniesieniu do rzutów „kwalifikowanych”, jak i dla wszystkich rzutów zgłoszonych w badaniu; odpowiednio o 59,0% (0,12 vs 0,28; iloraz ARR = 0,41 [95% CI: 0,32; 0,53], p < 0,0001) i o 62,0% (0,19 vs 0,50; iloraz ARR = 0,38 [95% CI: 0,31; 0,46], p < 0,0001). Podobnie istotnemu zmniejszeniu uległa roczna częstość rzutów ciężkich – wymagających hospitalizacji, zarówno w odniesieniu do rzutów

„kwalifikowanych”, jak i dla wszystkich rzutów zgłoszonych w badaniu; odpowiednio o 59,0% (0,06 vs 0,16; iloraz ARR = 0,41 [95% CI: 0,29; 0,57],  $p < 0,0001$ ) i o 63,0% (0,10 vs 0,27; iloraz ARR = 0,37 [95% CI: 0,29; 0,48];  $p < 0,0001$ ). Zbliżone, istotne statystycznie wyniki uzyskano także w krótszych okresach obserwacji, 6-cio miesięcznym i rocznym, co wskazuje na uzyskiwanie pełnych korzyści klinicznych w postaci redukcji częstości ciężkich rzutów SM już po pierwszym, 2-tygodniowym kursie leczenia.

Autorzy źródłowej publikacji przeprowadzili również analizę wieloczynnikową, w wyniku której stwierdzono, że wiek pacjenta, w którym rozpoznano MS, wyjściowy wiek w badaniu i wcześniejsze stosowanie DMD stanowiły istotne statystycznie ( $p < 0,05$ ) zmienne modyfikujące efekt kladrybiny w tabletkach 3,5 mg/kg względem placebo w postaci redukcji ARR w badaniu *CLARITY*. Jednocześnie nie obserwowano istotnych statystycznie interakcji żadnego z analizowanych czynników z leczeniem, co oznacza, że wykazany, leczniczy wpływ kladrybiny jest niezależny od analizowanych współzmiennych (w tym od płci i czasu trwania choroby), zarówno w zakresie rzutów „kwalifikowanych” jak i wszystkich rzutów MS zgłoszonych w badaniu.

### Wyniki badania *CLARITY EXTENSION*

W tabeli poniżej przedstawiono opracowane na podstawie publikacji *De Stefano 2021* zestawienie oszacowań rocznego wskaźnika rzutów po 2 latach leczenia w badaniu *CLARITY*, w grupie placebo i kladrybiny 3,5 mg/kg z tym wskaźnikiem oszacowanym w 4-letniej obserwacji, u chorych leczonych kladrybiną 3,5 mg/kg w badaniu *CLARITY*, którym przez kolejne 2 lata podawano placebo w badaniu *CLARITY EXTENSION* (ramię CP 3,5 mg, odpowiadające aktualnemu stosowaniu kladrybiny w praktyce klinicznej).

Tabela 65. Roczny wskaźnik rzutów (ARR); CLA 3,5 mg/kg vs PBO (badanie *CLARITY*, rok 2) w porównaniu do grupy CP 3,5 mg/kg (badanie *CLARITY EXTENSION*, rok 4); analiza *post-hoc*; *De Stefano 2021*.

Kategoria rzutów	ARR (95% CI)		
	<i>CLARITY</i> , rok 2		<i>CLARITY EXTENSION</i> , rok 4
	PBO (N = 473)	CLA 3,5 mg/kg (N = 433)	CP 3,5 mg/kg (N = 98)
<b>Rzuty choroby (kwalifikowane)<sup>^</sup>, z wyróżnieniem ciężkich</b>			
Ogółem	0,35 (0,31; 0,39)	0,15 (0,12; 0,18)	0,14 (0,10; 0,21)
Ciężkie rzuty choroby, wymagające leczenia steroidami	0,28 (0,25; 0,32)	0,12 (0,09; 0,14)	0,13 (0,08; 0,19)
Ciężkie rzuty choroby, wymagające hospitalizacji	0,16 (0,13; 0,19)	0,06 (0,05; 0,09)	0,06 (0,03; 0,11)

Kategoria rzutów	ARR (95% CI)		
	CLARITY, rok 2		CLARITY EXTENSION, rok 4
	PBO (N = 473)	CLA 3,5 mg/kg (N = 433)	CP 3,5 mg/kg (N = 98)
<b>Rzuty choroby „ogółem” (z uwzględnieniem rzutów niekwalifikowanych^^), z wyróżnieniem ciężkich</b>			
Ogółem	0,63 (0,58; 0,69)	0,27 (0,24; 0,31)	0,23 (0,17; 0,32)
Ciężkie rzuty choroby, wymagające leczenia steroidami	0,50 (0,45; 0,55)	0,19 (0,16; 0,22)	0,19 (0,13; 0,26)
Ciężkie rzuty choroby, wymagające hospitalizacji	0,27 (0,24; 0,31)	0,10 (0,08; 0,13)	0,10 (0,06; 0,16)

<sup>^</sup> rzuty kwalifikowane, wg definicji odpowiadającej stosowanej we wcześniejszych publikacjach z badania CLARITY;

<sup>^^</sup> pozostałe zdarzenia zgłaszane jako rzuty SM przez lekarzy uczestniczących w badaniu, nie uwzględniane we wcześniejszych analizach wyników badania CLARITY

W przypadku każdej z wyróżnionych kategorii rzutów (rzuty „kwalifikowane” i wszystkie zgłaszane; ciężkie – wymagające leczenia steroidami; ciężkie – wymagające hospitalizacji) różnica ARR uzyskana w 2-letniej terapii kladrybiną 3,5 mg/kg względem placebo utrzymywała się przez kolejne 2 lata bez leczenia. I tak roczna częstość rzutów po 2-letniej terapii i po dodatkowych 2 latach obserwacji bez leczenia (placebo) wyniosła, odpowiednio, 0,15 (95% CI: 0,12; 0,18) i 0,14 (95% CI: 0,10; 0,21) w przypadku rzutów „kwalifikowanych” ogółem; 0,12 (95% CI: 0,09; 0,14) i 0,13 (95% CI: 0,08; 0,19) – dla ciężkich „kwalifikowanych” rzutów choroby, wymagających leczenia steroidami oraz 0,06 (95% CI: 0,05; 0,09) i 0,06 (95% CI: 0,03; 0,11) – dla ciężkich „kwalifikowanych” rzutów choroby, wymagających hospitalizacji. Analogiczne porównanie w odniesieniu do wszystkich zgłoszonych rzutów (z uwzględnieniem „niekwalifikowanych”) również potwierdza długotrwałe utrzymywanie się efektu leczenia kladrybiną: roczna częstość rzutów po 2-letniej terapii i po dodatkowych 2 latach obserwacji bez leczenia (placebo) wyniosła, odpowiednio, 0,27 (95% CI: 0,24; 0,31) i 0,23 (95% CI: 0,17; 0,32) w przypadku rzutów „ogółem” (wszystkich zgłoszonych); 0,19 (95% CI: 0,16; 0,22) i 0,19 (95% CI: 0,13; 0,26) – dla ciężkich „kwalifikowanych” rzutów choroby, wymagających leczenia steroidami oraz 0,10 (95% CI: 0,08; 0,13) i 0,10 (95% CI: 0,06; 0,16) – dla ciężkich „kwalifikowanych” rzutów choroby, wymagających hospitalizacji.

### 5.5.9.2 Pacjenci wolni od rzutów choroby

W publikacji *De Stefano 2021* podano liczby i odsetki pacjentów, którzy pozostali wolni od rzutów SM (ogółem oraz w wyodrębnionych kategoriach) po 4 latach obserwacji, tj. po 2 latach aktywnego leczenia kladrybiną w tabletkach w skumulowanej dawce 3,5 mg/kg i 2 kolejnych latach przyjmowania placebo w ramach badania CLARITY EXTENSION (grupa CP 3,5 mg/kg badania CLARITY EXTENSION). Dostępne dane zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 66. Pacjenci wolni od rzutów choroby; CP 3,5 mg/kg; badanie CLARITY EXTENSION (analiza *post-hoc*; De Stefano 2021).

Kategoria rzutów	CLARITY EXTENSION, rok 4
	CP 3,5 mg/kg (N = 98)
<b>Rzuty choroby (kwalifikowane)<sup>^</sup>, z wyróżnieniem ciężkich, n (%)</b>	
Ogółem	83 (84,7%)
Ciężkie rzuty choroby, wymagające leczenia steroidami	85 (86,7%)
Ciężkie rzuty choroby, wymagające hospitalizacji	92 (93,9%)
<b>Rzuty choroby „ogółem” (z uwzględnieniem rzutów niekwalifikowanych<sup>^^</sup>), z wyróżnieniem ciężkich, n (%)</b>	
Ogółem	72 (73,5%)
Ciężkie rzuty choroby, wymagające leczenia steroidami	77 (78,6%)
Ciężkie rzuty choroby, wymagające hospitalizacji	86 (87,8%)

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

<sup>^</sup> rzuty kwalifikowane, wg definicji odpowiadającej stosowanej we wcześniejszych publikacjach z badania CLARITY;<sup>^^</sup> pozostałe zdarzenia zgłaszane jako rzuty SM przez lekarzy uczestniczących w badaniu, nie uwzględniane we wcześniejszych analizach wyników badania CLARITY.

Przedstawione wyniki wskazują, że po 2 latach leczenia i kolejnych 2 latach obserwacji bez leczenia odsetki chorych wolnych od rzutu SM pozostają bardzo wysokie. W odniesieniu do rzutów „kwalifikowanych” ogółem wolnych od rzutów pozostawało 84,7% pacjentów, 86,7% – wolnych od ciężkich rzutów wymagających leczenia steroidami i 93,9% – wolnych od ciężkich rzutów wymagających hospitalizacji. Podobnie, wysokie pozostają odsetki chorych wolnych od rzutu SM w przypadku uwzględnienia w ocenie wszystkich rzutów zgłaszanych w badaniu (także „niekwalifikowanych”): 73,5% – dla rzutów ogółem; 78,6% – dla ciężkich rzutów wymagających leczenia steroidami i 87,8% – dla ciężkich rzutów wymagających hospitalizacji.

### 5.5.9.3 Bezpieczeństwo

W publikacji De Stefano 2021 podano dane dotyczące odsetków chorych, u których w trakcie badania CLARITY wystąpiły wybrane zdarzenia niepożądane (*treatment-emergent*), z podziałem na podgrupy chorych leczonych i nieleczonych jednocześnie steroidami. Dostępne dane zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 67. Odsetek chorych z wybranymi AEs u chorych leczonych i nieleczonych steroidami; CLA 3,5 mg/kg vs PBO; badanie CLARITY (De Stefano 2021).

Populacja	CLA 3,5 mg		PBO		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)		
<b>≥1 AE (treatment-emergent)</b>						
Leczeni steroidami	bd.	bd. (84,5%)	bd.	bd.	NA	NA
Nieleczeni steroidami	bd.	bd. (81,6%)	bd.	bd.	NA	NA
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>						
Leczeni steroidami	bd.	bd. (33,1%)	bd.	bd.	NA	NA
Nieleczeni steroidami	bd.	bd. (30,1%)	bd.	bd.	NA	NA
<b>Zakażenie</b>						
Leczeni steroidami	bd.	bd. (51,5%)	bd.	bd. (50,7%)	1,02 (NA)	0,01 (NA)
Nieleczeni steroidami	bd.	bd.	bd.	bd.	NA	NA

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Zgodnie z przedstawionymi danymi ryzyko wystąpienia zdarzenia niepożądanego w trakcie 2-letniej terapii kładrybiną w tabletkach 3,5 mg/kg było zbliżone u chorych jednocześnie leczonych i nieleczonych steroidami; odpowiednio 84,5% i 81,6%. Podobnie, jednoczesna terapia kładrybiną i steroidami nie wpływała na częstość występowania zaburzeń krwi i układu chłonnego; odpowiednio 33,1% i 30,1% w przypadku pacjentów leczonych i nieleczonych steroidami. Nie podano danych dla grupy placebo.

Ryzyko wystąpienia zakażenia wśród chorych leczonych steroidami i kładrybiną w tabletkach 3,5 mg/kg było bardzo zbliżone do ryzyka tego zdarzenia niepożądanego u chorych leczonych steroidami w grupie placebo; 51,5% vs 50,7%.

## 5.6 Ocena bezpieczeństwa

Analizę bezpieczeństwa kładrybiny w tabletkach w porównaniu do placebo w badaniu CLARITY opisano w publikacji *Giovannoni 2010* wraz z suplementem oraz *Cook 2011*, a w *Hermann 2019* przedstawiono dodatkową ocenę kardiologiczną. Ocena bezpieczeństwa została przeprowadzona w populacji pacjentów, którzy przyjęli przynajmniej jedną dawkę ocenianego leku, oraz dla których dostępne były wyniki dotyczące bezpieczeństwa pochodzące z okresu obserwacji. W stosunku do populacji ITT, populacja analizy bezpieczeństwa była mniejsza o kilku pacjentów (w grupie kładrybiny w tabletkach 430 wobec 433 w ITT, w placebo: 435 wobec 437 w ITT). Raportowano zdarzenia niepożądane (AEs) zgodnie z



wystandaryzowanym nazewnictwem określając ich stopień nasilenia, ciężkie zdarzenia niepożądane (SAEs) oraz wyniki badań fizykalnych i laboratoryjnych, które oceniano przed włączeniem do badania (ang. *Pre-Study Evaluation*) oraz na każdej wizycie kontrolnej od pierwszego dnia do 96 tygodnia badania. Rejestrowano także dodatkowo zgłaszane AEs specjalnej uwagi – zmiany parametrów laboratoryjnych (przede wszystkim hematologiczne AEs) oraz zakażenia i nowotwory.

W ramach dodatkowej analizy (publikacja *Hermann 2019*) zaprojektowano analizę EKG w docelowej populacji celem oceny potencjalnego ostrego i/lub skumulowanego wpływu kładrybiny w tabletkach na odstępy w EKG (QRS, QT, QTcB i QTcF, RR [odstęp od początku zespołu QRS do początku następnego zespołu QRS mierzony w sekundach], PR [załamki P i R, odstęp PR to czas trwania załamka P i odcinka PR]) i morfologię załamka T, a także odstępu QT skorygowanego o częstość akcji serca (QTcF, QTcB), jako powszechnie przyjętego surogatu oznaczającego opóźnienie lub niejednorodność repolaryzacji komór serca, która może być związana z proarytmicznymi cechami leku. QTcF był głównym punktem ocenianym w tej analizie. Ocena EKG wykonywana była w ciągu dnia (od 0,5 do 3 godzin po podaniu leku) i w dniu 1 w tygodniu podawania leku, celem uzyskania wyniku EKG przy maksymalnej ekspozycji i umożliwienia scharakteryzowania zależności stężenie-efekt. Cała populacja EKG (N = 135) stanowiła część populacji oceny farmakokinetycznej (N = 173) w badaniu *CLARITY*.

Zaznaczyć należy, że ocena bezpieczeństwa preparatu MAVENCLAD® jest prowadzona nadal w ramach rejestru *PREMIERE* (zidentyfikowanego jako badanie w toku o numerze NTC NCT01013350), w którym uwzględniono pacjentów biorących udział w próbach klinicznych oceniających stosowanie kładrybiny w tabletkach w leczeniu stwardnienia rozsianego. Według danych z *EMA 2017*, w momencie odcięcia danych 20 lutego 2015 roku, rejestr obejmował 8 lat obserwacji dla 1976 chorych którzy otrzymali kładrybinę w tabletkach, co przekładało się na łącznie około 8650 pacjento-lat obserwacji, co czyni kładrybinę w tabletkach najdłużej obserwowanym w kierunku oceny bezpieczeństwa lekiem (w momencie rejestracji) wśród preparatów uwzględnianych w niniejszej analizie (według danych z poszczególnych Charakterystyk produktów leczniczych dla natalizumabu, fingolimodu oraz alemtuzumabu, okres obserwacji w badaniach dotyczących tych leków wynosił około 2-3 lat). Wyniki na podstawie dokumentu EPAR, obejmujące dane z tego rejestru, przedstawiono w osobnym rozdziale (9).

W kolejnych rozdziałach przedstawiono dane dotyczące bezpieczeństwa: dla zdarzeń niepożądanych (AEs) ogółem, niekorzystnych zmian parametrów laboratoryjnych, zakażeń i zarażeń, ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAEs), zdarzeń prowadzących do przerwania leczenia oraz zgonów, na podstawie badań *CLARITY* oraz *CLARITY EXTENSION*.

### 5.6.1 Zdarzenia niepożądane ogółem

Dane dotyczące częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem w badaniu *CLARITY* (publikacja *Giovannoni 2010*) zebrano w tabeli poniżej. W publikacji *Giovannoni 2010* podano dane o najczęściej występujących AEs, które wystąpiły u  $\geq 10\%$  pacjentów w dowolnej z grup, natomiast autorzy publikacji *Cook 2011* przedstawili informacje dla zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły u  $\geq 1\%$  chorych w którejkolwiek z grup i których częstość w którejś z grup z interwencją aktywną różniła się dwukrotnie w stosunku do grupy PBO.

Tabela 68. Liczba i odsetek chorych z AEs ogółem; CLA 3,5 mg/kg vs PBO; badanie *CLARITY* (*Giovannoni 2010*).

AEs	CLA 3,5 mg		PBO		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)		
AEs ogółem	430	347 (80,7%) 2514 zdarzeń	435	319 (73,3%) 1958 zdarzeń	<b>1,10 (1,02; 1,18)</b> p = 0,0103	<b>0,07 (0,02; 0,13)</b> NNH = 14 (8; 57) p = 0,0097
<b>Najczęściej występujące AEs, raportowane przez <math>\geq 10\%</math> pacjentów w dowolnej z grup (dane z <i>Giovannoni 2010</i>)</b>						
Ból głowy	430	104 (24,2%)	435	75 (17,2%)	<b>1,40 (1,08; 1,83)</b> p = 0,0124	<b>0,07 (0,02; 0,12)</b> NNH = 15 (9; 65) p = 0,0115
Limfopenia	430	93 (21,6%)	435	8 (1,8%)	<b>11,76 (5,78; 23,91)</b> p < 0,0001	<b>0,20 (0,16; 0,24)</b> NNH = 6 (5; 7) p < 0,0001
Zapalenie nosa i gardła	430	62 (14,4%)	435	56 (12,9%)	1,12 (0,80; 1,57) p = 0,5083	0,02 (-0,03; 0,06) p = 0,5080
Zakażenie górnych dróg oddechowych	430	54 (12,6%)	435	42 (9,7%)	1,30 (0,89; 1,90) p = 0,1758	0,03 (-0,01; 0,07) p = 0,1740
Nudności	430	43 (10,0%)	435	39 (9,0%)	1,12 (0,74; 1,68) p = 0,6038	0,01 (-0,03; 0,05) p = 0,6036
<b>AEs, raportowane u <math>\geq 1\%</math> pacjentów oraz AEs stanowiące dwukrotność częstości w grupie przeciwnej (dane z <i>Cook 2011</i>)</b>						
<b>Zaburzenia krwi i układu limfatycznego</b>						
Limfopenia	430	93 (21,6%)	435	8 (1,8%)	<b>11,76 (5,78; 23,91)</b> p < 0,0001	<b>0,20 (0,16; 0,24)</b> NNH = 6 (5; 7) p < 0,0001
Leukopenia	430	24 (5,6%)	435	3 (0,7%)	<b>8,09 (2,46; 26,68)</b> p = 0,0006	<b>0,05 (0,03; 0,07)</b> NNH = 21 (14; 39) p < 0,0001
Neutropenia	430	8 (1,9%)	435	2 (0,5%)	4,05 (0,86; 18,95) p = 0,0759	0,01 (0,00; 0,03) p = 0,0543
Niedokrwistość	430	5 (1,2%)	435	2 (0,5%)	2,53 (0,49; 12,96) p = 0,2658	0,01 (0,00; 0,02) p = 0,2494

AEs	CLA 3,5 mg		PBO		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)		
<b>Zaburzenia wyników laboratoryjnych</b>						
Zmniejszenie liczby limfocytów	430	13 (3,0%)	435	0 (0,0%)	<b>27,31 (1,63; 458,01)</b> p = 0,0215	<b>0,03 (0,01; 0,05)</b> NNH = 34 (22; 75) p = 0,0004
Zmniejszenie liczby białych krwinek	430	3 (0,7%)	435	0 (0,0%)	7,08 (0,37; 136,68) p = 0,1950	0,01 (-0,00; 0,02) p = 0,1308
Wzrost temperatury ciała	430	2 (0,5%)	435	5 (1,1%)	0,40 (0,08; 2,07) p = 0,2779	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,2599
<b>Zaburzenia ucha i błędnika</b>						
Zawroty głowy	430	14 (3,3%)	435	11 (2,5%)	1,29 (0,59; 2,80) p = 0,5245	0,01 (-0,02; 0,03) p = 0,5235
Szum w uszach	430	2 (0,5%)	435	2 (0,5%)	1,01 (0,14; 7,15) p = 0,9908	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9908
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>						
Gorączka	430	14 (3,3%)	435	8 (1,8%)	1,77 (0,75; 4,18) p = 0,1922	0,01 (-0,01; 0,04) p = 0,1860
Zaburzenia chodu	430	2 (0,5%)	435	2 (0,5%)	1,01 (0,14; 7,15) p = 0,9908	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9908
Hipertermia	430	5 (1,2%)	435	2 (0,5%)	2,53 (0,49; 12,96) p = 0,2658	0,01 (0,00; 0,02) p = 0,2494
Ból	430	2 (0,5%)	435	5 (1,1%)	0,40 (0,08; 2,07) p = 0,2779	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,2599
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>						
Łysienie	430	15 (3,5%)	435	5 (1,1%)	<b>3,03 (1,11; 8,28)</b> p = 0,0301	<b>0,02 (0,00; 0,04)</b> NNH = 43 (24; 298) p = 0,0221
Wysypka	430	10 (2,3%)	435	5 (1,1%)	2,02 (0,70; 5,87) p = 0,1948	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,1856
Alergiczne zapalenie skóry	430	12 (2,8%)	435	3 (0,7%)	<b>4,05 (1,15; 14,24)</b> p = 0,0294	<b>0,02 (0,00; 0,04)</b> NNH = 48 (27; 278) p = 0,0180
Trądzik	430	7 (1,6%)	435	2 (0,5%)	3,54 (0,74; 16,95) p = 0,1135	0,01 (0,00; 0,03) p = 0,0910
<b>Zakażenia i zarażenia</b>						
Wirusowe zakażenie górnych dróg oddechowych	430	13 (3,0%)	435	5 (1,1%)	2,63 (0,95; 7,31) p = 0,0638	0,02 (0,00; 0,04) p = 0,0537
Pólpasiec	430	8 (1,9%)	435	0 (0,0%)	17,20 (1,00; 297,02) p = 0,0503	<b>0,02 (0,01; 0,03)</b> p = 0,0069
Zakażenie pochwy	430	8 (1,9%)	435	1 (0,2%)	<b>8,09 (1,02; 64,43)</b> p = 0,0482	<b>0,02 (0,00; 0,03)</b> NNH = 62 (34; 362) p = 0,0183

AEs	CLA 3,5 mg		PBO		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)		
Zakażenie wirusowe	430	6 (1,4%)	435	2 (0,5%)	3,03 (0,62; 14,95) p = 0,1724	0,01 (0,00; 0,02) p = 0,1513
Wirusowe zakażenie dróg oddechowych	430	6 (1,4%)	435	2 (0,5%)	3,03 (0,62; 14,95) p = 0,1724	0,01 (0,00; 0,02) p = 0,1513
Zakażenie grzybicze sromu i pochwy	430	1 (0,2%)	435	2 (0,5%)	0,51 (0,05; 5,56) p = 0,5773	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,5690
Ropień zęba	430	1 (0,2%)	435	3 (0,7%)	0,34 (0,04; 3,23) p = 0,3457	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,3202
Zapalenie migdałków	430	0 (0,0%)	435	6 (1,4%)	0,08 (0,00; 1,38) p = 0,0816	<b>-0,01 (-0,03; 0,00)</b> <b>p = 0,0222</b>
<b>Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach</b>						
Stłuczenie	430	6 (1,4%)	435	3 (0,7%)	2,02 (0,51; 8,04) p = 0,3167	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,3071
Złamanie stawu skokowego	430	4 (0,9%)	435	5 (1,1%)	0,81 (0,22; 2,99) p = 0,7512	0,00 (-0,02; 0,01) p = 0,7506
Skręcenie stawu	430	3 (0,7%)	435	6 (1,4%)	0,51 (0,13; 2,01) p = 0,3328	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,3221
Ból związany z zabiegami	430	0 (0,0%)	435	7 (1,6%)	0,07 (0,00; 1,18) p = 0,0646	<b>-0,02 (-0,03; 0,00)</b> <b>p = 0,0125</b>
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>						
Obniżenie czucia dotyku	430	2 (0,5%)	435	4 (0,9%)	0,51 (0,09; 2,75) p = 0,4298	0,00 (-0,02; 0,01) p = 0,4197
Omdlenie	430	6 (1,4%)	435	3 (0,7%)	2,02 (0,51; 8,04) p = 0,3167	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,3071
Senność	430	3 (0,7%)	435	6 (1,4%)	0,51 (0,13; 2,01) p = 0,3328	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,3221
Parestezje	430	4 (0,9%)	435	2 (0,5%)	2,02 (0,37; 10,99) p = 0,4144	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,4053
Migrena	430	4 (0,9%)	435	8 (1,8%)	0,51 (0,15; 1,67) p = 0,2627	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,2519
Radikulopatia	430	0 (0,0%)	435	5 (1,1%)	0,09 (0,01; 1,66) p = 0,1058	<b>-0,01 (-0,02; 0,00)</b> <b>p = 0,0398</b>
<b>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</b>						
Bolesne miesiączkowanie	430	7 (1,6%)	435	3 (0,7%)	2,36 (0,61; 9,07) p = 0,2110	0,01 (0,00; 0,02) p = 0,1974
Krwotok maciczny	430	1 (0,2%)	435	1 (0,2%)	1,01 (0,06; 16,12) p = 0,9935	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9935
<b>Zaburzenia serca</b>						
Dusznicza bolesna	430	6 (1,4%)	435	3 (0,7%)	2,02 (0,51; 8,04) p = 0,3167	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,3071

AEs	CLA 3,5 mg		PBO		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)		
<b>Zaburzenia żołądkowo-jelitowe</b>						
Suchość w ustach	430	4 (0,9%)	435	1 (0,2%)	4,05 (0,45; 36,06) p = 0,2104	0,01 (0,00; 0,02) p = 0,1753
Zapalenie żołądka	430	3 (0,7%)	435	9 (2,1%)	0,34 (0,09; 1,24) p = 0,1012	-0,01 (-0,03; 0,00) p = 0,0833
Zapalenie oszczędnej	430	6 (1,4%)	435	3 (0,7%)	2,02 (0,51; 8,04) p = 0,3167	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,3071
Wzdęcia	430	2 (0,5%)	435	1 (0,2%)	2,02 (0,18; 22,23) p = 0,5644	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,5570
Nadżerkowe zapalenie błony śluzowej żołądka	430	1 (0,2%)	435	5 (1,1%)	0,20 (0,02; 1,72) p = 0,1439	-0,01 (-0,02; 0,00) p = 0,1024
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>						
Duszność	430	1 (0,2%)	435	4 (0,9%)	0,25 (0,03; 2,25) p = 0,2180	-0,01 (-0,02; 0,00) p = 0,1807
Wyciek wodnisty z nosa	430	3 (0,7%)	435	2 (0,5%)	1,52 (0,25; 9,04) p = 0,6469	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,6448
<b>Zaburzenia oka</b>						
Zapalenie spojówek	430	3 (0,7%)	435	2 (0,5%)	1,52 (0,25; 9,04) p = 0,6469	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,6448
Niewyraźne widzenie	430	5 (1,2%)	435	2 (0,5%)	2,53 (0,49; 12,96) p = 0,2658	0,01 (0,00; 0,02) p = 0,2494
<b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>						
Dysuria	430	4 (0,9%)	435	2 (0,5%)	2,02 (0,37; 10,99) p = 0,4144	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,4053
<b>Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)</b>						
Mięśniak gładkokomórkowy macicy	430	5 (1,2%)	435	1 (0,2%)	5,06 (0,59; 43,12) p = 0,1382	0,01 (0,00; 0,02) p = 0,0991
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i związane z tkanką łączną</b>						
Nagłe i mimowolne skurcze mięśni	430	2 (0,5%)	435	5 (1,1%)	0,40 (0,08; 2,07) p = 0,2779	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,2599
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>						
Uderzenia gorąca	430	1 (0,2%)	435	1 (0,2%)	1,01 (0,06; 16,12) p = 0,9935	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9935

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

liczba zdarzeń (publikacja Cook 2011), n (%) CLA 3,5 mg/kg vs PBO: jakiegokolwiek AE: 2514 (100%) vs 1958 (100%), ból głowy: 264 (10,5%) vs 189 (9,7%), limfopenia: 123 (4,9%) vs 11 (0,6%), zapalenie błony śluzowej nosa i gardła: 107 (4,3%) vs 95 (4,9%), zakażenie górnych dróg oddechowych: 118 (4,7%) vs 80 (4,1%), nudności: 74 (2,9%) vs 49 (2,5%).

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych była większa w przypadku chorych otrzymujących kładrybinę w porównaniu do placebo – 80,7% vs 73,3%. Względne ryzyko wstąpienia zdarzeń

niepożądanych było o 10% wyższe w grupie CLA w porównaniu do PBO – RR = 1,10 (95% CI: 1,02; 1,18), wynik ten był znamieny statystycznie ( $p = 0,0103$ ). Wskaźnik NNH dla tego porównania wyniósł 14 (95% CI: 8; 57), co oznacza, że lecząc 14 chorych kładrybiną w tabletkach zamiast placebo w danym czasie, ryzykujemy wystąpienie jednego przypadku zdarzenia niepożądanego więcej.

Najczęstszymi AEs odnotowanymi u przynajmniej 10% chorych w jednej z grup były: ból głowy, limfopenia, zapalenie nosa i gardła, zakażenie górnych dróg oddechowych oraz nudności, spośród których dwa pierwsze raportowano z istotnie większą częstością w grupie kładrybiny w tabletkach 3,5 mg/kg vs placebo. Limfopenia jest zdarzeniem niepożądanym, które wynika z mechanizmu działania kładrybiny w tabletkach i innych terapii SM, które wpływają na system immunologiczny – jest więc spodziewanym zdarzeniem niepożądanym. Niemniej jednak, większość przypadków limfopenii u pacjentów leczonych kładrybiną występuje w stopniu nasilenia łagodnym do umiarkowanego (stopień 0-2). U 11% pacjentów leczonych kładrybiną w tabletkach w dawce 3,5 mg/kg wystąpiła limfopenia stopnia 3. i 4. W pierwszym roku badania *CLARITY*, natomiast ogółem u 95% pacjentów, którzy otrzymali kładrybinę w dawce 3,5 mg/kg w badaniu *CLARITY*, a następnie placebo w *CLARITY EXTENSION* nie wystąpiła limfopenia w stopniu wyższym niż 2. Żaden z pacjentów, który otrzymał kładrybinę w dawce 3,5 mg/kg w badaniu *CLARITY*, a następnie placebo w *CLARITY EXTENSION* nie doświadczył limfopenii w stopniu 4. po 2 latach obserwacji w ramach tej fazy wydłużonej.

W grupie CLA 3,5 mg/kg w porównaniu do placebo wykazano istotnie statystycznie większe ryzyko wystąpienia następujących AEs:

- ból głowy: RR = 1,40 (95% CI: 1,08; 1,83), NNH = 15 (95% CI: 9; 65),  $p = 0,0124$ ,
- limfopenia: RR = 11,76 (95% CI: 5,78; 23,91), NNH = 6 (95% CI: 5; 7),  $p < 0,0001$ ,
- leukopenia: RR = 8,09 (95% CI: 2,46; 26,68), NNH = 21 (95% CI: 14; 39),  $p = 0,0006$ ,
- zmniejszenie liczby limfocytów: 27,31 (95% CI: 1,63; 458,01), NNH = 34 (95% CI: 22; 75),  $p = 0,0215$ ,
- łysienie: RR = 3,03 (95% CI: 1,11; 8,28), NNH = 43 (95% CI: 24; 298),  $p = 0,0301$ ,
- alergiczne zapalenie skóry: RR = 4,05 (95% CI: 1,15; 14,24), NNH = 48 (95% CI: 27; 278),  $p = 0,0294$ ,
- zakażenie pochwy: RR = 8,09 (95% CI: 1,02; 64,43), NNH = 62 (95% CI: 34; 362),  $p = 0,0482$ .

## 5.6.2 Zmiany parametrów laboratoryjnych

Dane dotyczące wpływu stosowania kładrybiny w tabletkach na zmianę stężenia hemoglobiny, liczby neutrofilii, limfocytów oraz płytek krwi w ciągu trwającego 96 tygodni badania zebrano w poniższej tabeli. Nasilenie zmian wyników parametrów laboratoryjnych oceniono zgodnie z CTCAE, wersja 3.0. Każdą ze zmian wyników sklasyfikowano według 5-cio stopniowej skali (od 0 do 4), gdzie stopień 0 oznacza brak negatywnych zmian, a wzrost stopnia wskazuje na większą negatywną zmianę.

Tabela 69. Zmiana wyników oceny parametrów laboratoryjnych wg CTCAE; CLA 3,5 mg/kg vs PBO; badanie CLARITY (Giovannoni 2010, Cook 2011).

Parametr laboratoryjny	Stopień	CLA 3,5 mg		PBO		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
		N	n (%)	N	n (%)		
Hemoglobina	1	430	101 (23,5%)	435	88 (20,2%)	1,16 (0,90; 1,50) p = 0,2470	0,03 (-0,02; 0,09) p = 0,2460
	2	430	27 (6,3%)	435	15 (3,4%)	1,82 (0,98; 3,37) p = 0,0569	0,03 (0,00; 0,06) p = 0,0526
	3	430	5 (1,2%)	435	3 (0,7%)	1,69 (0,41; 7,01) p = 0,4725	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,4678
	4	0	0 (0,0%)	435	0 (0,0%)	NS	NS
Neutrofile	1	430	52 (12,1%)	435	34 (7,8%)	<b>1,55 (1,03; 2,33)</b> p = 0,0375	<b>0,04 (0,00; 0,08)</b> NNH = 24 (13; 340) p = 0,0353
	2	430	38 (8,8%)	435	18 (4,1%)	<b>2,14 (1,24; 3,68)</b> p = 0,0063	<b>0,05 (0,01; 0,08)</b> NNH = 22 (13; 71) p = 0,0049
	3	430	5 (1,2%)	435	12 (2,8%)	0,42 (0,15; 1,19) p = 0,1018	-0,02 (-0,03; 0,00) p = 0,0896
	4	430	7 (1,6%)	435	6 (1,4%)	1,18 (0,40; 3,48) p = 0,7641	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,7639
Mediana procentowej zmiany liczby limfocytów w gr. CLA 3,5 w 96 tyg. w stosunku do początku badania: 43,5%							
Limfocyty	1	430	113 (26,3%)	435	51 (11,7%)	<b>2,24 (1,66; 3,03)</b> p < 0,0001	<b>0,15 (0,09; 0,20)</b> NNH = 7 (6; 11) p < 0,0001
	2	430	162 (37,7%)	435	20 (4,6%)	<b>8,19 (5,25; 12,79)</b> p < 0,0001	<b>0,33 (0,28; 0,38)</b> NNH = 4 (3; 4) p < 0,0001
	3	430	107 (24,9%)	435	2 (0,5%)	<b>54,12 (13,45; 217,82)</b> p < 0,0001	<b>0,24 (0,20; 0,29)</b> NNH = 5 (4; 5) p < 0,0001
	4	430	3 (0,7%)	435	0 (0,0%)	7,08 (0,37; 136,68) p = 0,1950	0,01 (0,00; 0,02) p = 0,1308

Parametr laboratoryjny	Stopień	CLA 3,5 mg		PBO		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
		N	n (%)	N	n (%)		
Płytki krwi	1	430	44 (10,2%)	435	16 (3,7%)	<b>2,78 (1,59; 4,85)</b> p = 0,0003	<b>0,07 (0,03; 0,10)</b> NNH = 16 (11; 32) p = 0,0001
	2	430	1 (0,2%)	435	3 (0,7%)	0,34 (0,04; 3,23) p = 0,3457	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,3202
	3	430	0 (0,0%)	435	1 (0,2%)	0,34 (0,01; 8,25) p = 0,5052	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4791
	4	430	0 (0,0%)	435	0 (0,0%)	NS	NS
Leukocyty	3	430	6 (1,4%)	435	2 (0,5%)	3,03 (0,62; 14,95) p = 0,1724	0,01 (0,00; 0,02) p = 0,1513
	4	430	0 (0,0%)	435	0 (0,0%)	NS	NS
<b>Parametry wątrobowo-żółciowe</b>							
Fosfataza alkaliczna	3	430	0 (0,0%)	435	0 (0,0%)	NS	NS
	4	430	0 (0,0%)	435	0 (0,0%)	NS	NS
ALT	3	430	5 (1,2%)	435	4 (0,9%)	1,26 (0,34; 4,68) p = 0,7251	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,7246
	4	430	0 (0,0%)	435	0 (0,0%)	NS	NS
AST	3	430	2 (0,5%)	435	1 (0,2%)	2,02 (0,18; 22,23) p = 0,5644	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,5570
	4	430	0 (0,0%)	435	0 (0,0%)	NS	NS
bilirubina	3	430	2 (0,5%)	435	0 (0,0%)	5,06 (0,24; 105,05) p = 0,2949	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,2450
	4	430	0 (0,0%)	435	0 (0,0%)	NS	NS
<b>Parametry związane z pracą nerek</b>							
Kreatynina	3	430	0 (0,0%)	435	0 (0,0%)	NS	NS
	4	430	1 (0,2%)	435	0 (0,0%)	3,03 (0,12; 74,29) p = 0,4962	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4766

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Kladrybina w tabletkach w porównaniu do placebo nie wpływała na istotnie większe obniżenie stężenia hemoglobiny. U większości chorych obserwowano redukcję stężenia hemoglobiny o nasileniu 1 stopnia (około 20% chorych w obu grupach). Redukcja stopnia 2 i 3 wystąpiła u kilku procent pacjentów. Nie odnotowano żadnego przypadku ciężkiej anemii. Pozostałe parametry laboratoryjne – liczba neutrofilów, limfocytów oraz płytek krwi – ulegały istotnie częściej redukcji w grupie chorych leczonych CLA 3,5 mg/kg w porównaniu do grupy PBO.



Ryzyko wystąpienia redukcji liczby neutrofilii stopnia 1 i 2 było znamienne wyższe w grupie CLA 3,5 mg/kg w porównaniu do placebo, RR = 1,55 (95% CI: 1,03; 2,33), NNH = 24 (95% CI: 13; 340), p = 0,0375 i RR = 2,14 (95% CI: 1,24; 3,68), NNH = 22 (95% CI: 13; 71), p = 0,0063. Odnotowano 1 przypadek ciężkiej neutropenii w grupie chorych leczonych CLA 3,5 mg.

Zgodnie z oczekiwaniami (na podstawie mechanizmu działania leku), u wszystkich pacjentów leczonych CLA odnotowano redukcję liczby limfocytów. W czasie 96 tygodni badania liczba limfocytów utrzymywała się w zakresie wartości prawidłowych (stopień 0 wg CTCAE) u 10,2 % chorych leczonych CLA 3,5 mg, w porównaniu do 83,2 % w grupie PBO. Redukcje liczby limfocytów o nasileniu stopnia 1, 2 i 3 raportowano u ponad 25% chorych leczonych kładrybiną (dla każdego z tych stopni), natomiast w grupie placebo zmniejszenie liczby limfocytów stopnia 1 wystąpiło u 11,7% chorych, a stopnia 2 lub 3 u 4,6 i 0,5% pacjentów. Redukcja stopnia 4 wystąpiła u mniej niż 1% chorych w grupie kładrybiny w tabletkach. Ryzyko wystąpienia redukcji liczby limfocytów było każdorazowo istotnie statystycznie większe w grupie kładrybiny w tabletkach, wobec placebo, z wyjątkiem redukcji stopnia 4:

- redukcja liczby limfocytów stopnia 1: RR = 2,24 (95% CI: 1,66; 3,03), NNH = 7 (95% CI: 6; 11), p < 0,0001,
- redukcja liczby limfocytów stopnia 2: RR = 8,19 (95% CI: 5,25; 12,79), NNH = 4 (95% CI: 3; 4), p < 0,0001,
- redukcja liczby limfocytów stopnia 3: 54,12 (95% CI: 13,45; 217,82), NNH = 5 (95% CI: 4; 5), p < 0,0001.

Ciężką neutropenię w grupie CLA 3,5 mg/kg raportowano u 3 chorych, a ciężką trombocytopenię i pancytopenię u jednego pacjenta. Nie stwierdzono żadnego przypadku ciężkiej niedokrwistości.

Zmniejszenie liczby płytek krwi o nasileniu stopnia 1 raportowano u 10,2% chorych w grupie CLA 3,5 mg/kg w porównaniu do 3,7% w grupie PBO. Ryzyko wystąpienia tego AE było ponad dwukrotnie większe w grupie kładrybiny w tabletkach i był to istotny statystycznie wynik, RR = 2,78 (95% CI: 1,59; 4,85), NNH = 16 (95% CI: 11; 32), p = 0,0003. Redukcja stopnia 2 lub 3 wystąpiła u pojedynczych pacjentów, a redukcji o nasileniu stopnia 4 nie stwierdzono w ogóle.

Odnotowano redukcję stopnia 3 liczby leukocytów u 1,4% pacjentów z grupy CLA 3,5 mg/kg w porównaniu do 0,5% z grupy PBO, nie stwierdzono natomiast żadnego przypadku redukcji stopnia 4. Spośród parametrów związanych z pracą wątroby i dróg żółciowych odnotowano pojedyncze przypadki redukcji stopnia 3 aktywności aminotransferazy alaninowej oraz aminotransferazy asparaginianowej, analiza

ryzyka wystąpienia tych AEs nie była istotna statystycznie. W grupie CLA 3,5 mg/kg odnotowano jeden przypadek obniżenia stężenia kreatyniny stopnia 4 i żadnego w grupie PBO.

Zaburzenia parametrów wątrobowo-żółciowych występowały rzadko; nie odnotowano takich zdarzeń o nasileniu stopnia 4. Zwiększenie aktywności ALT, AST i zwiększone stężenie bilirubiny wystąpiły z podobną częstością w obu grupach, u mniej niż 1,5% pacjentów.

W grupie CLA 3,5 mg/kg u jednego chorego raportowano wzrost stężenia kreatyniny stopnia 4 w 9. tygodniu badania. Wystąpienie tego AE nie zostało wyjaśnione i według autorów publikacji raczej nie było konsekwencją stosowania leczenia CLA. Pacjent ten ukończył wszystkie zaplanowane cykle leczenia (4 CLA 3,5 mg/kg i 2 PBO). Było to jedyne AE związane z zaburzeniami pracy nerek, w grupie placebo nie stwierdzono takich zdarzeń.

### 5.6.3 Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze występowały zarówno w grupie chorych leczonych kładrybiną w tabletkach, jak i w grupie placebo. Dodatkowo badacze oceniali stopień ciężkości AEs związanych z zakażeniami i zarażeniami wg następującej skali:

- łagodne: skutki AEs łatwo tolerowane przez pacjenta,
- umiarkowane: ujemny wpływ na typowy dla danego pacjenta poziom aktywności,
- ciężkie: wystąpienie znaczącego upośledzenia funkcjonowania (niezdolność wykonywania codziennych czynności i/lub stan zagrażający życiu).

Dane dotyczące częstości występowania zakażeń i zarażeń, ogółem i poszczególnych, przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 70. Zakażenia i zarażenia pasożytnicze; CLA 3,5 mg/kg vs PBO; badanie CLARITY (Giovannoni 2010, Cook 2011).

Zakażenia	CLA 3,5 mg		PBO		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)		
Ogółem <sup>c</sup>	430	205* (47,7%) 550 zdarzeń	435	185* (42,5%) 500 zdarzeń	1,12 (0,97; 1,30) p = 0,1289	0,05 (-0,01; 0,12) p = 0,1278
Półpasiec <sup>a</sup>	430	8 (1,9%)	435	0 (0,0%)	17,20 (1,00; 297,02) p = 0,0503	<b>0,02 (0,01; 0,03)</b> <b>p = 0,0069</b>
Pierwotne zarażenie ospą wietrzną <sup>b</sup>	430	1 (0,2%)	435	1 (0,2%)	1,01 (0,06; 16,12) p = 0,9935	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9935
<b>Zakażenia, w podziale pod względem nasilenia</b>						

Zakażenia		CLA 3,5 mg		PBO		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
		N	n (%)	N	n (%)		
Łagodne	n chorych	430	159 (37,0%)	435	145 (33,3%)	1,11 (0,93; 1,33) p = 0,2623	0,04 (-0,03; 0,10) p = 0,2615
	n zdarzeń	2514	354 (14,1%)	1958	330 (16,9%)	–	–
Umiarkowane	n chorych	430	116 (27,0%)	435	102 (23,4%)	1,15 (0,91; 1,45) p = 0,2328	0,04 (-0,02; 0,09) p = 0,2318
	n zdarzeń	2514	194 (7,7%)	1958	165 (8,4%)	–	–
Ciężkie	n chorych	430	2 (0,5%)	435	3 (0,7%)	0,67 (0,11; 4,02) p = 0,6652	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,6628
	n zdarzeń	2514	2 (0,1%)	1958	5 (0,3%)	–	–
Ogółem, w tygo- dniach 0-48	n chorych	430	165 (38,4%)	435	149 (34,3%)	1,12 (0,94; 1,34) p = 0,2084	0,04 (-0,02; 0,11) p = 0,2074
	n zdarzeń	2514	315 (12,5%)	1958	295 (15,1%)	–	–
Ogółem, w tygo- dniach 48-96	n chorych	430	141 (32,8%)	435	102 (23,4%)	<b>1,40 (1,13; 1,74)</b> <b>p = 0,0025</b>	<b>0,09 (0,03; 0,15)</b> <b>NNH = 11 (7; 30)</b> <b>p = 0,0021</b>
	n zdarzeń	2514	235 (9,3%)	1958	205 (10,5%)	–	–

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

<sup>a</sup> charakter dermatomalny, żaden nie był rozsiaany;

<sup>b</sup> wszystkie wyleczono bez powikłań;

<sup>c</sup> 99,6% i 99,0% odpowiednio w grupach CLA 3,5 i PBO ocenionych było przez badaczy jako łagodne lub umiarkowane.

Częstość występowania zakażeń i zarażeń pasożytniczych była wyższa o 5 p.p. w grupie CLA 3,5 mg/kg względem grupy PBO (47,7% vs 42,5%), różnica nie była znamienna statystycznie. Pierwotne zarażenie ospą wietrzną raportowano u jednej osoby w każdej z grup, wyleczono je bez powikłań. Półpasiec odnotowano u 8 chorych, tylko w grupie kładrybiny w tabletkach (1,9%), ale różnica wobec placebo nie była istotna statystycznie. Wszystkie zarażenia półpaścem miały charakter dermatomalny i ograniczony powierzchniowo.

Według oceny badaczy większość zakażeń i zarażeń określono jako łagodne lub umiarkowane, 99,6% i 99,0%, odpowiednio CLA 3,5 mg/kg vs PBO.

#### 5.6.4 Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAEs)

W publikacji *Giovannoni 2010* przedstawiono dane dotyczące częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAE, ang. *serious adverse events*) w badaniu *CLARITY*. W suplemencie do niniejszej publikacji wymieniono wszystkie SAEs występujące u uczestników badania. W publikacji *Cook 2011* zdefiniowano SAEs jako zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu, zagrażające życiu, wymagające

niezwłocznej hospitalizacji lub przedłużenia obecnie trwającej, wrodzone anomalie i/lub wady powodujące uciążliwą lub znaczącą niepełnosprawność lub niezdolność oraz AEs w inny sposób ważne z medycznego punktu widzenia. Dane zebrano w poniższej tabeli.

Tabela 71. Ciężkie (serious) zdarzenia niepożądane; CLA 3,5 mg/kg vs PBO; badanie CLARITY (publikacja Giovannoni 2010 i jej suplement).

SAEs	CLA 3,5 mg		PBO		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)		
SAEs ogółem	430	36 (8,4%)	435	28 (6,4%)	1,30 (0,81; 2,09) p = 0,2786	0,02 (-0,02; 0,05) p = 0,2769
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>						
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze ogółem	430	10 (2,3%)	435	7 (1,6%)	1,45 (0,56; 3,76) p = 0,4506	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,4482
Zapalenie płuc	430	3 (0,7%)	435	3 (0,7%)	1,01 (0,21; 4,98) p = 0,9887	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9887
Zapalenie wyrostka robaczkowego	430	0 (0,0%)	435	2 (0,5%)	0,20 (0,01; 4,20) p = 0,3019	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,2469
Odmiedniczkowe zapalenie nerek	430	2 (0,5%)	435	0 (0,0%)	5,06 (0,24; 105,05) p = 0,2949	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,2450
Zakażenie dróg moczowych	430	1 (0,2%)	435	0 (0,0%)	3,03 (0,12; 74,29) p = 0,4962	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4766
Przewlekłe zapalenie zatok	430	0 (0,0%)	435	1 (0,2%)	0,34 (0,01; 8,25) p = 0,5052	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4791
Wirusowe zapalenie wątroby typu C	430	0 (0,0%)	435	1 (0,2%)	0,34 (0,01; 8,25) p = 0,5052	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4791
Półpasiec	430	1 (0,2%)	435	0 (0,0%)	3,03 (0,12; 74,29) p = 0,4962	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4766
Grypa	430	1 (0,2%)	435	0 (0,0%)	3,03 (0,12; 74,29) p = 0,4962	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4766
Bakteryjne zapalenie mięśnia sercowego	430	0 (0,0%)	435	1 (0,2%)	0,34 (0,01; 8,25) p = 0,5052	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4791
Zapalenie jajników i jajowodów	430	1 (0,2%)	435	0 (0,0%)	3,03 (0,12; 74,29) p = 0,4962	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4766
Ropień podskórny	430	1 (0,2%)	435	0 (0,0%)	3,03 (0,12; 74,29) p = 0,4962	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4766
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>						
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych ogółem	430	3 (0,7%)	435	3 (0,7%)	1,01 (0,21; 4,98) p = 0,9887	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9887
Kamica żółciowa	430	1 (0,2%)	435	0 (0,0%)	3,03 (0,12; 74,29) p = 0,4962	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4766
Toksyczne zapalenie wątroby	430	1 (0,2%)	435	1 (0,2%)	1,01 (0,06; 16,12) p = 0,9935	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9935

SAEs	CLA 3,5 mg		PBO		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)		
Ostre zapalenie pęcherzyka żółciowego	430	1 (0,2%)	435	0 (0,0%)	3,03 (0,12; 74,29) p = 0,4962	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4766
Torbiel wątrobowy	430	0 (0,0%)	435	1 (0,2%)	0,34 (0,01; 8,25) p = 0,5052	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4791
Zaburzenia wątroby	430	0 (0,0%)	435	1 (0,2%)	0,34 (0,01; 8,25) p = 0,5052	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4791
<b>Zaburzenia żołądkowo-jelitowe</b>						
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe ogółem	430	4 (0,9%)	435	2 (0,5%)	2,02 (0,37; 10,99) p = 0,4144	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,4053
Wrzodziejące zapalenie okrężnicy	430	1 (0,2%)	435	0 (0,0%)	3,03 (0,12; 74,29) p = 0,4962	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4766
Zatrucie pokarmowe	430	0 (0,0%)	435	1 (0,2%)	0,34 (0,01; 8,25) p = 0,5052	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4791
Wrzód gastryczny	430	1 (0,2%)	435	0 (0,0%)	3,03 (0,12; 74,29) p = 0,4962	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4766
Zaburzenia ruchów żołądkowo-jelitowych	430	0 (0,0%)	435	1 (0,2%)	0,34 (0,01; 8,25) p = 0,5052	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4791
Przepuklina pachwinowa	430	1 (0,2%)	435	0 (0,0%)	3,03 (0,12; 74,29) p = 0,4962	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4766
Ostre zapalenie trzustki	430	0 (0,0%)	435	1 (0,2%)	0,34 (0,01; 8,25) p = 0,5052	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4791
Nawracające zapalenie trzustki	430	0 (0,0%)	435	1 (0,2%)	0,34 (0,01; 8,25) p = 0,5052	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4791
Zapalenie otrzewnej	430	1 (0,2%)	435	0 (0,0%)	3,03 (0,12; 74,29) p = 0,4962	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4766
Mała perforacja jelit	430	1 (0,2%)	435	0 (0,0%)	3,03 (0,12; 74,29) p = 0,4962	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4766
<b>Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach</b>						
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach ogółem	430	9 (2,1%)	435	2 (0,5%)	4,55 (0,99; 20,95) p = 0,0516	<b>0,02 (0,00; 0,03)</b> <b>p = 0,0322</b>
Złamanie stawu skokowego	430	2 (0,5%)	435	0 (0,0%)	5,06 (0,24; 105,05) p = 0,2949	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,2450
Upadek	430	2 (0,5%)	435	0 (0,0%)	5,06 (0,24; 105,05) p = 0,2949	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,2450
Wstrząs/kontuzja	430	1 (0,2%)	435	0 (0,0%)	3,03 (0,12; 74,29) p = 0,4962	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4766
Złamanie kości twarzy	430	1 (0,2%)	435	0 (0,0%)	3,03 (0,12; 74,29) p = 0,4962	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4766
Złamanie szyjki kości udowej	430	1 (0,2%)	435	0 (0,0%)	3,03 (0,12; 74,29) p = 0,4962	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4766
Złamanie kości udowej	430	0 (0,0%)	435	1 (0,2%)	0,34 (0,01; 8,25) p = 0,5052	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4791

SAEs	CLA 3,5 mg		PBO		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)		
Zwichnięcie stawu	430	1 (0,2%)	435	0 (0,0%)	3,03 (0,12; 74,29) p = 0,4962	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4766
Złamanie kręgu lędźwiowego	430	1 (0,2%)	435	0 (0,0%)	3,03 (0,12; 74,29) p = 0,4962	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4766
Przedawkowanie	430	1 (0,2%)	435	0 (0,0%)	3,03 (0,12; 74,29) p = 0,4962	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4766
Urazowa odma opłucnowa	430	0 (0,0%)	435	1 (0,2%)	0,34 (0,01; 8,25) p = 0,5052	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4791
Pooperacyjna niedrożność jelita	430	1 (0,2%)	435	0 (0,0%)	3,03 (0,12; 74,29) p = 0,4962	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4766
Złamanie kości promieniowej	430	1 (0,2%)	435	0 (0,0%)	3,03 (0,12; 74,29) p = 0,4962	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4766
Złamanie żeber	430	0 (0,0%)	435	1 (0,2%)	0,34 (0,01; 8,25) p = 0,5052	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4791
Krwik podtwardówkowy	430	1 (0,2%)	435	0 (0,0%)	3,03 (0,12; 74,29) p = 0,4962	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4766
Złamanie kości piszczelowej	430	1 (0,2%)	435	0 (0,0%)	3,03 (0,12; 74,29) p = 0,4962	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4766
Złamanie kończyny górnej	430	1 (0,2%)	435	0 (0,0%)	3,03 (0,12; 74,29) p = 0,4962	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4766
Rozejście się brzegów rany	430	1 (0,2%)	435	0 (0,0%)	3,03 (0,12; 74,29) p = 0,4962	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4766
<b>Nowotwory łagodne, złośliwe, nieokreślone (w tym torbiele i polipy)</b>						
Nowotwory ogółem	430	6 (1,4%)	435	0 (0,0%)	13,15 (0,74; 232,72) p = 0,0788	<b>0,01 (0,00; 0,03)</b> <b>p = 0,0220</b>
Mięśniak gładkokomórkowy macicy	430	3 (0,7%)	435	0 (0,0%)	7,08 (0,37; 136,68) p = 0,1950	0,01 (0,00; 0,02) p = 0,1308
Czerniak złośliwy	430	1 (0,2%)	435	0 (0,0%)	3,03 (0,12; 74,29) p = 0,4962	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4766
Rak jajnika	430	1 (0,2%)	435	0 (0,0%)	3,03 (0,12; 74,29) p = 0,4962	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4766
Przerzutowy rak trzustki	430	1 (0,2%)	435	0 (0,0%)	3,03 (0,12; 74,29) p = 0,4962	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4766
<b>Zaburzenia psychiatryczne</b>						
Zaburzenia psychiatryczne ogółem	430	4 (0,9%)	435	1 (0,2%)	4,05 (0,45; 36,06) p = 0,2104	0,01 (0,00; 0,02) p = 0,1753
Samobójstwo	430	0 (0,0%)	435	1 (0,2%)	0,34 (0,01; 8,25) p = 0,5052	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4791
Depresja	430	0 (0,0%)	435	1 (0,2%)	0,34 (0,01; 8,25) p = 0,5052	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4791
Intencjonalne samookaleczenie	430	0 (0,0%)	435	1 (0,2%)	0,34 (0,01; 8,25) p = 0,5052	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4791

SAEs	CLA 3,5 mg		PBO		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)		
Zaburzenie umysłowe	430	1 (0,2%)	435	0 (0,0%)	3,03 (0,12; 74,29) p = 0,4962	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4766
Atak paniki	430	0 (0,0%)	435	1 (0,2%)	0,34 (0,01; 8,25) p = 0,5052	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4791
<b>Zaburzenia serca</b>						
Zaburzenia serca ogółem	430	1 (0,2%)	435	4 (0,9%)	0,25 (0,03; 2,25) p = 0,2180	-0,01 (-0,02; 0,00) p = 0,1807
Ostry zawał mięśnia sercowego	430	0 (0,0%)	435	1 (0,2%)	0,34 (0,01; 8,25) p = 0,5052	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4791
Dusznicza bolesna	430	0 (0,0%)	435	1 (0,2%)	0,34 (0,01; 8,25) p = 0,5052	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4791
Arytmia (niemiarywość)	430	0 (0,0%)	435	1 (0,2%)	0,34 (0,01; 8,25) p = 0,5052	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4791
Blok lewej odnogi pęczka przedsionkowo-komorowego (Hisa)	430	0 (0,0%)	435	1 (0,2%)	0,34 (0,01; 8,25) p = 0,5052	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4791
Przerost mięśnia sercowego	430	0 (0,0%)	435	1 (0,2%)	0,34 (0,01; 8,25) p = 0,5052	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4791
Kardiomiopatia	430	0 (0,0%)	435	1 (0,2%)	0,34 (0,01; 8,25) p = 0,5052	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4791
Zawał mięśnia sercowego	430	1 (0,2%)	435	0 (0,0%)	3,03 (0,12; 74,29) p = 0,4962	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4766
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>						
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania ogółem	430	1 (0,2%)	435	2 (0,5%)	0,51 (0,05; 5,56) p = 0,5773	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,5690
Ból w klatce piersiowej	430	0 (0,0%)	435	1 (0,2%)	0,34 (0,01; 8,25) p = 0,5052	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4791
Gorączka	430	0 (0,0%)	435	1 (0,2%)	0,34 (0,01; 8,25) p = 0,5052	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4791
Astenia	430	1 (0,2%)	435	0 (0,0%)	3,03 (0,12; 74,29) p = 0,4962	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4766
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i związane z tkanką łączną</b>						
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i związane z tkanką łączną ogółem	430	2 (0,5%)	435	1 (0,2%)	2,02 (0,18; 22,23) p = 0,5644	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,5570
Ból w kończynach	430	0 (0,0%)	435	1 (0,2%)	0,34 (0,01; 8,25) p = 0,5052	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4791
Występ krążka międzykręgowego ( <i>intervertebral disc protrusion</i> )	430	1 (0,2%)	435	0 (0,0%)	3,03 (0,12; 74,29) p = 0,4962	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4766
Ból mięśni	430	1 (0,2%)	435	0 (0,0%)	3,03 (0,12; 74,29) p = 0,4962	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4766
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>						

SAEs	CLA 3,5 mg		PBO		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)		
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia ogółem	430	0 (0,0%)	435	3 (0,7%)	0,14 (0,01; 2,79) p = 0,2003	-0,01 (-0,02; 0,00) p = 0,1319
Duszność	430	0 (0,0%)	435	1 (0,2%)	0,34 (0,01; 8,25) p = 0,5052	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4791
Zatorowość płucna	430	0 (0,0%)	435	1 (0,2%)	0,34 (0,01; 8,25) p = 0,5052	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4791
Obrzęk płuc	430	0 (0,0%)	435	1 (0,2%)	0,34 (0,01; 8,25) p = 0,5052	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4791
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>						
Zaburzenia układu nerwowego ogółem	430	2 (0,5%)	435	2 (0,5%)	1,01 (0,14; 7,15) p = 0,9908	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9908
Zmieniony stan świadomości	430	1 (0,2%)	435	0 (0,0%)	3,03 (0,12; 74,29) p = 0,4962	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4766
Konwulsje	430	1 (0,2%)	435	0 (0,0%)	3,03 (0,12; 74,29) p = 0,4962	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4766
Skurcz twarzy	430	0 (0,0%)	435	1 (0,2%)	0,34 (0,01; 8,25) p = 0,5052	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4791
Udar krwotoczny	430	0 (0,0%)	435	1 (0,2%)	0,34 (0,01; 8,25) p = 0,5052	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4791
<b>Ciąża, połóg i okres okołoporodowy</b>						
Ciąża, połóg i AEs zw. z okresem okołoporodowym	430	2 (0,5%)	435	2 (0,5%)	1,01 (0,14; 7,15) p = 0,9908	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9908
Spontaniczna aborcja	430	1 (0,2%)	435	1 (0,2%)	1,01 (0,06; 16,12) p = 0,9935	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9935
Ciąża	430	1 (0,2%)	435	1 (0,2%)	1,01 (0,06; 16,12) p = 0,9935	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9935
Ciąża pozamaciczna	430	1 (0,2%)	435	0 (0,0%)	3,03 (0,12; 74,29) p = 0,4962	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4766
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>						
Zaburzenia krwi i układu chłonnego ogółem	430	3 (0,7%)	435	0 (0,0%)	7,08 (0,37; 136,68) p = 0,1950	0,01 (0,00; 0,02) p = 0,1308
Limfopenia	430	3 (0,7%)	435	0 (0,0%)	7,08 (0,37; 136,68) p = 0,1950	0,01 (0,00; 0,02) p = 0,1308
Neutropenia	430	1 (0,2%)	435	0 (0,0%)	3,03 (0,12; 74,29) p = 0,4962	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4766
Leukopenia	430	1 (0,2%)	435	0 (0,0%)	3,03 (0,12; 74,29) p = 0,4962	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4766
<b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>						
Zaburzenia nerek i dróg moczowych ogółem	430	2 (0,5%)	435	2 (0,5%)	1,01 (0,14; 7,15) p = 0,9908	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9908



SAEs	CLA 3,5 mg		PBO		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)		
Kamień moczowodowy	430	0 (0,0%)	435	1 (0,2%)	0,34 (0,01; 8,25) p = 0,5052	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4791
Kamica nerkowa	430	1 (0,2%)	435	0 (0,0%)	3,03 (0,12; 74,29) p = 0,4962	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4766
Marskość nerki	430	0 (0,0%)	435	1 (0,2%)	0,34 (0,01; 8,25) p = 0,5052	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4791
Kolka nerkowa	430	1 (0,2%)	435	0 (0,0%)	3,03 (0,12; 74,29) p = 0,4962	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4766
Przewlekła niewydolność nerek	430	1 (0,2%)	435	0 (0,0%)	3,03 (0,12; 74,29) p = 0,4962	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4766
<b>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</b>						
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi ogółem	430	1 (0,2%)	435	1 (0,2%)	1,01 (0,06; 16,12) p = 0,9935	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9935
Dysplazja piersi	430	0 (0,0%)	435	1 (0,2%)	0,34 (0,01; 8,25) p = 0,5052	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4791
Krwotok maciczny	430	1 (0,2%)	435	0 (0,0%)	3,03 (0,12; 74,29) p = 0,4962	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4766
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>						
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej ogółem	430	1 (0,2%)	435	0 (0,0%)	3,03 (0,12; 74,29) p = 0,4962	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4766
Liszaj twardzinowy	430	1 (0,2%)	435	0 (0,0%)	3,03 (0,12; 74,29) p = 0,4962	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4766
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>						
Zaburzenia naczyniowe ogółem	430	0 (0,0%)	435	1 (0,2%)	0,34 (0,01; 8,25) p = 0,5052	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4791
Zaburzenia tętnicze	430	0 (0,0%)	435	1 (0,2%)	0,34 (0,01; 8,25) p = 0,5052	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4791
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>						
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania ogółem	430	0 (0,0%)	435	1 (0,2%)	0,34 (0,01; 8,25) p = 0,5052	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4791
Hiperglikemia	430	0 (0,0%)	435	1 (0,2%)	0,34 (0,01; 8,25) p = 0,5052	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4791
<b>Zaburzenia oka</b>						
Zaburzenia oka ogółem	430	0 (0,0%)	435	1 (0,2%)	0,34 (0,01; 8,25) p = 0,5052	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4791
Opadanie powieki	430	0 (0,0%)	435	1 (0,2%)	0,34 (0,01; 8,25) p = 0,5052	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4791

\* obliczono na podstawie własnych danych;

najczęściej występujące poszczególne SAEs (raportowane u > 1 % pacjentów w dowolnej grupie, stanowiące dwukrotność częstości w grupie przeciwnej); CLA 3,5 mg/kg vs PBO, liczba zdarzeń (%): nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone: 6 (0,2%) vs 0 (0,0%), zaburzenia żołądkowo-jelitowe: 5 (0,2%) vs 4 (0,2%), urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach: 17 (0,7%) vs 3 (0,2%);

najczęściej występujące poszczególne SAEs (raportowane u > 0,5% pacjentów w dowolnej grupie, stanowiące dwukrotność częstości w grupie przeciwnej); CLA 3,5 mg/kg vs PBO, liczba zdarzeń (%): mięśniak gładkokomórkowy macicy: 3 (0,1%) vs 0 (0,0), limfopenia: 3 (0,1%) vs 0 (0,0%).

Ciężkie zdarzenia niepożądane odnotowano u 36 (8,4%) pacjentów leczonych CLA 3,5 mg/kg oraz 28 (6,4%) z grupy PBO, odpowiednio 61 i 44 zdarzeń. Zakażenia i zarażenia pasożytnicze raportowano jako SAEs u 2,3% i 1,6% chorych w grupach CLA 3,5 mg/kg i PBO. U jednego z leczonych kładrybiną w rozpatrywanej w niniejszym raporcie dawce, rozwinął się półpasiec do postaci ciężkiej. Nowotwory (łagodne, złośliwe i niesprecyzowane) rozpatrywane jako ciężkie zdarzenia niepożądane raportowano u 6 (1,4%) pacjentów z grupy CLA, w tym: u 3 (0,7%) był to mięśniak gładkokomórkowy macicy, natomiast w pojedynczych przypadkach stwierdzono czerniaka złośliwego (1 [0,2%] pacjent), rak jajnika (1 [0,2%] pacjent) oraz przerzutowego raka trzustki (1 [0,2%] pacjent). W badaniu ogółem nie odnotowano przypadków nowotworów o podłożu hematologicznym, nie odnotowano również żadnego przypadku ciężkich nowotworów w grupie PBO. Szczegółowe informacje odnośnie ryzyka wystąpienia nowotworów podczas terapii kładrybiną w tabletkach zebrano w następnym rozdziale.

Poszczególne SAEs występowały rzadko, u pojedynczych pacjentów (< 1%). Dla żadnego SAE nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między grupami.

### 5.6.5 Nowotwory i standaryzowany współczynnik zachorowalności (SIR)

Autorzy badania *CLARITY* przedstawili dane na temat odnotowanych nowotworów (łagodnych, złośliwych i nieokreślonych). Dodatkowo w analizie post-hoc (publikacja *Cook 2011*) obliczono standaryzowany współczynnik zachorowalności, SIR (z ang. *Standardized Incidence Ratio*), w celu porównania zaobserwowanej liczby zachorowań na raka w badaniu *CLARITY* do spodziewanej częstości ich występowania w referencyjnej populacji znormalizowanej według kraju, płci i wieku. SIR uzyskano dzieląc liczbę zaobserwowanych przypadków zachorowania przez oczekiwaną liczbę zachorowań. Współczynniki zachorowalności na raka (z ang. *Cancer Incidence Rates*) pochodzą z *Cancer Incidence in FIVE Continents Vol. IX* (1998-2002). Dla pięciu krajów, dla których dane były niedostępne, zastosowano współczynniki zachorowalności krajów podobnych pod względem geograficznym i kulturowym.

Dane dotyczące występowania złośliwych nowotworów oraz standaryzowanego współczynnika zachorowalności (SIR) na nowotwory złośliwe przedstawia poniższa tabela.

Tabela 72. Nowotwory łagodne i złośliwe; CLA 3,5 mg/kg vs PBO; badanie CLARITY (Cook 2011).

Nowotwór złośliwy	CLA 3,5 mg/kg mc.		PBO		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)		
<b>Nowotwory łagodne</b>						
Mięśniak gładkokomórkowy macicy, łagodny	430	5 (1,2%)	435	1 (0,2%)	5,06 (0,59; 43,12) p = 0,1382	0,01 (0,00; 0,02) p = 0,0991
<b>Nowotwory złośliwe, SIR = 0,99 (95% CI: 0,25; 2,70)</b>						
Czerniak, złośliwy	430	1 (0,2%)	435	0 (0,0%)	3,03 (0,12; 74,29) p = 0,4962	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4766
Rak trzustki, złośliwy	430	1 (0,2%)	435	0 (0,0%)	3,03 (0,12; 74,29) p = 0,4962	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4766
Rak jajnika, złośliwy	430	1 (0,2%)	435	0 (0,0%)	3,03 (0,12; 74,29) p = 0,4962	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4766

Wystąpienie łagodnej postaci mięśniaka gładkokomórkowego macicy raportowano u 3 (0,7%) chorych z grupy 3,5 mg/kg (zdarzenia te sklasyfikowano jako SAEs) i 1 (0,2%) chorego z grupy PBO.

W grupie pacjentów leczonych kładrybiną w tabletkach w dawce skumulowanej 3,5 mg/kg wystąpiły 3 nowotwory złośliwe: czerniak, rak trzustki i rak jajnika, zdiagnozowano je po upływie, odpowiednio, 14, 17 i 12 miesięcy od rozpoczęcia pierwszego cyklu leczenia. Złośliwy rak trzustki wystąpił u niepijącej i niepalącej 61-letniej kobiety, z obecnymi w wywiadzie: przewlekłym zapaleniem żołądka i dwunastnicy, uchyłkiem żołądka, wrzodem żołądka, kamicą żółciową i wykonanym zabiegiem cholecystektomii, nadciśnieniem tętniczym, niewydolnością serca, hiperlipoproteinemią i astmą (przewlekłe leczone sterydami). Rak ten dał przerzuty do wątroby. Pacjentka uczestniczyła we wszystkich 6 cyklach (4 cykle CLA i 2 cykle placebo), tzn. przyjęła łącznie dawkę skumulowaną kładrybiny w tabletkach: 3,5 mg/kg mc. Złośliwy czerniak, stadium IIA, T3a, N0 M0 wystąpił u 48-letniej kobiety z nadciśnieniem w wywiadzie, która również przyjęła łącznie 3,5mg/kg mc. kładrybiny w tabletkach. Złośliwy, niepotwierdzony rak jajnika wystąpił u 46-letniej kobiety, która przyjęła łącznie 1,75 mg/kg mc. . Nie dysponowano historią choroby tej pacjentki.

Przeprowadzona analiza ryzyka względnego występowania poszczególnych nowotworów w grupie 3,5 mg/kg i PBO nie wykazała znamiennej statystycznie różnicy.

SIR dla nowotworów złośliwych (3 przypadki w grupie CLA 3,5 mg) w porównaniu do współczynnika w populacji dopasowanej do badanej populacji pod względem kraju, płci i wieku wyniósł 0,99 (95% CI: 0,25; 2,70), a więc wykazano, że częstość obserwowano w badaniach nie różniła się istotnie od tej w

populacji ogólnej. Do obliczeń SIR nie uwzględniano zdarzeń następujących po upływie 96 tygodnia badania.

### 5.6.6 Ocena kardiologiczna (tętno, przewodzenie przedsionkowo-komorowe i repolaryzacja serca)

W publikacji *Hermann 2019* przedstawiono wyniki oceny kardiologicznej podgrupy 143 (48 otrzymujących kładrybinę 5,25 mg/kg, 49 otrzymujących 3,5 mg/kg oraz 46 otrzymujących placebo) pacjentów z badania *CLARITY*, populacji wybranej celem oceny potencjalnego ostrego i/lub skumulowanego wpływu kładrybiny w tabletkach na odstępy w EKG (RR, PR, QRS, QT, QTcB i QTcF) i morfologię załamka T, a także odstępu QT skorygowanego o częstość akcji serca (QTcF, QTcB), jako powszechnie przyjętego surogatu oznaczającego opóźnienie lub niejednorodność repolaryzacji komór serca, która może być związana z proarytmicznymi cechami leku. Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 73. Ocena kardiologiczna; CLA 3,5 mg/kg vs PBO; badanie *CLARITY* (publikacja *Hermann 2019*).

Oceniany parametr	CLA 3,5 mg/kg vs PBO, N = 49 vs N = 46 różnica vs placebo
Średnia zmiana tętna w stos. do wartości początkowej [uderzeń/min.]	MD = -1,6
Średnia zmiana czasu trwania odstępu PR w stos. do wartości początkowej [ms]	MD = 3
Średnia zmiana czasu trwania odstępu QRS w stos. do wartości początkowej [ms]	MD = 0

Średnia zmiana tętna w stosunku do wartości początkowej u chorych otrzymujących kładrybinę w tabletkach vs placebo wyniosła -1,6 uderzeń/minutę. Nie stwierdzono znaczących odchyłeń wobec placebo w zakresie wartości bradykardii i tachykardii.

Średnia zmiana czasu trwania odstępu PR w stosunku do wartości początkowej u chorych otrzymujących kładrybinę w tabletkach vs placebo wyniosła 3 ms. Nie odnotowano odchyłeń w zakresie czasu odstępu PR > 200 ms w grupie placebo, a w grupie kładrybiny taką wartość odnotowano u jednego pacjenta.

Średnia zmiana czasu trwania odstępu QRS w stosunku do wartości początkowej u chorych otrzymujących kładrybinę w tabletkach vs placebo wyniosła 0 ms. Nie odnotowano odchyłeń w zakresie czasu odstępu QRS > 120 ms w grupie kładrybiny w tabletkach i grupie placebo.

Porównanie średniej wartości QTcF dla początkowej wizyty z wartością po podaniu dawki nie wykazało istotnych różnic pomiędzy kładrybiną w tabletkach a placebo – wyniki zamieszczono w poniższej tabeli. Wyniki porównania pomiędzy grupami w kolejnych tygodniach badania (vs wyników z początkowej

wizyty oraz vs wyniki na początku badania) nie wskazywał na istotne różnice między. Uzyskane dane wskazywały na brak klinicznie istotnego ostrego wydłużenia odstępu QTcF w grupie kładrybiny w tabletkach (wyniki zgodne we wszystkich punktach pomiaru).

Tabela 74. Wyniki oceny średniej zmiany odstępu QTcF w stosunku do wartości początkowej; CLA 3,5 mg/kg vs PBO; badanie CLARITY (publikacja Hermann 2019).

Tydzień	CLA 3,5 mg/kg vs PBO, N = 49 vs N = 46			
	różnica vs placebo (SE)	90% CI	różnica vs placebo (SE)	90% CI
	Zmiana w stos. do początkowej wizyty [ms]		Zmiana w stos. do początku badania	
1	0,42 (2,43)	-3,61; 4,44	0,42 (2,43)	-3,61; 4,44
5	-2,01 (1,98)	-5,28; 1,26	2,24 (2,87)	-2,51; 6,99
9	-0,27 (1,88)	-3,38; 2,84	3,16 (3,02)	-1,85; 8,17
13	0,13 (1,75)	-2,77; 3,02	1,47 (2,84)	-3,24; 6,17
48	-1,23 (1,99)	-4,53; 2,06	5,99 (3,29)	0,53; 11,44
52	-1,77 (2,07)	-5,20; 1,66	-0,79 (3,88)	-7,23; 5,65

### 5.6.7 Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia

Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia w badaniu CLARITY podsumowano w poniższej tabeli.

Tabela 75. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia; CLA 3,5 mg/kg vs PBO; badanie CLARITY (publikacja Cook 2011).

AEs prowadzące do przerwania leczenia	CLA 3,5 mg/kg		PBO		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)		
AEs prowadzące do zakończenia leczenia ( <i>treatment discontinuation</i> ):	430	15 (3,5%)	435	9 (2,1%)	1,69 (0,75; 3,81) p = 0,2093	0,01 (-0,01; 0,04) p = 0,2040
Limfopenia	430	2 (0,5%)	435	0 (0,0%)	5,06 (0,24; 105,05) p = 0,2949	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,2450
Leukopenia	430	0 (0,0%)	435	0 (0,0%)	NS	NS
Zmniejszenie liczby limfocytów†	430	1 (0,2%)	435	0 (0,0%)	3,03 (0,12; 74,29) p = 0,4962	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4766
Nieprawidłowa liczba limfocytów†	430	1 (0,2%)	435	0 (0,0%)	3,03 (0,12; 74,29) p = 0,4962	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4766
Ciąża	430	0 (0,0%)	435	3 (0,7%)	0,14 (0,01; 2,79) p = 0,2003	-0,01 (-0,02; 0,00) p = 0,1319

AEs prowadzące do przerwania leczenia	CLA 3,5 mg/kg		PBO		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)		
Pozostałe AEs <sup>^</sup>	430	11 (2,6%)	435	6 (1,4%)	1,85 (0,69; 4,97) p = 0,2194	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,2121
AEs prowadzące do zakończenia badania ( <i>study withdrawal</i> )	430	5 (1,2%)	435	5 (1,1%)	1,01 (0,29; 3,47) p = 0,9853	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9853

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

<sup>^</sup> pozostałe AEs prowadzące do przerwania leczenia (wyniki podane dla połączonych grup CLA 3,5 mg/kg i CLA 5,25 mg vs PBO): zakażenia i zarażenia: 5 (0,6%) vs 2 (0,5%); zaburzenia wątroby i dróg żółciowych: 3 (0,3%) vs 1 (0,2%); nowotwory (łagodne, złośliwe i nieprecyzowane): 4 (0,5%) vs 0 (0,0%); zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: 4 (0,5%) vs 0 (0,0%);

<sup>†</sup> nie zdefiniowano różnicy pomiędzy zmniejszeniem liczby limfocytów a nieprawidłową liczbą limfocytów.

W grupie leczonej kładrybiną w dawce 3,5 mg/kg masy ciała, 3,5% chorych przerwało leczenie z powodu AEs, natomiast w grupie PBO odsetek ten wynosił 2,1%. Limfopenia była przyczyną przedwczesnego zakończenia terapii u 2 pacjentów w grupie CLA 3,5 mg/kg vs 0 w grupie PBO. W obu grupach pozostałe AEs prowadzące do zakończenia leczenia występowały z podobną częstością. U trzech pacjentek w grupie kontrolnej przerwano leczenie z powodu ciąży, a u żadnej w grupie interwencji. Analiza względnego ryzyka przerwania leczenia z powodu AEs ogółem nie uzyskała istotności statystycznej. Ryzyko względne zakończenia leczenia z powodu AEs (ogółem i dla każdego pojedynczego AE) nie różniło się znamienne statystycznie pomiędzy grupami CLA 3,5 mg/kg vs PBO.

Po pięciu chorych w grupie CLA 3,5 mg/kg i placebo (odpowiednio 1,2% vs 1,1%) wycofano z badania z powodu AEs. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie.

### 5.6.8 Zgony

W tabeli poniżej przedstawiono dane dotyczące zgonów odnotowanych w badaniu *CLARITY*.

Tabela 76. Liczba i odsetek zgonów; CLA 3,5 mg/kg vs PBO; badanie *CLARITY*.

Zgony	CLA 3,5 mg/kg		PBO		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)		
Zgony ogółem	430	2 (0,5%)	435	2 (0,5%)	1,01 (0,14; 7,15) p = 0,9908	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9908

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W badaniu *CLARITY* wystąpiły łącznie 4 zgony, po 2 w obu grupach, oszacowane pomiędzy grupami względne ryzyko wystąpienia zgonu było nieistotne statystycznie.

W grupie CLA 3,5 mg/kg wystąpiły 2 zgony, jeden w czasie trwania badania, drugi po jego zakończeniu. Przyczynami tych zgonów były odpowiednio: ostry zawał serca u pacjenta z cukrzycą typu II oraz rak trzustki naciekający do wątroby. Zgony w grupie PBO, wystąpiły w czasie trwania badania, były

spowodowane: samobójstwem (kobieta z rozpoznaną depresją) oraz udarem krwotocznym (chora z rozpoznany samoistnym nadciśnieniem tętniczym).

### 5.6.9 Wyniki analizy bezpieczeństwa w populacji HDA na podstawie publikacji *Giovannoni 2019*

W publikacji *Giovannoni 2019* przedstawiono wyniki oceny bezpieczeństwa dla wybranych punktów końcowych: zdarzeń niepożądanych ogółem (AEs), zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (TRAEs), zdarzeń o poważnym stopniu nasilenia (ang. *severe*) oraz ciężkich (ang. *serious*) zdarzeń niepożądanych (SAEs). Wyniki przedstawiono dla chorych z dużą aktywnością choroby – HDA, oraz podgrupy oznaczanej jako HRA (szczegółowe definicje tych podgrup przedstawiono przy okazji opisu populacji badania *CLARITY*). Uzyskane wyniki zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 77. Wyniki oceny bezpieczeństwa w podgrupach HDA; CLA 3,5 mg/kg vs PBO; badanie *CLARITY*, publikacja *Giovannoni 2019*.

Badanie	CLA 3,5 mg/kg		PBO		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)		
<b>HDA (<i>Giovannoni 2019</i>)</b>						
AEs	131	99 (75,6%)	131	100 (76,3%)	0,99 (0,86; 1,13) p = 0,8851	-0,01 (-0,11; 0,10) p = 0,8851
TRAEs	131	68 (51,9%)	131	53 (40,5%)	1,28 (0,98; 1,67) p = 0,0655	0,11 (-0,01; 0,23) p = 0,0613
Zdarzenia o poważnym stopniu nasilenia (ang. <i>severe</i> )	131	10 (7,6%)	131	12 (9,2%)	0,83 (0,37; 1,86) p = 0,6565	-0,02 (-0,08; 0,05) p = 0,6558
SAEs	131	17 (13,0%)	131	10 (7,6%)	1,70 (0,81; 3,57) p = 0,1614	0,05 (-0,02; 0,13) p = 0,1533
<b>HRA (<i>Giovannoni 2019</i>)</b>						
AEs	142	109 (76,8%)	148	112 (75,7%)	1,01 (0,89; 1,15) p = 0,8282	0,01 (-0,09; 0,11) p = 0,8282
TRAEs	142	74 (52,1%)	148	61 (41,2%)	1,26 (0,99; 1,62) p = 0,0646	0,11 (-0,01; 0,22) p = 0,0614
Zdarzenia o poważnym stopniu nasilenia (ang. <i>severe</i> )	142	10 (7,0%)	148	17 (11,5%)	0,61 (0,29; 1,29) p = 0,1989	-0,04 (-0,11; 0,02) p = 0,1896
SAEs	142	17 (12,0%)	148	11 (7,4%)	1,61 (0,78; 3,32) p = 0,1960	0,05 (-0,02; 0,11) p = 0,1914

W obu podgrupach stwierdzono podobną częstość występowania rozpatrywanych kategorii zdarzeń niepożądanych wśród chorych otrzymujących placebo oraz chorych leczonych kładrybiną, co wskazuje na korzystny profil bezpieczeństwa kładrybiny w tabletkach wśród chorych z dużą aktywnością choroby.

W doniesieniach konferencyjnych *Cook 2018* i *Cook 2019b* przedstawiono wyniki analizy dotyczącej limfopenii w trakcie *CLARITY EXTENSION* w podziale na podgrupy HDA (HRA+DAT):

- z dużą częstością rzutów, HRA:  $\geq 2$  rzuty choroby w poprzednim roku, niezależnie od leczenia,
- z aktywnością choroby mimo leczenia DAT, zdefiniowana jako  $\geq 1$  rzut w poprzednim roku podczas leczenia oraz  $\geq 1$  zmiana T1 Gd+ lub  $\geq 9$  zmian w sekwencji T2.

Wyniki dotyczące częstości zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania (AESIs) w przeliczeniu na 100 pacjento-lat i całkowitej liczby limfocytów (ALC) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 78. Wyniki analizy AESIs w podgrupach HDA; CLA 3,5 mg/kg; badanie *CLARITY EXTENSION*, doniesienie konferencyjne *Cook 2019b*.

Badanie	HRA N = 196	HRA+DAT N = 219	nie-HRA N = 489	nie-HRA+DAT N = 466
AESIs Limfopenia; n chorych i ^AESI/100 pacjento-lat w 2 roku	n = 47 11,50^	n = 58 13,09^	n = 144 14,08^	n = 133 13,46^
Ciężka ( <i>serious</i> ) AESIs Limfopenia; n chorych i ^AESI/100 pacjento-lat w 2 roku	n = 2 0,39^	n = 2 0,35^	n = 2 0,15^	n = 2 0,16^
Średnia (SD) najniższej wartości (nadir) ALC $\times 10^9/l$ w 1 roku	0,88 (0,34) n = 194	0,87 (0,33) n = 217	0,87 (0,32) n = 489	0,87 (0,32) n = 466
Średnia (SD) najniższej wartości (nadir) ALC $\times 10^9/l$ w 2 roku	0,73 (0,27) n = 175	0,72 (0,27) n = 197	0,69 (0,27) n = 443	0,69 (0,28) n = 421
Mediana (zakres) czasu do najniższej wartości (nadir) ALC $\times 10^9/l$ w 1 roku	105,0 (7-345) n = 190	104,0 (7-345) n = 213	86,0 (6-381) n = 484	86,0 (6-381) n = 461
Mediana (zakres) czasu do najniższej wartości (nadir) ALC $\times 10^9/l$ w 2 roku	85,0 (23-608) n = 166	85,0 (23-608) n = 188	84,0 (8-884) n = 437	84,0 (8-884) n = 415
Mediana najniższej wartości (nadir) ALC $\times 10^9/l$ w 2 roku (dane z <i>Cook 2019b</i> )	0,71	0,70	0,65	0,65
Limfocytopenia 3 stopnia w 1 roku	10,2%	10,0%	10,4%	19,2%
Limfocytopenia 3 stopnia w 2 roku	18,9%	19,2%	21,3%	21,2%
Limfocytopenia 4 stopnia w 1 roku	0%	0%	0%	0%
Limfocytopenia 4 stopnia w 2 roku	0,5%	0,5%	0,6%	0,6%

Nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy pacjentami HDA (HRA i HRA+DAT) i odpowiadającymi im podgrupami nie-HDA w częstości AESI związanych z limfopenią, wartości nadiru ALC i czasu do jego



wystąpienia. Częstość ciężkich (*serious*) AESIs limfopenii była niska w opisywanych podgrupach, poniżej 0,4/100 pacjento-lat. Aktywność choroby w momencie rozpoczęcia badania nie wykazywała związku ze zdarzeniami limfopenii w trakcie *CLARITY EXTENSION*.

### 5.6.10 Wyniki analizy bezpieczeństwa w fazie wydłużonej *CLARITY EXTENSION*

W fazie wydłużonej – *CLARITY EXTENSION* wyróżniono 5 grup leczenia:

- **CP 3,5 mg/kg:** kładrybina w dawce 3,5 mg/kg w *CLARITY* → placebo w *CLARITY EXTENSION*;
- **CP 5,25 mg/kg:** kładrybina w dawce 5,25 mg/kg w *CLARITY* → placebo w *CLARITY EXTENSION*;
- **CC 7 mg/kg:** kładrybina w dawce 3,5 mg/kg w *CLARITY* → kładrybina w dawce 3,5 mg/kg w *CLARITY EXTENSION*;
- **CC 8,75 mg/kg:** kładrybina w dawce 5,25 mg/kg w *CLARITY* → kładrybina w dawce 3,5 mg/kg w *CLARITY EXTENSION*;
- **PC 3,5 mg/kg:** placebo w *CLARITY* → kładrybina w dawce 3,5 mg/kg w *CLARITY EXTENSION*.

W analizach w niniejszym raporcie uwzględniono tylko grupy z prawidłowym dawkowaniem kładrybiny w tabletkach (zalecanym w *ChPL MAVENCLAD® 2021*) – grupę CLA 3,5 mg/kg mc., która w fazie wydłużonej otrzymywała placebo (CP 3,5 mg/kg mc.) oraz grupę placebo, która w fazie wydłużonej otrzymywała CLA 3,5 mg/kg mc. (PC 3,5 mg/kg mc.).

Wyniki analizy bezpieczeństwa *CLARITY EXTENSION* zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 79. Wyniki analizy bezpieczeństwa w badaniu *CLARITY EXTENSION* (*Giovannoni 2018*).

AEs	PC 3,5 mg/kg mc. N = 244	CP 3,5 mg/kg mc. N = 98	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
AEs ogółem	194 (79,5%)	74 (75,5%)	1,05 (0,93; 1,20) p = 0,4349	0,04 (-0,06; 0,14) p = 0,4289
SAEs	22 (9,0%)	16 (16,3%)	0,55 (0,30; 1,01) p = 0,0524	-0,07 (-0,15; 0,01) p = 0,0788
Zgony	0 (0,0%)	2 (2,0%) <sup>a</sup>	0,08 (0,00; 1,67) p = 0,1034	-0,02 (-0,05; 0,01) p = 0,2030
AEs prowadzące do przerwania leczenia	26 (10,7%)	3 (3,1%)	<b>3,48 (1,08; 11,24)</b> p = 0,0370	<b>0,08 (0,02; 0,13)</b> NNH = 14 (8; 42) p = 0,0039
Limfopenia prowadząca do przerwania leczenia	15 (6,1%)	0 (0,0%)	12,53 (0,76; 207,33) p = 0,0775	<b>0,06 (0,03; 0,10)</b> p = 0,0003
Zmniejszenie liczby limfocytów	2 (0,8%)	0 (0,0%)	2,02 (0,10; 41,71) p = 0,6489	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,3927

AEs	PC 3,5 mg/kg mc. N = 244	CP 3,5 mg/kg mc. N = 98	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Zakażenia i zarażenia	1 (0,4%)	0 (0,0%)	1,21 (0,05; 29,50) p = 0,9059	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,6374
Ciąża	2 (0,8%)	0 (0,0%)	2,02 (0,10; 41,71) p = 0,6489	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,3927
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	1 (0,4%)	0 (0,0%)	1,21 (0,05; 29,50) p = 0,9059	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,6374
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	2 (0,8%)	0 (0,0%)	2,02 (0,10; 41,71) p = 0,6489	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,3927
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	2 (0,8%)	0 (0,0%)	2,02 (0,10; 41,71) p = 0,6489	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,3927
<b>AEs odnotowane u ≥ 5% pacjentów</b>				
Limfopenia	69 (28,3%)	9 (9,2%)	<b>3,08 (1,60; 5,92)</b> p = 0,0007	<b>0,19 (0,11; 0,27)</b> NNH = 6 (4; 10) p < 0,0001
Zapalenie błony śluzowej nosa i gardła	45 (18,4%)	19 (19,4%)	0,95 (0,59; 1,54) p = 0,8391	-0,01 (-0,10; 0,08) p = 0,8407
Ból głowy	38 (15,6%)	20 (20,4%)	0,76 (0,47; 1,24) p = 0,2776	-0,05 (-0,14; 0,04) p = 0,3023
Ból pleców	28 (11,5%)	9 (9,2%)	1,25 (0,61; 2,55) p = 0,5406	0,02 (-0,05; 0,09) p = 0,5197
Grypa	17 (7,0%)	11 (11,2%)	0,62 (0,30; 1,28) p = 0,1950	-0,04 (-0,11; 0,03) p = 0,2345
Zakażenie górnych dróg oddechowych	19 (7,8%)	8 (8,2%)	0,95 (0,43; 2,11) p = 0,9070	0,00 (-0,07; 0,06) p = 0,9079
Zakażenie dróg moczowych	17 (7,0%)	6 (6,1%)	1,14 (0,46; 2,80) p = 0,7785	0,01 (-0,05; 0,07) p = 0,7723
Leukopenia	12 (4,9%)	1 (1,0%)	4,82 (0,64; 36,57) p = 0,1282	<b>0,04 (0,01; 0,07)</b> p = 0,0232
Ból kończyn	11 (4,5%)	8 (8,2%)	0,55 (0,23; 1,33) p = 0,1860	-0,04 (-0,10; 0,02) p = 0,2336
Zapalenie oskrzeli	17 (7,0%)	6 (6,1%)	1,14 (0,46; 2,80) p = 0,7785	0,01 (-0,05; 0,07) p = 0,7723
<b>AEs o szczególnym znaczeniu</b>				
Limfopenia 3 lub 4 st.	61 (25,0%)	5 (5,1%)	<b>4,90 (2,03; 11,83)</b> p = 0,0004	<b>0,20 (0,13; 0,27)</b> NNH = 6 (4; 8) p < 0,0001
Limfopenia 4 st.	1 (0,4%)	0 (0,0%)	1,21 (0,05; 29,50) p = 0,9059	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,6374
Ustąpienie limfopenii 3-4 st. ( <i>recovery</i> )	50 (82,0%)	5 (100,0%)	<b>4,02 (1,65; 9,77)</b> p = 0,0022	<b>0,15 (0,09; 0,22)</b> NNH = 7 (5; 12) p < 0,0001
Średnia (SD), mediana (zakres) czasu do ustąpienia limfopenii 3-4 st. [dni]	160,2 (160,4) 111,3 (5-701)	41,0 (33,5) 22,00 (14-85)	-	-

AEs	PC 3,5 mg/kg mc. N = 244	CP 3,5 mg/kg mc. N = 98	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
<b>Zakażenia i zarażenia</b>				
Zakażenia i zarażenia ogółem	110 (45,1%)	48 (49,0%)	0,92 (0,72; 1,18) p = 0,5070	-0,04 (-0,16; 0,08) p = 0,5139
SAEs ogółem	7 (2,9%)	2 (2,0%)	1,41 (0,30; 6,65) p = 0,6675	0,01 (-0,03; 0,04) p = 0,6425
Półpasiec	5 (2,0%)	2 (2,0%)	0,20 (0,02; 2,19) p = 0,1878	-0,02 (-0,05; 0,01) p = 0,2723
Opryszczka ust	1 (0,4%)	2 (2,0%)	0,80 (0,07; 8,76) p = 0,8574	0,00 (-0,02; 0,02) p = 0,8635
Opryszczka pospolita	2 (0,8%)	1 (1,0%)	0,80 (0,07; 8,76) p = 0,8574	0,00 (-0,02; 0,02) p = 0,8635
Zakażenie wirusem opryszczki	2 (0,8%)	1 (1,0%)	1,21 (0,05; 29,50) p = 0,9059	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,6374
Ospa wietrzna	1 (0,4%)	0 (0,0%)	0,13 (0,01; 3,28) p = 0,2183	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,4184
WZW typu B	0 (0,0%)	1 (1,0%)	0,92 (0,72; 1,18) p = 0,5070	-0,04 (-0,16; 0,08) p = 0,5139
Nowotwory złośliwe oraz niesprecyzowane	1 (0,4%)	2 (2,0%)	0,20 (0,02; 2,19) p = 0,1878	-0,02 (-0,05; 0,01) p = 0,2723
Czerniak złośliwy	0 (0,0%)	1 (1,0%)	0,13 (0,01; 3,28) p = 0,2183	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,4184
Rak podstawnomórkowy	0 (0,0%)	1 (1,0%)	0,13 (0,01; 3,28) p = 0,2183	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,4184
Rak przewodu żółciowego z przerzutami do węzłów chłonnych	1 (0,4%)	0 (0,0%)	1,21 (0,05; 29,50) p = 0,9059	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,6374

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

<sup>a</sup> utonięcie oraz nieznaną powód zgonu.

W fazie *CLARITY EXTENSION* zdarzenia niepożądane wystąpiły u prawie 80% pacjentów w obu grupach. Ciężkie AEs odnotowano u 9,0% chorych w grupie otrzymującej CLA 3,5 mg/kg w fazie wydłużonej i u 16,3% otrzymującej placebo. Różnica nie była istotna statystycznie. Odnotowano 2 **zgon**y, obydwa wystąpiły w grupie CP 3,5 mg/kg mc. i nie zostały uznane za związane z kładrybiną – jeden w wyniku utonięcia. Brak istotnych różnic wobec grupy PC 3,5 mg/kg mc.

Z powodu AEs leczenie przerwało 10,7% i 3,1% chorych odpowiednio z grup PC 3,5 mg/kg mc. i CP 3,5 mg/kg mc. Oszacowane ryzyko przerwania leczenia z powodu AEs było istotnie statystycznie większe u chorych otrzymujących w fazie wydłużonej kładrybinę w porównaniu do placebo, RR = 3,48 (95% CI: 1,08; 11,24), NNH = 14 (95% CI: 8; 42), p = 0,0370. Najczęstszym AEs prowadzącym do przerwania leczenia była limfopenia (6,1% vs 0,0% odpowiednio w grupach PC 3,5 mg/kg mc. i CP 3,5 mg/kg mc.). Pozostałe AEs prowadzące do przerwania leczenia wystąpiły u pojedynczych pacjentów.

Spośród **AEs raportowanych u  $\geq$  5% pacjentów** w grupie PC 3,5 mg/kg mc. najczęstsza była limfopenia, odnotowana u 28,3% chorych w porównaniu do 92% w grupie CP 3,5 mg/kg mc. Oszacowane ryzyko było istotnie statystycznie większe w grupie otrzymującej kładrybinę w fazie wydłużonej, RR = 3,08 (95% CI: 1,60; 5,92), NNH = 6 (95% CI: 4; 10), p = 0,0007. Zapalenie błony śluzowej nosa i gardła oraz ból głowy występowały u około 20% chorych w obu grupach, 18,4% vs 19,4% i 15,6% vs 20,4% odpowiednio w grupach PC 3,5 mg/kg mc. i CP 3,5 mg/kg mc. Dla pozostałych AEs odnotowanych u  $\geq$  5% pacjentów również nie wykazano istotnych różnic między grupami, były to: ból pleców, grypa, zakażenie górnych dróg oddechowych, zakażenie dróg moczowych, leukopenia, ból kończyn i zapalenie oskrzeli.

**Limfopenia o nasileniu stopnia 3 lub 4** wystąpiła u 25,0% chorych w grupie PC 3,5 mg/kg mc. i 5,1% w grupie CP 3,5 mg/kg mc. Ryzyko wystąpienia limfopenii stopnia 3 lub 4 było istotnie statystycznie większe w grupie PC 3,5 mg/kg mc., RR = 4,90 (95% CI: 2,03; 11,83), NNH = 6 (95% CI: 4; 8), p = 0,0004. Limfopenię o nasileniu stopnia 4 odnotowano tylko u jednego pacjenta w grupie PC 3,5 mg/kg mc.

**Zakażenia i zarażenia** raportowano u prawie połowy chorych w obu grupach – 45,1% vs 49,0% odpowiednio w grupach PC 3,5 mg/kg mc. i CP 3,5 mg/kg mc. Nie stwierdzono istotnych różnic między grupami. Jako zdarzenia ciężkie uznano odpowiednio 2,9% i 2,0%. Najczęstszym był półpasiec, odnotowany u 2% chorych w obu grupach.

W grupie PC 3,5 mg/kg mc. wystąpił jeden **nowotwór** – czerniak złośliwy, a w grupie CP 3,5 mg/kg mc. – dwa, rak podstawnokomórkowy i rak przewodu żółciowego z przerzutami do węzłów chłonnych. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic między grupami w ryzyku wystąpienia nowotworów.

Ogółem ocena bezpieczeństwa i tolerancji w fazie *CLARITY EXTENSION* była porównywalna do uzyskanej w *CLARITY*. Najczęstszym AE była limfopenia, również najczęściej spośród wszystkich AEs prowadziła do przerwania leczenia.

## 6 Poszerzona ocena skuteczności i bezpieczeństwa kladrybiny w tabletkach na podstawie badań bez randomizacji

### 6.1 Skuteczność kladrybiny – badanie rejestrowe Lizak 2021

#### 6.1.1 Opis metodyki włączonych badań

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 1 badanie, w którym przedstawiono informacje na temat 90 chorych na rzutową postać stwardnienia rozsianego (RMS, z ang. *Relapsing Multiple Sclerosis*), leczonych doustnie kladrybiną w Australii w ramach programu *Patient Familiarisation Program* (PFP), których dane były zbierane w rejestrze Australian MS, stanowiącym część międzynarodowego obserwacyjnego rejestru MSBase: *Lizak 2021*.

W badaniu gromadzono dane kliniczne obejmujące ocenę EDSS, rzutów oraz użycia innych DMDs stosowanych przed i po wprowadzeniu kladrybiny. Aby chorzy mogli zostać uwzględnieni w analizie, wymagane były co najmniej dwie oceny EDSS, w tym wynik wyjściowy (między jednym rokiem przed, a 3 miesiącami po pierwszym podaniu kladrybiny). Ponieważ informacje o zdarzeniach niepożądanych nie są rejestrowane systematycznie we wspomnianym rejestrze, nie były uwzględnione przez badaczy. W badaniu przedstawiono statystyki opisowe.

W analizowanej próbie diagnoza RMS była określana przez neurologa prowadzącego pacjenta – u 18 chorych rozpoznano retrospektywnie wtórnie postępujące stwardnienie rozsiane (SPMS, z ang. *Secondary Progressive Multiple Sclerosis*), co ma związek z opóźnieniem ostatecznego rozpoznawania podtypu SPMS.

Szczegółowe informacje na temat metodyki badania *Lizak 2021*, które nie było finansowane ze źródeł zewnętrznych, zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 80. Charakterystyka metodyki badania *Lizak 2021*.

Badanie	Klasyfikacja AOT-MiT	Punkta-cja NICE	Okres obserwacji, mediana	Liczebność grupy	Typ analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
<i>Lizak 2021</i>	IVA – badanie typu <i>pretest-posttest</i>	1. + 2. + 3. - 4. + 5. + 6. - 7. + 8. +	7 (IQR: 3; 9) lat (w tym 3,5 roku po otrzymaniu kladrybiny)	90	Populacja ogólna badania i kohorta pacjentów z wystarczającym okresem obserwacji w ocenie EDSS <sup>A</sup>	13 (Australia)	Brak finansowania ze źródeł zewnętrznych

<sup>^</sup> za wystarczający okres obserwacji w ocenie EDSS uznawano wykonanie takiej analizy w momencie rozpoczęcia kładrybiną oraz w kolejnym punkcie czasowym.

Badanie *Lizak 2021* było wieloośrodkową próbą o dobrej jakości, uzyskując 6/8 punktów wg skali NICE. Mediana okresu obserwacji w całej populacji badania wyniosła 7 lat, w tym 3,5 roku po otrzymaniu kładrybiny. Mediana liczby wizyt (dla n = 68) wynosiła 5 (IQR: 1; 7,5), z medianą wizyt na rok wynoszącą 1,5 (IQR: 1; 2,4).

W opisywanym badaniu skryningowi poddano 5162 chorych. Od momentu dopuszczenia w Australii do obrotu kładrybiny w tabletkach 2 września 2010 r. w ramach programu PFP od stycznia do 12 lipca 2011 r. leczonych było 144 pacjentów. Z tego dane dla 87 chorych były zbierane w ramach rejestru MSBase. Z uwagi na wycofanie komercyjnego dostępu do analizowanego leku przed upływem drugiego roku terapii, pacjenci ci otrzymali leczenie kładrybiną tylko przez rok. Poza programem PFP, terapię kładrybiną między 1995, a 2010 r. zastosowano także u 3 pacjentów, w tym 1 otrzymał dożylną kładrybinę poza wskazaniami w ramach programu rozszerzonej dostępności leku (*compassionate grounds*) – dla tych chorych nie była znana dawka stosowanego leczenia. Wśród 86 pacjentów, którzy posiadali pomiar EDSS po wdrożeniu terapii kładrybiną, dla 20 chorych nie dysponowano pomiarem wyjściowym. Dlatego do analizy EDSS z co najmniej 2 pomiarami EDSS, w tym wyjściowym, włączono 66 pacjentów. Około 80% tych pacjentów było obserwowanych po 2 latach od otrzymaniu kładrybiny.

## 6.1.2 Charakterystyka włączonej populacji

### 6.1.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

Do badania *Lizak 2021* włączono chorych na rzutową postać stwardnienia rozsianego z Australii. Pacjenci ci byli leczeni doustnie kładrybiną, a ich dane pochodziły z rejestru MSBase (data zamknięcia bazy: luty 2016 r.). W badaniu nie zdefiniowano kryteriów wykluczenia.

Kryteria selekcji zastosowane w analizowanym badaniu podsumowano w kolejnej tabeli.

Tabela 81. Kryteria selekcji pacjentów do badania *Lizak 2021*.

Badanie	Kryteria włączenia i wykluczenia
<i>Lizak 2021</i>	<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Kohorta pacjentów z rozpoznaniem RMS z Australii</li> <li>▪ Leczenie doustną kładrybiną i obserwacja w ramach rejestru MSBase (data zamknięcia bazy: luty 2016 r.)</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Nie zdefiniowano</li> </ul>

### 6.1.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

W badaniu *Lizak 2021* uwzględniono łącznie 90 pacjentów leczonych kladrybiną, z czego 66 chorych miało wystarczający okres obserwacji w ocenie EDSS. Średni wiek w całej populacji badania wyniósł 47 (SD: 12) lat, natomiast średni wiek w momencie wystąpienia objawów wynosił 34 (SD: 11) lata. Średni czas trwania choroby wynosił 13 (SD: 11) lat. Większość analizowanej populacji stanowiły kobiety (72%).

Mediana okresu obserwacji wynosiła ogółem 7 lat, w tym przed wdrożeniem kladrybiny mediana ta wynosiła 3,2 roku, a po zastosowaniu kladrybiny 3,5 roku.

Średnia liczba DMDs przed rozpoczęciem terapii kladrybiną wynosiła 2,2, a mediana okresu między wcześniejszym DMD i kladrybiną 0,2 roku. Najczęściej stosowanymi ostatnimi DMDs były: interferon beta (39%), natalizumab (20%) i octan glatirameru (14%).

Średnia wyjściowa wartość EDSS wynosiła 4,7 (SD: 2) punktu. U 14% chorych zaobserwowano zwiększenie punktacji EDSS w ciągu ostatniego roku. Średnia łączna liczba rzutów przed kladrybiną wynosiła 4,5 (SD: 3,6), ciężkich 1,8 (SD: 2,5). Średnia wartość ARR wynosiła 1,4 (SD: 1,6).

Podobne wartości większości wyjściowych charakterystyk klinicznych i demograficznych odnotowano także w kohorcie pacjentów z wystarczającym okresem obserwacji w ocenie EDSS. Tylko u nieco większego odsetka chorych (17%) w tej podgrupie w odniesieniu do całej populacji próby stwierdzono zwiększenie punktacji EDSS w ciągu ostatniego roku, wyższe były także średnie wartości łącznej liczby rzutów przed kladrybiną, w tym ciężkich oraz średni ARR, odpowiednio 5,3, 2,2 i 1,8.

W populacji ogólnej analizowanej próby 18 pacjentów miało potwierdzoną później diagnozę SPMS. Autorzy zaprezentowali jednak część charakterystyk wyjściowych tylko dla pacjentów z RRMS, zarówno ogółem, jak i w kohorcie pacjentów wystarczającym okresem obserwacji w ocenie EDSS. Wśród tych pacjentów większość stanowiły kobiety (odpowiednio 69% i 79%), średni wiek wynosił 45 (SD: 12) lat, średni czas trwania choroby 11 (SD: 7) lat, a ARR przed wdrożeniem kladrybiny odpowiednio 1,4 (SD: 1,7) i 1,8 (SD: 1,7). Mediana EDSS u pacjentów z RRMS wynosiła 4,5 (IQR: 2,5; 6,0).

Szczegółową charakterystykę włączonej populacji przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 82. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna w badaniu *Lizak 2021*.

Charakterystyka wyjściowa <sup>^</sup>		Cała analizowana kohorta (N = 90)	Kohorta pacjentów z wystarczającym <sup>^</sup> okresem obserwacji w ocenie EDSS (N = 66)
Płeć	Mężczyźni	25 (28%)	17 (26%)
	Kobiety	65 (72%)	49 (74%)
Średni wiek (SD) [lata]		47 (12)	48 (12)
Średni wiek w momencie wystąpienia objawów (SD) [lata]		34 (11)	35 (11)
Średni czas trwania choroby (SD) [lata]		13 (9)	13 (9)
Mediana okresu obserwacji ogółem (IQR) [lata]		7 (3; 9) <sup>^^</sup>	7 (4; 9)
Mediana okresu obserwacji przed kładrybiną (IQR) [lata]		3,2 (1; 6,3) <sup>^^</sup>	3,2 (1,6; 6,2)
Mediana okresu obserwacji po kładrybinie (IQR) [lata]		3,5 (2; 4,3) <sup>^^</sup>	3,4 (1,6; 4,3)
Średnia liczba DMDs przed kładrybiną (SD)		2,2 (1,5)	2,5 (1,6)
Terapia DMDs przed kładrybiną, n (%)		74 (82%)	bd.
Mediana okresu między wcześniejszym DMD i kładrybiną (IQR) [lata]		0,2 (0,0; 1,0)	0,2 (0,0; 1,0)
Ostatni stosowany DMD, n (%)	Interferon beta	35 (39%)	20 (30%)
	Natalizumab	18 (20%)	14 (21%)
	Octan glatirameru	13 (14%)	12 (18%)
	Fumaran dimetylu <sup>#</sup>	3 (3%)	2 (3%)
	Fingolimod	3 (3%)	2 (2%)
	Mitoksantron	2 (2%)	1 (2%)
	Żaden	3 (3%)	3 (5%)
	Nie podano	13 (14%)	12 (18%)
Średnia wyjściowa wartość EDSS (SD); mediana (IQR) [pkt]		4,7 (2); 5,25 (3; 6,1) <sup>^^^</sup>	4,7 (2); 5,5 (3; 6,5)
Zwiększenie punktacji EDSS w ciągu ostatniego roku, n (%)		11 (14%) <sup>^^^</sup>	11 (17%)
Średnia łączna liczba rzutów przed kładrybiną (SD)		4,5 (3,6) <sup>^^^</sup>	5,3 (3,7)
Średnia łączna liczba ciężkich ( <i>severe</i> ) rzutów przed kładrybiną (SD)		1,8 (2,5) <sup>^^^</sup>	2,2 (2,7)



Charakterystyka wyjściowa <sup>^</sup>	Cała analizowana kohorta (N = 90)	Kohorta pacjentów z wystarczającym <sup>^</sup> okresem obserwacji w ocenie EDSS (N = 66)
Średni ARR przed kładrybiną (SD)	1,4 (1,6) <sup>^^^</sup>	1,8 (1,6)

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

<sup>^</sup> za wystarczający okres obserwacji w ocenie EDSS uznawano wykonanie takiej analizy w momencie rozpoczęcia kładrybiną oraz w kolejnym punkcie czasowym;

<sup>^^</sup> dla n = 87;

<sup>^^^</sup> dla n = 68;

# niedostępny w Australii aż do 2013 r.

### 6.1.3 Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji

W badaniu *Lizak 2021* nie podano szczegółów na temat stosowanej interwencji. Badacze wskazali jedynie, że chorzy otrzymywali doustnie kładrybinę w tabletkach (z wyjątkiem jednego, który otrzymał ten lek dożylnie). 87 pacjentów otrzymywało kładrybinę w ramach programu PFP, a 3 chorych otrzymało ten lek poza wskazaniami w ramach programu rozszerzonej dostępności leku (*compassionate grounds*). Autorzy publikacji do badania podali, że dla tych chorych nie była znana dawka stosowanego leczenia, jednak nie podali również takiej informacji dla pozostałych pacjentów.

### 6.1.4 Skuteczność kliniczna

W badaniu *Lizak 2021* przedstawiono statystyki opisowe. Progresję niepełnosprawności definiowano jako następujące zwiększenie EDSS: 1) 1,5 punktu, jeśli wyjściowa wartość wynosiła 0, 2) 1 punkt, jeśli wyjściowa wartość znajdowała się w przedziale  $> 0$  i  $< 6$  lub 3) 0,5 punktu, jeśli wyjściowa wartość wynosiła  $\geq 6$ , które było potwierdzone przez co najmniej 6 miesięcy, przy braku rzutów i utrzymywało się przez pozostałą część okresu obserwacji.

Prawdopodobieństwo rzutu lub potwierdzonej progresji niepełnosprawności, koniec okresu obserwacji oraz zmiana na inny DMD była określana za pomocą estymatora Kaplana-Meiera. Trajektorię średniego poziomu niepełnosprawności interpolowano funkcją sklejaną przy użyciu kolejnych wyników EDSS, stosując funkcję jądra do wygładzenia estymatora, z rozkładem  $t$  wykorzystanym do oszacowania marginesu błędów.

Ponieważ w badaniu brało udział 18 (20%) pacjentów z SPMS, w opisie skuteczności przedstawiono jedynie te wyniki, które prezentowały dane dla chorych z RRMS – dopiero w przypadku braku takich danych prezentowano informacje dla populacji ogólnej badania, w której znajdowali się też pacjenci z SPMS.

### 6.1.4.1 Roczny wskaźników rzutów (ARR)

W badaniu *Lizak 2021* w kohorcie pacjentów z RRMS i wystarczającymi danymi z obserwacji ( $n = 51$ ) średni roczny wskaźnik rzutów (ARR, z ang. *annualised relapse rate*) wyniósł 1,8 (SD: 1,7) przed leczeniem kładrybiną i 0,31 (SD: 0,52) po zastosowaniu tej terapii. Autorzy wskazali, że ARR został obliczony z wykorzystaniem całego dostępnego okresu obserwacji po rozpoczęciu terapii kładrybiną i dlatego mógł być obciążony krótkim okresem obserwacji.

Tabela 83. ARR, kładrybina w tabletkach, badanie *Lizak 2021*.

ARR	
Przed terapią kładrybiną	Po terapii kładrybiną
1,8 (SD: 1,7)	0,31 (SD: 0,52)

### 6.1.4.2 Progresa EDSS

Badacze podali, że w populacji ogólnej badania z wystarczającymi danymi z obserwacji ( $n = 66$ ) wolnych od progresji EDSS 2 lata po leczeniu kładrybiną było około 80% pacjentów.

### 6.1.4.3 Kolejne DMD po terapii kładrybiną

Wśród pacjentów z RRMS 47 (67%) chorych otrzymało inny DMD po terapii kładrybiną w okresie obserwacji. U 35 (74%) z nich zmiana terapii nastąpiła bez wystąpienia rzutu. Mediana czasu do wdrożenia leczeniem kolejnym DMD wyniosła 1,16 (95% CI: 1,06; 1,79) roku. Łączny odsetek pacjentów z RRMS, którzy rozpoczęli terapię kolejnym DMD wyniósł 23% w pierwszym roku, 69% w drugim i 97% w trzecim. W kolejnej tabeli przedstawiono poszczególne stosowane DMDs po terapii kładrybiną.

Tabela 84. Poszczególne stosowane DMDs po terapii kładrybiną w tabletkach, badanie *Lizak 2021*.

Rodzaj DMD	Kohorta RRMS ( $n = 70$ )	Liczba chorych z rzutem przed zmianą terapii
Żaden	23 (33%)	nd.
Fingolimod	22 (31%)	3
Fumaran dimetylu	7 (10%)	2
Natalizumab	10 (14%)	4
Teryflunomid	4 (6%)	2
Octan glatirameru	2 (3%)	1
Interferon beta-1b	2 (3%)	0
AHST	0	0

Rodzaj DMD	Kohorta RRMS (n = 70)	Liczba chorych z rzutem przed zmianą terapii
Rytuksymab	0	0

## 6.2 Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania kladrybiny w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej – badanie Pfeuffer 2021

### 6.2.1 Opis metodyki włączonych badań

W ramach badania *Pfeuffer 2021* poddano ocenie prospektywną kohortę pacjentów ze stwardnieniem rozsianym leczonych kladrybiną w 2 ośrodkach niemieckich w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej. Oceniono częstość występowania rzutów choroby, progresję niepełnosprawności, a także zmiany w obrazie rezonansu magnetycznego. W ramach oceny bezpieczeństwa, analizowano zmiany w populacji limfocytów oraz ryzyko zakażenia wirusami z rodzaju *herpes*.

Podsumowanie metodyki badania *Pfeuffer 2021* przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 85. Charakterystyka metodyki badania *Pfeuffer 2021*.

Badanie	Klasyfikacja AOT-MIT	Punkta-cja NICE	Okres obserwacji, mediana	Liczebność grupy	Typ analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
<i>Pfeuffer 2021</i>	IVA (seria przypadków – badanie pretest/post-test)	1. + 2. + 3. + 4. + 5. + 6. - 7. + 8. +	25 miesięcy	270	Opisowa analiza wyników dla całej kohorty, ocena wpływu wcześniejszego leczenia na wyniki	2 (Niemcy)	Badanie nie było finansowane przez zewnętrzne podmioty

W badaniu *Pfeuffer 2021* przedstawiono opisowo wyniki oceny skuteczności i bezpieczeństwa kladrybiny, prezentując je w odniesieniu do wartości przed leczeniem tym lekiem. Mediana okresu obserwacji obserwowanej kohorty wynosiła 25 miesięcy. Badanie prowadzono w 2 ośrodkach w Niemczech i autorzy zaznaczyli, że nie korzystano z zewnętrznego finansowania. Badanie uzyskało wysoką ocenę w skali NICE – 7/8 punktów, co świadczy o jego dobrej jakości.

Ogółem, w rozpatrywanym okresie obserwacji w ośrodkach biorących udział w badaniu leczono kladrybiną 313 pacjentów, ale 43 (13,7%) spośród nich wykluczono z analizy, w tym: 39 (12,5%) miało zbyt krótki okres obserwacji (< 6 miesięcy), u 2 (0,6%) stwierdzono rozwój progresywnej formy MS, a u 1 (0,3%) stosowano wcześniej mitoksantron (nie podano przyczyny wykluczenia u ostatniego pacjenta).

Ostatecznie w ocenie uwzględniono 270 pacjentów – wśród tych chorych, 2 (0,7%) utracono z obserwacji, więc ich dane analizowano jedynie do 12 miesiąca.

Tabela 86. Podsumowanie przeływu chorych w badaniu *Pfeuffer 2021*.

Badanie	Przeływ chorych
<i>Pfeuffer 2021</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ W ośrodkach uwzględnionych w badaniu, w czasie okresu obserwacji leczono łącznie 313 chorych kładrybiną</li> <li>▪ 43 (13,7%) nie spełniło kryteriów włączenia, w tym:               <ul style="list-style-type: none"> <li>• 39 (12,5%) pacjentów miało zbyt krótki okres obserwacji (&lt; 6 miesięcy)</li> <li>• u 2 (0,6%) stwierdzono rozwój progresywnej formy MS</li> <li>• u 1 (0,3%*) stosowano wcześniej mitoksantron</li> </ul> </li> <li>▪ W analizie uwzględniono 270 (86,3%*), z czego:               <ul style="list-style-type: none"> <li>• 2 (0,7%) utracono z obserwacji, więc ich dane analizowano do 12 miesiąca</li> </ul> </li> </ul>

\* Obliczono na podstawie dostępnych danych.

## 6.2.2 Charakterystyka włączonej populacji

### 6.2.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

W badaniu *Pfeuffer 2021* oceniono kohortę dorosłych pacjentów otrzymujących leczenie kładrybiną w ramach 2 ośrodków w Niemczech. Pacjenci uwzględnieni w ocenie musieli spełniać kryteria diagnozy RRMS według McDonalada (wersja kryteriów z 2017 roku). Wymagano, by uwzględnieni w ocenie pacjenci byli obserwowani przynajmniej przez 6 miesięcy. Z oceny wykluczono pacjentów z jakąkolwiek progresywną postacią MS oraz chorych bez możliwości wykonania obrazowania MRI. Ponadto z analizy wykluczono pacjentów z obecnymi innymi schorzeniami autoimmunologicznymi (poza MS), pacjentów z nowotworami oraz chorych, którzy stosowali leczenie cytostatyczne.

Tabela 87. Kryteria selekcji pacjentów stosowane w ramach badania *Pfeuffer 2021*.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<i>Pfeuffer 2021</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Dorośli pacjenci otrzymujący leczenie kładrybiną</li> <li>▪ Diagnoza RRMS według kryteriów McDonalada z 2017 roku</li> <li>▪ Minimalny okres obserwacji 6 miesięcy</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Jakąkolwiek progresywna postać MS</li> <li>▪ Brak możliwości wykonania obrazowania MRI u pacjenta</li> <li>▪ Obecność innych schorzeń autoimmunologicznych poza MS</li> <li>▪ Nowotwory w wywiadzie lub wcześniejsze stosowanie leków cytostatycznych</li> </ul>

### 6.2.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

Autorzy badania *Pfeuffer 2021* przedstawili charakterystyką ocenianej kohorty – zarówno dla całej ocenianej populacji, jak również w podziale na brak wcześniejszego leczenia oraz poszczególne DMD wcześniej stosowane. Przedstawione charakterystyki pacjentów podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 88. Kryteria selekcji pacjentów stosowane w ramach badania *Pfeuffer 2021*.

Charakterystyka	Cała kohorta	Wcześniej nieleczeni	Leczeni wcześniej IFN/GA	Leczeni wcześniej TER	Leczeni wcześniej DMF	Leczeni wcześniej FIN	Leczeni wcześniej NAT	Leczeni wcześniej DAC <sup>^</sup>
N	270	97	59	21	42	18	23	10
Wiek, mediana (IQR) [lata]	39 (32; 44)	38 (29; 44,5)	39 (32; 44)	37 (29; 48)	40 (34; 48)	37 (31; 48)	40 (35; 44)	43 (37; 50)
Mężczyźni, n/N (%)	104/270 (38,5%)	38/97 (39,2%)	19/59 (32,2%)	8/21 (38,1%)	17/42 (40,5%)	8/18 (44,4%)	9/23 (39,1%)	5/10 (50,0%)
Wyjściowe ARR, mediana (IQR)	1 (0; 2)	1 (1; 2)	1 (0; 2)	1 (1; 2)	1 (0; 1)	1 (0; 1,5)	0 (0; 1)	0 (0; 1)
Wyjściowe EDSS, mediana (IQR) [punkty]	2 (1,5; 3)	2 (1; 3)	2 (1,5; 2,5)	2 (1,5; 3)	2 (1; 3)	3 (2; 3,5)	2,5 (1,5; 3)	3,5 (2; 4)
Wyjściowa liczba zmian T2 w obrazie MRI, mediana (IQR)	15 (11; 20)	13 (9; 18)	14 (11; 18)	14 (12; 17)	15 (11; 19)	21 (13,5; 24)	25 (19; 28)	20 (13; 25)
<b>Czas trwania choroby</b>								
Od pierwszych objawów, mediana (IQR) [lata]	6 (2; 12)	1 (1; 6,5)	8 (4; 13)	7 (3,5; 11)	5,5 (4; 13,5)	10 (7; 16,5)	8 (6; 14)	14 (10; 15)
Od diagnozy, mediana (IQR) [lata]	4 (1; 9)	0 (0; 1)	5 (2; 9)	4 (2; 9)	4,5 (2; 12)	7,5 (6; 11,5)	6 (4; 9)	12 (9; 15)
<b>Liczba ostatnio stosowanych DMD</b>								
0, n/N (%)	97/270 (35,9%)	97/97 (100,0%)	0/59 (0,0%)	0/21 (0,0%)	0/42 (0,0%)	0/18 (0,0%)	0/23 (0,0%)	0/10 (0,0%)
1, n/N (%)	74/270 (27,4%)	0/97 (0,0%)	39/59 (66,1%)	11/21 (52,4%)	16/42 (38,1%)	0/18 (0,0%)	7/23 (30,4%)	1/10 (10,0%)

Charakterystyka	Cała kohorta	Wcześniej nieleczeni	Leczeni wcześniej IFN/GA	Leczeni wcześniej TER	Leczeni wcześniej DMF	Leczeni wcześniej FIN	Leczeni wcześniej NAT	Leczeni wcześniej DAC <sup>^</sup>
2, n/N (%)	49/270 (18,1%)	0/97 (0,0%)	11/59 (18,6%)	6/21 (28,6%)	14/42 (33,3%)	8/18 (44,4%)	7/23 (30,4%)	3/10 (30,0%)
≥ 3, n/N (%)	50/270 (18,5%)	0/97 (0,0%)	9/59 (15,3%)	4/21 (19,0%)	12/42 (28,6%)	10/18 (55,6%)	9/23 (39,1%)	6/10 (60,0%)

<sup>^</sup> daklizumab, obecnie wycofany z rynku.

Cała kohorta uwzględniona w analizie liczyła 270 pacjentów, przy czym 97 (35,9%) nie otrzymywało wcześniej innych DMD. Mediana wieku pacjentów uwzględnionych w badaniu wynosiła 39 (IQR: 32; 44) lat, a mężczyźni stanowili 39% całej ocenianej grupy. Pacjenci charakteryzowali się łagodnym stopniem niepełnosprawności – mediana wyjściowego wyniku EDSS wynosiła 2,0 (IQR: 1,5; 3,0) punktu, natomiast mediana wyjściowej rocznej częstości rzutów choroby wynosiła 1 (IQR: 0; 2). Mediana liczby stosowanych wcześniej DMD w całej populacji wyniosła 1 (IQR: 0; 2), a mediana czasu wymywania ostatnio stosowanego DMD wynosiła 39 (IQR: 13,5; 72) dni. Wśród ocenianych pacjentów, mediana wyjściowej liczby zmian w obrazie T2 rezonansu magnetycznego wynosiła 15 (IQR: 11; 20).

### 6.2.1 Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji

W badaniu *Pfeuffer 2021* podano jedynie informację, że pacjenci otrzymywali kładrybinę zgodnie z dawkowaniem zalecanym w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Informacje te podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 89. Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby w badaniu *Pfeuffer 2021*;

Badanie	Charakterystyka procedur
<i>Pfeuffer 2021</i>	Kładrybina podawana doustnie, zgodnie z dawkowaniem zalecanym w Charakterystyce Produktu Leczniczego

### 6.2.2 Skuteczność kliniczna

W badaniu progresję upośledzenia niepełnosprawności stwierdzano, gdy dwie niezależne oceny wykonane w odstępie 6 miesięcy wskazywały na jedno z poniższych:

- Wzrost wyniku EDSS o 1,5 w przypadku wyniku wyjściowego 0
- Wzrost wyniku EDSS o 1 punkt, w przypadku wyniku wyjściowego w zakresie 1-4
- Wzrost wyniku EDSS o 0,5 punktu w przypadku wyniku wyjściowego ≥ 4,5 punktów

Status NEDA3 (brak dowodów na aktywność choroby utrzymującą się przez 3 miesiące) zakładano u pacjentów bez rzutów choroby, z potwierdzoną 6-miesięczną progresją niepełnosprawności oraz z nowymi lub powiększającymi się zmianami w obrazie T2 – w badaniu oceniano czas do utraty tego statusu. Autorzy nie przedstawili definicji rzutu choroby.

W trakcie okresu obserwacji, podczas leczenia kładrybiną zaobserwowano 85 rzutów choroby u 69 pacjentów, w porównaniu do 279 rzutów choroby u 191 pacjentów w ciągu roku przed wprowadzeniem kładrybiny (w tym 132 rzuty w ciągu 6 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia kładrybiną). Mediana czasu do pierwszego rzutu choroby wyniosła 9 miesięcy i 40 (14,8%) chorych miało rzut choroby w ciągu pierwszego roku leczenia. Ogółem, częstość rzutów przypadająca na dany okres leczenia (6-miesięczne okresy pomiędzy kolejnymi ocenami) po wprowadzeniu kładrybiny uległa zmniejszeniu w porównaniu do ostatniego 6-miesięcznego okresu leczenia przed wprowadzeniem tego leku, podobnie jak liczba nowych lub powiększających się zmian w obrazie T2.

W okresie obserwacji u 65 (24,1%) chorych odnotowano potwierdzone upośledzenie niepełnosprawności, przy czym wynik EDSS oraz liczba zmian w obrazie T2 MRI u większości pacjentów pozostawała stabilna. Ogółem, odnotowano 218 nowych lub powiększających się zmian w obrazie T2 MRI u 104 pacjentów.

Wykonana analiza zależności pomiędzy wyjściowymi charakterystykami a skutecznością kładrybiny wykazała, że wcześniejsze stosowanie natalizumabu było istotnym czynnikiem ryzyka rzutu choroby po zastosowaniu kładrybiny (HR natalizumab vs brak natalizumabu = 4,771 [95% CI: 2,074; 10,972],  $p < 0,001$ ), z kolei płeć męska była istotnie związana ze zmniejszeniem ryzyka rzutu choroby podczas leczenia kładrybiną. (mężczyźni vs kobiety, HR = 0,473 [95% CI: 0,251; 0,889],  $p = 0,020$ ). Wcześniejsze leczenie natalizumabem okazało się również negatywnym czynnikiem prognostycznym w analizie czasu do potwierdzonej progresji niepełnosprawności (HR = 8,582 [95% CI: 3,583; 20,555],  $p < 0,001$ ), czasu do pojawienia się nowej/powiększenia istniejącej zmiany w obrazie T2 (HR = 5,168 [95% CI: 2,406; 11,102],  $p < 0,001$  oraz czasu do utraty statusu NEDA3 (HR = 5,162 [95% CI: 2,646; 10,070],  $p < 0,001$ ).

Podsumowanie wyników oceny skuteczności kładrybiny w opisywanej kohorcie pacjentów podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 90. Podsumowanie wyników oceny skuteczności klinicznej kladrybiny w badaniu Pfeuffer 2021.

Oceniany parametr	Wyniki
Częstość rzutów choroby	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Leczenie kladrybiną: 85 rzutów u 69 (25,6%*) pacjentów</li> <li>▪ Okres przed leczeniem kladrybiną: 279 rzutów u 191 (70,7%*) chorych w ciągu roku (w tym 132 rzuty w ciągu 6 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia kladrybiną)</li> <li>▪ Mediana czasu do wystąpienia pierwszego rzutu choroby wynosiła 9 miesięcy i 40 (14,8%) chorych miało rzut w ciągu 1 roku leczenia kladrybiną</li> </ul>
Potwierdzone upośledzenie niepełnosprawności	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Upośledzenie niepełnosprawności potwierdzono u 65 (24,1%) pacjentów</li> </ul>
Nowe zmiany lub powiększenie istniejących w obrazie T2	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Odnotowano 218 nowych lub powiększających się zmian w obrazie T2 u 104 (38,5%*) pacjentów</li> </ul>
Parametry wyjściowe istotnie wpływające na skuteczność kladrybiny w zakresie ryzyka wystąpienia rzutu choroby	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Wcześniejsze leczenie natalizumabem vs brak leczenia natalizumabem: HR = 4,771 (95% CI: 2,074; 10,972), p &lt; 0,001</li> <li>▪ Płeć męska vs żeńska: HR = 0,473 (95% CI: 0,251; 0,889), p = 0,020</li> </ul>
Parametry wyjściowe istotnie wpływające na skuteczność kladrybiny w zakresie ryzyka progresji upośledzenia niepełnosprawności	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Wcześniejsze leczenie natalizumabem vs brak leczenia natalizumabem: HR = 8,582 (95% CI: 3,583; 20,555), p &lt; 0,001</li> </ul>
Parametry wyjściowe istotnie wpływające na skuteczność kladrybiny w zakresie ryzyka pojawienia się nowych/powiększenia się istniejących zmian w obrazie T2	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Wcześniejsze leczenie natalizumabem vs brak leczenia natalizumabem: HR = 5,168 (95% CI: 2,406; 11,102), p &lt; 0,001</li> </ul>
Parametry wyjściowe istotnie wpływające na skuteczność kladrybiny w zakresie ryzyka utraty statusu NEDA3	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Wcześniejsze leczenie natalizumabem vs brak leczenia natalizumabem: HR = 5,162 (95% CI: 2,646; 10,070), p &lt; 0,001</li> </ul>

\* Obliczono na podstawie dostępnych danych.

### 6.2.3 Bezpieczeństwo

Pełne dane odnośnie liczby limfocytów we krwi były dostępne dla 226/243 (93%) pacjentów obserwowanych w ramach badania (autorzy nie podali, dlaczego nie analizowano wszystkich 270 chorych uwzględnionych w kohorcie, choć podane przez nich odsetki dla zdarzeń niepożądanych limfopenii sugerują, że ocenę bezpieczeństwa wykonano wśród wszystkich 270 chorych). Wyjściowa liczba limfocytów wynosiła > 1200/mm<sup>3</sup> przed pierwszym cyklem leczenia oraz > 800/mm<sup>3</sup> przed drugim cyklem leczenia. Dane po 24 miesiącu obserwacji cenzorowano, z uwagi na znaczny spadek dostępności danych po tym miesiącu.

Zgodnie z obserwacjami z innych badań nad kladrybiną, obserwowano dwa szczyty limfopenii, występujące w miesiącach 3 oraz 14. Ogółem, zjawisko to nie wystąpiło jedynie u 2 (0,7%) pacjentów. U 216 (80%) chorych stwierdzono limfopenię stopnia 1 lub 2, natomiast u 48 (17,8%) limfopenię 3 stopnia; u



3 (1,1%) chorych odnotowano limfopenię 4 stopnia. Chorzy otrzymujący wcześniej DMF byli w większym stopniu narażeni na rozwój limfopenii o ciężkim natężeniu niż chorzy otrzymujący wcześniej inne DMD – ogółem, 21 (50%) chorych otrzymujących wcześniej DMF miało limfopenię 3 lub 4 stopnia, w porównaniu do 29 (13%) chorych otrzymujących wcześniej inne DMD. Analiza korelacji wcześniejszego leczenia DMF z ryzykiem rozwoju limfopenii 3 lub 4 stopnia potwierdziła te obserwacje: OR = 5,037 (95% CI: 2,108; 12,034),  $p < 0,001$ ; dodatkowo odnotowano również istotny wpływ wcześniejszego wyniku EDSS > 3 punktów na ryzyko wystąpienia tego AE: OR = 2,761 (95% CI: 1,255; 6,075),  $p = 0,007$ .

Opóźnienie kolejnego podania kladrybiny (w 12 miesiącu) było konieczne u 9 (21%) pacjentów (od 2 do 8 miesięcy opóźnienia) z uwagi na trwającą limfopenię; w porównaniu do 1 pacjenta otrzymującego wcześniej interferon beta (4 miesiące opóźnienia) oraz 1 nie otrzymującego wcześniej leczenia (7 miesięcy opóźnienia).

Przynajmniej 1 przypadek zakażenia wirusami z rodziny herpeswirusów odnotowano u 33 (13,6%) chorych z analizowanej kohorty. Wśród tych pacjentów, u 23 (69,7%) miało infekcję wirusem opryszczki zwykłej (*herpes simplex*), natomiast u 22 (66,7%) stwierdzono objawy półpaśca (w tym 2 przypadki objawów ze strony nerwów czaszkowych, oraz po 1 przypadku półpaśca ocznego i półpaśca usznego). Objawy opryszczki zwykłej ustępowały w większości przypadków po zastosowaniu leczenia miejscowego (z wyjątkiem 3 przypadków wymagających dożylnego podania acyklowiru), wszyscy pacjenci z objawami półpaśca wymagali dożylnego podania acyklowiru. Pomimo leczenia, u 9 chorych z półpaścem rozwinęły się nerwobóle, natomiast u 1 odnotowano przejściowy zespół Ramsay-Hunta (objawy ustąpiły w ciągu 2 miesięcy). Nie odnotowano żadnego przypadku zapalenia mózgu związanego z herpeswirusem.

Podsumowanie oceny bezpieczeństwa przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 91. Podsumowanie wyników oceny bezpieczeństwa kladrybiny w badaniu Pfeuffer 2021.

Odnotowane Aes	Wyniki
Limfopenia 1-2 stopnia nasilenia, n (%)	▪ 216 (80%) pacjentów
Limfopenia 3 stopnia nasilenia, n (%)	▪ 48 (17,8%) pacjentów
Limfopenia 4 stopnia nasilenia, n (%)	▪ 3 (1,1%) pacjentów
Czynniki wyjściowe istotnie związane z ryzykiem wystąpienia limfopenii 3 lub 4 stopnia	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Wcześniejsze leczenie DMF vs brak wcześniejszego leczenia DMF: 21 (50%) vs 29 (13%), OR = 5,037 (95% CI: 2,108; 12,034), <math>p &lt; 0,001</math></li> <li>▪ Wyjściowy wynik EDSS &gt; 3 vs ≤ 3: OR = 2,761 (95% CI: 1,255; 6,075), <math>p = 0,007</math></li> </ul>
Przynajmniej 1 przypadek zakażenia herpeswirusem	▪ 33 (13,6%) pacjentów, w tym: 23 (69,7%*) przypadki zakażenia wirusem opryszczki zwykłej oraz 22 (66,7%*) przypadki objawów półpaśca (w tym 2

Odnotowane Aes	Wyniki
Opóźnienie kolejnego podania kladrybiny	przypadki objawów ze strony nerwów czaszkowych oraz po 1 przypadku pólpaśca ocznego i pólpaśca usznego). ▪ U 9 (21%) pacjentów, od 2 do 8 miesięcy opóźnienia

\* Obliczono na podstawie dostępnych danych.

## 6.3 Ocena ryzyka nowotworów po wprowadzeniu leków do obrotu (Stamatellos 2021)

### 6.3.1 Opis metodyki włączonych badań

Badanie *Stamatellos 2021* miało na celu ocenę związku pomiędzy stosowaniem terapii modyfikujących przebieg choroby (DMDs) a zgłoszeniem zdarzenia niepożądanego w postaci nowotworu, złośliwego lub o nieokreślonej złośliwości, na podstawie bazy danych gromadzącej spontaniczne zgłoszenia zdarzeń niepożądanych (ang. *adverse events*), które wystąpiły w rzeczywistej praktyce klinicznej, prowadzonej przez Amerykański Urząd ds. Żywności i Leków (FDA) – *Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System* (FAERS).

Badanie przeprowadzono w schemacie *case/non-case* (typowym dla analiz danych gromadzonych w bazach *pharmacovigillance*). Przypadki kliniczne (*cases*) zdefiniowano jako wszystkie (spełniające przyjęte kryteria włączenia) zgłoszenia do FAERS uwzględniające nowotwór jako zgłaszane zdarzenie niepożądane. Pozostałe zgłoszenia (spośród spełniających kryteria selekcji), niezawierające zgłoszenia nowotworu, stanowiły „*non-cases*”. Definicję nowotworu opracowano w oparciu o preferowane terminy MedDRA. Przeprowadzona analiza polegała na ocenie dysproporcji (ang. *disproportionality analysis*) w liczbie zgłoszeń dotyczących nowotworów w stosunku do zgłoszeń dotyczących innych zdarzeń niepożądanych u chorych eksponowanych na poszczególne DMD, tj. potencjalnego „sygnału” dotyczącego bezpieczeństwa w odniesieniu do nowotworu (ang. *potential safety signal*). Badanie nie było finansowane ze źródeł zewnętrznych.

Podstawowe dane dotyczące metodyki badania zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 92. Charakterystyka metodyki badania bez randomizacji *Stamatellos 2021*.

Badanie	Rodzaj badania	Klasyfikacja AOTMiT/punktacja NOS†	Okres obserwacji	Liczebność grup <sup>^</sup>	Liczba ośrodków	Sponsor
<i>Stamatellos 2021</i>	Badanie obserwacyjne, retrospektywne, typu <i>case/non-case</i>	IVC NOST: 5/9 (D: 1/4, C: 2/2, E: 2/3)	bd.	<u>CLA lub DMD stanowiący właściwy komparator: 99 484*</u> , w tym: CLA – 229* IFN B1a – 55 501* IFN B1b – 6839* pegIFN B1a – 1715* DMF – 21 204* GA – 5793* TER – 8203*	wieloośrodkowe^^	Brak finansowania ze źródeł zewn.

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

- † wytyczne AOTMiT nie zawierają zaleceń dotyczących skali właściwej do oceny jakości badania typu *case/non-case*; z uwagi na podobieństwo schematu badawczego zastosowano skalę NOS (*Newcastle - Ottawa Quality Assessment Scale*) dla badań kliniczno-kontrolnych: D – dobór pacjentów, C – czynniki zakłócające, E – ekspozycja;
- ^ jednostką analizy w badaniu jest „zgłoszenie”, liczba zgłoszeń nie jest tożsama z liczbą pacjentów (możliwa większa liczba zgłoszeń dla tego samego pacjenta; liczba unikalnych pacjentów nie jest znana);
- ^^ zgłoszenia do bazy FAERS pochodzą w większości z USA, ale także z innych krajów.

W związku z charakterem źródła analizowanych danych (tj. spontanicznych zgłoszeń do FAERS) w badaniu nie określono czasu leczenia ani okresu obserwacji.

Badanie *Stamatellos 2021* otrzymało 5 na 9 punktów w skali NOS dla badań kliniczno-kontrolnych. Główne ograniczenia badania wynikają z charakteru analizowanych danych, które stanowią spontaniczne, niewalidowane zgłoszenia AEs, tworzące populację o nieustalonej reprezentatywności. Nie jest w takim przypadku możliwy dobór *non-cases* na podstawie charakterystyk przypadków klinicznych (*cases*), możliwe jest jedynie przeprowadzenie korekty oszacowań odpowiednio do wyjściowych różnic w zakresie dostępnych charakterystyk metodami statystycznymi – co zostało przeprowadzone.

Informacje dotyczące „przepływu” analizowanych zgłoszeń zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 93. Przepływ zgłoszeń w badaniu *Stamatellos 2021*.

Zbiór danych	n zgłoszeń
Wyekstrahowane zgłoszenia do FAERS (Q1 2004 – Q2 2020)	17 576 179
Ekspozycja na predefiniowaną DMD	945 540
<ul style="list-style-type: none"> <li>Usunięcie zgłoszeń zduplikowanych lub z niepełnymi danymi dla płci, wieku lub kraju lub jeżeli wiek pacjenta &lt;9 lat</li> </ul>	• 732 411
<ul style="list-style-type: none"> <li>Wykluczenie zgłoszeń dotyczących pacjentów, u których stosowano leki przeciwnowotworowe</li> </ul>	• 1320
Zgłoszenia zakwalifikowane do analizy głównej i analiz wrażliwości	211 779
<ul style="list-style-type: none"> <li>Wykluczenie zgłoszeń ze wskazaniem innym niż SM</li> </ul>	• 17 555
<ul style="list-style-type: none"> <li>Wykluczenie zgłoszeń, w których zarejestrowano stosowanie &gt;1 DMD u pacjenta</li> </ul>	• 29 666
Zgłoszenia zakwalifikowane do analizy głównej	164 558

W analizie głównej badania *Stamatellos 2021* uwzględniono 164 558 zgłoszeń, w tym 6259 *cases* i 158 299 *non-cases*. Z tej puli 229 rekordów dotyczyło leczenia kładrybiną, 99 255 – jednego z komparatorów wskazanych w niniejszej analizie (IFN B1a, IFN B1b, pegIFN B1a, DMF, GA lub TER), a pozostałe 65 074 zgłoszenia – innych DMD, niespełniających kryteriów selekcji do analizy własnej.

## 6.3.2 Charakterystyka włączonej populacji

### 6.3.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

Jednostką analizy w badaniu *Stamatellos 2021* było zgłoszenie (ang. *report*) do bazy FAERS. Liczba zgłoszeń nie jest tożsama z liczbą pacjentów (możliwa większa liczba zgłoszeń dla tego samego pacjenta), liczba unikalnych pacjentów nie jest znana. Najważniejsze kryteria selekcji zgłoszeń zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 94. Kryteria selekcji zgłoszeń do badania *Stamatellos 2021*.

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> <li>• zgłoszenia zdarzeń niepożądanych zarejestrowane w FAERS od pierwszego kwartału 2004 roku do drugiego kwartału 2020 roku</li> <li>• zgłoszenia dotyczące pacjentów w wieku powyżej 9 lat</li> <li>• zgłoszenia dotyczące pacjentów stosujących którykolwiek z 13 leków zatwierdzonych przez FDA w leczeniu stwardnienia rozsianego [w tym: kładrybinę (CLA), interferon beta-1a (IFN B1a), interferon beta-1b (IFN B1b), peginterferon beta-1a (pegIFN B1a), fumaran dimetylu (DMF), octan glatirameru (GA) i teryflunomid (TER)]</li> <li>• zgłoszenia ze stwardnieniem rozsianym jako wskazaniem [analiza główna]</li> <li>• zgłoszenia odnoszące się do pacjentów stosujących pojedynczą DMD [analiza główna]</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• zgłoszenia zawierające niepełne lub nieprawidłowe dane dotyczące wieku, płci lub kraju</li> <li>• zgłoszenia, w których raportowano stosowanie przez pacjenta leków przeciwnowotworowych</li> </ul>

Do badania włączano zgłoszenia spełniające następujące kryteria dotyczące pacjentów w wieku powyżej 9 lat, dotyczące wystąpienia zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły u pacjentów stosujących którykolwiek z 13 leków zatwierdzonych przez FDA w leczeniu stwardnienia rozsianego, w tym kładrybinę (CLA) i wszystkie leki stanowiące aktywne komparatory dla kładrybiny w niniejszej analizie klinicznej, tj. interferon beta-1a (IFN B1a), interferon beta-1b (IFN B1b), peginterferon beta-1a (pegIFN B1a), fumaran dimetylu (DMF), octan glatirameru (GA) i teryflunomid (TER).

W analizie głównej uwzględniano wyłącznie zgłoszenia ze stwardnieniem rozsianym jako wskazaniem, odnoszące się do pacjentów stosujących pojedynczy DMD; zgłoszenia raportujące stosowanie >1 DMD oraz zgłoszenia dotyczące stosowania DMD bez względu na wskazanie uwzględniono w analizie wrażliwości.

### 6.3.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

W tabeli poniżej przedstawiono wyjściową charakterystykę zgłoszeń uwzględnionych w analizie głównej badania *Stamatellos 2021* (podano dla wszystkich analizowanych w badaniu; nie było możliwości wyodrębnienia danych dla zgłoszeń dotyczących kładrybiny i wybranych komparatorów).

Tabela 95. Wyjściowa charakterystyka zgłoszeń do FAERS analizowanych w badaniu *Stamatellos 2021*.

Wyjściowa charakterystyka	Non-Cases N = 158 299	Cases N = 6259	p różnicy
Wiek, średnia (SD) [lata]	48 (12)	52 (11)	<0,001
Mężczyźni, n (%)	34 265 (21,7%)	1264 (20,2%)	0,007
Kraj, z którego dokonano zgłoszenia: USA, n (%)	143 424 (90,6%)	4747 (75,8%)	<0,001
Leczenie towarzyszące			
Kortykosteroidy, n (%)	1814 (1,1%)	98 (1,6%)	0,003
Leki immunosupresyjne, n (%)	276 (0,2%)	21 (0,3%)	0,005
Insulina, n (%)	230 (0,1%)	11 (0,2%)	0,7
ACEI, n (%)	1517 (1,0%)	91 (1,5%)	<0,001
Leki moczopędne, n (%)	1629 (1,0%)	116 (1,9%)	<0,001

Spośród analizowanych, zgłoszenia dotyczące wystąpienia nowotworu odnosiły się do pacjentów przeciętnie starszych, niż *non-cases*, rzadziej do mężczyzn, a zgłoszeń rzadziej dokonywano z USA. W przypadku *cases* częściej raportowano stosowanie kortykosteroidów, immunosupresantów, ACEI i leków moczopędnych. Wszystkie wymienione różnice były istotne statystycznie ( $p < 0,05$ ).

### 6.3.3 Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji

W badaniu ocenie podlegały wszystkie terapie modyfikujące przebieg choroby, zatwierdzone do stosowania w leczeniu SM w okresie prowadzenia na terytorium USA. W tym uwzględniono terapie spełniające kryteria włączenia do analizy własnej: kładrybinę (CLA), interferon beta-1a (IFN B1a), interferon beta-1b (IFN B1b), peginterferon beta-1a (pegIFN B1a), fumaran dimetylu (DMF), octan glatirameru (GA) i teryflunomid (TER).

W publikacji nie były dostępne informacje o dawkowaniu ocenianych leków (dawkowanie nie stanowiło kryterium selekcji zgłoszeń). Niemniej analizowane dane dotyczą terapii prowadzonych w rzeczywistej

praktyce klinicznej (baza FAERS gromadzi także zgłoszenia dotyczące błędów w farmakoterapii, ale zgłoszenia tego typu nie podlegały analizie), w związku z czym należy założyć, że na ogół stosowano dawki zgodne z zalecanymi (w przypadku kładrybiny: dawka skumulowana 3,5 mg/kg mc. w ciągu 2 lat).

### 6.3.4 Bezpieczeństwo

Analiza danych polegała na ocenie dysproporcji (ang. *disproportionality analysis*) w liczbie zgłoszeń dotyczących nowotworów w stosunku do zgłoszeń dotyczących innych zdarzeń niepożądanych u chorych eksponowanych na poszczególne DMD, tj. potencjalnego „sygnału” dotyczącego bezpieczeństwa w odniesieniu do nowotworu (ang. *potential safety signal*).

W celu kontroli potencjalnego zakłócenia wyników (ang. *bias*) związanego z możliwością związku samego rozpoznania (SM) z wyższym ryzykiem nowotworu ilorazy szans zgłoszenia ocenianego zdarzenia (ROR – *Reporting Odds Ratio*) dla poszczególnych terapii szacowano wobec referencyjnego DMD (również stosowanego w SM). W analizie głównej za lek referencyjny wobec pozostałych (w tym dla kładrybiny) przyjęto najdłużej dostępny na rynku IFN B1a; w analizie wrażliwości przetestowano również wariant, w których każdy lek oceniano względem pozostałych. Współczynniki ROR oszacowano w wariancie bez korekty (cROR – *crude ROR*; analiza jednoczynnikowa) oraz w ramach analizy wieloczynnikowej, z korektą wpływu zmiennych zakłócających – wieku, płci, kraju, stosowania leków towarzyszących uznawanych za związane z potencjalnym zwiększeniem ryzyka nowotworu złośliwego (aROR – *adjusted ROR*). Z uwagi na istotne wyjściowe różnice pomiędzy porównywanymi grupami za podstawę wnioskowania przyjmowano skorygowany iloraz szans.

Do analizy własnej ekstrahowano wyłącznie dane i wyniki dotyczące kładrybiny (CLA) oraz leków zdefiniowanych jako właściwe komparatory dla kładrybiny. W tabelach przedstawiono wartości ROR nieskorygowane (cROR) oraz skorygowane (aROR). Wyniki istotne statystycznie zaznaczono czcionką **bold**.

#### 6.3.4.1 Nowotwory złośliwe lub o nieokreślonej złośliwości

W tabeli poniżej przedstawiono ilorazy szans zgłoszenia (ROR) nowotworu (złośliwego lub o nieokreślonej złośliwości) u chorych na stwardnienie rozsiane, leczonych kładrybiną lub inną DMD, w porównaniu do IFN B1a (analiza główna).

Tabela 96. Iloraz szans zgłoszenia (ROR) nowotworu złośliwego lub o nieokreślonej złośliwości jako zdarzenia niepożądanego; CLA vs IFN B1a, DMF vs IFN B1a, GA vs IFN B1a, IFN B1b vs IFN B1a, pegIFN B1a vs IFN B1a, TER vs IFN B1a; badanie *Stamatellos 2021*.

DMD	N zgłoszeń*	Non-Cases n (%)	Cases n (%)	DMD vs IFN B1a	
				cROR (95% CI), p	aROR (95% CI), p
IFN B1a <sup>^</sup>	55 501	51 855 (93,4%)	3646 (6,6%)	–	–
<u>CLA</u>	<u>229</u>	<u>223 (97,4%)</u>	<u>6 (2,6%)</u>	<u>0,38 (0,15; 0,79), p = 0,020</u>	<u>0,46 (0,18; 0,95), p = 0,064</u>
DMF	21 204	20 775 (98,0%)	429 (2,0%)	0,29 (0,27; 0,32), p < 0,001	0,30 (0,27; 0,34), p < 0,001
GA	5793	5605 (96,8%)	188 (3,2%)	0,48 (0,41; 0,55), p < 0,001	0,50 (0,43; 0,58), p < 0,001
IFN B1b	6839	6613 (96,7%)	226 (3,3%)	0,49 (0,42; 0,56), p < 0,001	0,49 (0,42; 0,56), p < 0,001
pegIFN B1a	1715	1674 (97,6%)	41 (2,4%)	0,35 (0,25; 0,47), p < 0,001	0,35 (0,26; 0,48), p < 0,001
TER	8203	8054 (98,2%)	149 (1,8%)	0,26 (0,22; 0,31), p < 0,001	0,25 (0,21; 0,30), p < 0,001

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

<sup>^</sup> interwencja referencyjna dla pozostałych DMD.

Zgodnie z wnioskami autorów badania, w analizie dysproporcji zgłaszania nowotworów złośliwych lub o nieokreślonej złośliwości nie wykryto „sygnału bezpieczeństwa” dla żadnej z analizowanych DMD. Każda z ocenionych terapii była związana z istotnie statystycznie niższą szansą zgłoszenia nowotworu złośliwego lub o nieokreślonej złośliwości niż referencyjna terapia interferonem beta-1a. Na 229 zgłoszeń dotyczących kładrybiny 6 stanowiły zgłoszenia odnoszące się do nowotworu złośliwego lub o nieokreślonej złośliwości. Skorygowany iloraz szans zgłoszenia (aROR) nowotworu złośliwego lub o nieokreślonej złośliwości w przypadku kładrybiny (vs IFN B1a) wyniósł 0,46 (95% CI: 0,18; 0,95), p = 0,064. Dla innych DMD stosowanych w Polsce we wnioskowanym wskazaniu (DMF, GA, IFN B1b, pegIFN B1a, TER – w każdym przypadku vs IFN B1a) wartości aROR kształtowały się w zakresie od 0,25 dla TER do 0,50 dla GA i również były istotne statystycznie.

W ramach analizy wrażliwości ocenę powtórzono z uwzględnieniem dodatkowo zgłoszeń, w których raportowano stosowanie >1 DMD. Wyniki analizy wrażliwości nie zmieniły wniosków z analizy – wszystkie wartości ROR były < 1, co oznacza niższą szansę zgłoszenia analizowanego zdarzenia niepożądanego w przypadku kładrybiny, jak i wszystkich komparatorów, niż w przypadku referencyjnej terapii IFN B1a.

Ponadto, w ramach analizy wrażliwości zmieniono terapię referencyjną z IFN B1a na „wszystkie pozostałe” DMD uwzględnione w analizie. W tym wariantcie oceny leczenie interferonami beta-1a (IFN B1a i pegIFN B1a analizowane łącznie) związane było z istotnie zwiększoną szansą raportowania nowotworu złośliwego lub o nieokreślonej złośliwości w porównaniu z pozostałymi DMD; aROR = 2,60 (95% CI: 2,47;



2,74),  $p < 0,001$ . Autorzy badania zauważają, że może to wynikać z dłuższej, w porównaniu do pozostałych DMD, obecności tej terapii w praktyce klinicznej (w kontekście czasu potrzebnego na rozwinięcie się nowotworu jako działania niepożądanego terapii), w związku z czym wyciągnięcie wiążących wniosków względem ryzyka nowotworu w związku ze stosowaniem interferonów beta-1a nie jest możliwe wyłącznie na podstawie obecnie dostępnych danych i wymaga dalszej obserwacji. W przypadku kładrybiny i pozostałych leków stanowiących komparatory dla kładrybiny w analizie własnej (DMF, GA, IFN B1b, TER – w każdym przypadku vs pozostałe DMD) wyniki omawianego wariantu analizy wrażliwości były zgodne z wynikami analizy głównej ( $aROR < 1$ ).

W trzecim wariantcie analizy wrażliwości uwzględniono dodatkowo zgłoszenia dla wskazań innych niż SM oraz zgłoszenia, w których nie określono wskazania. W tej ocenie szansa zgłoszenia nowotworu złośliwego lub o nieokreślonej złośliwości u leczonych kładrybiną była liczbowo nieznacznie wyższa w porównaniu do tej szansy dla IFN B1a, ale wynik nie był istotny statystycznie;  $aROR = 1,10$  (95% CI: 0,73; 1,61),  $p = 0,576$ . Natomiast w przypadku komparatorów dla kładrybiny (DMF, GA, IFN B1b, pegIFN B1a, TER – w każdym przypadku vs IFN B1a) szanse zgłoszenia analizowanego AE były niższe niż dla IFN B1a. Należy przy tym mieć na uwadze, że leki zawierające kładrybinę (w postaci do wlewów dożylnych) są stosowane w leczeniu nowotworów złośliwych, a w publikacji *Stamatellos 2021* nie odnaleziono jakiegokolwiek potwierdzenia, że do ocenianych DMD zaliczono wyłącznie stosowaną w leczeniu SM kładrybinę w tabletkach. W wykazie leków przeciwnowotworowych, których stosowanie powodowało wykluczenie zgłoszeń z analizy (Tabela S2 w załączniku do publikacji *Stamatellos 2021*), nie umieszczono ponadto kładrybiny do podań dożylnych. Wobec tego omawiany wariant analizy wrażliwości mógł uwzględniać także zgłoszenia AEs występujących u pacjentów onkologicznych, otrzymujących kładrybinę w ramach terapii przeciwnowotworowej – bardziej narażonych na wystąpienie drugiego nowotworu, niż populacja chorych stosujących referencyjną terapię IFN B1a (lekiem niestosowanym w leczeniu nowotworów). W rezultacie niewielkie, liczbowe zwiększenie szans raportowania nowotworu u leczonych kładrybiną w analizie wrażliwości nieograniczonej do chorych na SM może być wynikiem błędu selekcji (ang. *selection bias*). Pozostałe substancje uwzględniane w analizie nie są w większości (z wyjątkiem alemtuzumabu, w przypadku którego cROR również wskazywał na zwiększenie szansy raportowania nowotworu) zarejestrowane w USA do stosowania w leczeniu nowotworów złośliwych.

### 6.3.4.2 Hematologiczne nowotwory złośliwe lub o nieokreślonej złośliwości

W tabeli poniżej przedstawiono ilorazy szans zgłoszenia (ROR) nowotworu hematologicznego (złośliwego lub o nieokreślonej złośliwości) u chorych na stwardnienie rozsiane, leczonych kładrybiną lub inną DMD, w porównaniu do IFN B1a (analiza główna).

Tabela 97. Iloraz szans zgłoszenia (ROR) hematologicznego nowotworu złośliwego lub o nieokreślonej złośliwości jako zdarzenia niepożądanego; CLA vs IFN B1a, DMF vs IFN B1a, GA vs IFN B1a, IFN B1b vs IFN B1a, pegIFN B1a vs IFN B1a, TER vs IFN B1a; badanie *Stamatellos 2021*.

DMD	N zgłoszeń*	Non-Cases n (%)	Cases n (%)	DMD vs IFN B1a	
				cROR (95% CI), p	aROR (95% CI) , p
IFN B1a <sup>^</sup>	55 501	55 181 (99,4%)	320 (0,6%)	–	–
CLA	229	228 (99,6%)	1 (0,4%)	0,76 (0,04; 3,37), p = 0,781	0,89 (0,05; 3,97), p = 0,905
DMF	21 204	21 169 (99,8%)	35 (0,2%)	<b>0,29 (0,20; 0,40), p &lt; 0,001</b>	<b>0,30 (0,21; 0,41), p &lt; 0,001</b>
GA	5793	5758 (99,4%)	35 (0,6%)	1,05 (0,73; 1,47), p = 0,792	1,10 (0,76; 1,53), p = 0,609
IFN B1b	6839	6810 (99,6%)	29 (0,4%)	0,73 (0,49; 1,05), p = 0,112	0,71 (0,47; 1,02), p = 0,079
pegIFN B1a	1715	1711 (99,8%)	4 (0,2%)	0,40 (0,12; 0,95), p = 0,071	0,41 (0,13; 0,97), p = 0,078
TER	8203	8193 (99,9%)	10 (0,1%)	<b>0,21 (0,10; 0,37), p &lt; 0,001</b>	<b>0,20 (0,10; 0,36), p &lt; 0,001</b>

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

<sup>^</sup> interwencja referencyjna dla pozostałych DMD.

Na 229 zgłoszeń dotyczących kładrybiny zidentyfikowano jedno zgłoszenie odnoszące się do hematologicznego nowotworu złośliwego lub o nieokreślonej złośliwości. W ocenie dysproporcji zgłaszania nowotworów hematologicznych (złośliwych lub o nieokreślonej złośliwości) szansa zgłoszenia tego AE w związku z leczeniem kładrybiną była niższa, niż w przypadku referencyjnej terapii IFN B1a, przy czym różnica nie była istotna statystycznie; aROR = 0,89 (95% CI: 0,05; 3,97), p = 0,905. W przypadku jednego z obecnie stosowanych DMD – octanu glatirameru – szansa wystąpienia analizowanego zdarzenia była wyższa względem szansy dla IFN B1a, jednak różnica nie była statystycznie istotna; aROR = 1,10 (95 CI: 0,76; 1,53), p = 0,609. W przypadku pozostałych DMD (DMF, IFN B1b, pegIFN B1a, TER – w każdym przypadku vs IFN B1a) wartości aROR kształtowały się w zakresie od 0,20 dla TER do 0,71 dla IFN B1b; wyniki były istotne statystycznie w przypadku porównań TER vs IFN B1a i DMF vs IFN B1a.

### 6.3.4.3 Niehematologiczne nowotwory złośliwe lub o nieokreślonej złośliwości

W wyniku błędu redakcyjnego w publikacji źródłowej (wersja dostępna na dzień ostatniej aktualizacji analizy klinicznej: zaakceptowany manuskrypt) nie podano wyników analizy dla nowotworów niehematologicznych (dwukrotnie podano wyniki dla punktu końcowego „nowotwory złośliwe lub o nieokreślonej złośliwości”: liczby w tabeli 4, s. 23 w załączniku do publikacji *Stamatellos 2021* są identyczne do liczb w tabeli 2, s. 18.). W związku z tym w tabeli poniżej podano jedynie liczby i odsetki zgłoszeń dotyczących nowotworów niehematologicznych (złośliwych lub o nieokreślonej złośliwości) wyliczone na podstawie dostępnych w publikacji liczb zgłoszeń nowotworów złośliwych lub o nieokreślonej złośliwości ogółem oraz hematologicznych.

Tabela 98. Iloraz szans zgłoszenia (ROR) niehematologicznego nowotworu złośliwego lub o nieokreślonej złośliwości jako zdarzenia niepożądanego; CLA vs IFN B1a, DMF vs IFN B1a, GA vs IFN B1a, IFN B1b vs IFN B1a, pegIFN B1a vs IFN B1a, TER vs IFN B1a; badanie *Stamatellos 2021*.

DMD	N zgłoszeń*	Non-Cases n (%)*	Cases n (%)*
IFN B1a <sup>^</sup>	55 501	52 175 (94,0%)	3326 (6,0%)
<u>CLA</u>	<u>229</u>	<u>224 (97,8%)</u>	<u>5 (2,2%)</u>
DMF	21 204	20 810 (98,1%)	394 (1,9%)
GA	5793	5640 (97,4%)	153 (2,6%)
IFN B1b	6839	6642 (97,1%)	197 (2,9%)
pegIFN B1a	1715	1678 (97,8%)	37 (2,2%)
TER	8203	8064 (98,3%)	139 (1,7%)

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

<sup>^</sup> interwencja referencyjna dla pozostałych DMD.

Zgodnie z wnioskami autorów badania, w analizie dysproporcji zgłaszania guzów litych, złośliwych lub o nieokreślonej złośliwości, nie wykryto „sygnału bezpieczeństwa” dla żadnej z analizowanych DMD – każda z ocenionych terapii była związana z niższą szansą zgłoszenia niehematologicznego nowotworu złośliwego lub o nieokreślonej złośliwości niż referencyjna terapia interferonem beta-1a. Na 229 zgłoszeń dotyczących kładrybiny 5 stanowiły zgłoszenia odnoszące się do niehematologicznego nowotworu złośliwego lub o nieokreślonej złośliwości.

## 6.4 Ocena ryzyka skórnych zdarzeń niepożądanych (Rolfes 2021)

### 6.4.1 Opis metodyki włączonych badań

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono prospektywne, wieloośrodkowe badanie obserwacyjne, prowadzone w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej – *Rolfes 2021*. Badanie było prowadzone przez 2 niemieckie ośrodki – Szpital Uniwersytecki w Essen oraz Szpital Uniwersytecki w Münster. Badanie nie było zaślepione, mediana czasu trwania obserwacji wynosiła 23,7 (IQR: 16,2; 29,5) miesiąca. Nie sprecyzowano oszacowania wielkości próby, natomiast wyniki przedstawiono w sposób opisowy. Badanie miało na celu ocenę bezpieczeństwa (ocena ryzyka wystąpienia reakcji skórnych) u pacjentów, którym kladrybina podawana była doustnie, zgodnie z dawkowaniem zalecanym w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Badanie nie było finansowane przez sponsora zewnętrznego. Szczegółowy opis charakterystyki badania *Rolfes 2021* znajduje się w poniższej tabeli.

Tabela 99. Charakterystyka metodyki badania *Rolfes 2021* - ocena ryzyka wystąpienia reakcji skórnych u pacjentów leczonych doustnie kladrybiną zgodnie z dawkowaniem zalecanym w ChPL.

Badanie	Klasyfikacja AOTMiT/punktacja NICE	Okres obserwacji Mediana (IQR) [miesiące]	Liczebność grup	Typ analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
<i>Rolfes 2021</i>	IVB/ NICE: 5/8	23, 7(16,2; 29,5)	CLA : 239	Ocena bezpieczeństwa	2 (Niemcy)	Brak

Badanie zostało ocenione na 5 punktów w skali NICE (na 8 możliwych), oraz zostało zakwalifikowane jako badanie opisowe: seria przypadków – badanie posttest (IVB) zgodnie z klasyfikacją AOTMiT. Jak wskazano powyżej w badaniu oceniano jedynie bezpieczeństwo (ocenę ryzyka wystąpienia reakcji skórnych podczas stosowania kladrybiny podawanej doustnie), dlatego też w niniejszej analizie nie przedstawiono analizy skuteczności.

W badaniu nie przedstawiono przepływu pacjentów – podano jedynie, że ocenie poddano 239 chorych otrzymujących kladrybinę, spośród których u 77 (32,2%) odnotowano przynajmniej 1 skórne zdarzenie niepożądane, w czasie o medianie 1 miesiąca (zakres: 1-12 miesięcy).

Tabela 100. Przepływ pacjentów w badaniu *Rolfes 2021* - ocena ryzyka wystąpienia reakcji skórnych u pacjentów leczonych doustnie kladrybiną zgodnie z dawkowaniem zalecanym w ChPL.

Badanie	Przepływ pacjentów
<i>Rolfes 2021</i>	Nie przedstawiono szczegółów, podano że uwzględniono 239 chorych otrzymujących kladrybinę, spośród których 77 (32,2%) miało przynajmniej 1 skórne zdarzenie niepożądane, w czasie o medianie 1 miesiąca (zakres: 1-12 miesięcy)

## 6.4.2 Charakterystyka włączonej populacji

### 6.4.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

W badaniu *Rolfes 2021* nie sprecyzowano kryteriów włączenia oraz wykluczenia pacjentów – ogółem, włączono 239 pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego, otrzymujących kładrybinę doustnie zgodnie z dawkowaniem zalecanym w Charakterystyce Produktu Leczniczego, wśród których wyróżniono pacjentów, u których odnotowano przynajmniej 1 skórne zdarzenie niepożądane (n = 77).

Tabela 101. Kryteria selekcji chorych w badaniu *Rolfes 2021* - ocena ryzyka wystąpienia reakcji skórnych u pacjentów leczonych doustnie kładrybiną zgodnie z dawkowaniem zalecanym w ChPL.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<i>Rolfes 2021</i>	Pacjenci z RRMS (z ang. <i>relapsing-remmiting multiple sclerosis</i> ), którzy otrzymywali kładrybinę doustnie zgodnie ze schematem zalecanym według Charakterystyki Produktu Leczniczego, u których pojawiły się zdarzenia niepożądane w postaci reakcji skórnych	Nie sprecyzowano

### 6.4.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

Ogółem, jak wskazano powyżej, do badania włączono 239 pacjentów, z czego niespełna 40 % stanowili mężczyźni. Mediana wieku wynosiła 40 (IQR: 33; 46) lat. Mediana czasu od wystąpienia RMS wynosiła 4,2 (IQR: 0,9; 9) lat. Pacjentów oceniono także w rozszerzonej skali niepełnosprawności ruchowej – EDSS: mediana tej oceny wynosiła 2 (IQR: 1,5; 3) punkty. W zakresie średniorocznej częstości rzutów choroby (ARR z ang. *Annualized Relapse Rate*), pacjenci biorący udział w badaniu *Rolfes 2021* mieli przeciętnie 1 rzut choroby w ciągu roku - mediana 1 (IQR: 0; 2). W badaniu uwzględniono zarówno pacjentów wcześniej nieleczonych (n = 72 [30%]), jak również chorych otrzymujących wcześniej terapię DMD (167 [70%]) - w tym przypadku mediana liczby stosowanych wcześniej DMD wynosiła 1 (IQR: 0; 2). Wśród pacjentów otrzymujących wcześniejsze leczenie wyróżniono dwie kategorie: pacjentów leczonych podstawowymi terapiami (z ang. *basic treatment*) oraz pacjentów wymagających intensywnego leczenia (z ang. *escalation treatment*). Podstawowe leczenie otrzymywała prawie połowa pacjentów (49%), natomiast 21% chorych wymagało intensywnej terapii. Niemal połowa pacjentów przechodziła na kładrybinę z uwagi na progresję choroby (49,4%), natomiast w przypadku 20,1% pacjentów rozpoczęto leczenie CLA z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych (z ang. *adverse events*), Szczegółowy opis

wyjściowej charakterystyki klinicznej i demograficznej chorych w badaniu *Rolfes 2021* znajduje się w poniższej tabeli.

Tabela 102. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna chorych w badaniu *Rolfes 2021* - ocena ryzyka wystąpienia reakcji skórnych u pacjentów leczonych doustnie kładrybiną zgodnie z dawkowaniem zalecanym w ChPL.

Charakterystyka wyjściowa	CLA
Liczba pacjentów ogółem	239
Wiek, mediana (IQR) [lata]	40 (33; 46)
Czas od wystąpienia RMS, mediana (IQR) [lata]	4,2 (0,9; 9,0)
Liczba mężczyzn, n (%)	91 (38,1%*)
Ocena w skali EDSS, mediana (IQR)	2 (1,5; 3,0)
Liczba ARR, mediana (IQR)	1 (0; 2)
Całkowita liczba ostatniego DMD, mediana, (IQR)	1 (0; 2)
Okres wymywania poprzedniego leczenia, mediana (IQR) [dni]	49 (17; 88)
<b>Wcześniejsze leczenie DMD, n (%*)</b>	
Wcześniej nieleczeni (z ang. <i>treatment naive</i> )	72 (30,1%)
Podstawowe leczenie <sup>^</sup> (z ang. <i>basic treatment</i> )	117 (49,0%)
Intensywne leczenie <sup>^^</sup> (z ang. <i>escalation treatment</i> )	50 (20,9%)
<b>Przyczyna przejścia na leczenie CLA, n (%*)</b>	
Rozpoczęcie leczenia	72 (30,1%)
Progresja choroby	118 (49,4%)
Wystąpienie zdarzeń niepożądanych (AEs)	48 (20,1%)

\* Wartości procentowe obliczono na podstawie dostępnych danych;

<sup>^</sup> Kategoria „podstawowe leczenie” obejmowała leczenie: interferonem beta, octanem glatirameru, teryflunomidem oraz fumaranem dimetylu;

<sup>^^</sup> kategoria „intensywne leczenie” obejmowała leczenie: fingolimodem, natalizumabem lub daklizumabem.

### 6.4.3 Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji.

W badaniu *Rolfes 2021* nie przedstawiono szczegółowych informacji odnośnie stosowanego schematu leczenia - podano jedynie, że pacjenci otrzymywali kładrybinę podawaną doustnie, zgodnie z dawkowaniem zalecanym w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Tabela 103. Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby w badaniu *Rolfes 2021*- ocena ryzyka wystąpienia reakcji skórnych u pacjentów leczonych doustnie kładrybiną zgodnie z dawkowaniem zalecanym w ChPL.

Badanie	Charakterystyka procedur
<i>Rolfes 2021</i>	Kładrybina podawana doustnie, zgodnie z dawkowaniem zalecanym w Charakterystyce Produktu Leczniczego

#### 6.4.4 Ocena bezpieczeństwa (ryzyko wystąpienia reakcji skórnych).

Spośród 239 pacjentów włączonych do badania, w 77 przypadkach (32,2%) odnotowano przynajmniej jedną reakcję skórą: mediana liczby tych reakcji wyniosła 1,5 (zakres: 1-6). Oceniane reakcje skórne zostały podzielone na ostre reakcje skórne ( $\leq 3$  miesięcy po cyklu leczenia kładrybiną) oraz opóźnione reakcje skórne ( $> 3$  miesięcy po leczeniu kładrybiną). Jednocześnie wyróżnione zostały takie reakcje skórne jak zakażenia skóry oraz zmiany przednowotworowe/nowotworowe. Podano także medianę czasu od ostatniego leczenia do wystąpienia zdarzenia, definiowaną jako czas między ostatnim przyjęciem kładrybiny (niezależnie czy w 1 czy w 2 cyklu), a pojawieniem się reakcji skórnych. Szczegółowa analiza odnotowanych reakcji skórnych u pacjentów włączonych do badania *Rolfes 2021* znajduje się w poniższej tabeli.

Tabela 104. Reakcje skórne u pacjentów otrzymujących doustną kładrybinę – badanie *Rolfes 2021*.

Reakcja skórna (N = 239)	n (%*)	Mediana czasu od ostatniego leczenia do zdarzenia skórno- (zakres) [dni]
Pacjenci z $\geq 1$ reakcją skórą	77 <sup>^</sup> (32,2%)	36 (2-272)
<b>Ostre reakcje skórne<sup>^^</sup></b>	54 (22,6%)	18 (2-75)
Przerzedzenie włosów	28 (11,7%)	16 (3-65)
Wysypka na skórze	b.d.	28 (2-65)
Rumień rozlany	13 (5,4%)	bd.
Wysypka trądzikopodobna	5 (2,1%)	bd.
Wyprysk pieniążkowy	2 (0,8%)	bd.
Zapalenie błony śluzowej	13 (5,4%)	34,5 (2-75)
Świąd	6 (2,5%)	11 (2-54)
<b>Zakażenia skóry</b>	35 (14,6%)	83 (10-305)
Półpasiec	16 (6,7%)	90 (10-237)
Opryszczka zwykła	19 (7,9%)	83 (16-305)
<b>Opóźniona reakcja skórna<sup>^^^</sup></b>	7 (2,9%)	159 (7-272)
Wysypka trądzikopodobna	3 (1,3%)	144 (130-174)
Przerzedzenie włosów	1 (0,4%)	206 (nd.)

Reakcja skórna (N = 239)	n (%*)	Mediana czasu od ostatniego leczenia do zdarzenia skórniego (zakres) [dni]
Łysienie plackowate	2 (0,8%)	122 (7-237) <sup>^^^</sup>
Leukocytoklastyczne zapalenie naczyń	1 (0,4%)	272 (nd.)
<b>Zmiany przednowotworowe/nowotworowe</b>	2 (0,8%)	67 (35-153)
Leukoplakia zwykła	1 (0,4%)	67 (nd.)
Rogowacenie starcze/słoneczne (z.ang. <i>actinic keratosis</i> )	2 (0,8%)	106 (59-153)
Rak kolczystokomórkowy	1 (0,4%)	120 (nd.)

\* Wartości procentowe obliczono na podstawie dostępnych danych;

<sup>^</sup> W przypisie pod tabelą nr 2 omawianego artykułu (*Rolfes 2021*) wskazano liczbę 76 reakcji skórnych; jest to niezgodność w odniesieniu do danych przedstawionych w tabeli 2 artykułu i samego tekstu publikacji, gdzie wskazano liczbę 77 przypadków AEs (reakcji skórnych). W niniejszej analizie została uwzględniona liczba 77, ponieważ jest ona wskazana zarówno w tabeli jak i kilkakrotnie w tekście, natomiast liczba 76 występuje wyłącznie w przypisie pod tabelą;

<sup>^^</sup> Pojawienie się reakcji skórnej w czasie  $\leq 3$  miesięcy po cyklu leczenia kładrybiną;

<sup>^^^</sup> Pojawienie się reakcji skórnej w czasie  $> 3$  miesięcy po cyklu leczenia kładrybiną;

<sup>^^,^^^</sup> W przypisie pod tabelą 2 opisywanej publikacji autorzy zdefiniowali ostre reakcje skórne jako występujące  $\leq 3$  miesięcy od zakończenia leczenia, natomiast opóźnione reakcje skórne  $> 3$  miesięcy od zakończenia leczenia, jednakże w tekście wskazano na ostre reakcje skórne jako występujące  $< 3$  miesięcy od zakończenia leczenia, zaś opóźnione reakcje skórne jako występujące  $\geq 3$  miesięcy od zakończenia leczenia, w niniejszym raporcie przyjęto definicję podaną w przypisie pod tabelą dotyczącą wystąpienia reakcji skórnych;

<sup>^^^,^^^</sup> Autorzy zaliczyli łysienie plackowate do kategorii opóźnionych reakcji skórnych, jednocześnie podając zakres mediany czasu od ostatniego leczenia (7-237) dni. W przypadku pacjenta, u którego ta reakcja niepożądana wystąpiła po 7 dniach, powinno to zostać odnotowane w kategorii ostre reakcje skórne, zgodnie z przyjętą w publikacji definicją.

Ostre reakcje skórne wystąpiły u 54 (22,6%) pacjentów. W tej podgrupie najwięcej przypadków odnotowano dla reakcji skórnej - przerzedzenie włosów - n = 28 (11,7%) pacjentów, natomiast najmniej przypadków odnotowano dla reakcji skórnej - wyprysk pieniążkowy - n = 2 (0,8%) pacjentów. Do innych ostrych reakcji skórnych zaliczono: rumień rozlany - n = 13 (5,4%), wysypkę trądzikopodobną - n = 5 (2,1%) (klasyfikowane w kategorii wysypki skórnej), zapalenie błony śluzowej - n = 13 (5,4%) oraz świąd - n = 6 (2,5%).

Opóźnione reakcje skórne wystąpiły u 7 (2,9%) pacjentów. W tej podgrupie najczęstszą reakcją była wysypka trądzikopodobna, która wystąpiła u 3 chorych (1,3%), natomiast najrzadziej występowały przerzedzenie włosów i leukocytoklastyczne zapalenie naczyń (w obu przypadkach odnotowano je u 1 pacjenta – 0,4%). Inną zauważoną opóźnioną reakcją skórą było łysienie plackowate – n = 2 (0,8%).

Zakażenia skóry wystąpiły u 35 (14,6%) pacjentów: 19 (7,9%) pacjentów zakaziło się opryszczką zwykłą, natomiast 16 (6,7%) pacjentów zachorowało na półpaśca. Odnotowano także przypadki zmian przednowotworowych/nowotworowych u 2 (0,8%) pacjentów: u obu odnotowano rogowacenie starcze, inaczej nazywane słonecznym (z. ang. *actinic keratosis*) – n = 2 (0,8%), natomiast w pojedynczych przypadkach odnotowano leukoplakię zwykłą - n = 1 (0,4%) oraz raka kolczystokomórkowego - n = 1 (0,4%).

W ocenie ostrych reakcji skórnych ogółem mediana czasu do ich wystąpienia (od zakończenia leczenia kładrybiną) wynosiła 18 (zakres: 2-75) dni. W tej kategorii najwcześniej wystąpił świąd – mediana 11



(zakres: 2-75) dni, natomiast najpóźniej pojawiło się zapalenie błony śluzowej – mediana: 34,5 (zakres: 2-75) dni. Mediana ta dla kategorii zakażenia skóry ogółem wynosiła 83 (zakres: 10-305) dni, natomiast w obu raportowanych przypadkach zakażeń była ona zbliżona i wyniosła: półpasiec - mediana 90 (zakres: 10-237) dni oraz opryszczka zwykła - mediana 83 (zakres: 16-305) dni. Jeżeli chodzi o opóźnione reakcje skórne to ogółem mediana wynosiła 159 (zakres: 7-272) dni. Najwcześniej odnotowane zostało łysienie plackowate - mediana 122 (zakres: 7-237) dni, natomiast najpóźniej leukocyto-klastyczne zapalenie naczyń – mediana 272 (zakres: nd.) dni. Zmiany przednowotworowe/nowotworowe pojawiły się po ponad 2 miesiącach – mediana 67 (zakres: 35-153) dni, najwcześniej zaobserwowaną reakcją była leukoplakia zwykła – mediana 67 (zakres: nd), natomiast najpóźniej rak kolczystokomórkowy – mediana 120 (zakres: nd) dni.

Warto zauważyć, że u 15 pacjentów zakażonych półpaścem (w tym półpasiec oczny, rozsiane zakażenia półpaścem oraz zakażenia półpaścem obejmujące nerw trójdzielny) odnotowano poważny stopień nasilenia AEs - wynik w skali CTCAE  $\geq 3$  (z. ang. *Common Terminology Criteria for Adverse Events*) – wymagali oni hospitalizacji. Jednocześnie w przypadku 1 pacjenta z rakiem kolczystokomórkowym, leczenie kładrybiną zostało przerwane.

## 6.5 Zintegrowana analiza bezpieczeństwa kladrybiny

### 6.5.1 Opis metodyki włączonych badań

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano 3 badania prezentujące analizy zintegrowane – w jednym z nich, *Comi 2019*, połączono dane z badania *CLARITY*, jego fazy wydłużonej (*CLARITY EXTENSION*) oraz rejestru *PREMIERE* (prospektywny, obserwacyjny rejestr, który działał od listopada 2009 r. do października 2018 r. i uwzględniał pacjentów, którzy uczestniczyli w co najmniej jednym z badań III fazy dotyczących kladrybiny w tabletkach w dawce 3,5 mg/kg, czyli *CLARITY*, jego fazy wydłużonej oraz *ORACLE-MS*) – tą analizę nazwano *long-term CLARITY cohort*, a na potrzeby niniejszego rozdziału zastosowano dla niej skrót ItCc, natomiast w pozostałych dwóch *Cook 2019* i *Leist 2020* do wymienionych badań dołączono jeszcze próbę *ORACLE-MS* (czyli 96-tygodniowe badanie III fazy z randomizacją i podwójnym zaślepieniem, w którym oceniano bezpieczeństwo i skuteczność 2 dawek CLA [3,5 i 5,25 mg/kg] u chorych z pierwszym klinicznym zdarzeniem demielinizacyjnym, włączając pacjentów, u których później stwierdzono spełnienie kryteriów McDonald'a z 2010 r.) – tą analizę nazwano *Monotherapy Oral cohort*, a na potrzeby niniejszego rozdziału została ona oznaczona skrótem MOc. Ponadto w celu lepszego scharakteryzowania rzadkich AEs w ramach badania *Cook 2019* dodatkowo uwzględniono także wcześniejsze badania, które obejmowały pozajelitowe podania kladrybiny oraz próbę *ONWARD*, w której porównano stosowanie CAL z interferonem beta z grupą PBO i interferonem beta – całość tworzyła analizę *All Exposed*, która z uwagi na dołączenie stosowania pozajelitowego podania kladrybiny nie została jednak opisana w niniejszym rozdziale. Sponsorem wszystkich trzech analizowanych badań był Merck KGaA. W badaniu *Comi 2019* przedstawiono ocenę długoterminowych zmian w liczbie limfocytów podczas stosowania CLA, natomiast dwie pozostałe analizy dotyczyły szerokiej oceny bezpieczeństwa tego leku.

W niniejszym rozdziale uwzględniono także doniesienia konferencyjne *Cook 2019a* i *Cook 2020*, które prezentowały bardziej aktualne dane niż publikacje pełnotekstowe lub dane, które nie zawarto w tych publikacjach, a dotyczyły zintegrowanej analizy bezpieczeństwa w kohorcie MOc.

Szczegółowe informacje na temat metodyki włączonych badań przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 105. Charakterystyka metodyki badań zintegrowanej analizy bezpieczeństwa kładrybiny: *Comi 2019, Cook 2019, Leist 2020*.

Badanie	Klasyfikacja AOT-MiT	Punkta-cja NICE <sup>^</sup>	Okres obserwacji, mediana	Liczebność grupy (CLA vs PBO)	Typ analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
<i>Comi 2019</i>	IVC	-	Średni czas udziału w badaniu wynosił 205,13 dnia w grupie CLA i 168,67 dnia w grupie PBO	685 vs 435	bd.	bd.	Merck KGaA
<i>Cook 2019</i>	IVC	-	Średni czas udziału w badaniu wynosił 194,05 dnia w grupie CLA i 164,92 dnia w grupie PBO	923 vs 641	Analiza w populacji bezpieczeństwa <sup>^^</sup>	bd.	Merck KGaA
<i>Leist 2020</i>	IVC	-	3936,7 pacjento-lat w grupie CLA i 2421,5 pacjento-lat w grupie PBO	923 vs 641	Analiza w populacji bezpieczeństwa <sup>^^</sup>	bd.	Merck KGaA

<sup>^</sup> z uwagi na to, że w analizach zintegrowanych łączono dane z różnych rodzajów badań oraz, że jakość części z nich została oceniona w niniejszym dokumencie w innych rozdziałach, odstąpiono od oceny jakości uwzględnionych prób w niniejszym rozdziale;

<sup>^^</sup> pacjenci, którzy otrzymali co najmniej raz CLA jako monoterapię doustną.

W badaniu *Cook 2019* podano, że wszystkie oceny w kohorcie MOc przeprowadzono w populacji analizy bezpieczeństwa, na którą składali się pacjenci, którzy otrzymali co najmniej raz CLA jako monoterapię doustną (z datą końcową 20 lutego 2015 r.). Odpowiada to danym wykorzystanym jako podstawa do wniosków regulacyjnych, potwierdzających zatwierdzenie kładrybiny w tabletkach przez Komisję Europejską. W analizach uwzględniono także pacjentów, którzy otrzymywali IFN B zgodnie z protokołem badania *CLARITY* jako terapię ratunkową lub po zmianie do klinicznego rozpoznania MS (*ORACLE-MS*). Analizy przeprowadzono zgodnie z podejściem „as treated”. W przypadku kohorty MOc, jeśli pacjenci otrzymywali tylko placebo lub w okresie obserwacji nie nastąpiła u nich zmiana leczenia na CLA, zostali włączeni w analizę do grupy PBO. Natomiast u pacjentów, którzy przeszli z wyjściowej grupy PBO w kolejnych badaniach lub okresach obserwacji na terapię CLA, zastosowano cenzorowanie ich czasu przebywania na placebo w momencie wdrożenia leczenia kładrybiną w tabletkach – w tym momencie rozpoczął się dla nich również czas terapii CLA. Natomiast u chorych, którzy byli leczeni CLA w badaniu *CLARITY* i otrzymali ją ponownie w innym badaniu i okresie, czas terapii cenzorowano w momencie ponownego wdrożenia terapii. W ocenie zdarzeń niepożądanych stosowano głównie wskaźnik częstości skorygowany o obserwację, w tym wskaźnik/100 pacjento-lat, który można interpretować jako liczbę

zdarzeń występujących w ciągu 100 pacjento-lat, liczony jako  $100 \times (\text{liczba pacjentów z } \geq 1 \text{ AEs}) / (\text{suma czasu obserwacji w dniach wśród pacjentów z początkowym ryzykiem wystąpienia AEs lub czas trwania badania} / 365,25)$ . Takie same założenia przyjęto w badaniu *Leist 2020*. Próby różniły się jedynie okresem obserwacji uwzględnionych pacjentów – publikacja *Leist 2020* zawiera analizę końcową (z datą odcięcia danych: październik 2018 r.), natomiast w publikacji *Cook 2019* prezentowano informacje do maja 2017 r. W badaniu *Leist 2020* przedstawiono informacje aż do zakończenia działalności rejestru *PREMIERE* – październik 2018 r. – dla którego łączny okres obserwacji wynosił 8 lat po włączeniu pierwszego pacjenta do badania lub do października 2018 r., w zależności od tego co wystąpiło pierwsze.

W badaniu *Comi 2019* ALC oznaczano u pacjentów jako część pełnej morfologii krwi wykonanej przez laboratorium centralne z oznaczeniem liczby CD19+ B, CD4+ T i CD8+ T, z użyciem cytometrii przepływowej, jako części analizy markerów powierzchni limfocytów. Za wartości progowe dla CD19+ B przyjęto  $0,10 \times 10^9$  komórek/l, a dla CD4+ T i CD8+ T odpowiednio  $0,35 \times 10^9$  i  $0,20 \times 10^9$  komórek/l.

Z uwagi na rodzaj prowadzonych analiz w opisywanych badaniach nie przedstawiono informacji na temat przepływu pacjentów. Podano jedynie, że w analizie MOc uwzględniono 923 pacjentów z grupy CLA w dawce 3,5 mg/kg i 641 chorych w grupie PBO. Natomiast kohorta ItCc prezentuje dane o 685 chorych leczonych kładrybiną w dawce 3,5 mg/kg i 435 pacjentach z grupy placebo.

## 6.5.1 Charakterystyka włączonej populacji

### 6.5.1.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

Ponieważ w opisywanych badaniach przedstawiono analizy zintegrowane, w publikacjach do nich nie przedstawiono klasycznych kryteriów włączenia i wykluczenia z badania.

W badaniu *Comi 2019* połączono dane z badania *CLARITY*, jego fazy wydłużonej oraz rejestru *PREMIERE*. Natomiast w dwóch pozostałych uwzględnionych próbach – *Cook 2019* i *Leist 2020* – do wymienionych badań dołączono jeszcze próbę *ORACLE-MS*.

### 6.5.1.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

Ponieważ w poszczególnych analizach zintegrowanych brano pod uwagę różne populacje pacjentów lub okres ich obserwacji, charakterystyki wyjściowe chorych w nich uwzględnianych zaprezentowano osobno.

W próbie *Comi 2019* uwzględniono kohortę ItCc, w ramach której w analizie uwzględniono 685 chorych leczonych kładrybiną w dawce 3,5 mg/kg i 435 pacjentów z grupy placebo. Średni czas udziału w badaniu wyniósł w grupie CLA 205,13 tygodnia, a w grupie placebo 168,67 tygodnia. Przez co najmniej około 6 miesięcy w badaniu brało udział 97,7% pacjentów z grupy kładrybiny w tabletkach i 96,1% chorych z grupy PBO – po minimalnie 8 latach obserwacji odsetki te wyniosły odpowiednio 13,6% i 13,8%. Średni wiek analizowanych pacjentów wynosił nieco ponad 38 lat – prawie 60% chorych było w wieku poniżej 40 lat. Nieco ponad 65% analizowanej populacji stanowiły kobiety. Z kolei średni czas trwania choroby wynosił około 8-9 lat. Wcześniejsze stosowanie DMDs odnotowano u 26,9% pacjentów z grupy CLA i 30,1% z grupy PBO.

Szczegółową charakterystykę włączonych pacjentów prezentuje tabela poniżej.

Tabela 106. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna w badaniu *Comi 2019*.

Charakterystyka wyjściowa	CLA 3,5 mg/kg (N = 685)	PBO (N = 435)
Średni czas udziału w badaniu (SD) [tyg.]	205,13 (117,48)	168,67 (116,70)
≥ 24 tyg. w badaniu (ok. 6 mies.), n (%)	669 (97,7%)	418 (96,1%)
≥ 48 tyg. w badaniu (ok. 1 roku), n (%)	656 (95,8%)	399 (91,7%)
≥ 96 tyg. w badaniu (ok. 2 lat), n (%)	597 (87,2%)	337 (77,5%)
≥ 192 tyg. w badaniu (ok. 4 lata), n (%)	286 (41,8%)	91 (20,9%)
≥ 384 tyg. w badaniu (ok. 8 lat), n (%)	93 (13,6%)	60 (13,8%)
Średni wiek (SD; mediana [zakres])	38,2 (10,1; 38,0 [18-65])	38,7 (9,9; 38,0 [18-64])
Wiek ≤ 40 lat, n (%)	400 (58,4%)	247 (56,8%)
Wiek > 40 lat, n (%)	285 (41,6%)	188 (43,2%)
Płeć żeńska, n (%)	462 (67,4%)	286 (65,7%)
Wcześniejsze leczenie DMDs, n (%)	184 (26,9%)	131 (30,1%)
Średni czas trwania choroby (SD)	7,90 (6,91)	8,91 (7,39)

Z kolei w badaniu *Cook 2019* uwzględniono kohortę MOc, która składała się z 923 chorych w grupie CLA i 641 pacjentów w grupie kontrolnej. Średni czas udziału w badaniu wyniósł w grupie CLA 194,05 tygodnia, a w grupie placebo 164,92 tygodnia. Przez co najmniej około 6 miesięcy w badaniu brało udział 97,5% pacjentów z grupy kładrybiny w tabletkach i 96,3% chorych z grupy PBO – po minimalnie 8 latach

obserwacji odsetki te wyniosły odpowiednio 10,1% i 9,4%. Średni wiek analizowanych pacjentów wyniósł około 36 lat – blisko 65% chorych było w wieku poniżej 40 lat. Nieco ponad 65% analizowanej populacji stanowiły kobiety. Z kolei średni czas trwania choroby wyniósł około 8-9 lat. Wcześniejsze stosowanie DMDs odnotowano u 19,9% pacjentów z grupy CLA i 20,4% z grupy PBO.

Szczegółową charakterystykę tej kohorty pacjentów zamieszczono w kolejnej tabeli.

Tabela 107. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna w badaniu *Cook 2019*.

Charakterystyka wyjściowa	CLA 3,5 mg/kg (N = 923)	PBO (N = 641)
Pacjento-lata	3433	2026
Średni czas udziału w badaniu (SD) [tyg.]	194,05 (110,50)	164,92 (105,97)
≥ 24 tyg. w badaniu (ok. 6 mies.), n (%)	900 (97,5%)	617 (96,3%)
≥ 48 tyg. w badaniu (ok. 1 roku), n (%)	875 (94,8%)	595 (92,8%)
≥ 96 tyg. w badaniu (ok. 2 lat), n (%)	772 (83,6%)	486 (75,8%)
≥ 192 tyg. w badaniu (ok. 4 lata), n (%)	395 (42,8%)	181 (28,2%)
≥ 384 tyg. w badaniu (ok. 8 lat), n (%)	93 (10,1%)	60 (9,4%)
Średni wiek (SD; mediana [zakres])	36,5 (10,3; 36,0 [18-65])	36,0 (9,8; 36,0 [18-64])
Wiek ≤ 40 lat, n (%)	592 (64,1%)	415 (64,7%)
Wiek > 40 lat, n (%)	331 (35,9%)	226 (35,3%)
Płeć żeńska, n (%)	612 (66,3%)	424 (66,1%)
Wcześniejsze leczenie DMDs, n (%)	184 (19,9%)	131 (20,4%)
Średni czas trwania choroby (SD)	7,90 (6,91)	8,91 (7,39)
Wyjściowe badanie <i>CLARITY</i> , n (%)	685 (74,2%)	435 (67,9%)
Wyjściowe badania <i>ORACLE-MS</i> , n (%)	238 (25,8%)	206 (32,1%)

W ostatnim prezentowanym badaniu *Leist 2020* także zaprezentowano dane dla kohorty MOC, z tym, że analizy w nim zawarte wykonano dla większej liczby pacjento-lat niż w próbie *Cook 2019* – w grupie CLA dla 3936,7 pacjento-lat, a w grupie PBO dla 2421,5 pacjento-lat. Średni czas udziału w badaniu wyniósł w grupie CLA 4,28 roku, a w grupie placebo 3,79 roku. Przez co najmniej około 2 lat w badaniu brało udział 84,9% pacjentów z grupy kładrybiny w tabletkach i 76,9% chorych z grupy kontrolnej – po około 9 latach obserwacji odsetki te wyniosły niecałe 3%. Średni wiek analizowanych pacjentów wyniósł

37-38 lat – około 60% chorych było w wieku poniżej 40 lat. 66% analizowanej populacji stanowiły kobiety. Badacze wskazali, że wyjściowe charakterystyki były dobrze zbalansowane między grupami.

Szczegółową charakterystykę włączonych pacjentów prezentuje poniższa tabela.

Tabela 108. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna w badaniu *Leist 2020*.

Charakterystyka wyjściowa	CLA 3,5 mg/kg (N = 923)	PBO (N = 641)
Pacjento-lata	3936,7	2421,5
Średni czas udziału w badaniu (SD) [lata]	4,28 (2,54)	3,79 (2,67)
≥ 96 tyg. w badaniu (ok. 2 lat), n (%)	784 (84,9%)	493 (76,9%)
≥ 192 tyg. w badaniu (ok. 4 lata), n (%)	431 (46,7%)	204 (31,8%)
≥ 432 tyg. w badaniu (ok. 9 lat), n (%)	26 (2,8%)	18 (2,8%)
Średni wiek (SD; mediana [zakres])	37,84 (10,84; 37,62 [18,2-66,1])	37,15 (9,98; 36,58 [18,1-64,2])
Wiek ≤ 40 lat, n (%)	540 (58,5%)	396 (61,8%)
Wiek > 40 lat, n (%)	383 (41,5%)	245 (38,2%)
Płeć żeńska, n (%)	612 (66,3%)	424 (66,1%)
Wcześniejsze leczenie DMDs, n (%)	184 (19,9%)	131 (20,4%)

## 6.5.2 Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji

W badaniu *Comi 2019* przedstawiono dane na temat pacjentów poddanych randomizacji do CLA w dawce 3,5 mg/kg w badaniu *CLARITY*, chorych, którzy otrzymali tę samą dawkę tej terapii po raz pierwszy w fazie wydłużonej badania oraz pacjentów z tych prób poddanych długoterminowej obserwacji w ramach rejestru *PREMIERE*. Pacjenci poddani randomizacji do CLA w dawce 3,5 mg/kg w badaniu *CLARITY* byli przedstawiani łącznie z chorymi, którzy otrzymali CLA w tej samej dawce po raz pierwszy w ramach *CLARITY EXTENSION*. Po 2 latach terapii nie można było dalej stosować u tych pacjentów aktywnego leczenia. Natomiast pacjentom randomizowanym w badaniu *CLARITY* do grupy placebo w fazie wydłużonej przypisano terapię CLA w dawce 3,5 mg/kg ze względów etycznych. Dlatego dane dla grupy placebo w tej analizie są ograniczone do 2 lat i okresu obserwacji z rejestru *PREMIERE*. W ramach oceny nie wykluczono ani nie oceniono 11 pacjentów, którzy otrzymali IFN B jako terapię ratunkową.

Z kolei w badaniach *Cook 2019* i *Leist 2020* do wymienionych wyżej badań dołączono jeszcze próbę *ORACLE-MS*, czyli 96-tygodniowe badania III fazy z randomizacją i podwójnym zaślepieniem, w którym oceniano bezpieczeństwo i skuteczność 2 dawek CLA (3,5 i 5,25 mg/kg).

W niniejszym rozdziale prezentowano jedynie wyniki terapii CLA w dawce 3,5 mg/kg.

### 6.5.3 Ocena bezpieczeństwa

W badaniach *Cook 2019* i *Leist 2020* prezentowano dane na temat bezpieczeństwa stosowania kladrybiny w tabletkach w tej samej populacji pacjentów (kohorta MOc), a próby różniły się okresem obserwacji – publikacja *Leist 2020* zawiera analizę końcową (z datą odcięcia danych: październik 2018 r.), natomiast w publikacji *Cook 2019* prezentowano informacje do maja 2017 r. W badaniu *Leist 2020* zaznaczono, że wyniki analizy końcowej są zgodne z obserwacjami poczynionymi w badaniu *Cook 2019*. Dlatego też z publikacji *Cook 2019* w niniejszym rozdziale przedstawiono szczegółowe jedynie te punkty końcowe z oceny bezpieczeństwa, których nie zamieszczono w badaniu *Leist 2020* z nowszą datą odcięcia danych – pozostałe przedstawiono w celach poglądowych w załączniku (rozdział 16.1) bądź w przypisach i nawiasach przy wynikach opisywanych z analizy końcowej.

Ponieważ analiza *Comi 2019* dotyczyła tylko oceny długoterminowych zmian w liczbie limfocytów podczas stosowania CLA w kohorcie ItCc, jej wyniki zaprezentowano oddzielnie.

Z odnalezionych badań przedstawiano tylko informacje, które dotyczyły stosowania kladrybiny w tabletkach w dawce 3,5 mg/kg.

#### 6.5.3.1 Poszczególne TEAEs

W badaniu *Cook 2019* przedstawiono informacje na temat jakichkolwiek TEAEs, które raportowano z częstością  $\geq 0,10/100$  pacjento-lat w którejkolwiek z grup. Dane te zebrano w tabeli poniżej.

Jakiegokolwiek TEAEs występowały z częstością 103,29/100 pacjento-lat w grupie CLA i 94,26/100 pacjento-lat w grupie PBO, natomiast TEAEs związane z leczeniem odpowiednio 33,76 i 25,03. Znacznie rzadsze były jakiegokolwiek TEAEs prowadzące do zakończenia leczenia (2,07 vs 1,05) oraz TEAEs prowadzące do zgonu (0,26 vs 0,25). Do najczęściej występujących TEAEs podczas terapii CLA pod względem kategorii należały zaburzenia układu nerwowego (13,93/100 pacjento-lat), zaburzenia żołądka i jelit (11,20) oraz zaburzenia krwi i układu limfatycznego (10,85). Z kolei rozważając poszczególne TEAEs wśród pacjentów otrzymujących kladrybinę w tabletkach najczęstszymi były: ból głowy (8,71/100 pacjento-lat), limfopenia (7,94) i ból pleców (3,27). Badacze podali, że rzadsze w przypadku CLA niż placebo



były zakażenia dróg moczowych (odpowiednio 2,40 vs 1,69) i objawy grypopodobne (odpowiednio 3,28 vs 2,37), co mogło być jednak związane ze stosowaniem terapii ratunkowej IFN- $\beta$  znacznie częściej w grupie kontrolnej.

Dodatkowo w doniesieniach konferencyjnych *Cook 2019a* i *Cook 2020* podano, że w okresie po dopuszczeniu do obrotu (*post-approval*) u 8419 pacjentów odnotowano 1622 AEs, z których 275 było ciężkich, ale żadne z nich nie odbiegało od profilu bezpieczeństwa leku określonego w badaniach klinicznych. Najwięcej przypadków dotyczyło półpaśca (n = 71), ciężkich zakażeń (61) i nowotworów (13). Nie odnotowano żadnego przypadku teratogenności i postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii. Przypadków ADRs stwierdzono 922, z czego 136 było ciężkich.

Tabela 109. Poszczególne TEAEs, kohorta MOc, badanie *Cook 2019*.

AEs specjalnego zainteresowania – zakażenia i zarażenia	CLA 3,5 mg/kg (N = 923)				PBO (N = 641)	
	n	Pacjento-lata	Dopasowany wskaźnik częstości AEs/100 pacjento-lat	n	Pacjento-lata	Dopasowany wskaźnik częstości AEs/100 pacjento-lat
Jakiegokolwiek TEAE	773	748,4	103,29	515	546,3	94,26
Jakiegokolwiek TEAE związane z leczeniem	542	1605,5	33,76	291	1162,8	25,03
Jakiegokolwiek TEAE prowadzące do zakończenia leczenia	67	3229,0	2,07	21	1993,7	1,05
Jakiegokolwiek TEAE prowadzące do zgonu	9	3431,0	0,26	5	2024,7	0,25
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>	327	2346,7	13,93	226	1429,5	15,81
Ból głowy	230	2641,9	8,71	144	1631,9	8,82
Zawroty głowy	47	3268,0	1,44	36	1944,4	1,85
Nawrót stwardnienia rozlanego	21	3404,9	0,62	11	2014,0	0,55
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>	278	2482,0	11,20	197	1454,9	13,54
Nudności	86	3134,4	2,74	62	1845,6	3,36
Biegunka	68	3202,0	2,12	44	1915,9	2,30
Ból górnej części brzucha	42	3283,1	1,28	22	1969,2	1,12
Ból zęba	35	3335,8	1,05	22	1957,5	1,12
Ból brzucha	30	3346,2	0,90	23	1966,2	1,17
Zaparcia	23	3368,3	0,71	22	1968,7	1,12

AEs specjalnego za- interesowania – za- kazenia i zarażenia	n	CLA 3,5 mg/kg (N = 923)			PBO (N = 641)		
		Pacjento-lata	Dopasowany wskaź- nik częstości AEs/100 pacjento-lat	n	Pacjento-lata	Dopasowany wskaź- nik częstości AEs/100 pacjento-lat	n
Wymioty	21	3363,7	0,62	24	1982,6	1,21	
<b>Zaburzenia krwi i układu limfatycz- nego</b>	276	2543,4	10,85	47	1901,6	2,47	
Limfopenia	217	2731,8	7,94	21	1985,0	1,06	
Leukopenia	43	3276,9	1,31	8	2008,4	0,40	
Neutropenia	27	3362,8	0,80	4	2015,0	0,20	
<b>Zaburzenia mię- śniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>	245	2654,5	9,23	153	1608,0	9,51	
Ból pleców	102	3115,8	3,27	46	1890,0	2,43	
Ból stawów	63	3236,0	1,95	38	1938,8	1,96	
Ból kończyn	50	3283,6	1,52	33	1965,6	1,68	
Ból mięśni	28	3356,9	0,83	21	1966,3	1,07	
Bóle mięśniowo- szkieletowe	19	3375,9	0,56	16	1989,1	0,80	
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu po- dania</b>	213	2717,1	7,84	168	1558,5	10,78	
Choroby grypopo- dobne	75	3167,6	2,37	61	1857,4	3,28	
Zmęczenie	54	3252,1	1,66	47	1897,2	2,48	
Gorączka	36	3341,5	1,08	20	1980,8	1,01	
Astenia	33	3311,5	1,00	25	1941,8	1,29	
<b>Nieprawidłowości w wynikach badań</b>	145	2939,6	4,93	83	1802,4	4,61	
Zmniejszona liczba limfocytów	26	3337,4	0,78	2	2023,1	0,10	
<b>Zaburzenia psy- chiczne</b>	121	3009,3	4,02	85	1787,8	4,75	
Bezsensacja	46	3285,5	1,40	32	1938,7	1,65	
Depresja	46	3298,1	1,39	23	1960,6	1,17	
Lęk	37	3312,1	1,12	12	2002,3	0,60	
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śród- piersia</b>	118	3065,2	3,85	95	1770,8	5,36	
Ból jamy ustnej i gar- dła	44	3278,8	1,34	35	1929,2	1,81	

AEs specjalnego zainteresowania – zakażenia i zarażenia	n	CLA 3,5 mg/kg (N = 923)			PBO (N = 641)		
		Pacjento-lata	Dopasowany wskaźnik częstości AEs/100 pacjento-lat	n	Pacjento-lata	Dopasowany wskaźnik częstości AEs/100 pacjento-lat	n
Kaszel	34	3336,6	1,02	27	1968,3	1,37	
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>	72	3231,2	2,23	45	1909,6	2,36	
Nadciśnienie	35	3338,5	1,05	25	1965,3	1,27	
<b>Zaburzenia ucha i błędnika</b>	53	3269,0	1,62	35	1930,6	1,81	
Zawroty głowy	35	3317,9	1,05	22	1966,4	1,12	
<b>Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach</b>	115	3090,3	3,72	81	1830,4	4,43	
Upadki	24	3371,1	0,71	13	1985,9	0,65	

#### 6.5.3.1.1 Poszczególne zakażenia i zarażenia – ogółem oraz prowadzące do zakończenia leczenia

W kolejnej tabeli zaprezentowano informacje na temat poszczególnych najczęstszych TEAEs – dane odnaleziono w badaniu *Cook 2019*. Najczęstszymi poszczególnymi zarażeniami i zakażeniami podczas terapii CLA były: zapalenie błony śluzowej nosa i gardła (5,35/100 pacjento-lat), zakażenie górnych dróg oddechowych (3,50) oraz grypa (2,74). Podobne częstości tych TEAEs odnotowano także w grupie kontrolnej, odpowiednio 5,50, 3,26 i 2,69. Pojedyncze zarażenia i zakażenie doprowadziły do zakończenia terapii w obu analizowanych grupach.

Tabela 110. Poszczególne TEAEs, kohorta MOc, badanie *Cook 2019*.

AEs specjalnego zainteresowania – zakażenia i zarażenia	n	CLA 3,5 mg/kg (N = 923)			PBO (N = 641)		
		Pacjento-lata	Dopasowany wskaźnik częstości AEs/100 pacjento-lat	n	Pacjento-lata	Dopasowany wskaźnik częstości AEs/100 pacjento-lat	n
<b>Najczęstsze zakażenia i zarażenia (≥ 1,0/100 pacjento-lat w obu grupach)</b>	478	1917,5	24,93	314	1160,8	27,05	
Zapalenie błony śluzowej nosa i gardła	158	2951,0	5,35	97	1764,5	5,50	
Zakażenie górnych dróg oddechowych	109	3112,0	3,50	61	1869,1	3,26	
Grypa	87	3169,5	2,74	51	1898,1	2,69	
Zapalenie oskrzeli	55	3234,1	1,70	22	1964,4	1,12	

AEs specjalnego zainteresowania – zakażenia i zarażenia	CLA 3,5 mg/kg (N = 923)				PBO (N = 641)	
	n	Pacjento-lata	Dopasowany wskaźnik częstości AEs/100 pacjento-lat	n	Pacjento-lata	Dopasowany wskaźnik częstości AEs/100 pacjento-lat
Zakażenie dróg moczowych	55	3249,7	1,69	46	1916,8	2,40
Półpasiec	28	3360,2	0,83	4	2019,0	0,20
Zapalenie gardła	27	3348,0	0,81	31	1961,4	1,58
Nieżyt nosa	24	3354,0	0,72	22	1962,3	1,12
<b>Zakażenia i zarażenia prowadzące do zakończenia leczenia</b>	4	3415,5	0,12	3	2020,8	0,15
Wirusowe zapalenie wątroby typu B	1	3427,9	0,03	0	2026,0	0
Półpasiec	1	3424,8	0,03	0	2026,0	0
Bakteryjne zapalenie płuc	1	3428,2	0,03	0	2026,0	0
Zakażenie dróg moczowych	1	3432,6	0,03	0	2026,0	0
Zapalenie wyrostka robaczkowego	0	3432,7	0	1	2025,8	0,05
Zakażenia <i>Gardnerella</i>	0	3432,7	0	1	2025,8	0,05
<i>Varicella</i>	0	3432,7	0	1	2021,0	0,05

Dodatkowo w badaniu podano, że przeprowadzona analiza *post-hoc* wykazała, że podczas występowania u chorych limfopenii 3 lub 4 stopnia zakażenia występowały częściej w grupie CLA vs PBO (57,53/100 pacjento-lat vs 24,50/100 pacjento-lat), ale ich typ nie różnił się od rodzaju zakażeń obserwowanych w innych okresie. Znacznie częściej podczas limfopenii 3 lub 4 stopnia występował półpasiec (odpowiednio 4,50 vs 0,73), częściej zgłaszano także zakażenia górnych dróg oddechowych. We wspomnianym okresie bardzo rzadko występowały zakażenia oportunistyczne.

### 6.5.3.2 Ciężkie TEAEs (STEAEs)

W badaniu *Leist 2020* podano informacje na temat oceny ciężkich (określonych jako powodujące zgon, zagrażające życiu, wymagające hospitalizacji, wady wrodzone lub inne AEs uznawane za istotne z medycznego punktu widzenia) TEAEs (STEAEs, z ang. *serious treatment-emergent adverse events*), z wyłączeniem TEAEs specjalnego zainteresowania. Przedstawiono informacje dla kategorii zdarzeń występujących z częstością  $\geq 0,10/100$  pacjento-lat. Ogółem, odsetek chorych z co najmniej 1 STEAEs był wyższy w grupie CLA w porównaniu do placebo, odpowiednio 14,5% vs 10,6% oraz w przeliczeniu na 100

pacjento-lat odpowiednio 3,80 i 3,05. Do najczęstszych poszczególnych ciężkich TEAEs podczas terapii CLA należały: zaburzenia żołądka i jelit, urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach, zaburzenia wyników badań laboratoryjnych oraz zaburzenia układu nerwowego. Nie stwierdzono żadnego przypadku postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii. Szczegółowe informacje prezentuje kolejna tabela.

Tabela 111. STEAEs, kohorta MOc, badanie *Leist 2020*.

Poszczególne kategorie STEAEs	n	CLA 3,5 mg/kg (N = 923)			PBO (N = 641)		
		Pacjento-lata	Dopasowany wskaźnik częstości AEs/100 pacjento-lat	n	Pacjento-lata	Dopasowany wskaźnik częstości AEs/100 pacjento-lat	n
≥ 1 STEAEs^	133	3498,1	3,80	68	2226,2	3,05	
Zaburzenia sercowe	7	3917,4	0,18	6	2410,4	0,25	
Zaburzenia endokrynne	3	3929,3	0,08	4	2411,2	0,17	
Guzy w tarczycy ( <i>thyroid mass</i> )	1	3934,5	0,03	3	2412,2	0,12	
Zaburzenia oka	3	3927,8	0,08	3	2418,2	0,12	
Zaburzenia żołądka i jelit	11	3895,9	0,28	3	2403,0	0,12	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	6	3930,4	0,15	3	2413,0	0,12	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	6	3930,1	0,15	3	2413,0	0,12	
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	17	3885,1	0,44	5	2397,6	0,21	
Zaburzenia wyników badań	14	3883,7	0,36	6	2402,7	0,25	
Zwiększona aktywność fosfokinazy kreatynowej we krwi	7	3908,0	0,18	4	2418,1	0,17	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	6	3919,2	0,15	3	2415,7	0,12	
Zaburzenia układu nerwowego	12	3896,1	0,31	6	2411,7	0,25	
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	9	3901,8	0,23	7	2407,1	0,29	
Poronienie samoistne	2	3935,1	0,05	3	2416,6	0,12	
Ciąża	1	3930,5	0,03	3	2413,5	0,12	
Zaburzenia psychiczne	4	3929,5	0,10	5	2411,7	0,21	

Poszczególne kategorie STEAEs	CLA 3,5 mg/kg (N = 923)				PBO (N = 641)	
	n	Pacjento-lata	Dopasowany wskaźnik częstości AEs/100 pacjento-lat	n	Pacjento-lata	Dopasowany wskaźnik częstości AEs/100 pacjento-lat
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	3	3927,0	0,08	3	2414,1	0,12
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	8	3897,1	0,21	3	2411,6	0,12
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	8	3903,6	0,20	4	2410,3	0,17
Zabiegi medyczne i chirurgiczne	6	3915,6	0,15	3	2408,4	0,12

^ ^ w publikacji *Cook 2019*, gdzie prezentowano dane dla krótszego okresu analizy wskaźnik częstości dla ciężkich TEAEs wyniósł odpowiednio 4,00 vs 3,57, a dla ciężkich TEAEs raportowanych i  $\geq 2$  chorych odpowiednio 3,70 vs 2,98.

Ponadto w badaniu *Cook 2019* podano także informacje na temat najczęstszych poszczególnych STEAEs. Informacje te podsumowano w kolejnej tabeli – wśród nich w grupie CLA najczęściej stwierdzano zwiększoną aktywność fosfokinazy kreatynowej we krwi (0,21/100 pacjento-lat), zapalenie płuc (0,18) i mięśniaka gładkokomórkowego macicy (0,15). Podobną częstość tych zdarzeń stwierdzono w grupie kontrolnej, odpowiednio 0,20, 0,15 i 0,10.

Tabela 112. Najczęstsze poszczególne STEAEs, kohorta MOc, badanie *Cook 2019*.

Poszczególne najczęstsze STEAEs	CLA 3,5 mg/kg (N = 923)				PBO (N = 641)	
	n	Pacjento-lata	Dopasowany wskaźnik częstości AEs/100 pacjento-lat	n	Pacjento-lata	Dopasowany wskaźnik częstości AEs/100 pacjento-lat
Zwiększona aktywność fosfokinazy kreatynowej we krwi	7	3414,4	0,21	4	2022,6	0,20
Zapalenie płuc	6	3403,4	0,18	3	2019,7	0,15
Mięśniak gładkokomórkowy maci <sup>^</sup>	5	3409,7	0,15	2	2020,9	0,10
Limfopenia	4	3421,4	0,12	0	2026,0	0
Zakażenie dróg moczowych	4	3419,4	0,12	1	2024,4	0,05

<sup>^</sup> w doniesieniu konferencyjnym *Cook 2020* podano z datą odciążenia danych październik 2018 r. – 6 przypadków dla 3905,7 pacjento-lat (0,15 na 100 pacjento-lat) w grupie CLA i 2 przypadki dla 2413,1 pacjento-lat (0,08 na 100 pacjento-lat).

### 6.5.3.2.1 Ciężkie zakażenia i zarażenia

W badaniu *Cook 2019* podano też szczegółowe informacje na temat poszczególnych najczęstszych ciężkich zakażeń i zarażeń. Najczęściej obserwowanym zdarzeniem tego typu było zapalenie płuc – 0,18/100 pacjento-lat w grupie CLA i 0,15 w grupie kontrolnej.

Tabela 113. Ciężkie zakażenia i zarażenia, kohorta MOc, badanie Cook 2019.

Poszczególne najczęstsze STEAEs	CLA 3,5 mg/kg (N = 923)				PBO (N = 641)	
	n	Pacjento-lata	Dopasowany wskaźnik częstości AEs/100 pacjento-lat	n	Pacjento-lata	Dopasowany wskaźnik częstości AEs/100 pacjento-lat
<b>Najczęstsze zakażenia i zarażenia (≥ 0,05/100 pacjento-lat w obu grupach)</b>	23	3357,6	0,69	10	2003,4	0,50
Zapalenie wyrostka robaczkowego	1	3426,8	0,03	2	2023,5	0,10
Przewlekłe zapalenie wątroby typu C	0	3432,7	0	1	2019,4	0,05
Przewlekłe zapalenie zatok	0	3432,7	0	1	2024,1	0,05
Róża ( <i>erysipelas</i> )	0	3432,7	0	1	2022,1	0,05
Półpasiec	2	3425,6	0,06	0	2026,0	0
Bakteryjne zapalenie mięśnia sercowego	0	3432,7	0	1	2024,2	0,05
Zapalenie płuc	6	3403,4	0,18	3	2019,7	0,15
Odmiedniczkowe zapalenie nerek	2	3423,1	0,06	0	2026,0	0
Ropień cewki moczowej	1	3423,1	0,03	1	2025,9	0,05
Zakażenie dróg moczowych	4	3419,4	0,12	1	2024,4	0,05

### 6.5.3.3 STEAEs specjalnego zainteresowania

Kolejnym rozpatrywanym w badaniu *Leist 2020* punktem końcowym była ocena STEAEs specjalnego zainteresowania. Wśród najczęstszych STEAEs specjalnego zainteresowania w grupie CLA wyróżnić można: zakażenia i zarażenia (dopasowany wskaźnik częstości/100 pacjento-lat: 0,60), zaburzenia krwi i układu limfatycznego (0,26), zapalenie płuc (0,15), limfopenia (0,10) i zakażenie dróg moczowych (0,10). Z kolei w grupie PBO były to: zakażenia i zarażenia (0,42) oraz zapalenie płuc (0,12). W grupie kontrolnej nie stwierdzono żadnego przypadku limfopenii oraz zaburzeń krwi i układu limfatycznego.

Dane te podsumowano w kolejnej tabeli.

Tabela 114. STEAEs specjalnego zainteresowania, kohorta MOC, badanie *Leist 2020*.

Poszczególne kategorie STEAEs	CLA 3,5 mg/kg (N = 923)				PBO (N = 641)	
	n	Pacjento-lata	Dopasowany wskaźnik częstości AEs/100 pacjento-lat	n	Pacjento-lata	Dopasowany wskaźnik częstości AEs/100 pacjento-lat
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	10	3912,7	0,26	0	2421,5	0
Limfopenia	4	3925,4	0,10	0	2421,5	0
Zakażenia i zarażenia	23	3857,2	0,60	10	2395,8	0,42
Ropień odbytu	1	3932,5	0,03	0	2421,5	0
Zapalenie wyrostka robaczkowego	1	3930,8	0,03	2	2419,0	0,08
Ropień piersi	1	3933,2	0,03	0	2421,5	0
Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C	0	3936,7	0	1	2414,9	0,04
Przewlekłe zapalenie zatok	0	3936,7	0	1	2419,6	0,04
Zapalenie uchyłków jelita grubego	1	3936,5	0,03	0	2421,5	0
Róża ( <i>erysipelas</i> )	0	3936,7	0	1	2414,5	0,04
Zapalenie żołądka i jelit	1	3933,2	0,03	0	2421,5	0
Półpasiec	2	3929,7	0,05	0	2421,5	0
Zakażenie	1	3936,6	0,03	0	2421,5	0
Grypa	1	3935,2	0,03	0	2421,5	0
Bakteryjne zapalenie mięśnia sercowego	0	3936,7	0	1	2419,7	0,04
Zapalenie otrzewnej	1	3929,8	0,03	0	2421,5	0
Torbiel włosowata	1	3929,0	0,03	0	2421,5	0
Zapalenie płuc ( <i>pneumonia</i> )	6	3907,4	0,15	3	2415,2	0,12
Gruźlica płuc	1	3933,6	0,03	0	2421,5	0
Odmiedniczkowe zapalenie nerek	2	3927,2	0,05	0	2421,5	0
Zapalenie jajowodów	1	3934,6	0,03	0	2421,5	0
Ropień podskórny	1	3936,4	0,03	0	2421,5	0
Gruźlica	1	3936,7	0,03	0	2421,5	0
Ropień cewki moczowej	0	3936,7	0	1	2421,4	0,04



Poszczególne kategorie STEAEs	CLA 3,5 mg/kg (N = 923)				PBO (N = 641)	
	n	Pacjento-lata	Dopasowany wskaźnik częstości AEs/100 pacjento-lat	n	Pacjento-lata	Dopasowany wskaźnik częstości AEs/100 pacjento-lat
Zakażenie dróg moczowych	4	3923,4	0,10	1	2419,9	0,04
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	3	3934,5	0,08	1	2420,5	0,04
Wysypka uogólniona	1	3936,6	0,03	0	2421,5	0

#### 6.5.3.4 AEs specjalnego zainteresowania – zakażenia i zarażenia

W próbie *Leist 2020* podano także informacje na temat zakażeń i zarażeń specjalnego zainteresowania (ciężkie zakażenia, zakażenie oportunistyczne i infekcja opryszczkowa; przedstawiono zdarzenia, dla których dopasowany wskaźnik AEs wynosił  $\geq 0,05/100$  pacjento-lat) – informacje te przedstawia kolejna tabela.

Jak podali badacze, nie odnotowano wyraźnego wzrostu poważnych zakażeń dróg oddechowych podczas stosowania CLA. Wskazali, że ryzyko ciężkich zakażeń było niskie w obu analizowanych grupach – 0,76/100 pacjento-lat w grupie CLA i 0,81 w grupie PBO. Natomiast częstość zakażeń oportunistycznych wynosiła odpowiednio 0,31/100 pacjento-lat i 0,17/100 pacjento-lat – według autorów badania na obserwowaną różnicę wpływały głównie infekcje grzybicze. Opryszczkowe zakażenia specjalnego zainteresowania występowały częściej podczas leczenia kładrybiną w tabletkach, co było głównie widoczne w częstości półpaśca, opryszczki jamy ustnej i opryszczki zwykłej. Badacze podali, że półpasiec występował częściej w okresach pojawienia się limfopenii 3 lub 4 stopnia (4,15/100 pacjento-lat w grupie CLA i 0,64/100 pacjento-lat w grupie PBO). Nie stwierdzono ciężkiego rozsianego półpaśca podczas terapii CLA. Wskazano, że częstość zapalenia płuc była podobna w obu grupach, odpowiednio 0,15 vs 0,17.

Tabela 115. AEs specjalnego zainteresowania – zakażenia i zarażenia, kohorta MOc, badanie *Leist 2020*.

AEs specjalnego zainteresowania – zakażenia i zarażenia	CLA 3,5 mg/kg (N = 923)				PBO (N = 641)	
	n	Pacjento-lata	Dopasowany wskaźnik częstości AEs/100 pacjento-lat	n	Pacjento-lata	Dopasowany wskaźnik częstości AEs/100 pacjento-lat
Ciężkie zakażenia	29	3829,1	0,76	19	2358,8	0,81
Zapalenia wyrostka robaczkowego	1	3930,8	0,03	2	2419,0	0,08
Zapalenie żołądka i jelit	2	3925,3	0,05	0	2421,5	0
Półpasiec	3	3928,1	0,08	1	2415,6	0,04

AEs specjalnego zainteresowania – zakażenia i zarażenia	n	CLA 3,5 mg/kg (N = 923)			PBO (N = 641)		
		Pacjento-lata	Dopasowany wskaźnik częstości AEs/100 pacjento-lat	n	Pacjento-lata	Dopasowany wskaźnik częstości AEs/100 pacjento-lat	n
Zapalenie płuc ( <i>pneumonia</i> )	6	3907,4	0,15	4	2412,6	0,17	
Odmiedniczkowe zapalenie nerek	2	3927,2	0,05	0	2421,5	0	
Zapalenie zatok	2	3935,0	0,05	0	2421,5	0	
Zakażenie dróg moczowych	4	3923,4	0,10	2	2418,9	0,08	
Zakażenie oportunistyczne	12	3874,8	0,31	4	2411,0	0,17	
Infekcja grzybicza	9	3891,0	0,23	2	2418,9	0,08	
Infekcja opryszczkowa	60	3737,0	1,61	19	2343,1	0,81	
Opryszczka zwykła	5	3916,9	0,13	2	2412,2	0,08	
Zakażenie wirusem opryszczki	4	3920,9	0,10	1	2416,1	0,04	
Półpasiec	28	3855,8	0,73	4	2397,1	0,17	
Opryszczka jamy ustnej	20	3868,4	0,52	10	2387,5	0,42	
<i>Varicella</i>	3	3926,7	0,08	2	2416,1	0,08	

### 6.5.3.5 AEs specjalnego zainteresowania – nowotwory

W badaniu *Leist 2020* ocenie poddano także częstość występowania nowotworów podczas terapii kładrybiną. Zaobserwowano, że wystąpiła liczbowa nierównowaga w częstości występowania nowotworów złośliwych między CLA a PBO. Wskaźnik na 100 pacjento-lat wyniósł odpowiednio 0,26 i 0,12, ale różnice między grupami nie były istotne statystycznie, RR = 2,0540 (95% CI: 0,5653; 7,4632). W większości przypadków poszczególne nowotwory były zgłaszane przez pojedynczych pacjentów – wyjątek stanowi czerniak złośliwy, które zdiagnozowano u 2 pacjentów. Czas rozpoznania nowotwory mieścił się w przedziale od 169 do 1853 dni od rozpoczęcia leczenia CLA. Nie odnotowano wzrostu częstości występowania nowotworów złośliwych, które często są związane z immunosupresją.

Badacze przeprowadzili także porównanie z referencyjną populacją GLOBOCAN w zakresie częstości występowania nowotworów złośliwych. Wskaźnik SIR względem dopasowanej populacji wyniósł 0,88 (95% CI: 0,44; 1,69) (dla analiz z publikacji *Cook 2019*, która przedstawiała dane z krótszego okresu obserwacji SIR wyniósł 0,97 [95% CI: 0,44; 1,85]), natomiast względem grupy PBO 0,42 (95% CI: 0,12; 1,33). Autorzy zaznaczyli, że baza GLOBOCAN nie zawiera informacji na temat nieczerniakowatego raka skóry, ale nie

odnotowali oni wzrostu takiego typu nowotworu w porównaniu do placebo, jak i kluczowych danych epidemiologicznych z Danii. Nie stwierdzili oni także wzrostu ryzyka występowania nowotworów w czasie. Wskaźnik częstości nowotworów złośliwych wyniósł 0,29/100 pacjento-lat w 1-4 roku leczenia CLA, natomiast dla 5 roku wynosiło 0,17 (dla analiz z publikacji *Cook 2019* ODPOWIEDNIO 0,29 i 0,28). W grupie kontrolnej wskaźniki te wynosiły odpowiednio 0,06 i 0,29, przy czym ogólna liczba zdarzeń była niewielka (dla analiz z publikacji *Cook 2019* ODPOWIEDNIO 0,06 i 0,60). W próbie *Cook 2019* podano także, że częstość występowania nowotworów była porównywalna podczas stosowania CLA w odniesieniu do innych DMDs.

Tabela 116. AEs specjalnego zainteresowania – nowotwory, kohorta MOc, badanie *Leist 2020*.

AEs specjalnego zainteresowania – nowotwory	CLA 3,5 mg/kg (N = 923)		PBO (N = 641)	
	n	Dni w momencie wystąpienia	N	Dni w momencie wystąpienia
<b>Nowotwory łagodne, złośliwe, nieokreślone (w tym cysty i polipy)^</b>				
Rak podstawonokomórkowy	1	1317	1	1972
Gruzołakorak przewodów żółciowego	1	926	0	0
Choroba Bowena	1	465	0	0
Rak piersi	1	1711	0	0
Stadium 0 raka szyjki macicy	0	0	2	1871, 993
Czerniak złośliwy	2	1204, 419	0	0
Rak jajnika	1	169	0	0
Przerzutowy rak trzustki	1	509	0	0
Rak brodawkowy tarczycy	1	582	0	0
Rak odbytnicy	1	1853	0	0
<b>RAZEM</b>	<b>10</b>	<b>Pacjento-lata: 3918,9</b>	<b>3</b>	<b>Pacjento-lata: 2414,8</b>
<b>Wskaźnik częstości/100 pacjento-lat</b>		<b>0,26</b>		<b>0,12</b>
<b>RD/100 pacjento-lat (95% CI)</b>		<b>0,1309 (-0,1304; 0,3645)</b>		
<b>RR/100 pacjento-lat (95% CI)</b>		<b>2,0540 (0,5653; 7,4632)</b>		

^ w publikacji *Cook 2019*, gdzie prezentowano dane dla krótszego okresu analizy wartości n/pacjento-lata wyniosły odpowiednio 10/3414,20 i 3/2022,11, wartości wskaźnika częstości/100 pacjento-lat 0,29289 (95% CI: 0,1576; 0,5444) i 0,14836 (95% CI: 0,0478; 0,4600), a RD = 0,1445 (95% CI: -0,1656; 0,4141), a RR = 1,9742 (95% CI: 0,5433; 7,1733); natomiast w doniesieniu konferencyjnym *Cook 2020* podano informacje dla nowotworów ogółem: z datą odcięcia danych październik 2018 r. – 26 przypadków dla 3865,7 pacjento-lat (0,67 na 100 pacjento-lat) w grupie CLA i 8 przypadków dla 2398,7 pacjento-lat (0,33 na 100 pacjento-lat).

### 6.5.3.6 Długoterminowa ocena zmian liczby limfocytów

#### 6.5.3.6.1 Badanie Comi 2019

W badaniu *Comi 2019* przedstawiono szczegółowe informacje na temat długoterminowej oceny zmian liczby limfocytów w kohorcie ItCc.

Badacze wskazali, że początkowo po zastosowaniu CLA bezwzględna liczba limfocytów (ALC) spadała, a proces jej powrotu do wartości mieszczących się w granicach normy rozpoczął się w 1 i 2 roku terapii. W 1 roku leczenia mediana ALC osiągnęła wartość nadir wynoszącą  $1,00$  (IQR:  $0,80-1,30$ )  $\times 10^9$  komórek/l w 2 miesiącu. Podczas koniec 1 roku terapii mediana ALC wzrosła do  $1,21$  (IQR:  $0,95-1,50$ )  $\times 10^9$  komórek/l. Podczas drugiego roku leczenia CLA mediana ALC osiągnęła wartość nadir wynoszącą  $0,81$  (IQR:  $0,60; 1,04$ )  $\times 10^9$  komórek/l w 55 tygodniu (7 tydzień 2 roku terapii). Mediana ALC powróciła do wartości mieszczących się w granicach normy w około 84 tygodniu (36 tydzień 2 roku terapii) i osiągnęła wartość  $1,00$  (IQR:  $0,76; 1,30$ )  $\times 10^9$  komórek/l, a następnie wzrosła do  $1,03$  (IQR:  $0,80; 1,30$ )  $\times 10^9$  komórek/l na koniec 2 roku terapii. Mediana ALC osiągnęła wartości mieszczące się w granicach normy u 75% pacjentów leczonych CLA w dawce  $3,5$  mg/kg. U chorych poddanych randomizacji do grupy PBO, mediana ALC mieściła się w zakresie  $1,69-1,95 \times 10^9$  komórek/l podczas 4-letniego okresu terapii.

W przypadku oceny liczby limfocytów B (CD19+ B) ich wyjściowa mediana wynosiła  $0,205$  (IQR:  $0,143; 0,265$ )  $\times 10^9$  komórek/l u pacjentów leczonych kładrybiną w tabletkach w dawce  $3,5$  mg/kg. Po wprowadzeniu terapii w 1 roku osiągnęła ona wartość nadir w miesiącu i wyniosła  $0,018$  (IQR:  $0,010; 0,035$ )  $\times 10^9$  komórek/l, a następnie szybko wzrosła. Po 2 roku leczenia CLA wartość nadir mediany CD19+ B została zaobserwowana w 52 tygodnia i wyniosła  $0,031$  (IQR:  $0,020; 0,058$ )  $\times 10^9$  komórek/l, by następnie szybko wzrosnąć i osiągnąć wartość  $0,100 \times 10^9$  komórek/l w 84 tygodniu i kontynuować poprawę po tym okresie. Wartości mieszczące się w granicach normy zostały osiągnięte około 30 tygodni po ostatniej dawce CLA w każdym roku prowadzonej terapii. U chorych poddanych randomizacji do grupy PBO, mediana CD19+ B mieściła się w zakresie  $0,193-0,225 \times 10^9$  komórek/l.

Z kolei wyjściowa mediana liczby limfocytów CD4+ T (CD4+ T) u chorych otrzymujących kładrybinę wyniosła  $0,851$  (IQR:  $0,652; 1,051$ )  $\times 10^9$  komórek/l. Wartość nadir w 1 roku terapii osiągnęła ona w 4 miesiącu i wynosiła  $0,385$  (IQR:  $0,292; 0,578$ )  $\times 10^9$  komórek/l. Następnie stopniowo wzrastała. Podczas 2 roku leczenia nadir mediany CD4+ T wystąpił w 60 tygodniu i wynosił  $0,292$  (IQR:  $0,212; 0,429$ )  $\times 10^9$  komórek/l, a następnie nastąpił wzrost ich liczby, przekraczając wartość  $0,350 \times 10^9$  komórek/l około 96 tygodnia, czyli około 43 tygodni od ostatniej dawki CLA w 2 roku terapii i w ulegał dalszej poprawie.

U chorych poddanych randomizacji do grupy PBO, mediana CD4+ T mieściła się w zakresie 0,746-0,822 × 10<sup>9</sup> komórek/l.

Wyjściowa mediana liczby limfocytów CD8+ T (CD8+ T) wynosiła u pacjentów otrzymujących CLA 0,378 (IQR: 0,283; 0,540) × 10<sup>9</sup> komórek/l. Jej nadir wystąpił w 1 roku terapii w 4 miesiącu – 0,239 (IQR: 0,146; 0,384) × 10<sup>9</sup> komórek/l, a następnie liczba ta stopniowo wzrastała. W 2 roku leczenia mediana CD8+ T osiągnęła wartość nadir w 72 tygodniu – wyniosła ona 0,232 (IQR: 0,155; 0,335) × 10<sup>9</sup> komórek/l. Po terapii CLA mediana liczby limfocytów CD8+ T powróciła do wartości mieszczących się w granicach normy i nigdy nie spadła poniżej 0,200 × 10<sup>9</sup> komórek/l w którymkolwiek punkcie czasowym 240-tygodniowego okresu obserwacji. U chorych poddanych randomizacji do grupy PBO, mediana CD8+ T mieściła się w zakresie 0,373-0,424 × 10<sup>9</sup> komórek/l. Badacze zaznaczyli, że zmniejszenie liczby limfocytów CD8+ T po terapii CLA było mniej wyraźne w porównaniu ze spadkiem CD4+ T, a ich regeneracja szybsza, co oznacza, że stosunek CD4+ T/CD8+ T była tymczasowo zmniejszony.

W badaniu *Comi 2019* podano także informacje na temat odsetka pacjentów z poszczególnymi rodzajami limfopenii w konkretnych tygodniach kolejnych lat stosowania CLA dla badania *CLARITY* i jego fazy wydłużonej. Limfopenia w stopniu 0-1 występowała u największego odsetka chorych podczas 4 lat terapii – mieściła się w zakresie 82,2-100% w ciągu 1 roku, 64,5-100% w 2, 56,6-100% w 3 i 44,6-100% w 4, z tym, że wyjściowo każdego roku stwierdzano ją u 100% chorych, zaś najmniejszy jej odsetek występował w 13 tygodniu i z czasem ulegał zwiększeniu. W przypadku limfopenii 2 stopnia częstość jej występowania mieściła się w przedziale 0-16,4% w 1 roku terapii CLA, 0-28,9 w 2 roku, 0-35,4% w 3 i 0-42,1% w 4 roku. Największy odsetek pacjentów z takim rodzajem limfopenii odnotowywano w 13 tygodniu każdego roku leczenia. Podobnie było dla limfopenii 3 stopnia – odsetek chorych jej doświadczających wynosił 1,3 dla 13 tygodnia 1 roku terapii, 6,7% w 2 roku, 10,6% w 3 roku i 12,3% w 4 roku, a po tym okresie malał nawet do 0%. Badacze podali, że pod koniec każdego roku terapii CLA u żadnego chorego nie odnotowano limfopenii w stopniu 4, a łącznie 1,7% (3/176) chorych doświadczyło ≥ 1 przypadku takiego rodzaju AEs w jakimkolwiek punkcie czasowym całego okresu badania.

#### 6.5.3.6.2 Badanie Cook 2019

Ocenę zmian liczby limfocytów w kohorcie MOc odnaleziono w publikacji *Cook 2019*. Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej. Autorzy podali, że z uwagi na mechanizm działania kładrybiny w tabletkach spodziewane jest zmniejszenie liczby limfocytów. Badacze podali także, że limfopenia 3 stopnia wystąpiła u 25% pacjentów, natomiast 4 stopnia u < 1% pacjentów.

Tabela 117. Ocena zmian liczby limfocytów, kohorta MOc, badanie Cook 2019.

	Punkt końcowy	CLA 3,5 mg/kg	PBO
Wyjściowo	N (brakujące)	640 (1)	921 (2)
	Mediana (IQR) liczby komórek, $\times 10^9/l$	1,918 (1,560; 2,330)	1,870 (1,520; 2,300)
9 tydz. (nadir 1 roku)	N (brakujące)	607 (25)	873 (43)
	Mediana (IQR) liczby komórek, $\times 10^9/l$	1,890 (1,560; 2,280)	1,030 (0,790; 1,300)
	Mediana (IQR) redukcji liczby komórek od wartości wyjściowej, $\times 10^9/l$	-0,005 (-0,300; 0,260)	-0,830 (-1,155; -0,515)
Tydzień 48	N (brakujące)	395 (205)	587 (290)
	Mediana (IQR) liczby komórek, $\times 10^9/l$	1,880 (1,530; 2,270)	-0,660 (-940; -0,400)
	Mediana (IQR) redukcji liczby komórek od wartości wyjściowej, $\times 10^9/l$	-0,030 (-0,320; 0,280)	-0,660 (-940; -0,400)
Tydzień 55 (nadir 2 roku)	N (brakujące)	280 (306)	538 (330)
	Mediana (IQR) liczby komórek, $\times 10^9/l$	1,900 (1,565; 2,345)	-1,075 (-1,440; -0,730)
	Mediana (IQR) redukcji liczby komórek od wartości wyjściowej, $\times 10^9/l$	0,010 (-0,360; 0,300)	-1,075 (-1,440; -0,730)
Tydzień 96	N (brakujące)	438 (104)	668 (155)
	Mediana (IQR) liczby komórek, $\times 10^9/l$	1,900 (1,525; 2,280)	1,043 (0,810; 1,340)
	Mediana (IQR) redukcji liczby komórek od wartości wyjściowej, $\times 10^9/l$	-0,065 (-0,320; 0,290)	-0,800 (-1,110; -0,500)

### 6.5.3.7 Analiza *post-hoc* czasu do wdrożenia kolejnego DMD

Dodatkowo w próbie Cook 2019 przedstawiono także analizę *post-hoc* prezentującą informacje na temat czasu do wdrożenia leczenia kolejnym DMD od pierwszej i ostatniej dawki kładrybiny w tabletkach. Wśród 576 analizowanych pacjentów, rozpoczęcie takiego leczenia nastąpiło u 124 (21,53%) chorych. W 4 roku od podania ostatniej dawki CLA oszacowany odsetek chorych, którzy rozpoczęli terapię innym DMD wyniósł 26,8% (95% CI: 22,2%; 31,5%). Mediana czasu do rozpoczęcia takiej terapii nie została oszacowana. Najczęstszym kolejnym DMD po CLA były: IFN B-1a (12%), octan glatirameru (4,9%) i IFN B-1b (2,3%).

### 6.5.3.8 Podsumowanie oceny bezpieczeństwa w analizie zintegrowanej

W badaniach *Cook 2019* i *Leist 2020* wykazano, że profil bezpieczeństwa dla kladrybiny w tabletkach w dawce 3,5 mg/kg został dobrze zbadany. Spodziewanym AE jest limfopenia z uwagi na sposób działania analizowanego leku, a odpowiednie wytyczne redukują częstość ciężkich i trwających długo limfopenii, przy jednoczesnym zachowaniu skuteczności terapii. Nie stwierdzono zwiększonego ryzyka zakażeń podczas terapii CLA, z wyjątkiem większej częstości występowania półpaśca. Ponadto zaobserwowanie poważnej limfopenii wiązało się ze wzrostem częstości zakażeń, ale ich profil był podobny, jak w okresie, bez takiego rodzaju limfopenii. Nie stwierdzono również zwiększonego ryzyka występowania nowotworów złośliwych podczas terapii kladrybiną w tabletkach. Wydłużony czas obserwacji z próby *Leist 2020* nie zmienił wniosków wcześniejszej analizy bezpieczeństwa z próby *Cook 2019*. Natomiast w próbie *Comi 2019* wykazano, że terapia CLA powoduje selektywne zmniejszenie liczby limfocytów B i T, ale ich regeneracja rozpoczyna się wkrótce po wdrożeniu tego leczenia zarówno 1, jak i 2 roku terapii. Mediana ALC i CD19+ B wróciła do wartości mieszczących się w granicach normy około 84 tygodnia i 30 tygodni po ostatniej dawce CLA, natomiast dla liczby CD4+ T czas ten wyniósł odpowiednio około 96 i 43 tygodnie. Mediana liczby limfocytów SD8+ T nigdy nie spadła poniżej przyjętych wartości progowych.

## 7 Analiza porównawcza kładrybiny oraz innych DMD na podstawie badań z dopasowaniem grup pacjentów (*propensity score matching*)

### 7.1 Analiza Kalincik 2018

#### 7.1.1 Opis metodyki włączonych badań

Próba *Kalincik 2018* była wieloośrodkowym, obserwacyjnym badaniem kohortowym przeprowadzonym na podstawie rejestru chorych ze stwardnieniem rozsianym (MSBase) porównujących chorych otrzymujących kładrybinę w tabletkach, interferon beta, fingolimod lub natalizumab, z dopasowaniem grup na podstawie miary prawdopodobieństwa (statystyczny wpływ netto, ang. *propensity-score-matched analysis*). Celem badania było porównanie skuteczności kładrybiny w tabletkach z interferonem beta, fingolimodem oraz natalizumabem u chorych ze stwardnieniem rozsianym. Z uwagi na przedmiot niniejszego raportu przedstawiono dane dla porównania kładrybiny podawanej w tabletkach w porównaniu z interferonem beta, gdyż pozostałe oceniane w badaniu leki nie stanowiły komparatora w niniejszej analizie.

Tabela 118. Charakterystyka metodyki badania bez randomizacji.

Badanie	Rodzaj próby	Klasyfikacja AOTMiT/ punktacja NOS†	Zakres czasowy obserwacji	Liczebność grup	Liczba ośrodków	Sponsor
<i>Kalincik 2018</i>	Badanie bez randomizacji z dopasowaniem grup na podstawie miary prawdopodobieństwa (ang. <i>propensity-score matched analysis</i> )	IVC NOS: 9/9 (D: 4/4, P: 2/2, W: 3/3)	różny	37 vs 1940 (CLA vs IFN B1a 44)	wieloośrodkowe	<i>National Health and Medical Research Council of Australia</i> , stowarzyszenia lekarskie

† skala NOS (*Newcastle - Ottawa Quality Assessment Scale*) dla badań kohortowych; D – dobór pacjentów do grup, P – porównywalność grup; W – ocena wyników);

W ramach rejestru zidentyfikowano 37 pacjentów otrzymujących kładrybinę, dla których można było przeprowadzić dopasowanie do pacjentów otrzymujących interferon (N = 1940). Dane dla poszczególnych pacjentów pochodziły z różnych ośrodków biorących udział w badaniu, natomiast sponsorem badania były stowarzyszenia lekarzy oraz australijski *National Health and Medical Research Council*.

Analizę przeprowadzono na podstawie danych z bazy MSBase, w osobnych, dopasowanych grupach: kładrybiny w tabletkach w porównaniu z interferonem beta-1a. Pacjentów przydzielano do odpowiednich grup przy pomocy algorytmu uwzględniającego dostępne dane wyjściowe pacjentów: płeć, wiek,



czas trwania choroby, wynik EDSS, rodzaj stwardnienia rozsianego, liczba rzutów w ciągu 3 miesięcy poprzedzających terapię, liczbę wcześniejszych terapii w leczeniu SM oraz najbardziej efektywną wcześniejszą terapię. Pacjentów dopasowywano w stosunku 10:1. Za okres obserwacji dla dopasowanej pary przyjmowano krótszy z okresów obserwacji dla danego pacjenta z pary, ale generalnie przedstawiono wyniki z okresu 12 miesięcy leczenia. Analizy statystyczne prowadzono na parze dopasowanych wyników, zakładając poziom istotności  $\alpha = 0,05$ .

Dane gromadzone w ramach bazy MSBase pochodziły z rutynowej praktyki klinicznej w ośrodkach zajmujących się opieką nad pacjentami ze stwardnieniem rozsianym, i dane były rejestrowane przy każdej wizycie danego pacjenta w ośrodku. Pracownicy danego ośrodka wprowadzali dane do bazy danych za pomocą internetowych systemów sieciowych, z rygorystyczną weryfikacją poprawności wprowadzonych danych.

Punktami końcowymi ocenianymi w badaniu były: odsetek chorych wolnych od rzutów, czas do wystąpienia rzutu, czas do wystąpienia 6-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności oraz prawdopodobieństwo uzyskania poprawy wyniku EDSS.

Z uwagi na charakter badania, nie można było przeprowadzić oceny przepływu chorych w badaniu, gdyż do oceny wybrano tylko pełne rekordy pacjentów, dlatego nie ma ryzyka popełnienia błędu związanego z utratą pacjentów z badania. Ogółem, w ramach rejestru MSBase zidentyfikowano 111 chorych otrzymujących kładrybinę w tabletkach, oraz 9286 chorych otrzymujących interferon beta, z czego wybranych do dalszej analizy i procedury parowania wyników wybrano 37 rekordów dla kładrybiny w tabletkach oraz 1940 dla interferonu. Najczęstszą przyczyną wykluczenia rekordów był zbyt krótki okres obserwacji oraz brak informacji o wyjściowym wyniku w skali EDSS.

Tabela 119. Przepływ dostępnych danych w badaniu *Kalincik 2018*.

Ocena spełnienia kryteriów włączenia	
111 pacjentów z diagnozą SM, leczonych kładrybiną	9266 pacjentów z diagnozą SM, leczonych IFN beta
Liczba wykluczonych rekordów pacjentów i przyczyny wykluczenia	
10 stos. zabronione terapie	197 stos. zabronione terapie
19 niewystarczający okres obserwacji	2661 niewystarczający okres obserwacji
38 brak wyjściowego EDSS	3435 brak wyjściowego EDSS
6 za krótki okres obserwacji przed leczeniem	972 za krótki okres obserwacji przed leczeniem
1 postać CIS lub PPMS	81 postać CIS lub PPMS
Liczba uwzględnianych rekordów pacjentów	
37	1940

## 7.1.2 Charakterystyka włączonej populacji

### 7.1.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

Informacje odnośnie kryteriów włączenia do badania *Kalincik 2018* zebrano w tabeli poniżej. W badaniu nie wyszczególniono kryteriów wykluczenia pacjentów.

Tabela 120. Kryteria włączenia chorych w badaniu *Kalincik 2018*.

Badanie	Kryteria włączenia
<i>Kalincik 2018</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• SM z wyjściowo postacią rzutową</li> <li>• Ekspozycja na jeden z analizowanych leków</li> <li>• <math>\geq 1</math> rok ciągłego leczenia danym lekiem w monoterapii</li> <li>• Brak wcześniejszego leczenia alemtuzumabem, mitoksantronem, rytuksymabem, wcześniejszego przeszczepu hematopoetycznych komórek macierzystych</li> <li>• Minimalny okres obserwacji – 3 miesiące przed rozpoczęciem leczenia oraz 2 wyniki oceny niepełnosprawności w odstępie <math>\geq 6</math> miesięcy, przy czym jeden z nich musiał być wykonany w trakcie leczenia</li> <li>• Dostępne dane odnośnie: płci, wieku, daty wystąpienia pierwszych objawów SM, daty rzutów choroby, rodzaj SM oraz wynik oceny niepełnosprawności w momencie podjęcia leczenia (rok przed leczeniem + 1 miesiąc po rozpoczęciu)</li> </ul>

W badaniu uwzględniono pacjentów z wyjściowo rzutową (*relapse-onset*) postacią stwardnienia rozsianego, która obejmowała pacjentów z postacią rzutowo-remisyjną (RRMS) oraz pacjentów z postacią wtórnie postępującą (SPMS). Do analizy wybrano chorych, którzy otrzymywali jeden z leków uwzględnianych w analizie nieprzerwanie przez co najmniej jeden rok w monoterapii (w przypadku kładrybiny w tabletkach, brano pod uwagę okres leczenia preparatem w postaci tabletek), przy czym wymagano by pacjenci nie otrzymywali wcześniej alemtuzumabu, mitoksantronu oraz rytuksymabu, a także braku wcześniejszych przeszczepów hematopoetycznych komórek macierzystych.

W ramach kryteriów włączenia zdefiniowano minimalny okres obserwacji, który powinny przedstawiać rekordy uwzględniane w analizie – włączono tylko takie, w których dostępne były wyniki na 3 miesiące przed rozpoczęciem leczenia, oraz dwa wyniki oceny niepełnosprawności wykonane po rozpoczęciu terapii, w odstępie co najmniej 6 miesięcy, z których przynajmniej jeden musiał pochodzić z okresu leczenia. Wymagano również, by uwzględniane rekordy zawierały dane wyjściowe odnośnie wybranych charakterystyk wyjściowych chorych: płci, wieku, daty wystąpienia pierwszych objawów SM, daty rzutów choroby, rodzaju SM oraz wyniku oceny niepełnosprawności w momencie podjęcia leczenia. Dane te musiały pochodzić z okresu roku przed rozpoczęciem leczenia do 1 miesiąca po jego rozpoczęciu.

### 7.1.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

W badaniu *Kalincik 2018* przedstawiono wyjściowe charakterystyki dla pacjentów w dopasowanych podgrupach – dla porównania kladrybiny w tabletkach z interferonem beta-1a (N = 22 vs N = 167). Dane te zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 121. Charakterystyki wyjściowe pacjentów w dopasowanych grupach dla porównania kladrybiny w tabletkach z interferonem beta -1a, badanie *Kalincik 2018*.

Badanie	CLA vs IFN B1a 44	
	CLA (N = 22)	IFN B1a 44 (N = 167)
<b>Płeć</b>		
Odsetek kobiet, n (%)	17 (77%)	125 (75%)
<b>Wiek</b>		
Średni wiek (SD) [lata]	49 (10)	45 (8)
<b>Czas trwania choroby</b>		
Czas trwania choroby, mediana (IQR) [lata]	13,5 (5,6; 18,3)	11,2 (6,5; 17,1)
<b>Wyjściowy wynik EDSS</b>		
EDSS, mediana (IQR) [punkty]	3,75 (2,25; 5,90)	3,5 (2,0; 4,5)
<b>Rodzaj SM</b>		
RRMS, n (%)	19 (86%)	151 (90%)
SPMS, n (%)	3 (14%)	16 (10%)
<b>Liczba rzutów</b>		
Średnia liczba rzutów w okresie 3 miesięcy poprzedzających leczenia (SD)	0,1 (0,4)	0,2 (0,4)
<b>Odstęp między kolejnymi wizytami</b>		
Odstęp między kolejnymi wizytami, mediana (IQR) [miesiące]	6 (4; 12)	6 (3; 6)
<b>Wcześniejsze leczenie</b>		
Liczba wcześniejszych terapii, mediana (IQR)	1 (1; 2)	1 (1; 2)
IFN/GA, n (%)	20 (91%)	150 (90%)
Fumaran dimetylu, n (%)	0 (0%)	0 (0%)
Fingolimod, n (%)	0 (0%)	1 (1%)

Badanie	CLA vs IFN B1a 44	
	CLA (N = 22)	IFN B1a 44 (N = 167)
Natalizumab, n (%)	1 (5%)	4 (2%)
Brak, n (%)	1 (5%)	12 (7%)

Ogółem, w ramach porównania kladrybiny w tabletkach z uwzględnianym komparatorem charakterystyki wyjściowe były dobrze zbalansowane między analizowanymi grupami, a ewentualne różnice były niewielkie – wynikało to z metodyki badania, gdzie pacjenci byli wybierani w sposób pozwalający na minimalizację różnic między grupami. Większość chorych w ocenianych podgrupach stanowiły kobiety (CLA:77% vs IFN B1a 44:75%), natomiast średni wiek pacjentów wynosił około 50 lat (CLA: 49 lat vs IFN B1a 44: 45 lat).

W grupach kladrybiny w tabletkach dopasowanych do interferonu obserwowano ogólnie wyższy wyjściowy wynik EDSS, którego mediana wyniosła 3,75 (IQR: 2,25; 5,90) punktów vs 3,5 (IQR: 2,0; 4,5) punktów. Ogólnie wysoki wynik EDSS świadczył o bardziej zaawansowanej chorobie wśród ocenianych chorych, niż np. w badaniu *CLARITY*, gdzie wynosił około 3 punktów. Średnia liczba rzutów w okresie 3 miesięcy poprzedzających leczenie była niska i zbliżona w odpowiadających sobie grupach (CLA: 0,1 [SD: 0,4] rzutów; IFN B1s 44: 0,2 [SD: 0,4] rzutów).

Różnice w odsetku chorych z RRMS w porównaniu kladrybiny w tabletkach z interferonem wynosiły odpowiednio – 86% u chorych z grupy kladrybiny w tabletkach i 90% chorych. Pozostali chorzy mieli wtórnie postępującą postać choroby. Ogółem, z uwagi na wysoki udział chorych z RRMS w analizowanych grupach, w praktyce można przyjąć, że wyniki uzyskane w ramach porównań będą reprezentatywne dla chorych z tą właśnie postacią choroby.

Pod względem wcześniejszego leczenia, analizowane grupy w obrębie danych porównań były ze sobą zgodne – mediana liczby wcześniejszych terapii wynosiła 1 dla porównania kladrybiny w tabletkach z interferonem.

Wśród wcześniejszych terapii, najczęściej stosowano interferon oraz octan glatirameru: u 91% chorych otrzymujących kladrybinę podawaną w tabletkach oraz 90% pacjentów otrzymujących interferon. W dalszej kolejności, wśród chorych uwzględnionych w porównaniu kladrybiny w tabletkach z interferonem, wcześniejsze leczenie obejmowało natalizumab (5% vs 7%) oraz fingolimod (0% vs 1%).

### 7.1.3 Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji

Informacje odnośnie procedur, którym poddano pacjentów w ramach badania *Kalincik 2018* przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 122. Charakterystyka procedur zastosowanych w badaniu *Kalincik 2018*.

Badanie	Interwencja
<i>Kalincik 2018</i>	<p><b>Kladrybina (CLA):</b> podawana doustnie (tabletki) w dawce 3,5 mg/kg dawki skumulowanej;</p> <p><b>Interferon beta-1a (IFN B1a 44):</b> podawany podskórnie w dawce 44 µg 3 razy w tygodniu.</p>

W badaniu *Kalincik 2018* oceniano interwencje w zalecanych obecnie dawkach w leczeniu SM: kladrybinę podawaną doustnie w tabletkach w skumulowanej dawce 3,5 mg/kg oraz interferon beta-1a w dawce 44 µg 3 razy w tygodniu. Należy jednak zaznaczyć, że próba oceniała pacjentów jedynie w pierwszym roku po otrzymaniu pierwszej dawki leku – oznacza to, że w przypadku kladrybiny ocenę wykonano przed podaniem drugiej dawki, więc nie osiągnęła ona skumulowanego poziomu 3,5 mg/kg. W związku z tym, analizę należy traktować jako konserwatywną i mieć na uwadze niepełny potencjał leczniczy kladrybiny w pierwszym roku leczenia przy porównaniu wyników z ocenianym komparatorem.

Pacjentów oceniano od momentu wyjściowego, zdefiniowanego jako datę otrzymania pierwszej dawki danego leku, do momentu przerwania leczenia, rozpoczęcia terapii innym lekiem DMD, ostatniego odnotowanego wyniku oceny niepełnosprawności lub do ukończenia 1 roku terapii, którekolwiek z wymienionych zdarzeń nastąpiło wcześniej.

### 7.1.4 Skuteczność kliniczna

W rozdziałach poniżej przedstawiono wyniki oceny skuteczności klinicznej, przeprowadzonej w badaniu *Kalincik 2018*. Oceniono odsetek chorych wolnych od rzutów, czas do wystąpienia rzutu, czas do wystąpienia utrzymującej się 6-miesięcy progresji niepełnosprawności oraz prawdopodobieństwo uzyskania poprawy wyniku EDSS. Nie przeprowadzono oceny bezpieczeństwa.

Rzut choroby definiowano jako pojawienie się nowych objawów lub zaostrzenie istniejących, które utrzymywało się przez co najmniej 24 godziny, przy braku innych chorób/gorączki, i występujące po

przynajmniej 30 dniowym okresie bez rzutu. Nie wymagano, by obserwacja rzutu choroby była potwierdzona odpowiednim wynikiem w skali EDSS.

Stopień niepełnosprawności oceniano przy pomocy skali EDSS, przy czym wykluczano wyniki odnotowano w ciągu 30 dni od wystąpienia rzutu choroby. Progresję niepełnosprawności definiowano jako zmianę EDSS o 1 punkt (lub 1,5 punktu gdy wyjściowo wynik EDSS wynosił 0, lub 0,5 punktu gdy wyjściowy wynik EDSS wynosił > 5,5 punktów), potwierdzoną wynikami oceny EDSS w okresie przynajmniej 6 miesięcy (bez względu na leczenie w momencie potwierdzenia niepełnosprawności).

Poprawę niepełnosprawności definiowano jako zmniejszenie wyniku EDSS o 1 punkt (1,5 gdy wyjściowy wynik EDSS wynosił 1,5, lub 0,5 punktu gdy wyjściowy wynik EDSS wynosił > 6; zmniejszenie EDSS z 1 do 0 punktów nie było uznawane jako potwierdzona poprawa niepełnosprawności), potwierdzone w okresie przynajmniej 6 miesięcy – SDI – utrzymująca się poprawa niepełnosprawności (*sustained disability improvement*).

Autorzy wykonali również szereg analiz wrażliwości, związanych głównie ze sposobem dopasowania wyników w poszczególnych grupach – ogólnie, analizy wrażliwości w większości przypadków potwierdziły obserwacje głównej analizy.

Analizę wykonano po 12 miesiącach od otrzymania pierwszej dawki leku w ramach badania – w przypadku kładrybiny nie uzyskano więc zalecanego stężenia terapeutycznego leku (kolejna dawka leku jest podawana po roku od pierwszej). W związku z tym, porównanie kładrybiny z pozostałymi komparatorami miało w badaniu charakter konserwatywny, i należy pamiętać o możliwie mniejszej skuteczności kładrybiny wynikającej z braku pełnej dawki przy interpretacji uzyskanych wyników.

#### 7.1.4.1 Odsetek chorych wolnych od rzutu choroby

W tabeli poniżej przedstawiono dane odnośnie liczby oraz odsetka chorych, którzy pozostali wolni od rzutów choroby po 12 miesiącach leczenia.

Tabela 123. Odsetek chorych wolnych od rzutów choroby po 12 miesiącach leczenia w badaniu *Kalincik 2018*.

Porównanie	Interwencja		Kontrola		RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)		
CLA vs IFN B1a 44	22	19* (86%)	167	117* (70%)	<b>1,23 (1,02; 1,50)</b> <b>p = 0,0340</b>	<b>0,16 (0,00; 0,32)</b> <b>NNT = 7 (4; 271)</b> <b>p = 0,0449</b>

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Odsetki chorych bez rzutów choroby w grupie kladrybiny były wyższe w porównaniu z interferonem (86% vs 70%). W porównaniu z interferonem, prawdopodobieństwo pozostania wolnym od rzutu choroby było istotnie wyższe w grupie kladrybiny: RB = 1,23 (95% CI: 1,02; 1,50), p = 0,0340. Lecząc 7 chorych kladrybiną zamiast interferonem, już po roku od podania pierwszej dawki zyskujemy jeden dodatkowy przypadek pozostania bez rzutu choroby: NNT = 7 (95% CI: 4; 271).

#### 7.1.4.2 Ryzyko wystąpienia rzutu choroby w danym czasie

W badaniu *Kalincik 2018* przedstawiono dane odnośnie hazardu względnego wystąpienia rzutu choroby w danym czasie – dane te podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 124. Ryzyko wystąpienia rzutu choroby w danym czasie, *Kalincik 2018*.

Porównanie	HR (95% CI)
CLA vs IFN B1a 44	0,60 (0,38; 0,95); p = 0,05

Porównanie kladrybiny w tabletkach z interferonem beta-1a w dawce 44 µg wskazywało na istotny, korzystny efekt kladrybiny: HR = 0,60 (95% CI: 0,38; 0,95), p = 0,05. Należy również pamiętać, że wynik ten jest konserwatywny, ponieważ w momencie wykonania oceny chorzy w grupie kladrybiny nie otrzymali jeszcze 2 dawki leku.

#### 7.1.4.3 Ryzyko wystąpienia 6-miesięcznej progresji niepełnosprawności w EDSS

Wyniki odnośnie ryzyka wystąpienia 6mCDP w EDSS podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 125. Ryzyko wystąpienia 6mCDP w danym czasie, *Kalincik 2018*.

Porównanie	HR (95% CI)
CLA vs IFN B1a 44	0,61 (0,20; 1,82); p = 0,37

Porównanie kladrybiny podawanej w tabletkach z interferonem wskazywało liczbowo na korzyść kladrybiny, jednak nie odnotowano znamienności statystycznej wyniku: HR = 0,61 (95% CI: 0,20; 1,82), p = 0,37. Pamiętać jednak należy o ograniczeniu przeprowadzonego porównania, wynikającego z oceny niepełnej dawki kladrybiny (ocena po roku od podania pierwszej dawki leku).

#### 7.1.4.4 Prawdopodobieństwo wystąpienia utrzymującej się poprawy niepełnosprawności SDI

Dane odnośnie prawdopodobieństwa wystąpienia utrzymującej się poprawy niepełnosprawności (SDI) w skali EDSS przedstawiono w tabeli poniżej. Jak już zaznaczono powyżej, SDI definiowano jako zmniejszenie wyniku EDSS o 1 punkt (1,5 gdy wyjściowy wynik EDSS wynosił 1,5, lub 0,5 punktu gdy wyjściowy wynik EDSS wynosił > 6; zmniejszenie EDSS z 1 do 0 punktów nie było uznawane jako potwierdzona poprawa niepełnosprawności), potwierdzone w okresie przynajmniej 6 miesięcy.

Tabela 126. Prawdopodobieństwo wystąpienia 6- miesięcznej utrzymującej się poprawy niepełnosprawności (SDI), *Kalincik 2018*.

Porównanie	HR (95% CI)
CLA vs IFN B1a 44	<b>15 (3,6; 59), p = 0,00017</b>

Kładrybina w tabletkach piętnastokrotnie zwiększała prawdopodobieństwo uzyskania poprawy EDSS w danym czasie w porównaniu do interferonu B1a. Uzyskany wynik był znamieny statystycznie już w pierwszym roku terapii, gdy nie zastosowano jeszcze pełnej dawki kładrybiny – HR = 15 (95% CI: 3,6; 59), p = 0,00017.



## 7.2 Analiza Signori 2020

### 7.2.1 Opis metodyki włączonych badań

Badanie *Signori 2020* było retrospektywnym badaniem z grupą kontrolną, w którym połączono dane pochodzące z badania klinicznego z randomizacją *CLARITY* (pacjenci leczeni kladrybiną lub otrzymujący placebo) z danymi obserwacyjnymi, zebranymi w ramach włoskiej bazy i-MuST (pacjenci zdiagnozowani w latach 2010-2018 w 24 ośrodkach, którzy rozpoczęli leczenie modyfikujące przebieg choroby). Celem badania było przeprowadzenie porównawczej oceny skuteczności leczenia kladrybiną w tabletkach względem innych aktywnych terapii DMD, w tym: interferonu beta (beta-1a, beta-1a do podań podskórnych, beta-1b – oceniane łącznie), octanu glatirameru (GA), fumaranu dimetylu (DMD) i teryflunomidu (TER). Dodatkowe dane dotyczące tego badania (w zakresie metodyki i kryteriów włączenia) pochodzą z publikacji *Saccà 2019* – baza i-MuST i z prac opisujących badanie *CLARITY* (badanie włączone do analizy klinicznej, opisane szczegółowo w rozdziale 5).

W analizie uwzględniono wyłącznie pacjentów leczonych DMD w pierwszej linii, w tym wyróżniono subpopulację z dużą aktywnością choroby (HRA).

Szczegółowe dane dotyczące metodyki badania, w tym liczebności grup i przeciętnego czasu obserwacji, zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 127. Charakterystyka metodyki badania bez randomizacji *Signori 2020*.

Badanie	Rodzaj badania	Klasyfikacja AOTMiT/punktacja NOST†	Okres obserwacji [lata]††	Liczebność grup	Liczba ośrodków	Sponsor
<i>Signori 2020</i>	Badanie retrospektywne z grupą kontrolną, łączące dane obserwacyjne z danymi z badania klinicznego – porównanie z dopasowaniem kohort	IVC NOS: 8/9 (D: 3/4, P: 2/2, W: 3/3)	Średnia (SD):			
			CLA 3,5: 1,78 (0,27) IFN: 1,48 (0,64) GA: 1,31 (0,68) DMF: 1,00 (0,63) TER: 1,07 (0,66) Mediana (IQR): CLA 3,5: 1,83 (1,82–1,84) IFN: 2,00 (0,93–2,00) GA: 1,40 (0,67–2,00) DMF: 0,98 (0,45–1,51) TER: 0,97 (0,47–1,75)	Pacjenci z badania <u>CLARITY</u> <sup>^</sup> : CLA 3,5 mg: 322 Pacjenci z bazy <u>i-MuST</u> <sup>^</sup> : IFN: 1168 GA: 402 DMF: 295 TER: 77	<i>CLARITY</i> : 155, międzynarodowe; i-MuST: 24, Włochy	<i>Merck Serono S.p.A., Rome, Italy</i>

† skala NOS (*Newcastle - Ottawa Quality Assessment Scale*) dla badań kohortowych; D – dobór pacjentów do grup, P – porównywalność grup; W – ocena wyników;

†† dane dla grup wyjściowych, przed dopasowaniem (charakterystyki nieważone);

<sup>^</sup> w niniejszej analizie klinicznej pominięto pacjentów otrzymujących kladrybinę w dawce 5,25 mg/kg masy ciała (niewłaściwa interwencja) i chorych otrzymujących leczenie fingolimodem lub natalizumabem (niewłaściwe komparatory); grupa placebo była traktowana wyłącznie jako referencja wobec DMD innych niż CLA, wobec czego również została pominięta.

Porównywane grupy (leczeni CLA – z badania CLARITY vs leczeni innymi DMD z bazy i-MuST) zostały dopasowane na poziomie indywidualnych pacjentów, na podstawie wskaźnika prawdopodobieństwa otrzymania leczenia przez chorego o określonych charakterystykach (ang. *propensity score-matched analysis*). W obu bazach danych dostępne były następujące charakterystyki pacjentów, które posłużyły do połączenia danych w analizie *Signori 2020*: wiek w momencie rozpoczęcia leczenia, czas trwania choroby od wystąpienia objawów, wyjściowa ocena niesprawności w skali EDSS (ang. *Expanded Disability Status Scale*), wyjściowa obecność zmian wzmacniających się po podaniu gadolinowego środka kontrastowego (aktywnych), płeć, rzuty choroby w roku poprzedzającym, pierwsza terapia, data rozpoczęcia pierwszej terapii. Ponadto z bazy badania CLARITY wyekstrahowano, a dla chorych w bazie i-MuST – oszacowano, dane dotyczące pierwszego rzutu, czasu do wystąpienia pierwszego rzutu i czasu do progresji choroby potwierdzonej po 3 i 6 miesiącach.

Pierwszorzędowym punktem końcowym badania był roczny wskaźnik rzutów (ARR, *Annualized Relapse Rate*) w okresie 2 lat, a wynikiem drugorzędowym – czas do wystąpienia utrwalonej 24-tygodniowej progresji niepełnosprawności w okresie 2 lat. Obserwacje chorych z bazy i-MuST były cenzorowane w momencie zmiany leku lub po 2 latach obserwacji, w zależności od tego, które zdarzenie wystąpiło wcześniej.

Ogółem, spośród 3006 chorych zarejestrowanych w analizowanym okresie w bazie i-MuST, kryteria włączenia do badania spełniło 2204, a z bazy badania klinicznego CLARITY – 945 chorych. Z tego w analizie własnej uwzględniono, odpowiednio, 1942 i 322 pacjentów, łącznie – 2264 pacjentów (z uwagi na pominięcie w ekstrakcji grup CLA 3,5 mg/kg, placebo, natalizumabu i fingolimodu). Przyczyny wykluczenia chorych uwzględnionych w źródłowych bazach danych przez autorów pracy *Signori 2020* zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 128. Przepływ pacjentów w badaniu *Signori 2020*.

Baza i-MuST (dane obserwacyjne)	Baza pacjentów z badania CLARITY
3006	1326
<b>Liczba pacjentów wykluczonych z wyjściowego zasobu i przyczyny wykluczenia</b>	
<u>802, z czego:</u>	<u>381, z czego:</u>
573 – niespełnienie kryteriów włączenia	379 – pacjenci leczeni uprzednio DMD
173 – brakujące dane w zakresie charakterystyk wyjściowych, stanowiących zmienne towarzyszące	2 – brakujące dane w zakresie charakterystyk wyjściowych, stanowiących zmienne towarzyszące
56 – inne DMD niż zdefiniowane	
<b>Liczba pacjentów uwzględnionych w całości analizy</b>	
2204	945

Baza i-MuST (dane obserwacyjne)	Baza pacjentów z badania CLARITY
<b>Liczba pacjentów uwzględnionych w niniejszej AKL</b>	
1942 (leczeni IFN, GA, DMF lub TER)	322 (leczenie CLA 3,5 mg)

## 7.2.2 Charakterystyka włączonej populacji

### 7.2.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

Szczegółowo kryteria selekcji pacjentów do źródłowych baz danych oraz do analizy *Signori 2020* przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 129. Kryteria włączenia chorych do badania *Signori 2020*.

Baza danych	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
CLARITY ( <i>Giovannoni 2010</i> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>Zdiagnozowane RRMS wg kryteriów McDonald'a z 2001 roku (w dodatkowej publikacji <i>Comi 2013</i> podano, że diagnoza spełniała zaktualizowane kryteria McDonald'a z 2005 roku)</li> <li>Zmiany chorobowe widoczne w MRI odpowiadające SM wg kryteriów Fazekas'a</li> <li>≥ 1 rzut w ciągu 12 mies. przed włączeniem do badania</li> <li>≤ 5,5 pkt w EDSS</li> <li>≥ 3 mies. okresu wypłukiwania (<i>washout</i>) przed rozpoczęciem badania w przypadku stosowania DMD dla SM</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Niepowodzenie ≥ 2 DMD z powodu braku skuteczności</li> <li>Terapia immunosupresyjna w dowolnym czasie przed rozpoczęciem badania</li> <li>Terapia oparta na cytokinach, immunoglobulinach iv, plazmafereza w okresie 3 mies. przed włączeniem do badania</li> <li>Liczba płytek krwi lub neutrofilii poniżej DGN oraz liczba leukocytów równa połowie DGN w ciągu 28 dni przed rozpoczęciem badania</li> <li>Zaburzenia, które mogą mieć wpływ na parametry immunologiczne, w tym choroba ogólnoustrojowa, zakażenie HIV lub HTLV</li> <li>Rzut choroby w ciągu 28 dni przed włączeniem do badania</li> </ul>
Spośród powyższych do badania <i>Signori 2020</i> włączano pacjentów, którzy nie byli leczeni lekami modyfikującymi chorobę przed włączeniem do badania CLARITY.		
i-MuST ( <i>Saccà 2019</i> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>Wiek &gt; 16 lat</li> <li>Rozpoznanie RRMS wg <i>International Panel Diagnostic Criteria 2001</i> i rewizji z 2010 r.</li> <li>Rozpoczęcie DMD pomiędzy styczniem 2010 a czerwcem 2017.</li> </ul>	–
Spośród powyższych do badania <i>Signori 2020</i> włączano pacjentów z rozpoznaniem SM ustalonym w latach 2010–2018, spełniających także kryteria włączenia do badania CLARITY.		

W badaniu uwzględniono pacjentów z postacią rzutowo-remisyjną stwardnienia rozsianego (RRMS). Pacjenci zarejestrowani w bazie i-MuST stanowili populację chorych rozpoczynających pierwszą terapię lekami modyfikującymi przebieg choroby (DMD, ang. *Disease Modifying Drugs*). Z tego względu

z populacji badania *CLARITY* do analizy *Signori 2020* wyselekcjonowano wyłącznie uprzednio nieleczonych chorych z RRMS. Populację badania *Signori 2020* stanowili wszyscy pacjenci włączeni do RCT *CLARITY*, którzy nie otrzymywali żadnego DMD przed włączeniem do tego badania oraz wszyscy pacjenci zarejestrowani w bazie i-MuST, spełniający kryteria włączenia do badania *CLARITY*. Wyjściowo populacja badania charakteryzowała się zatem obecnością zmian chorobowych widocznych w MRI, odpowiadających SM wg kryteriów Fazekas'a, przejściem co najmniej 1 rzutu choroby w ciągu 12 mies. przed włączeniem do badania i stopniem niesprawności  $\leq 5,5$  pkt w skali EDSS oraz brakiem wcześniejszego leczenia modyfikującego przebieg choroby.

W analizie podgrup wyróżniono subpopulację chorych z **dużą aktywnością choroby (HDA, z ang. High Disease Activity)**. Populację HDA zdefiniowano jako pacjentów, u których doszło do  $\geq 2$  rzutów choroby w roku poprzedzającym włączenie do badania (niezależnie od tego, czy stosowali DMD), co *de facto* odpowiada populacji **HRA**.

#### 7.2.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

Do analizy *Signori 2020* włączono 322 chorych leczonych CLA w dawce 3,5 mg/kg (N = 322 w każdym z porównań), 1168 chorych leczonych IFN, 402 chorych leczonych GA, 295 chorych leczonych DMF i 77 chorych leczonych TER. W zależności od grupy średnia wieku chorych kształtowała się wyjściowo w zakresie od 36,6 do 39,5 lat, a odsetek kobiet – od 58,4% do 66,9%. Średnia ocena EDSS wynosiła w poszczególnych grupach od 2,11 do 2,71 punktu, a średni czas trwania choroby – od 2,51 do 4,16 roku. Roczny wskaźnik rzutów (ARR) w roku poprzedzającym wynosił średnio od 1,29 do 1,35, a odsetek aktywnych plak demielinizacyjnych – od 26,4% do 48,6%.

Pacjenci z wysoką aktywnością choroby (HRA) stanowili, odpowiednio, 29,2%, 23,3%, 22,4% i 19,3% osób w grupach leczonych CLA w dawce 3,5 mg/kg (n = 94), IFN (n = 272), GA (n = 90) i DMF (n = 57); w pracy źródłowej nie wyodrębniono subpopulacji HRA dla porównania z TER. Wśród chorych z HRA średnia wieku chorych kształtowała się wyjściowo w zakresie od 35,2 do 38,2 lat, a odsetek kobiet – od 68,8 do 77,8%. Średnia ocena EDSS wynosiła w poszczególnych grupach od 2,32 do 2,61 punktu, a średni czas trwania choroby – od 1,79 do 2,19 roku. Roczny wskaźnik rzutów (ARR) w roku poprzedzającym wynosił średnio od 2,15 do 2,19, a odsetek aktywnych plak demielinizacyjnych – od 35,0% do 45,9%. W porównaniu do całej populacji badania subpopulacja HRA badania *Signori 2020* cechowała się zatem wyjściowo przeciętnie niższym wiekiem, wyższym odsetkiem kobiet, większą niesprawnością (wyższa ocena EDSS), większą rzutowością i wyższym odsetkiem aktywnych plak demielinizacyjnych.

Szczegółowo wyjściową charakterystykę grup pacjentów w poszczególnych porównaniach, po dopasowaniu (charakterystyki ważone), przedstawiono w tabeli poniżej. Stopień porównywalności grup po dopasowaniu oceniano na podstawie współczynnika d Cohena (średniej standaryzowanej różnicy; wartości > 0,1 uznawano za świadczące o znaczącym niezbalansowaniu grup pod względem danej cechy).

Tabela 130. Charakterystyki wyjściowe pacjentów w dopasowanych grupach (ważone) dla porównania kładrybiny w tabletkach 3,5 mg/kg z interferonem beta, octanem glatirameru, fumaranem dimetylu i teryflunomidem, badanie *Signori 2020*.

Badanie	CLA 3,5 vs IFN		CLA 3,5 vs GA		CLA 3,5 vs DMF		CLA 3,5 vs TER‡	
	CLA 3,5	IFN	CLA 3,5	GA	CLA 3,5	DMF	CLA 3,5	TER
<b>Cała populacja badania</b>								
N	322	1168	322	402	322	295	322	77
Średni wiek (SD) [lata]	36,9 (10,7)	36,6 (10,7)	38,3 (10,7) <sup>^</sup>	39,5 (11,8) <sup>^</sup>	37,7 (10,7)	38,1 (10,2)	38,4 (10,2)	39,3 (11,8)
Odsetek kobiet, n (%)	203 (63,2)	768 (65,7)	209 (64,9)	269 (66,9)	209 (64,9)	197 (66,8)	207 (64,3)	45 (58,4)
EDSS, średnia (SD) [punkty]	2,50 (1,14);	2,11 (1,17)	2,71 (1,17)	2,28 (1,32)	2,68 (1,19)	2,38 (1,23)	2,85 (1,19)	2,56 (1,34)
Czas trwania choroby, średnia (SD) [lata]	2,51 (4,6)	2,75 (4,68)	3,36 (5,20)	3,10 (5,57)	3,73 (5,26)	3,59 (5,61)	4,16 (5,71)	3,76 (5,88)
Roczny wskaźnik rzutów (ARR) w roku poprzedzającym, średnia (SD)	1,35 (0,58)	1,33 (0,58)	1,35 (0,60)	1,32 (0,56)	1,34 (0,59)	1,29 (0,53)	1,34 (0,60)	1,32 (0,57)
Odsetek plak aktywnych, n (%)	101 (31,5%) <sup>^</sup>	435/1023 (42,5%) <sup>^</sup>	99 (30,7%)	146/376 (38,7%)	102 (31,7%) <sup>^</sup>	134/276 (48,6%) <sup>^</sup>	100 (31,1%) <sup>†</sup>	19/72 (26,4%) <sup>†</sup>
<b>Subpopulacja HRA</b>								
N, odsetek z całej grupy (%*)	94 (29,2%)	272 (23,3%)	94 (29,2%)	90 (22,4%)	94 (29,2%)	57 (19,3%)	bd.	bd.
Średni wiek (SD) [lata]	35,2 (10,3) <sup>^</sup>	37,4 (11,3) <sup>^</sup>	36,4 (10,1) <sup>^</sup>	38,2 (9,5) <sup>^</sup>	35,7 (9,9) <sup>^</sup>	37,4 (9,2) <sup>^</sup>	bd.	bd.
Odsetek kobiet, n (%)	67 (71,3)	187 (68,8)	68 (72,6)	70 (77,8)	67 (71,1)	43 (75,3)	bd.	bd.
EDSS, średnia (SD) [punkty]	2,37 (1,15)	2,32 (1,29)	2,60 (1,22) <sup>^</sup>	2,45 (1,52) <sup>^</sup>	2,61 (1,24) <sup>^</sup>	2,32 (1,01) <sup>^</sup>	bd.	bd.
Czas trwania choroby, średnia (SD) [lata]	1,79 (3,63) <sup>^</sup>	2,69 (4,88) <sup>^</sup>	2,41 (4,19)	2,14 (3,81)	2,64 (4,26) <sup>^</sup>	1,69 (3,04) <sup>^</sup>	bd.	bd.
Roczny wskaźnik rzutów (ARR) w roku poprzedzającym, średnia (SD)	2,16 (0,44)	2,19 (0,46)	2,19 (0,48)	2,18 (0,39)	2,18 (0,47)	2,15 (0,36)	bd.	bd.
Odsetek plak aktywnych, n (%)	33 (35,3%) <sup>^</sup>	96/228 (42,1%) <sup>^</sup>	33 (35,0%) <sup>^</sup>	32/78 (40,5%) <sup>^</sup>	37 (39,3%) <sup>^</sup>	25/54 (45,9%) <sup>^</sup>	bd.	bd.

<sup>^</sup> średnia standaryzowana różnica (d Cohena) > 0,1 (znaczący brak zbalansowania charakterystyki pomiędzy grupami);

<sup>†</sup> średnia standaryzowana różnica (d Cohena) = 0,1;

<sup>‡</sup> w publikacji nie przedstawiono charakterystyki subpopulacji HDA dla porównania z teryflunomidem.

W zakresie porównań uwzględnionych w analizie własnej, porównywane grupy były dobrze zbalansowane pod względem wieku (z wyjątkiem porównania CLA 3,5 vs DMF – pacjenci w grupie DMF byli wyjściowo starsi od leczonych kładrybiną, średnio 38,3 vs 39,5 roku), odsetka kobiet, stopnia niesprawności (EDSS), czasu trwania choroby i rocznego wskaźnika rzutów w roku poprzedzającym włączenie do badania. Zadawalającego zbalansowania grup nie uzyskano jedynie w zakresie odsetka aktywnych plak demielinizacyjnych, który na ogół był niższy u chorych leczonych w badaniu klinicznym *CLARITY* niż w rzeczywistej praktyce klinicznej (baza i-MuST), odpowiednio: 31,5% vs 42,5% w porównaniu CLA 3,5 vs IFN (d Cohena > 0,1); 30,7% vs 38,7% w porównaniu CLA 3,5 vs GA (d Cohena < 0,1); 31,7% vs 48,6% w porównaniu CLA 3,5 vs DMF (d Cohena > 0,1); natomiast w porównaniu CLA 3,5 vs TER wyższy odsetek aktywnych plak występował u chorych z badania klinicznego, odpowiednio 31,1% vs 26,4% (d Cohena = 0,1).

W subpopulacji HRA, z uwagi na mniejszą liczebność grup, zbalansowanie cech klinicznych i demograficznych było trudniejsze do uzyskania. Niemniej wartości średnich standaryzowanych różnic wskazywały na akceptowalne dopasowanie grup pod względem odsetka kobiet i rocznego wskaźnika rzutów. W odniesieniu do pozostałych cech, chorzy leczeni kładrybiną byli przeciętnie młodszy od leczonych pozostałymi terapiami (d Cohena > 0,1 dla każdego porównania), charakteryzowali się większą niesprawnością w skali EDSS (d Cohena > 0,1 dla porównań z GA i DMF) i niższym odsetkiem plak aktywnych (d Cohena > 0,1 dla każdego porównania). Czas trwania choroby wśród leczonych kładrybiną był przeciętnie krótszy w porównaniu do grupy IFN (d Cohena > 0,1), a dłuższy w porównaniu do grupy DMF (d Cohena > 0,1).

### 7.2.3 Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji

Informacje odnośnie procedur leczniczych, którym poddano pacjentów uwzględnionych w badaniu *Signori 2020* przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 131. Charakterystyka procedur zastosowanych u pacjentów uwzględnionych w badaniu *Signori 2020*.

Badanie	Interwencja (CLA 3,5)	Komparatory
<i>Signori 2020</i>	Leczenie kładrybiną w tabletkach (10 mg) w ramach badania klinicznego z randomizacją <i>CLARITY</i> . W ramieniu <b>CLA 3,5</b> kładrybinę podawano doustnie, w dawce skumulowanej 3,5 mg/kg masy ciała. Pierwszy kurs terapii pacjenci otrzymywali w tygodniach 1 i 5 pierwszego	<p>Terapia w rzeczywistej praktyce klinicznej (Włochy), jednym z leków modyfikujących przebieg choroby:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• interferon beta-1a, interferon beta-1a do podań podskórnych lub interferon beta-1b – łącznie analizowane w jednej grupie (<b>IFN</b>);</li> <li>• octan glatirameru (<b>GA</b>);</li> </ul>

Badanie	Interwencja (CLA 3,5)	Komparatory
	roku leczenia, a drugi – w tygodniach 1 i 5 drugiego roku leczenia.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• fumaran dimetylu (<b>DMF</b>);</li> <li>• teryflunomid (<b>TER</b>).</li> </ul>

W badaniu *Signori 2020* ocenianą interwencją stanowiło leczenie kładrybiną w tabletkach; do analizy własnej ekstrahowano dane dotyczące leczenia zgodnego z ChPL Mavenclad, tj. w dawce skumulowanej 3,5 mg/kg masy ciała (terapia prowadzona przez 2 lata) [CLA 3,5]. W badaniu wykorzystano dane pacjentów leczonych kładrybiną w dawce 3,5 mg/kg w ramach badania z randomizacją *CLARITY*.

Terapię kładrybiną porównano do leczenia innymi lekami modyfikującymi przebieg choroby. Spośród sześciu komparatorów uwzględnionych w badaniu *Signori 2020* cztery były zgodne z kryteriami włączenia do analizy własnej: leczenie interferonem beta (w badaniu *Signori 2020* łącznie analizowano pacjentów leczonych interferonem beta-1a, inerferonem beta-1a do podań podskórnych lub interferonem beta-1b) [IFN], octanem glatirameru [GA], fumaranem dimetylu [DMF] i teryflunomidem [TER]. W publikacji nie podawano informacji dotyczących dawkowania komparatorów, niemniej wszystkie wymienione terapie prowadzono w rzeczywistej praktyce klinicznej (baza i-MuST, Włochy). Należy zatem założyć, że leczenie zasadniczo prowadzono zgodnie z zaleceniami charakterystyk poszczególnych produktów leczniczych i wytycznych postępowania klinicznego.

## 7.2.4 Skuteczność kliniczna

### *Punkty końcowe*

Pierwszorzędowym punktem końcowym badania *Signori 2020* był roczny wskaźnik rzutów (ARR, *Annualized Relapse Rate*) w okresie 2 lat, a wynikiem drugorzędowym – czas do wystąpienia utrwalonej 24-tygodniowej progresji niepełnosprawności w okresie 2 lat. Obserwacje chorych z bazy i-MuST były cenzorowane w momencie zmiany leku lub po 2 latach obserwacji, w zależności od tego, które zdarzenie wystąpiło wcześniej.

Definicja rzutu przyjmowana w bazie i-MuST odpowiadała kryteriom stosowanym w badaniach klinicznych: zmiana wyniku w Rozszerzonej Skali Niepełnosprawności (EDSS), w postaci zwiększenia oceny całkowitej o  $\geq 0,5$  punktu lub zwiększenia o 1 punkt wyników w 2 układach funkcjonalnych (UF) lub zwiększenia o 2 punkty wyniku w 1 UF, z wyłączeniem zmian w UF funkcji jelit i pęcherza moczowego lub w UF funkcji umysłowych. Spośród definicji rzutów przyjmowanych w badaniu *CLARITY* do analizy porównawczej w badaniu *Signori 2020* wybrano definicję najbliższą przytoczonej definicji z badania i-MuST, tj. rzuty określone jako „rzuty kwalifikowane” (ang. *qualifying relapses*). Roczny wskaźnik rzutów (ARR) dla każdej

z grup kalkulowano poprzez podzielenie sumy rzutów w grupie przez sumę pacjento-lat obserwacji w badaniu.

Czas do wystąpienia utrwalonej 24-tygodniowej progresji niepełnosprawności zdefiniowano jako czas od rozpoczęcia obserwacji („baseline”) do pierwszej progresji niepełnosprawności, potwierdzonej w trakcie kolejnej wizyty, po  $\geq 24$  tygodniach od pierwotnie stwierdzonej progresji niepełnosprawności. Progresję niepełnosprawności zdefiniowano jako wystąpienie jednego z następujących: zmiana o  $\geq 1,5$  jeżeli wyjściowy wynik EDSS wynosił 0 utrzymująca się przez  $\geq 12$  tygodni oraz zmiana o  $\geq 1$  punkt, jeśli wyjściowy EDSS wynosił od 1,0–5,5 punktu (włącznie), przez  $\geq 24$  tygodnie. Progresję uznawano za „potwierdzoną” o ile określona, minimalna zmiana wyniku EDSS była obecna przy kolejnej wizycie w ramach badania, po  $\geq 24$  tygodniach od pierwszych objawów progresji. Jeżeli u pacjenta, poza spełnieniem kryteriów progresji niepełnosprawności, stwierdzano także rzut choroby, zdefiniowana minimalna zmiana EDSS musiała być stwierdzona także podczas kolejnej wizyty. Obserwacje pacjentów niespełniających przytoczonych kryteriów potwierdzonej progresji były cenzorowane w dniu ostatniej oceny EDSS w badaniu.

Pacjenci, którzy wycofali się z udziału w badaniu po pierwszej wizycie („baseline visit”), ale przed pierwszą zaplanowaną oceną kliniczną byli cenzorowani w punkcie wyjścia. Punkt wyjścia („baseline”) dla bazy i-MuST zdefiniowano jako dzień rozpoczęcia terapii, a w przypadku danych z badania *CLARITY* – jako dzień randomizacji.

#### *Analiza statystyczna*

W celu dopasowania grup kontrolnych z bazy i-MuST do grup leczonych kładrybiną z RCT *CLARITY* w badaniu *Signori 2020* zastosowano wagi oparte o wskaźnik prawdopodobieństwa otrzymania leczenia przez chorego o określonych charakterystykach (ang. *propensity score*), tj. metodę IPW (ang. *inverse probability weighting*). Zastosowane wagi odpowiadały odwrotności warunkowego prawdopodobieństwa („skłonności”; ang. *propensity score*) otrzymania leczenia. Wskaźnik „propensity score” obliczano poprzez modelowanie prawdopodobieństwa otrzymania danego leczenia (w porównaniu do innego) w oparciu o charakterystyki wyjściowe (regresja logistyczna) dla każdej z grup zdefiniowanych na podstawie bazy i-MuST i całej populacji badania *CLARITY* (z uwagi na losowy przydział pacjentów do grup w tym badaniu). W zastosowanym modelu regresji logistycznej zmienną zależną stanowiło otrzymane leczenie (placebo/kładrybina w tabletkach lub inny lek), a niezależnymi zmiennymi towarzyszącymi były następujące wyjściowe charakterystyki pacjentów: wiek, czas trwania choroby od wystąpienia objawów, wyjściowa ocena w skali EDSS, płeć i liczba rzutów w poprzedzającym roku (w podgrupie chorych z



dostępnyymi wyjściowo wynikami obrazowania dodatkowo uwzględniono wyjściową aktywność choroby w MRI).

W ocenie różnic pomiędzy terapiami w zakresie ARR w ciągu 2 lat wykorzystano model regresji ujemnej dwumianowej z zastosowaniem metody odwróconego ważenia prawdopodobieństwa (ang. *IPW negative binomial regression model*). Zmienną zależną stanowiła liczba rzutów, zmienną niezależną – rodzaj leczenia (grupa), a logarytm czasu trwania obserwacji – zmienną przesunięcia (ang. *offset variable*).

W ocenie różnic pomiędzy terapiami w zakresie czasu do progresji niepełnosprawności wykorzystano semiparametryczny model regresji Coxa z zastosowaniem metody odwróconego ważenia prawdopodobieństwa (ang. *semiparametric IPW Cox regression model*). Ocenę prawdopodobieństwa pozostania wolnym od progresji niepełnosprawności w okresie obserwacji przeprowadzono metodą analizy przeżycia Kaplana-Meiera.

Analizy przeprowadzono w całej populacji badania oraz w podgrupach wyróżnionych względem aktywności choroby, tj. w subpopulacji chorych z dużą aktywnością choroby (HRA) i w subpopulacji bez HRA. Do analizy własnej ekstrahowano wyniki uzyskane w całej populacji badania i w populacji HRA.

#### 7.2.4.1 Roczny wskaźnik rzutów (ARR, *Annualized Relapse Rate*)

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki porównawczej oceny rocznego wskaźnika częstości rzutów (ARR, *Annualized Relapse Rate*) w okresie 2 lat w badaniu *Signori 2020*. Wyniki były dostępne dla całej populacji badania oraz subpopulacji HRA. W ramach obu grup dodatkowo prezentowano wyniki dla subpopulacji chorych z dostępnyymi wyjściowo wynikami MRI (dla których możliwe było dodatkowe dopasowanie grup względem wyjściowej aktywności zmian w MRI). Przeprowadzono porównanie terapii kładrybiną z interferonami beta, octanem glatirameru i fumaranem dimetylu. Autorzy badania odstąpili natomiast od przeprowadzenia porównania z teryflunomidem, z uwagi na zbyt niską liczebność chorych leczonych tym lekiem (N = 77). Różnice pomiędzy terapiami wyrażono jako iloraz ARR (ang. *ARR ratio*).

Tabela 132. Roczny wskaźnik rzutów (ARR) w okresie 2 lat; CLA 3,5 mg/kg vs IFN, CLA 3,5 mg/kg vs GA, CLA 3,5 vs DMF; badanie *Signori 2020*.

Populacja	Porównanie	Interwencja		Kontrola		CLA 3,5 vs kontrola, iloraz ARR (95% CI), p
		N	ARR (95% CI)	N	ARR (95% CI)	
<b>Analiza z dopasowaniem grup wg charakterystyk klinicznych</b>						
	CLA 3,5 vs IFN	322	bd.	1168	bd.	<b>0,489 (0,392; 0,609); p &lt; 0,001</b>

Populacja	Porównanie	Interwencja		Kontrola		CLA 3,5 vs kontrola, iloraz ARR (95% CI), p
		N	ARR (95% CI)	N	ARR (95% CI)	
Cała populacja badania	CLA 3,5 vs GA	322	bd.	402	bd.	<b>0,489 (0,337; 0,710); p &lt; 0,001</b>
	CLA 3,5 vs DMF	322	bd.	295	bd.	<b>0,600 (0,390; 0,940); p = 0,024</b>
HRA	CLA 3,5 vs IFN	94	bd.	272	bd.	<b>0,32 (0,22; 0,47); p &lt; 0,001</b>
	CLA 3,5 vs GA	94	bd.	90	bd.	<b>0,34 (0,19; 0,61); p &lt; 0,001</b>
	CLA 3,5 vs DMF	94	bd.	57	bd.	<b>0,30 (0,12; 0,70); p = 0,006</b>
<b>Analiza z dopasowaniem grup wg charakterystyk klinicznych i MRI<sup>^</sup></b>						
Cała populacja badania	CLA 3,5 vs IFN	bd.	bd.	bd.	bd.	<b>0,474 (0,376; 0,597); p &lt; 0,001</b>
	CLA 3,5 vs GA	bd.	bd.	bd.	bd.	<b>0,488 (0,335; 0,712); p &lt; 0,001</b>
	CLA 3,5 vs DMF	bd.	bd.	bd.	bd.	<b>0,640 (0,420; 0,990); p = 0,043</b>
HRA	CLA 3,5 vs IFN	94	bd.	219	bd.	<b>0,35 (0,24; 0,54); p &lt; 0,001</b>
	CLA 3,5 vs GA	94	bd.	78	bd.	<b>0,39 (0,21; 0,73); p = 0,003</b>
	CLA 3,5 vs DMF	94	bd.	54	bd.	<b>0,31 (0,14; 0,69); p = 0,004</b>

<sup>^</sup> oszacowania w subpopulacji pacjentów z wyjściowo dostępnymi wynikami MRI, n = bd.

Zgodnie z wynikami badania *Signori 2020*, w całej populacji badania leczenie kladrybiną w tabletkach, w skumulowanej dawce 3,5 mg/kg, związane było z istotną statystycznie redukcją rocznego wskaźnika rzutów choroby (ARR), o odpowiednio 51,1%, 51,1% i 40,0% w porównaniu do leczenia interferonami beta (iloraz ARR = 0,489 [95% CI: 0,392; 0,609]; p < 0,001), octanem glatirameru (iloraz ARR = 0,489 [95% CI: 0,337; 0,710]; p < 0,001) i fumaranem dimetylu (iloraz ARR = 0,600 [95% CI: 0,390; 0,940]; p = 0,024). W analizie powtórzonej w subpopulacji pacjentów z wyjściowo dostępnymi wynikami MRI (z dopasowaniem grup także pod względem wyjściowej aktywności zmian w MRI) uzyskano bardzo zbliżone wyniki: leczenie kladrybiną w tabletkach w dawce 3,5 mg/kg związane było z istotną statystycznie redukcją, o odpowiednio 52,6%, 51,2% i 36,0% w porównaniu do leczenia interferonami beta (iloraz ARR = 0,474 [95% CI: 0,376; 0,597]; p < 0,001), octanem glatirameru (iloraz ARR = 0,488 [95% CI: 0,335; 0,712]; p < 0,001) i fumaranem dimetylu (iloraz ARR = 0,640 [95% CI: 0,420; 0,990]; p = 0,043).

W populacji chorych z wysoką aktywnością choroby (HRA) leczenie kladrybiną w tabletkach, w skumulowanej dawce 3,5 mg/kg, również związane było z istotną statystycznie redukcją rocznego wskaźnika rzutów choroby (ARR), o odpowiednio 68,0%, 66,0% i 70,0% w porównaniu do leczenia interferonami beta (iloraz ARR = 0,32 [95% CI: 0,22; 0,47]; p < 0,001), octanem glatirameru (iloraz ARR = 0,34 [95% CI:

0,19; 0,61];  $p < 0,001$ ) i fumaranem dimetylu (iloraz ARR = 0,30 [95% CI: 0,12; 0,70];  $p = 0,006$ ). W analizie powtórzonej w subpopulacji pacjentów z wyjściowo dostępnymi wynikami MRI (z dopasowaniem grup także pod względem wyjściowej aktywności zmian w MRI) uzyskano bardzo zbliżone wyniki: u chorych z HRA leczenie kladrybiną w tabletkach w dawce 3,5 mg/kg związane było z istotną statystycznie redukcją, o odpowiednio 65,0%, 61,0% i 69,0% w porównaniu do leczenia interferonami beta (iloraz ARR = 0,35 [95% CI: 0,24; 0,54];  $p < 0,001$ ), octanem glatirameru (iloraz ARR = 0,39 [95% CI: 0,21; 0,73];  $p = 0,003$ ) i fumaranem dimetylu (iloraz ARR = 0,31 [95% CI: 0,14; 0,69];  $p = 0,004$ ).

Zarówno w analizie z dopasowaniem grup wyłącznie wg charakterystyk klinicznych, jak i w analizie z dopasowaniem obejmującym także dane MRI, korzystny wpływ kladrybiny w postaci redukcji częstości rzutów był w populacji HRA nasilony bardziej niż w całej populacji badania. Redukcja ARR związana z zastosowaniem kladrybiny 3,5 mg/kg zamiast IFN była o 17 p.p. (analiza z uwzględnieniem danych MRI – o 12 p.p.) większa w populacji HRA niż w całej populacji badania; zamiast GA – o 15 p.p. (analiza z uwzględnieniem danych MRI – o 10 p.p.) w populacji HRA niż w całej populacji badania; zamiast DMF – o 30 p.p. (analiza z uwzględnieniem danych MRI – o 33%) w populacji HRA niż w całej populacji badania.

#### 7.2.4.2 Czas do wystąpienia utrwalonej 24-tygodniowej progresji niepełnosprawności

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki porównawczej oceny czasu do wystąpienia utrwalonej 24-tygodniowej progresji niepełnosprawności w okresie 2 lat w badaniu *Signori 2020*. Wyniki były dostępne dla całej populacji badania oraz subpopulacji HRA. W ramach obu grup dodatkowo prezentowano wyniki dla subpopulacji chorych z dostępnymi wyjściowo wynikami MRI (dla których możliwe było dodatkowe dopasowanie grup względem wyjściowej aktywności zmian w MRI). Przeprowadzono porównanie terapii kladrybiną z interferonami beta, octanem glatirameru i fumaranem dimetylu. Autorzy badania odstąpili natomiast od przeprowadzenia porównania z teryflunomidem, z uwagi na zbyt niską liczebność chorych leczonych tym lekiem ( $N = 77$ ). Różnice pomiędzy terapiami wyrażono jako względny hazard (HR).

Tabela 133. Czas do wystąpienia utrwalonej 24-tygodniowej progresji niepełnosprawności w okresie 2 lat; CLA 3,5 mg/kg vs IFN, CLA 3,5 mg/kg vs GA, CLA 3,5 vs DMF; badanie *Signori 2020*.

Populacja	Porównanie	Interwencja		Kontrola		CLA 3,5 vs kontrola, HR (95% CI), p
		N	ARR (95% CI)	N	ARR (95% CI)	
Analiza z dopasowaniem grup wg charakterystyk klinicznych						
Cała populacja badania	CLA 3,5 vs IFN	322	bd.	1128 <sup>†</sup>	bd.	0,77 (0,56; 1,06); $p = 0,11$
	CLA 3,5 vs GA	322	bd.	379 <sup>†</sup>	bd.	<b>0,59 (0,35; 0,99); <math>p = 0,045</math></b>

Populacja	Porównanie	Interwencja		Kontrola		CLA 3,5 vs kontrola, HR (95% CI), p
		N	ARR (95% CI)	N	ARR (95% CI)	
	CLA 3,5 vs DMF	322	bd.	262†	bd.	0,95 (0,49; 1,84); p = 0,87
	CLA 3,5 vs IFN	94	bd.	259†	bd.	<b>0,31 (0,15; 0,67); p = 0,003</b>
HRA	CLA 3,5 vs GA	94	bd.	86†	bd.	0,41 (0,11; 1,55); p = 0,19
	CLA 3,5 vs DMF	94	bd.	50†	bd.	1,52 (0,14; 16); p = 0,73
Analiza z dopasowaniem grup wg charakterystyk klinicznych i MRI <sup>^</sup>						
	CLA 3,5 vs IFN	bd.	bd.	bd.	bd.	0,72 (0,51; 1,01); p = 0,055
Cała populacja badania	CLA 3,5 vs GA	bd.	bd.	bd.	bd.	<b>0,53 (0,31; 0,90); p = 0,018</b>
	CLA 3,5 vs DMF	bd.	bd.	bd.	bd.	0,75 (0,41; 1,39); p = 0,36
	CLA 3,5 vs IFN	94	bd.	208†	bd.	<b>0,41 (0,18; 0,96); p = 0,039</b>
HRA	CLA 3,5 vs GA	94	bd.	74†	bd.	0,39 (0,10; 1,52); p = 0,18
	CLA 3,5 vs DMF	94	bd.	47†	bd.	1,13 (0,17; 7,49); p = 0,90

† część pacjentów została wykluczona z analizy z powodu braku wyników oceny w skali EDSS w okresie obserwacji;

<sup>^</sup> oszacowania w subpopulacji pacjentów z wyjściowo dostępnymi wynikami MRI, n = bd.

Zgodnie z wynikami badania *Signori 2020*, w całej populacji badania leczenie kładrybiną w tabletkach, w skumulowanej dawce 3,5 mg/kg, związane było z istotną statystycznie redukcją ryzyka czasu do wystąpienia utrwalonej 24-tygodniowej progresji niepełnosprawności w okresie 2 lat, o 41,0% w porównaniu do leczenia octanem glatirameru (HR = 0,59 [95% CI: 0,35; 0,99]; p=0,045). Porównania z interferonami beta i fumaranem dimetylu również wskazywały liczbowo na korzyść z zastosowania kładrybiny, jednak różnice były mniejsze i nie uzyskały istotności statystycznej (HR równe, odpowiednio, 0,77 [95% CI: 0,56; 1,06] i 0,95 [95% CI: 0,49; 1,84]). W analizie powtórzonej w subpopulacji pacjentów z wyjściowo dostępnymi wynikami MRI (z dopasowaniem grup także pod względem wyjściowej aktywności zmian w MRI) uzyskano bardzo zbliżone wyniki: zastosowanie kładrybiny w tabletkach, w skumulowanej dawce 3,5 mg/kg, związane było z istotną statystycznie redukcją ryzyka czasu do wystąpienia utrwalonej 24-tygodniowej progresji niepełnosprawności w okresie 2 lat, o 47,0% w porównaniu do leczenia octanem glatirameru (HR = 0,53 [95% CI: 0,31; 0,90]; p = 0,018). Natomiast porównania z interferonami beta i fumaranem dimetylu również wskazywały liczbowo na korzyść z zastosowania kładrybiny, jednak różnice były mniejsze i nie uzyskały istotności statystycznej (HR równe, odpowiednio, 0,72 [95% CI: 0,51; 1,01] i 0,75 [95% CI: 0,41; 1,39]).

Z kolei w populacji chorych z wysoką aktywnością choroby (HRA) leczenie kladrybiną w tabletkach, w skumulowanej dawce 3,5 mg/kg związane było z istotną statystycznie redukcją ryzyka czasu do wystąpienia utrwalonej 24-tygodniowej progresji niepełnosprawności w okresie 2 lat, o 69% w porównaniu do leczenia interferonami beta (HR = 0,31 [95% CI: 0,15; 0,67]; p = 0,003). Wynik porównania do octanu glatirameru wskazywał na trend korzystny dla kladrybiny, lecz nieistotny statystycznie (HR = 0,41 [95% CI: 0,11; 1,55]). Natomiast porównanie z DMF sugerowało nieistotny statystycznie trend korzystny dla komparatora (1,52 [95% CI: 0,14; 16]). Należy przy tym mieć na uwadze, że porównania z GA i DMF przeprowadzono przy niskiej liczebności grup chorych leczonych tymi lekami (odpowiednio n = 86 i n = 50), co ogranicza ich wiarygodność. W analizie powtórzonej w subpopulacji pacjentów z wyjściowo dostępnymi wynikami MRI (z dopasowaniem grup także pod względem wyjściowej aktywności zmian w MRI) uzyskano wyniki zbliżone: u chorych z HRA zastosowanie kladrybiny w tabletkach, w skumulowanej dawce 3,5 mg/kg, związane było z istotną statystycznie redukcją ryzyka czasu do wystąpienia utrwalonej 24-tygodniowej progresji niepełnosprawności w okresie 2 lat, o 59,0% w porównaniu do leczenia interferonami beta (HR = 0,41 [95% CI: 0,18; 0,96]; p = 0,039). Wyniki pozostałych porównań, z octanem glatirameru i fumaranem dimetylu, zostały uzyskane przy niskich liczbach chorych w grupach komparatorów (odpowiednio n = 74 i n = 47) i nie były istotne statystycznie (HR równe, odpowiednio, 0,39 [95% CI: 0,10; 1,52] i 1,13 [95% CI: 0,17; 7,49]).

## 8 Kladrybina w tabletkach *versus* DMD – porównanie pośrednie

W celu porównania kladrybiny w tabletkach [CLA] stosowanej w leczeniu chorych z RRMS z komparatorami uwzględnionymi w niniejszym raporcie – octanem glatirameru [GA], fumaranem dimetylu [DMF], teryflunomidem [TER] i interferonami: beta-1a [IFN B1a], beta-1b [IFN B1b] oraz pegylowanym interferonem beta-1a [pegIFN B1a] przeprowadzono porównanie pośrednie przez wspólny komparator, którym było placebo [PBO] lub interferony (beta-1a lub beta-1b). W ramach sieci porównań uwzględniono również badania porównujące fingolimod z placebo oraz z interferonami i octanem glatirameru – sam fingolimod nie stanowił komparatora w niniejszej analizie, ale umożliwił porównanie interferonu oraz octanu glatirameru z placebo, więc został uwzględniony jako element pośredni sieci. Obliczenia wykonano metodą metaanalizy sieciowej (NMA, ang. *Network Meta-Analysis*), która pozwala w ramach jednego modelu porównywać różne interwencje, uwzględniając zarówno bezpośrednie jak i pośrednie relacje między nimi.

Analizę wykonano przez adaptację szerszej NMA przeprowadzonej przez Podmiot Odpowiedzialny na potrzeby wniosku dla NICE, której częściowe wyniki zostały następnie opublikowane w formie przeglądu systematycznego *Siddiqui 2018*. W przeglądzie tym porównywano kladrybinę w tabletkach z większą liczbą komparatorów niż zakładana w niniejszej analizie, dlatego adaptacja polegała w głównej mierze na ograniczeniu sieci do badań oceniających komparatory uwzględniane w niniejszym opracowaniu. Opis przeglądu *Siddiqui 2018* przedstawiono w ramach opisu odnalezionych badań wtórnych oraz w rozdziale poniżej.

W niniejszej analizie wykonano własny przegląd systematyczny, który miał na celu weryfikację przeglądu wykonanego w ramach publikacji *Siddiqui 2018* oraz identyfikację ewentualnych nowych badań spełniających kryteria włączenia – zidentyfikowano łącznie cztery dodatkowe badania: *APEX* (fumaran dimetylu vs placebo), *ASSESS* (fingolimod vs octan glatirameru) *GOLDEN* (porównanie fingolimodu z interferonem beta-1b) oraz *Boiko 2018* (octanu glatirameru vs placebo), nie uwzględnione w sieci Zleceniodawcy. Ogółem, w przeprowadzonym przeglądzie systematycznym zidentyfikowano łącznie 62 publikacje (oraz 2 doniesienia konferencyjne, przedstawiające połączone wyniki obu prób *FREEDOMS*) opisujące badania wykorzystane w porównaniu pośrednim, oceniające następujące porównania:

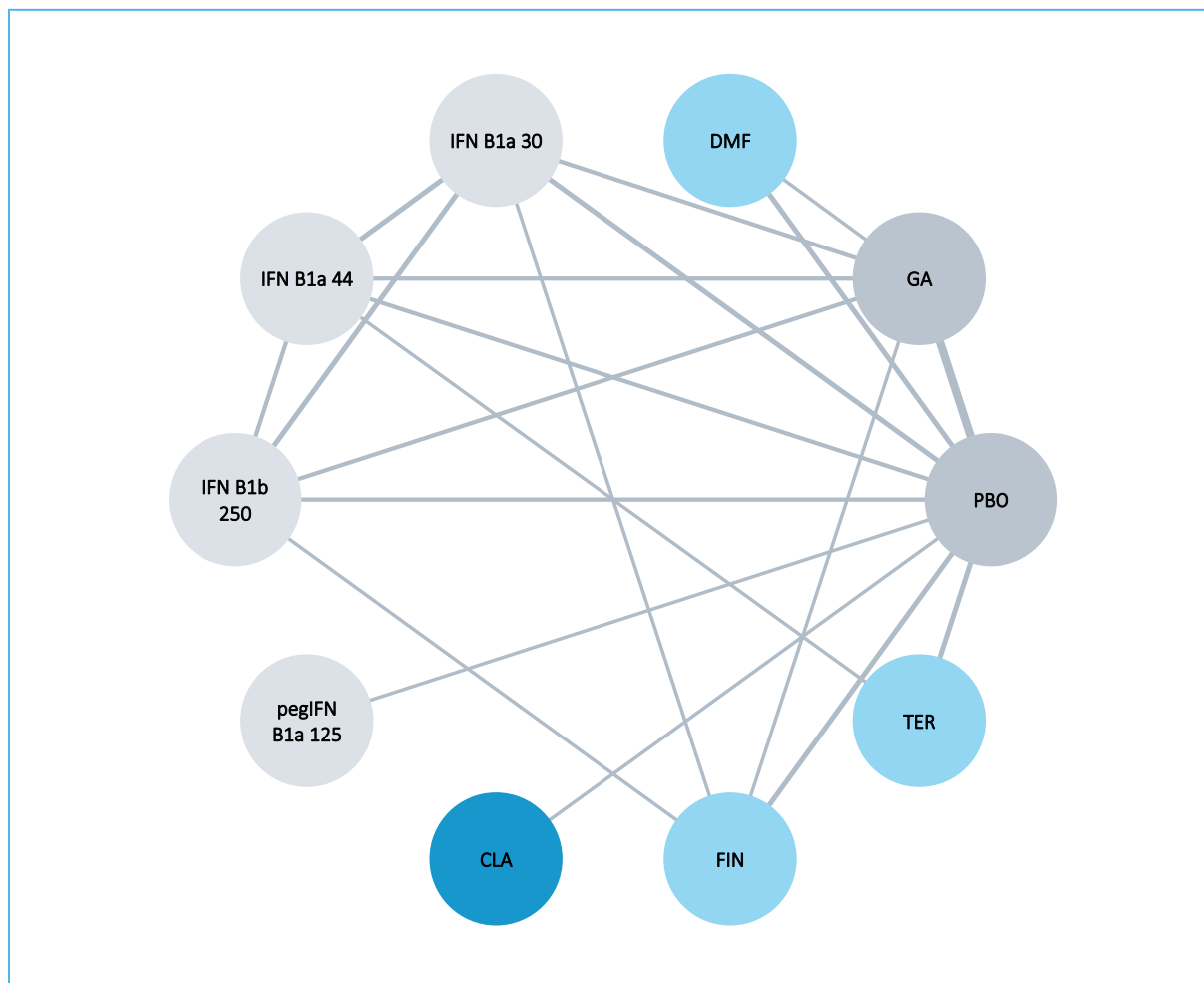
- GA vs PBO: *Bornstein 1987*, *Copolymer 1* (publikacje *Johnson 1995* oraz *Johnson 1998*), *ECGT* (European and Canadian Glatiramer trial, publikacja *Comi 2001*), *GALA* (publikacja *Khan 2013*), *Boiko 2018*, *GATE* (publikacja *Cohen 2015*);
- GA vs DMF vs PBO: badanie *CONFIRM* (publikacja *Fox 2012*);

- IFN B1a 30 vs PBO: próby *BRAVO* (publikacja *Vollmer 2014*), *Kappos 2011*, *MSCRG* (publikacje *Jacobs 1995*, *Jacobs 1996*);
- IFN B1a 30 vs GA: badania *CombiRx* (publikacje *Lindsey 2012* oraz *Lublin 2013*);
- IFN B1a 44 vs IFN B1a 30 vs GA: próba *Calabrese 2012*;
- IFN B1a 44 vs GA: badanie *REGARD* (publikacja *Mikol 2008*);
- IFN B1b 250 vs GA: badanie *BECOME* (publikacja *Cadavid 2009*), *BEYOND* (publikacja *O'Connor 2009*);
- IFN B1a 44 vs PBO: próby *IMPROVE* (publikacje *de Stefano 2010*, *de Stefano 2012*) oraz *PRISMS* (publikacja *Ebers 1998*);
- IFN B1b 250 vs PBO: badania *IFNB MS* (*Duquette 1993*, *IFNB MS 1995*), *Knobler 1993*, *Wroe 2005*;
- pegIFN B1a 125 vs PBO: badanie *ADVANCE* (*Calabresi 2014a*, *Arnold 2014*);
- IFN B1a 30 vs IFN B1b 250: badania *INCOMIN* (*Durelli 2002*), *Stępień 2013*;
- IFN B1a 44 vs IFN B1b 250: badanie *REFORMS* (*Singer 2012*);
- IFN B1a 44 vs IFN B1a 30: badania *EVIDENCE* (publikacje *Schwid 2005* oraz *Schwid 2007*);
- IFN B1a 44 vs IFN B1a 30 vs IFN B1b 250: próby *Etemadifar 2006*, *Mokhber 2014* (*Mokhber 2014*, *Mokhber 2015*);
- CLA vs PBO: próba *CLARITY* (*Giovannoni 2010*, *Giovannoni 2011*, *Cook 2011*, *Comi 2013*, *Ali 2012*, *De Stefano 2018*, *Afolabi 2018*, *Giovannoni 2019*, *Rammohan 2012*, *Hermann 2019*, *Ver-mersch 2021*);
- FIN vs PBO: próby *FREEDOMS* (publikacje *Kappos 2010*, *Devonshire 2012*), *FREEDOMS II* (publikacja *Calabresi 2014*, dodatkowo publikacje *Derfuss 2015*, *Kappos 2016* oraz *Saida 2012*);
- FIN vs IFN B1a 30: badanie *TRANSFORMS* (publikacje *Cohen 2010*, *Cohen 2013*);
- FIN vs IFN B1b 250: badanie *GOLDEN* (publikacja *Comi 2017*);
- FIN vs GA: badanie *ASSESS* (publikacja *Cree 2021*);
- DMF vs PBO: próby *APEX* (publikacja *Saida 2019*) oraz *DEFINE* (publikacja *Gold 2012*);
- TER vs PBO: badania *O'Connor 2006*, *TEMSSO* (publikacja *O'Connor 2011*), *TOWER* (publikacja *Confavreux 2014*);
- TER vs IFN B1a 44: badanie *TENERE* (publikacja *Vermersch 2014*).

Badania te tworzyły sieć zależności przedstawioną na wykresie poniżej. W większości przypadków porównanie kładrybiny w tabletkach z komparatorami dotyczyło porównania tylko przez jeden wspólny element, placebo, choć w sieci były również obecne ścieżki pozwalająca na porównanie danych interwencji przez więcej niż jeden element pośredni – niemniej jednak, placebo posiadało najwięcej połączeń

z innymi interwencjami i stanowiło centrum sieci. Fingolimod obecny w sieci służył jedynie jako element pośredni i nie stanowił komparatora w niniejszej analizie.

Wykres 4. Sieć zależności pomiędzy interwencjami uwzględnianymi w porównaniu pośrednim.



Powyższy schemat przedstawiał ogólny schemat sieci, który zmieniał się dla poszczególnych porównań w zależności od dostępności danych w opisywanych badaniach. W rozdziałach prezentujących wyniki dla poszczególnych punktów końcowych zaprezentowano schematy sieci odpowiadające danemu porównaniu.

## 8.1



[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

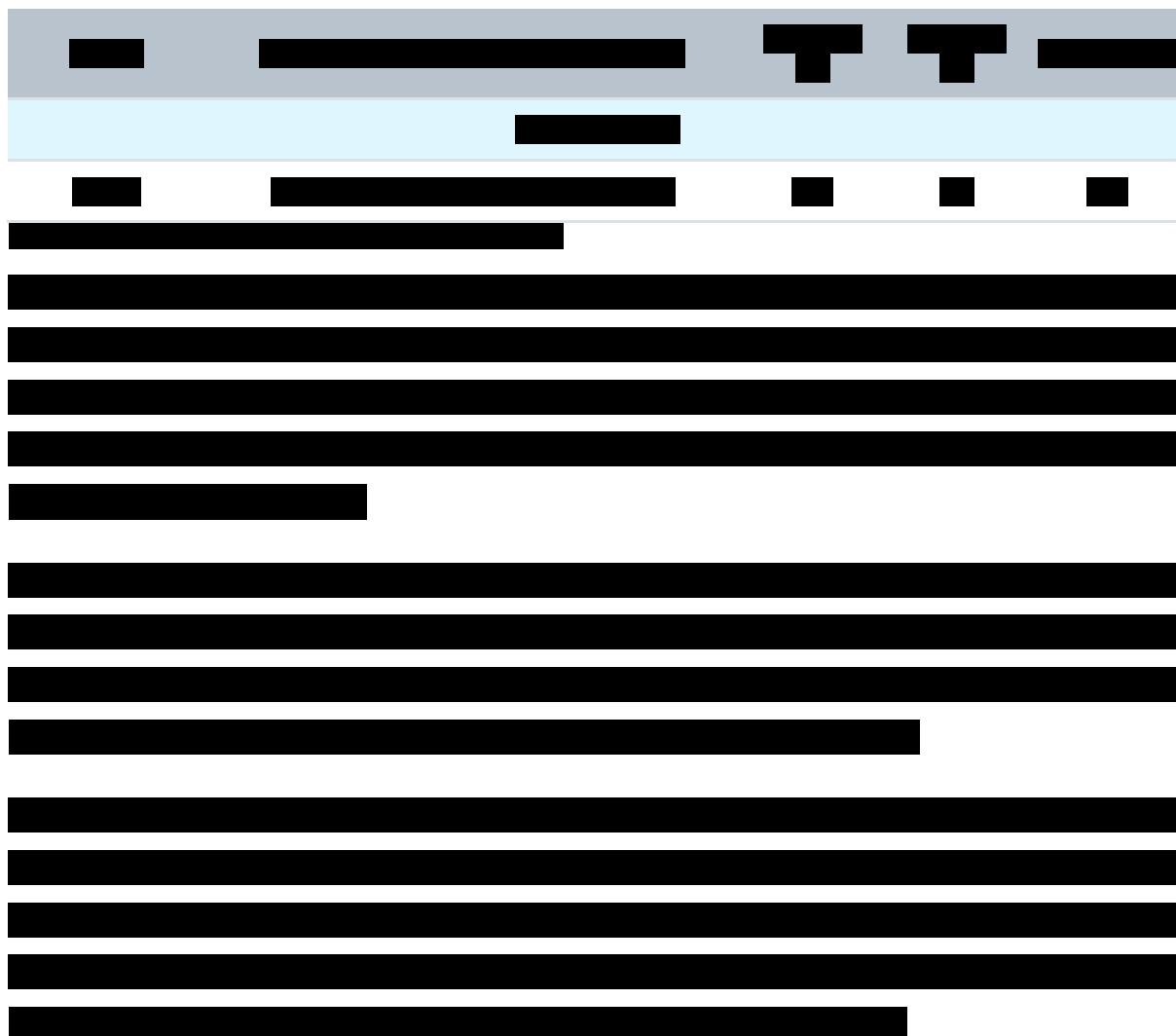
Tabela 134. [Redacted]

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









## 8.2 Charakterystyka przeglądu systematycznego *Siddiqui 2018*

Przegląd systematyczny *Siddiqui 2018* miał na celu porównawczą ocenę skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania kładrybiny w tabletkach u chorych na RRMS, w populacji ITT oraz w populacji HDA (HRA lub SOT), w stosunku do innych leków modyfikujących przebieg choroby (DMD), zatwierdzonych w leczeniu RRMS. W celu porównania poszczególnych interwencji zastosowano metodę metaanalizy sieciowej (NMA).

W celu identyfikacji badań istotnych dla ocenianego zagadnienia (prób RCT oceniających DMD zatwierdzone w USA lub Europie w populacji chorych z RRMS, lub w populacjach gdzie podgrupa RRMS stanowiła przynajmniej 80%), autorzy publikacji *Siddiqui 2018* przeprowadzili wyszukiwanie według ustalonego schematu w bazach danych MEDLINE, Embase, MEDLINE *In-Process* oraz CENTRAL, poszukując angielskojęzycznych publikacji oceniających badania RCT istotne dla analizy. Wyszukiwanie

przeprowadzono z datą odcięcia danych do stycznia 2017 roku. Dodatkowo, przejrano doniesienia konferencyjne oraz rekordy dla aktualnie prowadzonych badań w bazie *clinicaltrials.gov* oraz *European Clinical Trial Registry*, EUCTR. Strony agencji FDA oraz EMA również zostały przejrane w poszukiwaniu dodatkowych danych. Autorzy zaznaczyli, że w ramach przeglądu wykonano dodatkową analizę *post-hoc* dla badania *PRISMS*, pozwalającą na uwzględnienie dodatkowych danych w sieci porównań dla większej liczby punktów końcowych. Przegląd wykonano dwuetapowo (abstrakty, a następnie pełne teksty publikacji), przez dwie niezależne osoby, które również niezależnie dokonały ekstrakcji danych z uwzględnionych badań. Wszystkie wątpliwości rozstrzygano z udziałem trzeciego, niezależnego badacza.

W przeglądzie oceniano jakość analizowanych badań oraz ryzyko błędu za pomocą narzędzi zalecanych przez NICE, IQWiG oraz HAS („*checklist*”), a także przy pomocy skali Jadad. Potencjalne źródła heterogeniczności zostały podsumowane i przedyskutowane.

Analizę sieciową przeprowadzono w ramach bayesowskiej metaanalizy sieciowej (NMA), którą wykonano w oparciu o wytyczne i przykładowe modele opisane w publikacji *Dias 2016* i opracowane w ramach grupy odpowiedzialnej za metodologię używaną we wnioskach składanych do NICE (grupa NICE DSU, z ang. *National Institute for Health and Care Excellence Decision Support Unit*). Obliczenia wykonano w oparciu o modele zakładające stały efekt oceniany w analizowanych próbach (model *fixed*), oraz w modelu zakładającym losowe efekty oceniane w badaniach (model *random*) i prezentowano wyniki lepiej dopasowanego modelu, według kryteriów DIC (*Deviance Information Criterion*) oraz odchylenia reszt (z ang. *residual deviance*) – niższa wartość wskaźnika DIC oraz wartość odchylenia reszt zbliżona do liczby punktów danych wskazywały na lepiej dopasowany model).

W opisywanej publikacji obliczenia przedstawiono dla średniorocznego wskaźnika rzutów (ARR), 3- i 6-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności (3mCDP lub 6mCDP) po 24 miesiącach leczenia, odsetka chorych wolnych od rzutów choroby po 24 miesiącach oraz odsetka chorych utrzymujących status NEDA po 24 miesiącach (w niniejszej analizie przedstawiono więcej wyników, zgodnie z materiałami dodatkowymi dostarczonymi przez Zleceniodawcę).

Ocenę bezpieczeństwa wykonano analizując pacjentów z jakimkolwiek zdarzeniem niepożądanym. Wyniki przedstawiono w populacji ITT (definiowanej ogólnie jako chorzy z  $\geq 1$  rzutem choroby w ciągu ostatniego roku, lub chorzy z  $\geq 2$  rzutami choroby w ciągu ostatnich 2 lat) oraz w populacji HDA, przy czym gdy dostępne były dane jedynie z podgrupy HRA lub SOT, były uogólniane i traktowane jako dane dla całej podgrupy z HDA. Analizę bezpieczeństwa przeprowadzono tylko w populacji ITT.

W wyniku przeglądu systematycznego (wykonany 4 stycznia 2017) uzyskano 10 825 trafień. Ostatecznie, w sieci porównania pośredniego uwzględniono 44 badania oceniające 12 DMD. Włączone badania zostały opublikowane pomiędzy 1987 oraz 2017 rokiem i odnotowano różnice w kryteriach diagnostycznych, zaślepieniu, fazie badania, wielkości próby (od 31 do 2244 osób), a także definicjach rzutu oraz postępu niepełnosprawności. Wpływ tych różnic na uzyskane wyniki przetestowano w ramach szeregu analiz wrażliwości, wykluczając badania z diagnozą według kryterium Poser'a, badania z nieznaną metodą diagnozy choroby, badania opublikowane przed 2000 rokiem, badania bez zaślepienia lub takie, w których status zaślepienia nie był jasno określony, oraz badania II fazy.

Ogółem (populacja ITT), w analizie wykazano istotne zmniejszenie średniorocznego wskaźnika częstości rzutów (ARR) w porównaniu kładrybiny w tabletkach z placebo (58% zmniejszenie,  $p < 0,05$ ), także istotne zmniejszenie (36-48%) ARR w porównaniu do teryflunomidu (obie dawki 7 mg i 14 mg), interferonów (wszystkie uwzględniane w sieci) oraz octanu glatirameru (obie dawki 20 i 40 mg). Nie wykazano znamienych różnic w porównaniu z DMF (fumaran dimetylu), fingolimodem, daklizumabem HYP, alemtuzumabem, natalizumabem oraz okrelizumabem. W populacji HDA wyniki były podobne – kładrybina w tabletkach zmniejszała częstość ARR o 65% w porównaniu do placebo, o 49-56% w porównaniu z teryflunomidem 7 mg, IFN beta-1a 30  $\mu$ g oraz 44  $\mu$ g, oraz octanem glatirameru 20 mg. W pozostałych porównaniach nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic.

Kładrybina w tabletkach zmniejszała istotnie ryzyko 6-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności (6mCDP) w porównaniu do placebo (HR = 0,54,  $p < 0,05$ ), przy podobnym ryzyku co w innych DMD (populacja ITT). W populacji HDA również odnotowano istotne zmniejszenie ryzyka postępu niepełnosprawności 6mCDP w stosunku do grupy placebo, o 82%, oraz istotne zmniejszenie ryzyka 6mCDP w porównaniu z alemtuzumabem oraz interferonem beta-1a 44  $\mu$ g. Porównanie z pozostałymi komparatorami nie było możliwe w tej podgrupie.

Wśród populacji ogólnej (ITT) chorych otrzymujących kładrybinę w tabletkach odnotowano znamienne większą szansę uzyskania statusu NEDA w porównaniu do placebo (OR = 4,69), teryflunomidu 14 mg/7 mg (OR = 2,00/2,84), DMF (OR = 2,72) oraz octanu glatirameru (OR = 3,39). W porównaniu z natalizumabem nie odnotowano znamienych statystycznie różnic, natomiast porównanie z innymi DMD nie było możliwe, podobnie jak analiza w populacji HDA.

Nie stwierdzono różnic w ryzyku wystąpienia zdarzeń niepożądanych między kładrybiną w tabletkach a którymkolwiek z rozpatrywanych komparatorów.



W ramach niniejszej analizy dysponowano szczegółowymi informacjami odnośnie metaanalizy sieciowej przedstawionej w publikacji *Siddiqui 2018*, dostarczonymi przez Zleceniodawcę (dane wejściowe do analiz, szczegółowe wyniki dla wszystkich porównań prowadzonych w ramach NMA), które nie zostały opublikowane. Dzięki temu możliwe było powtórzenie obliczeń w mniejszej sieci, adekwatnej do pytania klinicznego stawianego w niniejszej analizie, przy wykorzystaniu danych uzyskanych na potrzeby większej metaanalizy.

### 8.3 Zakres przeprowadzonych analiz

W przeprowadzonym porównaniu pośrednim uwzględniono wybrane punkty końcowe dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa kładrybiny w tabletkach. Zaplanowano ocenę parametrów najczęściej pojawiających się w badaniach dotyczących stwardnienia rozsianego – rocznego wskaźnika rzutów (ARR) oraz czasu do wystąpienia potwierdzonej progresji niepełnosprawności w EDSS, utrzymującej się w 3 lub 6-cio miesięcznym okresie (3mCDP, 6mCDP, z ang. *Confirmed Disability Progression*). Ponadto, oceniono również prawdopodobieństwo pozostania bez rzutów choroby (RF, z ang. *Relapse-Free*) oraz prawdopodobieństwo uzyskania statusu braku aktywności choroby w ocenie klinicznej i rezonansowej (NEDA z ang. *No Evidence Of Disease Activity*). Zaplanowano ocenę jakości życia w postaci zmian skali EQ-5D – ogólnego wyniku oraz skali VAS. W ramach oceny bezpieczeństwa uwzględniono zdarzenia niepożądane ogółem (AEs), ciężkie (ang. *serious*) zdarzenia niepożądane (SAEs), zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAEs), wycofanie z badania ogółem oraz z powodu AEs, zakończenie leczenia ogółem oraz z powodu AEs oraz poszczególne zdarzenia niepożądane: zakażenia, ciężkie zakażenia, depresję, wzrost aktywności ALT oraz zdarzenia sercowo-naczyniowe (CVS AEs).

Definicja rzutów choroby, którą uwzględniano w większości punktów końcowych dotyczących oceny skuteczności, była zbliżona w poszczególnych badaniach – ogólnie rzut choroby definiowano jako pojawienie się nowych objawów, lub pogorszenie już obecnych objawów (z wyjątkiem gorączki lub zakażeń) utrzymujące się przez przynajmniej 24 godziny, przy czym wymagano przynajmniej 30 dni stabilnej choroby przed zaobserwowaniem zdarzenia. Podobnie, definicje progresji niepełnosprawności według EDSS różniły się nieco między analizowanymi próbami, jednak na ich podstawie można stwierdzić, że przez progresję ogólnie rozumiano zwiększenie o przynajmniej 1 punkt wyniku w skali EDSS, lub o pół punktu w przypadku chorych z wyjściowym wynikiem EDSS  $\geq 5,5$  punktów, potwierdzone na 2 kolejnych wizytach, oddzielonych od siebie okresem czasu bez rzutu choroby wynoszącym 3 (3mCDP) lub 6 (6mCDP) miesięcy.

Roczny wskaźnik rzutów choroby modelowano zakładając rozkład Poisson'a, a danymi wejściowymi dla tego modelu były liczba zdarzeń rzutu oraz okres obserwacji (w osobolatach), w którym te rzuty zaobserwowano. W wyniku dopasowania obserwowanych danych tym modelem, uzyskiwano stosunek częstości rocznych rzutów choroby (RR, z ang. *rate ratio*). Czas do wystąpienia progresji niepełnosprawności (3mDP oraz 6mCDP) modelowano z kolei przy założeniu rozkładu dwumianowego, z funkcją wiążącą cloglog w modelu regresji. Model taki jako dane wejściowe przyjmuje liczbę pacjentów ze zdarzeniem progresji, całkowitą liczbę pacjentów w danej grupie, oraz okres obserwacji tych pacjentów, natomiast wynikiem jest hazard względny (HR) wystąpienia progresji. Prawdopodobieństwo pozostania bez rzutu choroby, uzyskania statusu NEDA lub ryzyko wystąpienia danego zdarzenia niepożądanego modelowano przy założeniu rozkładu dwumianowego, z funkcją wiążącą logit w modelu statystycznym – jako dane wejściowe model ten przyjmuje liczbę chorych ze zdarzeniem oraz całkowitą liczbę chorych, natomiast uzyskanym wynikiem jest iloraz szans (OR) wystąpienia danego zdarzenia w grupie interwencji względem grupy kontrolnej.

Ponadto, w przypadku gdy niemożliwe było uzyskanie wymaganych danych dla poszczególnych ramion badania, a dostępny był względny efekt między ocenianymi ramionami (np. HR, RR podany przez autorów badania) w obliczeniach porównania pośredniego wykorzystywano wtedy obliczony efekt między badaniami, zakładając rozkład normalny dla tego efektu i wykorzystując model analogiczny do tego stosowanego w przypadku danych ciągłych. Dla efektów dychotomicznych, takich jak HR lub RR, zakładano rozkład normalny logarytmu ich wartości i do modelu wprowadzano zlogarytmowaną wartość tego efektu wraz z jej błędem standardowym.

Podsumowanie zastosowanych modeli statystycznych w zależności od rodzaju punktu końcowego przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 135. Zestawienie ocenianych punktów końcowych, wykorzystanego modelu oraz wprowadzanych danych wyjściowych.

Punkt końcowy	Zakładany rozkład	Funkcja wiążąca w modelu regresji	Wprowadzane dane
ARR	Poisson'a	logit	Liczba zdarzeń, okres obserwacji (osobolata)
3mCDP, 6mCDP	dwumianowy	cloglog	Liczba chorych ze zdarzeniem progresji, liczba wszystkich chorych w grupie, okres obserwacji w latach
RF	dwumianowy	logit	Liczba chorych bez progresji, liczba wszystkich chorych w grupie

Punkt końcowy	Zakładany rozkład	Funkcja wiążąca w modelu regresji	Wprowadzane dane
NEDA	dwumianowy	logit	Liczba chorych bez progresji, liczba wszystkich chorych w grupie
Jakość życia	normalny	identycznościowa	Średnia zmiana punktacji kwestionariusza wraz z błędem standardowym
Bezpieczeństwo	dwumianowy	logit	Liczba chorych bez progresji, liczba wszystkich chorych w grupie
Dowolny efekt względny oszacowany na poziomie badania	normalny	identycznościowa	Średni efekt oszacowany między analizowanymi grupami w raz z błędem standardowym w przypadku danych ciągłych, lub logarytm efektu między analizowanymi grupami wraz z jego błędem standardowym w przypadku danych dychotomicznych

Wszystkie opisywane modele statystyczne opracowano na podstawie modeli referencyjnych opisanych w dokumencie wydanym przez NICE DSU (*Dias 2016*), dostępnym na stronach internetowych Uniwersytetu Bristolskiego. Obliczenia przeprowadzono w programie WinBUGS (wersja 1.4.3). Parametry modelu, zgodnie z wnioskowaniem bayesowskim, traktowano jako zmienne losowe, których rozkłady *a posteriori* szacowane były metodą łańcuchów Markova Monte Carlo (MCMC), w iteracyjnym procesie obejmującym 150 000 powtórzeń (pierwsze 50 000 odrzucono z końcowej analizy jako niepewne). Rozkłady *a priori* dla szacowanych parametrów wybrano tak, by wprowadzały jak najmniej informacji do modelu (ang. *non-informative priors*).

W analizie przeprowadzono kilka wariantów porównania pośredniego. Główną ocenę wykonano adaptując większą sieć porównania pośredniego wykonaną na potrzeby wniosku do NICE (złożonego dla kładrybiny w tabletkach przez firmę Merck) do warunków obecnego wniosku – zawężono komparatory do zdefiniowanych w Analizie Produktu Decyzyjnego Mavenclad (*APD Mavenclad 2021*), w związku z zakresem obecnego wnioskowania. [REDACTED]

[REDACTED] W głównej ocenie zdecydowano się na wykorzystanie danych dostarczonych przez Podmiot Zamawiający (firmę Merck) z uwagi na większą dostępność wyników, niż w opublikowanych materiałach do włączonych badań, w szczególności w populacji chorych z HDA i w podgrupach SOT oraz RES. Wynikało to z dostępu Zleceniodawcy to nieopublikowanych danych, w szczególności dotyczyło to wyników badania *CLARITY* oraz *PRISMS*, sponsorowanych

przez Zleceniodawcę – w przypadku drugiego z tych badań, *PRISMS*, Zleceniodawca przeprowadził dodatkową analizę *post-hoc*, w której uzyskano niepublikowane dotychczas wyniki pozwalające domknąć sieć porównania pośredniego dla większej liczby punktów końcowych oraz podgrup. Analiza została uznana przez NICE za wiarygodną, co dodatkowo przemawia za poprawnością wykorzystanych w niej danych. Z dostarczonych danych wykorzystano jedynie te dotyczące badań opisujących komparatory uwzględnianych w niniejszej analizie i wszystkie obliczenia wykonano ponownie w ramach nowej sieci utworzonej przez te badania.

W analizie obliczenia przeprowadzono w ramach dwóch modeli statystycznych – modelu efektów stałych (*fixed*) oraz modelu efektów losowych (*random*). Pierwszy zakłada, że każde z badań ocenia ten sam średni efekt terapeutyczny, a różnice między próbami wynikają jedynie z wielkości ocenianej próby, natomiast w modelu efektów losowych zakłada się, że każde z badań ocenia średni efekt specyficzny dla badania, który z kolei zależy od rzeczywistego efektu, natomiast różnice między badaniami wynikają z losowych czynników. Ogółem, model efektów losowych lepiej oddaje rzeczywistość, gdyż uwzględnia zmienność między badaniami, w przypadku jednak gdy analizowane próby są bardzo zbliżone, bardziej wiarygodne oszacowanie daje model efektów stałych. Wybór modelu lepiej opisującego analizowane dane może ułatwić parametr DIC (ang. *Deviance Information Critreion*), obliczany w ramach analizy sieciowej – mniejsza wartość tego parametru wskazuje na lepiej dopasowany model. W przypadku gdy wskaźnik dawał podobne wyniki, w niniejszej analizie preferowano model efektów losowych (*random*), pod warunkiem uzyskania wąskich (racjonalnych) przedziałów wiarygodności dla szacowanego efektu. W przypadku gdy model ten nie uzyskiwał pożądanej zbieżności (bardzo szerokie przedziały wiarygodności), co miało miejsce w przypadku sieci uwzględniającej małą liczbę badań, lub gdy liczba zdarzeń była stosunkowo niska, preferowano model efektów stałych (*fixed*).

Liczba badań uwzględnionych w sieci dla danego punktu końcowego różniła się w zależności od dostępności danych oraz możliwości połączenia interwencji w danej sieci. Ogółem, uwzględniano badania pozwalające porównać kładrybinę w tabletkach z pozostałymi interwencjami przez placebo lub przez interferon. Dla każdego z opisywanych punktów końcowych przedstawiono schemat sieci wraz z informacją o badaniach uwzględnianych w aktualnych obliczeniach. Wszystkie dane wejściowe wprowadzane do poszczególnych modeli statystycznych przedstawiono w załączniku do niniejszej analizy, wraz z opisem niezbędnych obliczeń, jeśli były konieczne, które pozwalały na przekształcenie danych do wymaganej postaci.

## 8.4 Charakterystyka badań uwzględnianych w porównaniu pośrednim

Wszystkie badania wchodzące w sieć porównania pośredniego były próbami klinicznymi z randomizacją, charakteryzującymi się w większości dobrą lub bardzo dobrą jakością – najmniejszy wynik oceny w skali Jadad wynosił 2 i otrzymały go tylko trzy próby: *Calabrese 2012*, *Stępień 2013* oraz *Knobler 1993*, natomiast ocenę 3 otrzymało 15 z analizowanych prób (*ASSESS*, *Boiko 2018*, *BRAVO*, *Kappos 2011*, *REGARD*, *BECOME*, *BEYOND*, *IMPROVE*, *IFNB MS*, *Wroe 2005*, *INCOMIN*, *REFORMS*, *EVIDENCE*, *Etemadifar 2006* oraz *TENERE*). W niniejszej analizie uwzględniano tylko leki w określonym dawkowaniu, dlatego z analizowanych badań przedstawiono tylko te ramiona, które były wykorzystywane w porównaniach – w związku z tym, niektóre badania trzyramienne są przedstawione w dalszych rozdziałach jako próby z dwoma ramionami. Podsumowanie metodyki odnalezionych prób klinicznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 136. Charakterystyka metodyki badań RCT włączonych do metaanalizy sieciowej.

Badanie	Hipoteza badawcza	Klasyfikacja AOT-MiT/ punktacja Jadad	Okres obserwacji	Ocena mocy badania	Liczba ośrodków (kraj)	Sponsor
<b>GA vs PBO</b>						
<i>Bornstein 1987</i>	<i>superiority</i>	IIA/4 (R1;B2;W1)	104 tyg.	nie	Bd	grant organizacji rządowej (NHI National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke)
<i>Copolymer 1</i>	<i>superiority</i>	IIA/4 (R1;B2;W1)	156 tyg.	nie	11 (USA)	FDA, National Multiple Sclerosis Society, Teva
<i>ECGT</i>	<i>superiority</i>	IIA/5 (R2;B2;W1)	39 tyg.	tak	29 (Europa, Kanada)	Teva Pharmaceutical
<i>GALA</i>	<i>superiority</i>	IIA/5 (R2;B2;W1)	52 tyg.	tak	142 (17 krajów)	Teva Pharmaceutical
<i>Boiko 2018</i>	<i>non-inferiority*</i>	IIA/3 (R1;B1;W1)	48 tygodni	nie	Bd	bd
<i>GATE</i>	<i>non-inferiority*</i>	IIA/5 (R2;B2;W1)	39 tyg.	tak	118 (17 krajów)	Synthon BV
<b>GA vs DMF vs PBO</b>						
<i>CONFIRM</i>	<i>superiority</i>	IIA/5 (R2;B2;W1)^^^	2 lata^	tak	200 (28 krajów)	Biogen Idec.
<b>IFN B1a 30 vs PBO</b>						

Badanie	Hipoteza badawcza	Klasyfikacja AOT-MiT/ punktacja Jadad	Okres obserwacji	Ocena mocy badania	Liczba ośrodków (kraj)	Sponsor
<i>BRAVO</i>	<i>superiority</i>	IIA/3 (R2;B0;W1)	104 tyg.	tak	155 (18 krajów)	Teva Pharmaceuticals Industries
<i>Kappos 2011</i>	<i>superiority</i>	IIA/3 (R2;B0;W1)	24 tyg. (do cross-over)	tak	79 (20 krajów)	Hoffmann-La Roche Ltd, oraz Biogen Idec Inc.
<i>MSCRG</i>	<i>superiority</i>	IIA/5 (R2;B2;W1)	do 156 tyg.	tak	4 (USA)	National Institutes of Health (USA) oraz Biogen
<b>IFN B1a 30 vs GA</b>						
<i>CombiRx</i>	<i>superiority</i>	IIA/5 (R2;B2;W1)	156 tyg.	tak	68 (USA i Kanada)	grant organizacji rządowej (NHI National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke)
<b>IFN B1a 44 vs IFN B1a 30 vs GA</b>						
<i>Calabrese 2012</i>	Brak	IIA/2 (R1;B0;W1)	104 tyg.	nie	1 (Włochy)	Merck Serono
<b>IFN B1a 44 vs GA</b>						
<i>REGARD</i>	<i>superiority</i>	IIA/3 (R2;B0;W1)	96 tyg.	tak	81 (14 krajów)	EMD Serono, Pfizer
<b>IFN B1b 250 vs GA</b>						
<i>BECOME</i>	<i>superiority</i>	IIA/3 (R2;B0;W1)	104 tyg.	tak	2 (USA)	Bayer Schering Pharma
<i>BEYOND</i>	<i>superiority</i>	IIA/3 (R2;B0;W1)	do 182 tyg. (średnio 120 tyg.)	tak	198 (26 krajów)	Bayer HealthCare Pharmaceuticals
<b>IFN B1a 44 vs PBO</b>						
<i>IMPROVE</i>	<i>superiority</i>	IIA/3 (R1;B1;W1)	16 tyg.	nie	Wieloośrodkowe	Merck Serono S.A.
<i>PRISMS</i>	<i>superiority</i>	IIA/5 (R2;B2;W1)	104 tyg.	tak	22 (9 krajów)	Ares-Serono International SA
<b>IFN B1b 250 vs PBO</b>						
<i>IFNB MS</i>	Brak	IIA/3 (R1;B2;W0)	104 tyg.	nie	11 (USA i Kanada)	bd
<i>Knobler 1993</i>	<i>superiority</i>	IIA/2 (R1;B1;W0)	24 tyg.	nie	3 (USA)	Triton Biosciences/Berlex Laboratories
<i>Wroe 2005</i>	<i>superiority</i>	IIA/3 (R1;B1;W1)	13 tyg.	tak	9 (Niemcy, UK)	Schering AG

Badanie	Hipoteza badawcza	Klasyfikacja AOT-MiT/ punktacja Jadad	Okres obserwacji	Ocena mocy badania	Liczba ośrodków (kraj)	Sponsor
<b>pegIFN B1a 125 vs PBO</b>						
<i>ADVANCE</i>	<i>superiority</i>	IIA/5 (R2;B2;W1)	104 tyg.	tak	183 (26 krajów)	Biogen Idec.
<b>IFN B1b 250 vs IFN B1a 30</b>						
<i>INCOMIN</i>	<i>superiority</i>	IIA/3 (R2;B0;W1)	104 tyg.	tak	15 (Włochy)	Włoskie Ministerstwo Zdrowia
<i>Stępień 2013</i>	brak	IIA/2 (R1;B0;W1)	156 tyg.	nie	bd.	bd.
<b>IFN B1b 250 vs IFN B1a 44</b>						
<i>REFORMS</i>	<i>superiority</i>	IIA/3 (R2;B0;W1)	12 tyg.	tak	27 (USA)	EMD Serono
<b>CLA vs PBO</b>						
<i>CLARITY</i>	<i>superiority</i>	IIA/5 (R2;B2;W1)	96 tyg.	tak	155 (32 kraje)	Merck Serono S.A.
<b>FIN vs PBO</b>						
<i>FREEDOMS</i>	<i>superiority</i>	IIA/4 (R2;B1;W1)	104 tyg.	tak	138 (22 kraje)	Novartis Pharma
<i>FREEDOMS II</i>	<i>superiority</i>	IIA/5 (R2;B2;W1)	104 tyg.	tak	117 (8 krajów)	Novartis Pharma
<i>Saida 2012</i>	<i>superiority</i>	IIA/5 (R2;B2;W1)	24 tyg.	nie	43 (Japonia)	Novartis Pharma Mitsubishi Tanabe Pharma
<b>FIN vs GA</b>						
<i>ASSESS</i>	<i>superiority</i>	IIA/3 (R2;B0;W1)	52 tyg.	tak	127 (6 krajów)	Novartis Pharma AG
<b>IFN B1a 44 vs IFN B1a 30</b>						
<i>EVIDENCE</i>	<i>superiority</i>	IIA/3 (R2;B0;W1)	średnio 64 tyg.	nie	56 (bd.)	Serono Inc.
<b>IFN B1b 250 vs IFN B1a 44 vs IFN B1a 30</b>						
<i>Etemadifar 2006</i>	<i>superiority</i>	IIA/3 (R2;B0;W1)	104 tyg.	nie	bd.	bd.
<i>Mokhber 2014</i>	<i>superiority</i>	IIA/4 (R1;B2;W1)	52 tyg.	tak	1 (Iran)	Chancellor of Research at Mashhad University of Medical Sciences in Iran

Badanie	Hipoteza badawcza	Klasyfikacja AOT-MiT/ punktacja Jadad	Okres obserwacji	Ocena mocy badania	Liczba ośrodków (kraj)	Sponsor
<b>FIN vs IFN B1a 30</b>						
<i>TRANSFORMS</i>	<i>superiority</i>	IIA/5 (R2;B2;W1)	52 tyg.	tak	172 (18 krajów)	Novartis Pharma
<b>FIN vs IFN B1b 250</b>						
<i>GOLDEN</i>	<i>superiority</i>	IIA/5 (R2;B2;W1)	72 tyg.	nie	Wieloośrodkowe	Novartis Farma
<b>DMF vs PBO</b>						
<i>APEX</i>	<i>superiority</i>	IIA/5 (R2;B2;W1)	24 tyg.	tak	54 (kraje azjatyckie, Polska i Czechy)	Biogen Idec.
<i>DEFINE</i>	<i>superiority</i>	IIA/5 (R2;B2;W1)	96 tyg.	tak	198 (28 krajów)	Biogen Idec.
<b>TER vs PBO</b>						
<i>O'Connor 2006</i>	<i>superiority</i>	IIA/4 (R1;B2;W1)	36 tyg.	tak	16 (Kanada, Francja)	Sanofi Aventis
<i>TEMPO</i>	<i>superiority</i>	IIA/5 (R2;B2;W1)	108 tyg.	tak	127 (21 krajów)	Sanofi Aventis
<i>TOWER</i>	<i>superiority</i>	IIA/5 (R2;B2;W1)	48 tyg.	tak	189 (26 krajów)	Genzyme
<b>TER vs IFN B1a 44</b>						
<i>TENERE</i>	<i>superiority</i>	IIA/3 (R2;B0;W1)	do 48 tyg. po randomizacji ostatniego chorego (maksimum czasu ekspozycji na lek 115 tyg.)	tak	Bd	Genzyme

\* badania oceniały oryginalną formułę octanu glatirameru (Copaxone, Teva) oraz lek generyczny – hipoteza *non-inferiority* dotyczyła porównania generyku z oryginalnym produktem;

^ 86,1 tygodni w grupie placebo, 84,4 tygodni w grupie DMF, oraz 88,5 w grupie GA;

^^ w badaniu porównanie z GA nie zostało zaślepienie.

W badaniu *CLARITY*, które oceniało kładrybinę w porównaniu do placebo, pacjentów obserwowano przez 96 tygodni. Wśród trzech badań porównujących fingolimod z placebo, tylko w dwóch okres obserwacji był zbliżony do tego w próbie *CLARITY* – były to próby *FREEDOMS* oraz *FREEDOMS II*, a okres obserwacji w tych badaniach wynosił 104 tygodnie, natomiast w badaniu *Saida 2012*, również oceniającym fingolimod w porównaniu do placebo, okres obserwacji wynosił jedynie 24 tygodnie. Z kolei w próbie *TRANSFORMS* oceniającej fingolimod w porównaniu do interferonu beta-1a 30 µg oraz w próbie *ASSESS* porównującej fingolimod z octanem glatirameru okres obserwacji wynosił 52 tygodnie, natomiast w badaniu *GOLDEN*, porównującym fingolimod z interferonem beta-1b 250 µg, 72 tygodnie. Badania



oceniające interferony najczęściej charakteryzował okres obserwacji około 104 lub 156 tygodni – wyjątek stanowiły próby *EVIDENCE* (obserwacja średnio przez 64 tygodnie), *Mokhber 2014* (obserwacja przez 52 tygodnie), *Kappos 2011* (obserwacja do 24 tygodni, przed fazą *cross-over*), *Knobler 1993* (24 tygodnie), *IMPROVE* (16 tygodni), oraz badania *Wroe 2005* oraz *REFORMS*, w których okresy obserwacji były najkrótsze wśród odnalezionych badań i wyniosły odpowiednio 13 i 12 tygodni.

Wśród badań oceniających octan glatirameru w porównaniu do placebo, jedynie próba *Bornstein 1987* miała podobny okres obserwacji co badanie *CLARITY* – 104 tygodnie. W próbie *Copolymer 1* okres obserwacji był dłuższy (156 tygodni), natomiast w próbach *ECGT*, *GALA*, *Boiko 2018* oraz *GATE* – krótszy (39-52 tygodni). Trzyramienne badanie *CONFIRM*, porównujące octan glatirameru oraz fumaran dimetylu z placebo, miało okres obserwacji był zbliżony do tego w badaniu *CLARITY* (średnio 84-89 tygodni), podobnie jak próba *DEFINE* (DMF vs PBO), trwająca 96 tygodni – ale już próba *APEX*, również porównująca DMF z placebo, miała krótszy okres obserwacji (24 tygodnie). Wśród prób porównujących teryflunomid z placebo, jedne badanie *TEMSE* miało 108 tygodniowy okres obserwacji, natomiast pozostałe próby (*O'Connor 2006* oraz *TOWER*) były znacznie krótszymi badaniami, z okresem obserwacji 36 oraz 48 tygodni. Jedynie badanie porównujące teryflunomid z interferonem beta-1a w dawce 44 µg, próba *TENERE*, trwało średnio 48 tygodni.

Większość z uwzględnionych badań została zaprojektowana w sposób pozwalający z określoną mocą statystyczną wykazać istotny efekt między ocenianymi interwencjami (przeprowadzono obliczenia wymaganej liczby osób do uzyskania zaplanowanej mocy badania), z wyjątkiem prób: *Bornstein 1987*, *Copolymer 1*, *Boiko 2018*, *IFNB MS*, *Knobler 1993*, *Calabrese 2012*, *EVIDENCE*, *Etemadifar 2006*, *Stępień 2013*, *Saida 2012* oraz *IMPROVE* i *GOLDEN*. Przeważająca większość uwzględnionych prób była badaniami wieloośrodkowymi i tylko badania *Calabrese 2012* oraz *Mokhber 2014* przeprowadzono w jednym ośrodku; dla prób *Bornstein 1987*, *Boiko 2018*, *Etemadifar 2006*, *Stępień 2013* oraz *TENERE* nie podano informacji o liczbie ośrodków w których prowadzono ocenę.

Większość badań sponsorowana była przez prywatne firmy farmaceutyczne, z wyjątkiem próby *Bornstein 1987* oraz *CombiRx* sponsorowanych przez grant NHI, *Copolymer 1* sponsorowanej przez FDA, próby *Mokhber 2014*, gdzie sponsorem był Uniwersytet Medyczny w Iranie, *MSCRG*, która była po części finansowana przez *National Institutes of Health*, oraz próby *INCOMIN* finansowanej przez włoskie Ministerstwo Zdrowia. W próbach *Boiko 2018*, *IFNB MS*, *Stępień 2013* oraz *Etemadifar 2006* nie podano informacji o sponsorze.

W tabeli poniżej przedstawiono liczbę chorych uwzględnionych w poszczególnych badaniach włączanych do porównania pośredniego, a także informacje o odsetku pacjentów, którzy ukończyli badanie. Przedstawiono dane jedynie dla ramion uwzględnianych w ramach porównania pośredniego.

Tabela 137. Przepływ chorych w badaniach włączonych do metaanalizy sieciowej.

Badanie	Randomizacja			Chorzy, którzy ukończyli badanie				
	Interwencja	Kontrola	Ogółem	Interwencja	Kontrola	p* interwencja vs kontrola	Ogółem	
<b>GA vs PBO</b>								
<i>Bornstein 1987</i>	25	25	50	25 (100%)	23 (92,0%)	0,2407	48 (96,0%)	
<i>Copolymer 1</i>	125	126	251	106 (84,8%)	109 (86,5%)	0,6997	215 (85,7%)	
<i>ECGT</i>	119	120	239	112 (94,1%)	113 (94,2%)	0,9871	225 (94,1%)	
<i>GALA</i>	943	461	1404	859 (91,1%)	430 (93,3%)	0,1419	1289 (91,8%)	
<i>Boiko 2018</i>	BCD-063: 62	PBO: 32	158	61 (98,4%)	28 (87,5%)	0,0881	150 (94,9%)	
	Copaxone: 64			61 (95,3%)				0,2371
<i>GATE</i>	GA generyk: 355	PBO: 84	796	330 (93,0%)	81 (96,4%)	0,1518	735 (92,3%)	
	Copaxone: 357			324 (90,8%)				<b>0,0245</b>
	łącznie: 712			654 (91,9%)				0,0410
<b>GA vs DMF vs PBO</b>								
<i>CONFIRM</i>	GA: 360	PBO: 363	1085	292 (81,1%)	278 (76,6%)	0,1367	854 (78,7%)	
	DMF: 362			284 (78,5%)				0,5468
<b>IFN B1a 30 vs PBO</b>								
<i>BRAVO</i>	447	450	897	378 (84,56%)	359 (79,78%)	0,0616	737 (82,16%)	
<i>Kappos 2011</i>	55	54	109	51 (92,73%)	54 (100,00%)	0,0725	105 (96,33%)	
<i>MSCRG</i>	158	143	301	bd	Bd	bd	296 (98,34%)	
<b>IFN B1a 30 vs GA</b>								
<i>CombiRx</i>	250	259	509	194 (77,6%)	223 (86,1%)	<b>0,0137</b>	417 (81,9%)	

Badanie	Randomizacja			Chorzy, którzy ukończyli badanie			
	Interwencja	Kontrola	Ogółem	Interwencja	Kontrola	p* interwencja vs kontrola	Ogółem
<b>IFN B1a 44 vs IFN B1a 30 vs GA</b>							
<i>Calabrese 2012</i>	55	55	110	46 (83,64%)	47 (85,45%)	0,7920	93 (84,55%)
<b>IFN B1a 44 vs GA</b>							
<i>REGARD</i>	386	378	764	301 (78,0%)	324 (85,7%)	<b>0,0057</b>	625 (81,8%)
<b>IFN B1b 250 vs GA</b>							
<i>BECOME</i>	36	39	75	25 (69,4%)	31 (79,5%)	0,3251	56 (74,7%)
<i>BEYOND</i>	897	448	1345	784 (87,4%)	374 (83,5%)	0,0615	1158 (86,1%)
<b>IFN B1a 44 vs PBO</b>							
<i>IMPROVE</i>	120	60	180	110 (91,67%)	56 (93,33%)	0,6831	166 (92,22%)
<i>PRISMS</i>	184	187	371	165 (89,67%)	170 (90,91%)	0,6880	335 (90,30%)
<b>IFN B1b 250 vs PBO</b>							
<i>IFNB MS</i>	124	123	247	bd	bd	bd	bd
<i>Knobler 1993</i>	6	7	13	bd	bd	bd	bd
<i>Wroe 2005</i>	65	33	98	62 (95,38%)	33 (100%)	0,2689	95 (96,94%)
<b>pegIFN B1a 125 vs PBO</b>							
<i>ADVANCE</i>	512	500	1012	438 (85,5%)	456 (91,2%)	<b>0,0051</b>	894 (88,3%)
<b>IFN B1b 250 vs IFN B1a 30</b>							
<i>INCOMIN</i>	96	92	188	85 (88,54%)	73 (79,35%)	0,0898	158 (84,04%)
<i>Stępień 2013</i>	37	31	68	20 (54,1%)	18 (58,1%)	0,7393	38 (55,88%)
<b>IFN B1b 250 vs IFN B1a 44</b>							
<i>REFORMS</i>	64	65	129	63 (98,44%)	56 (86,15%)	<b>0,0106</b>	119 (92,25%)
<b>CLA vs PBO</b>							
<i>CLARITY</i>	433	437	870	398 (91,92%)	380 (86,96%)	<b>0,0176</b>	778 (89,43%)
<b>FIN vs PBO</b>							
<i>FREEDOMS</i>	425	418	843	369 (86,82%)	332 (79,43%)	0,0044	701 (83,16%)

Badanie	Randomizacja			Chorzy, którzy ukończyli badanie			
	Interwencja	Kontrola	Ogółem	Interwencja	Kontrola	p* interwencja vs kontrola	Ogółem
<i>FREEDOMS II</i>	358	355	713	272 (75,98%)	255 (71,83%)	0,2081	527 (73,91%)
<i>Saida 2012</i>	57	57	114	48 (84,21%)	51 (89,47%)	0,4073	99 (86,84%)
<b>FIN vs GA</b>							
<i>ASSESS</i>	352	342	694	299 (84,9%)	250 (73,1%)	<b>0,0002</b>	549 (79,1%)
<b>IFN B1a 44 vs IFN B1a 30</b>							
<i>EVIDENCE</i>	339	338	677	299 (88,20%)	306 (90,53%)	0,3254	605 (89,36%)
<b>IFN B1a 44 vs IFN B1a 30 vs IFN B1b 250</b>							
<i>Etemadifar 2006</i>	30	30	90	30 (100,00%)	30 (100,00%)	-	90 (100,00%)
	IFN B1b 250: 30			IFN B1b 250: 30 (100%)		-	
<i>Mokhber 2014</i>	23	23	69	23 (100,00%)	20 (86,96%)	0,1268	63 (91,30%)
	IFN B1b 250: 23			IFN B1b 250: 20 (86,96%)		0,1268 vs IFN B1a 44 1 vs IFN B1a 30	
<b>FIN vs IFN B1a 30</b>							
<i>TRANSFORMS</i>	431	435	866	398 (92,34%)	386 (88,74%)	0,0701	784 (90,53%)
<b>FIN vs IFN B1b 250</b>							
<i>GOLDEN</i>	106	51	157	97 (91,51%)	30 (58,82%)	<b>0,0003</b>	127 (80,89%)
<b>DMF vs PBO</b>							
<i>APEX</i>	112	113	225	105 (93,6%)	108 (95,6%)	0,5430	213 (94,7%)
<i>DEFINE</i>	411	410	821	315 (76,6%)	317 (77,3%)	0,8184	632 (77,0%)
<b>TER vs PBO</b>							
<i>O'Connor 2006</i>	57	61	118	45 (78,9%)	57 (93,4%)	<b>0,0273</b>	102 (86,4%)
<i>TEMPO</i>	358	363	721	263 (73,5%)	259 (71,3%)	0,5255	522 (72,4%)
<i>TOWER</i>	372	389	761	258 (69,4%)	274 (70,4%)	0,7450	532 (69,9%)
<b>TER vs IFN B1a 44</b>							
<i>TENERE</i>	111	104	215	89 (80,2%)	71 (68,3%)	<b>0,0494</b>	160 (74,4%)

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Większość ocenianych prób było dużymi badaniami klinicznymi, oceniającymi po kilkuset chorych w każdej z grup – w próbie *CLARITY*, porównującej kładrybinę w tabletkach z placebo, ocenie poddano łącznie 870 chorych, natomiast największym badaniem była próba *GALA*, gdzie łącznie oceniono 1404 pacjentów. Jedynie w siedmiu próbach uwzględniono łącznie mniej niż 100 chorych i sześć z tych badań (*Wroe 2005* [N = 98], *Etemadifar 2006* [N = 90], *BECOME* [N = 75] *Mokhber 2014* [N = 69], *Stępień 2013* [N = 68] oraz *Knobler 1993* [N = 13]) dotyczyły porównania interferonów uwzględnianych w sieci; siódma próba *Bornstein 1987* (N = 50) dotyczyła porównania GA z placebo. Najmniejszą liczbę pacjentów (N = 13) uwzględniono w próbie *Knobler 1993*, co wynikało z metodyki badania – w fazie z randomizacją tej próby poszukiwano optymalnego dawkowania interferonu beta-1b, więc rozdzielono chorych na 5 grup po około 6 osób.

Ogółem, odsetek chorych którzy ukończyli leczenie był wysoki i w większości przypadków wynosił około 90% lub więcej. Najniższy odsetek chorych, którzy ukończyli badanie odnotowano w próbie *Stępień 2013* (56% chorych), a w dalszej kolejności w próbach *TOWER* (około 70% chorych, jednak nie stwierdzono znamienych różnic między grupami w odsetku chorych kończących badanie [p = 0,7450]). Ponadto, w próbie *Stępień 2013* analizy wykonano dla grupy chorych którzy ukończyli badanie (n = 38), co ogranicza wiarygodność tego badania, przy czym większość chorych którzy przerwali leczenie (20/30, 67%) została utracona z obserwacji (*lost to follow up*).

Istotną dysproporcję odnotowano również w samym badaniu *CLARITY* (91,92% vs 86,96%, p = 0,0176) oraz w badaniach *CombiRx* (77,6% vs 86,1%, p = 0,0137), *ADVANCE* (85,5% vs 91,2%, p = 0,0051), *RE-FORMS* (98% vs 86%, p = 0,0106), *GOLDEN* (92% vs 59%, ), *O'Connor 2006* (78,9% vs 93,4%, p = 0,0273), *TENERE* (80,2% vs 68,3%, p = 0,0494) oraz w badaniach *FREEDOMS* (87% vs 79%, p = 0,0044) i *ASSESS* (84,9% vs 73,1%, p = 0,0002).

Poza oceną jakości w skali Jadad, badania oceniano również w kontekście ryzyka pojawienia się błędu systematycznego. Do oceny użyto narzędzia *Cochrane Risk of Bias*, a wyniki oceny zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 138. Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniach włączonych do porównania pośredniego

Badanie	Procedura randomizacji ( <i>selection bias</i> )	Utajenie randomizacji ( <i>selection bias</i> )	Zaślepienie pacjentów i personelu medycznego ( <i>performance bias</i> )	Zaślepienie oceny wyników ( <i>detection bias</i> )	Niekompletność wyników ( <i>attrition bias</i> )	Selektywna prezentacja wyników ( <i>reporting bias</i> )	Inne czynniki ( <i>other bias</i> )
<b>GA vs PBO</b>							
Bornstein 1987	randomizacja 1:1, dopasowane pary pacjentów	nie przedstawiono	Badania podwójne zaślepione, utrzymanie zaślepienia przy pomocy placebo, chorzy nie mogli dyskutować objawów z lekarzami prowadzącymi badanie	Ocena neurologiczna przez neurologa nie mającego przydziału pacjentów, ocena zdarzeń niepożądanych przez klinicystę mającego przydział pacjentów (wykluczenie odślepienia neurologa na podstawie profilu bezpieczeństwa)	W badaniu znaczna większość chorych ukończyła badania (96%), bez istotnych różnic między grupami ( $p = 0,2407$ )	Prezentowano wyniki dla wszystkich punktów końcowych zdefiniowanych w opisie metodyki badania	Nie zidentyfikowano dodatkowych czynników swoistych dla badania, o potencjalnym wpływie na ryzyko błędu systematycznego
Copolymer 1	centralna randomizacja 1:1	nie przedstawiono	Badanie podwójne zaślepione, zaślepienie utrzymywane przy pomocy placebo	Personel medyczny oraz neurologi wykonujący ocenę pacjentów nie byli świadomi przepisanych interwencji	W badaniu znaczna większość chorych ukończyła badania (85,7%), bez istotnych różnic między grupami ( $p = 0,6997$ )	Prezentowano wyniki dla wszystkich punktów końcowych zdefiniowanych w opisie metodyki badania	Nie zidentyfikowano dodatkowych czynników swoistych dla badania, o potencjalnym wpływie na ryzyko błędu systematycznego
ECGT	randomizacja 1:1 przy pomocy komputerowo generowanych list, ze stratyfikacją względem ośrodka	randomizacja wykonana centralnie przez sponsora	Badanie podwójne zaślepione, zaślepienie utrzymywane przy pomocy placebo	Cały personel biorący udział w badaniu podlegał zaślepieniu, pacjentów poinstruowano by nie dyskutować objawów niepożądanych z neurologami prowadzącymi ocenę	W badaniu znaczna większość chorych ukończyła badania (94,1%), bez istotnych różnic między grupami ( $p = 0,9871$ )	Prezentowano wyniki dla wszystkich punktów końcowych zdefiniowanych w opisie metodyki badania	Nie zidentyfikowano dodatkowych czynników swoistych dla badania, o potencjalnym wpływie na ryzyko błędu systematycznego
GALA	randomizacja 2:1, blokowa, ze stratyfikacją względem ośrodka	randomizacja wykonana centralnie przez sponsora	Badanie podwójne zaślepione, zaślepienie utrzymywane przy pomocy placebo o wyglądzie	Cały personel biorący udział w badaniu podlegał zaślepieniu, ocena ogólna pacjentów była prowadzona oddzielnie	W badaniu znaczna większość chorych ukończyła badania (91,8%), bez istotnych różnic między grupami ( $p = 0,1419$ )	Prezentowano wyniki dla wszystkich punktów końcowych zdefiniowanych w opisie metodyki badania	Nie zidentyfikowano dodatkowych czynników swoistych dla badania, o potencjalnym wpływie

Badanie	Procedura randomizacji ( <i>selection bias</i> )	Utajnienie randomizacji ( <i>selection bias</i> )	Zaślepienie pacjentów i personelu medycznego ( <i>performance bias</i> )	Zaślepienie oceny wyników ( <i>detection bias</i> )	Niekompletność wyników ( <i>attrition bias</i> )	Selektywna prezentacja wyników ( <i>reporting bias</i> )	Inne czynniki ( <i>other bias</i> )
Boiko 2018	randomizacja 2:2:1 (GA generyk vs GA Copaxone vs PBO)	nie przedstawiono	identycznym do interwencji	w stosunku do oceny neurologicznej, przez osobny personel	nie przedstawiono	Przedstawiono wyniki dla wszystkich punktów końcowych zdefiniowanych w opisie metodyki badania	na ryzyko błędu systematycznego
			Badanie opisane jako podwójne zaślepienie, brak szczegółowych informacji o zaślepieniu	W badaniu znaczna większość chorych ukończyła badania (94,9%), bez istotnych różnic między grupami ( $p = 0,0881$ GA generyk vs PBO, $p = 0,2371$ GA Copaxone vs PBO)			Nie zidentyfikowano dodatkowych czynników swoistych dla badania, o potencjalnym wpływie na ryzyko błędu systematycznego
GATE	randomizacja 4,3:4,3:1, ze stratyfikacją względem regionu oraz liczby zmian Gd+	randomizacja centralna, przeprowadzona przy pomocy interaktywnego systemu głosowego oraz sieciowego	Badanie podwójne zaślepienie, zaślepienie utrzymywane przy pomocy placebo o wyglądzie identycznym do interwencji	Pacjenci, personel medyczny, osoby oceniające wyniki MRI, członkowie komitetu organizacyjnego oraz statystycy nie byli świadomi przypisanej interwencji	W badaniu znaczna większość chorych ukończyła badania (92,3%), ale stwierdzono znaczne różnice w odsetku chorych kończących badanie między grupami uwzględnianymi w analizie ( $p = 0,0410$ )	Przedstawiono wyniki dla wszystkich punktów końcowych zdefiniowanych w opisie metodyki badania	Nie zidentyfikowano dodatkowych czynników swoistych dla badania, o potencjalnym wpływie na ryzyko błędu systematycznego
<b>GA vs DMF vs PBO</b>							
CONFIRM	randomizacja 1:1:1:1 ze stratyfikacją względem ośrodka	randomizacja centralna przy użyciu interaktywnego systemu głosowego	Badanie podwójne zaślepienie, zaślepienie utrzymywane przy pomocy placebo o wyglądzie identycznym do interwencji  Zaślepienia nie zastosowane w stosunku do octanu glatirameru	Wszystkie osoby biorące udział w badaniu oraz personel medyczny i analitycy byli zaślepieni względem stosowanych interwencji – DMF (dwa ramiona) oraz placebo. W stosunku do czwartego ramienia z GA, zaślepieniu podlegali	W badaniu znaczna większość chorych ukończyła badania (78,7%), bez istotnych różnic między grupami ( $p = 0,1367$ dla porównania GA z PBO, oraz $p = 0,5468$ )	Przedstawiono wyniki dla wszystkich punktów końcowych zdefiniowanych w opisie metodyki badania	Nie zidentyfikowano dodatkowych czynników swoistych dla badania, o potencjalnym wpływie na ryzyko błędu systematycznego

Badanie	Procedura randomizacji ( <i>selection bias</i> )	Utajnienie randomizacji ( <i>selection bias</i> )	Zaślepienie pacjentów i personelu medycznego ( <i>performance bias</i> )	Zaślepienie oceny wyników ( <i>detection bias</i> )	Niekompletność wyników ( <i>attrition bias</i> )	Selektywna prezentacja wyników ( <i>reporting bias</i> )	Inne czynniki ( <i>other bias</i> )
				jedynie neurologi przeprowadzający ocenę			
<b>IFN B1a 30 vs PBO</b>							
<i>BRAVO</i>	randomizacja komputerowa 1:1:1, stratyfikacja względem ośrodka	randomizacja wykonana centralnie przez sponsora	brak zaślepienia w stosunku do IFN B1a uwzględnianego w analizie	Neurolog przeprowadzający badanie był zaślepiiony względem wszystkich interwencji	W badaniu około 82% chorych ukończyło badanie, z podobnym odsetkiem w obu grupach (85% vs 80%, $p = 0,0616$ )	Przedstawiono wyniki dla wszystkich punktów końcowych zdefiniowanych w opisie metodyki badania	Nie zidentyfikowano dodatkowych czynników swoistych dla badania, o potencjalnym wpływie na ryzyko błędu systematycznego
<i>Kappos 2011</i>	randomizacja komputerowa 1:1:1:1, stratyfikacja względem regionu geograficznego	randomizacja wykonana centralnie przez sponsora, przy użyciu interaktywnego sytemu głosowego	brak zaślepienia w stosunku do IFN B1a uwzględnianego w analizie	Neurolog przeprowadzający badanie był zaślepiiony względem wszystkich interwencji	W badaniu około 96% chorych ukończyło badanie, z podobnym odsetkiem w obu grupach (93% vs 100%, $p = 0,0725$ )	Przedstawiono wyniki dla wszystkich punktów końcowych zdefiniowanych w opisie metodyki badania	Nie zidentyfikowano dodatkowych czynników swoistych dla badania, o potencjalnym wpływie na ryzyko błędu systematycznego
<i>MSCRG</i>	randomizacja 1:1 metodą <i>biased coin</i> ze stratyfikacją względem ośrodka	randomizacja wykonana centralnie przez sponsora, który jako jedyny miał dostęp do informacji o przypisanej interwencji	Zarówno pacjenci, jak i personel medyczny nie byli świadomi stosowanej interwencji, zabezpieczone koperty z informacją o przypisaniu mogły być otwarte jedynie w przypadku nagłego zdarzenia medycznego	Pracownicy danego ośrodka (w tym osoby oceniające chorych) nie były świadome przypisanych interwencji; badania laboratoryjne mogące potencjalnie wskazywać na daną interwencję były wykonywane centralnie, poza ośrodkami biorącymi udział w badaniu	Utrata chorych w badaniu była niska i około 98% chorych ukończyło próbę	Przedstawiono wyniki dla wszystkich punktów końcowych zdefiniowanych w opisie metodyki badania	W badaniu okres obserwacji był różny dla poszczególnych pacjentów, co może mieć wpływ na możliwość porównania wyników z innymi badaniami, w szczególności w zakresie punktów końcowych nie traktowanych jako „czas do zdarzenia”
<b>IFN B1a 30 vs GA</b>							



Badanie	Procedura randomizacji ( <i>selection bias</i> )	Utajnienie randomizacji ( <i>selection bias</i> )	Zaślepienie pacjentów i personelu medycznego ( <i>performance bias</i> )	Zaślepienie oceny wyników ( <i>detection bias</i> )	Niekompletność wyników ( <i>attrition bias</i> )	Selektywna prezentacja wyników ( <i>reporting bias</i> )	Inne czynniki ( <i>other bias</i> )
CombiRx	randomizacja 2:1:1, blokowa (po 6 oraz 12)	Randomizacja komputerowa, z maskowaniem przydziału interwencji	pacjenci i personel nie byli świadomi przepisanej interwencji, a zaślepienie utrzymywano przy pomocy placebo dopasowanego do danej interwencji	Ocena neurologiczna wykonywana z utrzymaniem zaślepienia, przez dwóch klinicystów	Utrata chorych w badaniu była niska (82% ukończyło badanie), jednak stwierdzono istotne różnice w odsetku chorych kończących leczenia między analizowanymi grupami: 77,6% vs 86,1%, p = 0,0137	Prezentowano wyniki dla wszystkich punktów końcowych zdefiniowanych w opisie metodyki badania	Nie zidentyfikowano dodatkowych czynników swoistych dla badania, o potencjalnym wpływie na ryzyko błędu systematycznego
<b>IFN B1a 44 vs IFN B1a 30 vs GA</b>							
Calabrese 2012	randomizacja 1:1:1, komputerowa	nie przedstawiono	badanie bez zaślepienia	Ocenę wyników MRI przeprowadzono z zaślepieniem	W badaniu około 85% chorych ukończyło badanie, odsetek w grupie interwencji był zbliżony do tego w grupie kontrolnej (84% vs 85%)	Prezentowano wyniki dla wszystkich punktów końcowych zdefiniowanych w opisie metodyki badania	Nie zidentyfikowano dodatkowych czynników swoistych dla badania, o potencjalnym wpływie na ryzyko błędu systematycznego
<b>IFN B1a 44 vs GA</b>							
REGARD	randomizacja komputerowa 1:1, ze stratyfikacją względem ośrodka	nie przedstawiono	badanie bez zaślepienia	Klinicyści przeprowadzające regularną ocenę pacjentów oraz osoby analizujące obrazy MRI nie byli świadomi przypisanej interwencji	Utrata chorych w badaniu była niska (82% ukończyło badanie), jednak stwierdzono istotne różnice w odsetku chorych kończących leczenia między analizowanymi grupami: 78,0% vs 85,7%, p = 0,0057	Prezentowano wyniki dla wszystkich punktów końcowych zdefiniowanych w opisie metodyki badania	Nie zidentyfikowano dodatkowych czynników swoistych dla badania, o potencjalnym wpływie na ryzyko błędu systematycznego
<b>IFN B1b 250 vs GA</b>							
BECOME	randomizacja 1:1 ze stratyfikacją względem	nie przedstawiono	badanie bez zaślepienia	Osoba wykonująca ocenę MRI nie była	Utrata chorych w badaniu była stosunkowo duża (około 75% chorych)	Prezentowano wyniki dla wszystkich punktów końcowych	Nie zidentyfikowano dodatkowych czynników swoistych dla badania, o

Badanie	Procedura randomizacji ( <i>selection bias</i> )	Utajnienie randomizacji ( <i>selection bias</i> )	Zaślepienie pacjentów i personelu medycznego ( <i>performance bias</i> )	Zaślepienie oceny wyników ( <i>detection bias</i> )	Niekompletność wyników ( <i>attrition bias</i> )	Selektywna prezentacja wyników ( <i>reporting bias</i> )	Inne czynniki ( <i>other bias</i> )
BEYOND	ośrodka oraz obecności zmian Gd+			świadoma przydzielonej interwencji	ukończyło badanie), jednak nie stwierdzono statystycznie różnic między grupami w odsetku chorych kończących badanie (p = 0,3251)	zdefiniowanych w opisie metodyki badania	potencjalnym wpływie na ryzyko błędu systematycznego
	randomizacja 2:2:1, blokowa ze stratyfikacją względem regionu	Randomizacja centralna przy użyciu programu SAS	nie zastosowano zaślepienia względem octanu glatirameru	Klinicyści wykonujący ocenę byli zaślepieni w stosunku do wszystkich trzech interwencji w badaniu	W badaniu znaczna większość chorych ukończyła badanie (86,1%), bez istotnych różnic między grupami (p = 0,0615)	Przedstawiono wyniki dla wszystkich punktów końcowych zdefiniowanych w opisie metodyki badania	Nie zidentyfikowano dodatkowych czynników swoistych dla badania, o potencjalnym wpływie na ryzyko błędu systematycznego
<b>IFN B1a 44 vs PBO</b>							
IMPROVE	Randomizacja 2:1, brak szczegółów procedury	brak danych	Badanie opisane jako podwójne zaślepienie, brak szczegółowych informacji o zaślepieniu	Badanie opisane jako podwójne zaślepienie, brak szczegółowych informacji o zaślepieniu	W badaniu około 92% chorych ukończyło badanie, z podobnym odsetkiem w obu grupach (92% vs 93%)	Przedstawiono wyniki dla wszystkich punktów końcowych zdefiniowanych w opisie metodyki badania	Nie zidentyfikowano dodatkowych czynników swoistych dla badania, o potencjalnym wpływie na ryzyko błędu systematycznego
PRISMS	randomizacja 1:1:1 blokowa (po 6) ze stratyfikacją względem ośrodka	Randomizacja przeprowadzona centralnie przy użyciu systemu komputerowego	Pacjenci i personel ośrodka biorącego udział w badaniu nie byli świadomi przepisanej interwencji	Opieka na pacjentem przez dwóch neurologów, jeden odpowiedzialny za prowadzenie leczenia, drugi za ocenę neurologiczną, obaj nie byli świadomi przydzielonej interwencji	W badaniu około 90% chorych ukończyło badanie, z podobnym odsetkiem w obu grupach (90% vs 91%)	Przedstawiono wyniki dla wszystkich punktów końcowych zdefiniowanych w opisie metodyki badania	Nie zidentyfikowano dodatkowych czynników swoistych dla badania, o potencjalnym wpływie na ryzyko błędu systematycznego

Badanie	Procedura randomizacji ( <i>selection bias</i> )	Utajenie randomizacji ( <i>selection bias</i> )	Zaślepienie pacjentów i personelu medycznego ( <i>performance bias</i> )	Zaślepienie oceny wyników ( <i>detection bias</i> )	Niekompletność wyników ( <i>attrition bias</i> )	Selektywna prezentacja wyników ( <i>reporting bias</i> )	Inne czynniki ( <i>other bias</i> )
<b>IFN B1b 250 vs PBO</b>							
<i>IFNB MS</i>	Randomizacja 1:1, brak szczegółów procedury	nie przedstawiono	Badanie opisane jako podwójne zaślepienie, lek i placebo dostarczane w identycznej postaci	Personel nie był świadomy przepisanych interwencji Opieka na pacjentem przez dwóch neurologów, jeden odpowiedzialny za prowadzenie leczenia, drugi za ocenę neurologiczną, pierwszy z nich był świadomy odnotowanych zdarzeń niepożądanych, drugi nie	Brak możliwości oceny utraty chorych w badaniu	Przedstawiono wyniki dla wszystkich punktów końcowych zdefiniowanych w opisie metodyki badania	Nie zidentyfikowano dodatkowych czynników swoistych dla badania, o potencjalnym wpływie na ryzyko błędu systematycznego
<i>Knobler 1993</i>	Randomizacja 1:1:1:1:1, brak szczegółów procedury	nie przedstawiono	Badanie opisane jako podwójne zaślepienie, lek i placebo dostarczane w identycznej postaci	Ocena przez dwóch neurologów, jeden przeprowadzał cenę zaostżeń, drugi odpowiedzialny był za ocenę zdarzeń niepożądanych oraz wyników laboratoryjnych	Brak możliwości oceny utraty chorych w badaniu	Nie zdefiniowano z góry ocenianych punktów końcowych	Wyniki pochodzą z 24-tygodniowej fazy ustalania dawki leku, gdzie obecna była grupa placebo – wynika stąd bardzo mała liczebność analizowanych grup (6 vs 7)
<i>Wroe 2005</i>	randomizacja 2:1, blokowo (po 6)	nie przedstawiono	Badanie opisane jako podwójne zaślepienie	brak danych	W badaniu około 97% chorych ukończyło badanie, z podobnym odsetkiem w obu grupach (95% vs 100%)	Przedstawiono wyniki dla wszystkich punktów końcowych zdefiniowanych w opisie metodyki badania	Nie zidentyfikowano dodatkowych czynników swoistych dla badania, o potencjalnym wpływie na ryzyko błędu systematycznego
<b>pegIFN B1a 125 vs PBO</b>							

Badanie	Procedura randomizacji ( <i>selection bias</i> )	Utajnienie randomizacji ( <i>selection bias</i> )	Zaślepienie pacjentów i personelu medycznego ( <i>performance bias</i> )	Zaślepienie oceny wyników ( <i>detection bias</i> )	Niekompletność wyników ( <i>attrition bias</i> )	Selektywna prezentacja wyników ( <i>reporting bias</i> )	Inne czynniki ( <i>other bias</i> )
ADVANCE	randomizacja 1:1:1	nie przedstawiono	Badanie z podwójnym zaślepieniem, placebo dopasowane do aktywnej interwencji podawane co 2 tyg. w celu utrzymania zaślepienia obu ramion interwencji (interferonu podawanego co 2 i 4 tyg.)	Ocenę MRI przeprowadzono z utrzymaniem zaślepienia	Utrata chorych w badaniu była niska (88,3% ukończyło badanie), jednak stwierdzono istotne różnice w odsetku chorych kończących leczenie między analizowanymi grupami: 85,5% vs 91,2%, p = 0,0051	Prezentowano wyniki dla wszystkich punktów końcowych zdefiniowanych w opisie metodyki badania	Nie zidentyfikowano dodatkowych czynników swoistych dla badania, o potencjalnym wpływie na ryzyko błędu systematycznego
<b>IFN B1b 250 vs IFN B1a 30</b>							
INCOMIN	Randomizacja 1:1, komputerowa, ze stratyfikacją względem ośrodka i płci	Randomizacja wykonana centralnie, kody randomizacji generowane komputerowo i przydzielane przez niezależny zespół statystyków	Badanie bez zaślepienia	Badanie bez zaślepienia	W badaniu około 84% chorych ukończyło badanie, z podobnym odsetkiem w obu grupach (89% vs 79%, p = 0,0898)	Prezentowano wyniki dla wszystkich punktów końcowych zdefiniowanych w opisie metodyki badania	Nie zidentyfikowano dodatkowych czynników swoistych dla badania, o potencjalnym wpływie na ryzyko błędu systematycznego
Stępień 2013	nie przedstawiono	nie przedstawiono	nie przedstawiono	nie przedstawiono	Spośród 68 chorych badanie ukończyło 38 (56%), wyniki przedstawiono jedynie dla tych chorych; 20 (29,4%) pacjentów utracono z obserwacji	Prezentowano wyniki dla wszystkich punktów końcowych zdefiniowanych w opisie metodyki badania	Nie zidentyfikowano dodatkowych czynników swoistych dla badania, o potencjalnym wpływie na ryzyko błędu systematycznego
<b>IFN B1b 250 vs IFN B1a 44</b>							
REFORMS	Randomizacja 1:1, komputerowa	nie przedstawiono	Badanie bez zaślepienia	Jedynie ocena reakcji w miejscu iniekcji przebiegała w zaślepieniu	W badaniu około 89% chorych ukończyło badanie, odsetek w grupie interwencji był istotnie wyższy niż w grupie kontrolnej, 92% vs 87%, p = 0,0106	Prezentowano wyniki dla wszystkich punktów końcowych zdefiniowanych w opisie metodyki badania	Nie zidentyfikowano dodatkowych czynników swoistych dla badania, o potencjalnym wpływie na ryzyko błędu systematycznego

Badanie	Procedura randomizacji ( <i>selection bias</i> )	Utajnienie randomizacji ( <i>selection bias</i> )	Zaślepienie pacjentów i personelu medycznego ( <i>performance bias</i> )	Zaślepienie oceny wyników ( <i>detection bias</i> )	Niekompletność wyników ( <i>attrition bias</i> )	Selektywna prezentacja wyników ( <i>reporting bias</i> )	Inne czynniki ( <i>other bias</i> )	
CLA vs PBO								
CLARITY	w proporcji 1:1:1, centralna, komputerowa, alokacja dynamiczna względem ośrodków, blokowa (bloki 6-elementowe)	tak (centralna, komputerowa)	Zastosowano podwójne zaślepienie: chorych i personelu medycznego. Pacjenci w każdej z grup otrzymali tą samą liczbę tabletek (kladrybiny lub placebo imitujące kladrybinę).	Osoby przeprowadzające ocenę neurologiczną pacjenta oraz wyniki obrazowania MRI nie były świadome przepisanej pacjentom interwencji	W badaniu około 90% chorych ukończyło badanie, przy czym w grupie kladrybiny w tabletkach odsetek chorych kończących badanie był wyższy niż w grupie placebo (91,9% vs 87,0%, p = 0,0112)	Znaczy odsetek pacjentów wycofanych z badania, zwłaszcza z grupy kontrolnej (>10%) – co zwiększa ryzyko <i>attrition bias</i> . Z drugiej strony odsetki pacjentów wycofujących się z poszczególnych przyczyn były zrównoważone pomiędzy grupami, z wyjątkiem niewystarczającej skuteczności, częściej odnotowywanej w grupie placebo (co wynika ze skuteczności kladrybiny w tabletkach i byłoby trudne do uniknięcia)	Przedstawiono wyniki dla wszystkich punktów końcowych zdefiniowanych w opisie metodyki badania (wyniki oceny jakości życia opublikowano w niezależnych ocenach)	Nie zidentyfikowano dodatkowych czynników swoistych dla badania, o potencjalnym wpływie na ryzyko błędu systematycznego
FIN vs PBO								
FREEDOMS	randomizacja 1:1:1 blokowa (po 6) ze stratyfikacją względem ośrodka	randomizacja wykonana centralnie przez	badanie opisano jako podwójnie zaślepienie,	dane analizowane po stronie sponsora, przez przeszkolone osoby	W badaniu około 83% chorych ukończyło badanie, odsetek chorych	Przedstawiono wyniki dla wszystkich punktów końcowych	Nie zidentyfikowano dodatkowych czynników swoistych dla badania, o	

MAVENCLAD®  
(kladrybina w tabletkach)

w leczeniu rzutowej postaci stwardnienia rozsianego

Badanie	Procedura randomizacji ( <i>selection bias</i> )	Utajnienie randomizacji ( <i>selection bias</i> )	Zaślepienie pacjentów i personelu medycznego ( <i>performance bias</i> )	Zaślepienie oceny wyników ( <i>detection bias</i> )	Niekompletność wyników ( <i>attrition bias</i> )	Selektywna prezentacja wyników ( <i>reporting bias</i> )	Inne czynniki ( <i>other bias</i> )
FREEDOMS II	randomizacja 1:1:1 ze stratyfikacją względem ośrodka	sponsora przy pomocy zwalidowanego systemu	brak szczegółów odnośnie zaślepienia	nieświadome przydziału pacjentów do interwencji	którzy ukończyli badanie był istotnie wyższy w grupie interwencji (87% vs 79%, p = 0,0044)	zdefiniowanych w opisie metodyki badania	potencjalnym wpływie na ryzyko błędu systematycznego
		randomizacja wykonana centralnie przez sponsora przy pomocy zautomatyzowanego systemu	Pacjenci oraz personel nie byli świadomi przydzielonej interwencji (leki w identycznych opakowaniach, dostarczane przez sponsora)	dane analizowane po stronie sponsora, przez przeszkolone osoby nieświadome przydziału pacjentów do interwencji	Tylko 73% chorych ukończyło badanie (76% vs 72%, p = 0,2081, interwencja vs kontrola)	Przedstawiono wyniki dla wszystkich punktów końcowych zdefiniowanych w opisie metodyki badania	Nie zidentyfikowano dodatkowych czynników swoistych dla badania, o potencjalnym wpływie na ryzyko błędu systematycznego
Saida 2012	randomizacja 1:1:1 ze stratyfikacją względem obecności zmian Gd+	randomizacja wykonana centralnie przez sponsora przy pomocy zautomatyzowanego systemu	Pacjenci oraz personel nie byli świadomi przydzielonej interwencji, leki w identycznych opakowaniach, dostarczane przez sponsora	Osoby przeprowadzające ocenę wyników nie były świadome przepisanych interwencji	W badaniu około 87% chorych ukończyło badanie, z podobnym odsetkiem w obu grupach (84% vs 89%, p = 0,4073)	Przedstawiono wyniki dla wszystkich punktów końcowych zdefiniowanych w opisie metodyki badania	Nie zidentyfikowano dodatkowych czynników swoistych dla badania, o potencjalnym wpływie na ryzyko błędu systematycznego
<b>FIN vs GA</b>							
ASSESS	randomizacja 1:1:1 (5:3:2 po poprawce do protokołu), do grup FIN (0,5 i 0,25 mg) oraz GA, przy wykorzystaniu komputerowo generowanych list, weryfikowanych przez niezależny zespół i automatycznie łączonych z numerami interwencji	Randomizacja centralnie przy pomocy interaktywnego systemu głosowego	Wprowadzono zaślepienie względem 2 dawek fingolimodu, natomiast ogółem badanie było próbą bez zaślepienia (pacjenci byli świadomi, że otrzymują FIN lub GA)	Osoba oceniająca obrazy MRI nie była świadoma przydzielonej pacjentom interwencji (niezależny specjalista nie związany z opieką nad pacjentami)	Badanie ukończyło 79,1% chorych: 84,9% w grupie FIN oraz 73,1% w grupie GA (p = 0,0002)	Przedstawiono wyniki dla wszystkich punktów końcowych zdefiniowanych w opisie metodyki badania	Nie zidentyfikowano dodatkowych czynników swoistych dla badania, o potencjalnym wpływie na ryzyko błędu systematycznego
<b>IFN B1a 44 vs IFN B1a 30</b>							

Badanie	Procedura randomizacji ( <i>selection bias</i> )	Utajnienie randomizacji ( <i>selection bias</i> )	Zaślepienie pacjentów i personelu medycznego ( <i>performance bias</i> )	Zaślepienie oceny wyników ( <i>detection bias</i> )	Niekompletność wyników ( <i>attrition bias</i> )	Selektywna prezentacja wyników ( <i>reporting bias</i> )	Inne czynniki ( <i>other bias</i> )
EVIDENCE	randomizacja 1:1 blokowa (po 6, następnie po 4) ze stratyfikacją względem ośrodka	Randomizacja blokowa utrudniała określenie następnej interwencji na podstawie wcześniejszych przydziałów	Brak zaślepienia pacjentów i personelu	Ocena wyników klinicznych oraz MRI przeprowadzona przez osobę nieświadomą przydziału pacjentów do interwencji	W badaniu około 89% chorych ukończyło badanie, z podobnym odsetkiem w obu grupach (88% vs 90%, $p = 0,3254$ )	Prezentowano wyniki dla wszystkich punktów końcowych zdefiniowanych w opisie metodyki badania	Nie zidentyfikowano dodatkowych czynników swoistych dla badania, o potencjalnym wpływie na ryzyko błędu systematycznego
<b>IFN B1a 44 vs IFN B1a 30 vs IFN B1b 250</b>							
Etemadifar 2006	Randomizacja 1:1:1, nie podano szczegółów	nie przedstawiono	Brak zaślepienia pacjentów i personelu	Osoby przeprowadzające ocenę wyników nie były świadome przepisanych interwencji	Wszyscy pacjenci biorący udział w badaniu ukończyli pełny okres obserwacji	Prezentowano wyniki dla wszystkich punktów końcowych zdefiniowanych w opisie metodyki badania	Nie zidentyfikowano dodatkowych czynników swoistych dla badania, o potencjalnym wpływie na ryzyko błędu systematycznego
Mokhber 2014	Randomizacja 1:1:1 komputerowo generowane listy randomizacji	nie przedstawiono	Badanie opisano jako podwójnie zaślepienie, jednak nie przedstawiono szczegółów	Zaznaczono że osoby przeprowadzające ocenę nie były świadome przepisanej interwencji	W badaniu około 93% chorych ukończyło badanie, z podobnym odsetkiem w obu grupach (100% vs 87%, $p = 0,1268$ )	Prezentowano wyniki dla wszystkich punktów końcowych zdefiniowanych w opisie metodyki badania	Nie zidentyfikowano dodatkowych czynników swoistych dla badania, o potencjalnym wpływie na ryzyko błędu systematycznego
<b>FIN vs IFN B1a 30</b>							
TRANSFORMS	Randomizacja 1:1:1 blokowa (po 6) ze stratyfikacją względem ośrodka	randomizacja centralna za pomocą interaktywnego systemu głosowego	Pacjenci oraz personel nie byli świadomi przydzielonej interwencji	Statystycy, osoby wykonujące ocenę MRI oraz członkowie komitetu nadzorującego badanie nie byli świadomi przepisanej interwencji	W badaniu około 91% chorych ukończyło badanie, z podobnym odsetkiem w obu grupach (92% vs 89%, $p = 0,0701$ )	Prezentowano wyniki dla wszystkich punktów końcowych zdefiniowanych w opisie metodyki badania	Nie zidentyfikowano dodatkowych czynników swoistych dla badania, o potencjalnym wpływie na ryzyko błędu systematycznego

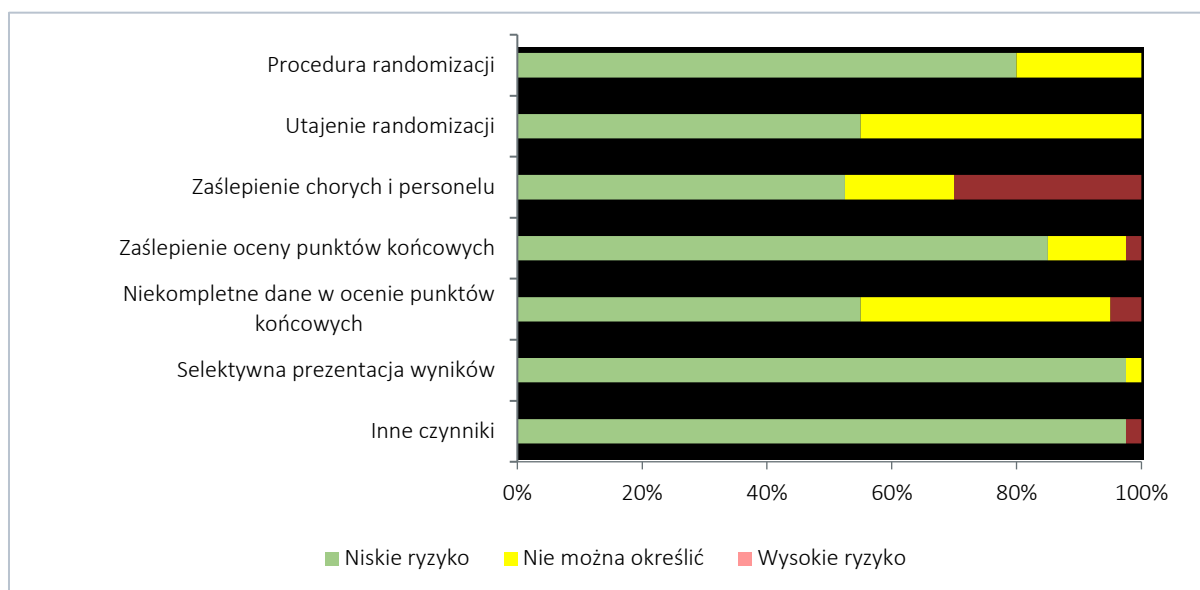
Badanie	Procedura randomizacji ( <i>selection bias</i> )	Utajenie randomizacji ( <i>selection bias</i> )	Zaślepienie pacjentów i personelu medycznego ( <i>performance bias</i> )	Zaślepienie oceny wyników ( <i>detection bias</i> )	Niekompletność wyników ( <i>attrition bias</i> )	Selektywna prezentacja wyników ( <i>reporting bias</i> )	Inne czynniki ( <i>other bias</i> )
<b>FIN vs IFN B1b 250</b>							
<i>GOLDEN</i>	Randomizacja 2:1	Brak danych	badania opisane jako podwójnie zaślepione, nie podano szczegółów	badanie opisane jako „ <i>rater blinded</i> ”, ocena przez dwóch niezależnych badaczy	W badaniu około 81% chorych ukończyło badanie, odsetek w grupie interwencji był istotnie wyższy niż w grupie kontrolnej, 92% vs 59%, p = 0,0003	Przedstawiono wyniki dla wszystkich punktów końcowych zdefiniowanych w opisie metodyki badania	Nie zidentyfikowano dodatkowych czynników swoistych dla badania, o potencjalnym wpływie na ryzyko błędu systematycznego
<b>DMF vs PBO</b>							
<i>APEX</i>	Randomizacja w stosunku 1:1, w schemacie blokowym, ze stratyfikacją względem kraju	Randomizacja centralna, przy użyciu interaktywnego systemu głosowego lub internetowego	Badanie podwójnie zaślepione, zaślepienie utrzymywano przy pomocy placebo dopasowanego do leku; pacjenci, ich rodziny oraz personel bezpośrednio zaangażowany w opiekę nad pacjentami nie byli świadomi przypisanej interwencji	Ocenę kliniczną pacjentów przeprowadzał niezależny zespół, nieświadomy interwencji stosowanych u pacjentów	Badanie ukończyło 94,7% pacjentów, z podobnym odsetkiem w obu grupach: 93,6% vs 95,6%, p = 0,5430	Przedstawiono wyniki dla wszystkich punktów końcowych zdefiniowanych w opisie metodyki badania	Nie zidentyfikowano dodatkowych czynników swoistych dla badania, o potencjalnym wpływie na ryzyko błędu systematycznego
<i>DEFINE</i>	randomizacja 1:1:1, ze stratyfikacją względem ośrodka (w badaniu obecna była dodatkowa grupa DMF, gdzie lek podawano 3 razy dziennie – nie została opisana z uwagi na niestandardowe dawkowanie leku)	Randomizacja centralna z użyciem interaktywnego systemu głosowego, przypisanie 6-cyfrowego anonimowego numeru dla każdego pacjenta	Pacjenci oraz personel nie byli świadomi przypisanej interwencji (badanie podwójnie zaślepione)	Osobne zespoły do oceny wyników oraz spraw związanych z prowadzeniem terapii, zespoły te nie były świadome przepisanej interwencji	Utrata chorych w badaniu była stosunkowo duża (około 75% chorych ukończyło badanie), jednak nie stwierdzono znaczących różnic między grupami w odsetku chorych kończących badanie (p = 0,8184)	Przedstawiono wyniki dla wszystkich punktów końcowych zdefiniowanych w opisie metodyki badania	Nie zidentyfikowano dodatkowych czynników swoistych dla badania, o potencjalnym wpływie na ryzyko błędu systematycznego



Badanie	Procedura randomizacji ( <i>selection bias</i> )	Utajnienie randomizacji ( <i>selection bias</i> )	Zaślepienie pacjentów i personelu medycznego ( <i>performance bias</i> )	Zaślepienie oceny wyników ( <i>detection bias</i> )	Niekompletność wyników ( <i>attrition bias</i> )	Selektywna prezentacja wyników ( <i>reporting bias</i> )	Inne czynniki ( <i>other bias</i> )
TER vs PBO							
O'Connor 2006	randomizacja 1:1:1, ze stratyfikacją wyjściowego wyniku EDSS (w badaniu obecna była dodatkowa grupa TER, gdzie lek podawano w dawce 7 mg – nie została opisana z uwagi na niestandardowe dawkowanie leku)	nie przedstawiono	Pacjenci oraz personel nie byli świadomi przydzielonej interwencji (badanie podwójnie zaślepienie)	Ocena rzutów choroby oraz progresji upośledzenia wykonywana przez neurologa poddawnemu zaślepieniu	Utrata chorych w badaniu była niska (86,4% ukończyło badanie), jednak stwierdzono istotne różnice w odsetku chorych kończących leczenie między analizowanymi grupami: 78,9% vs 93,4%, p = 0,0273	Przedstawiono wyniki dla wszystkich punktów końcowych zdefiniowanych w opisie metodyki badania	Nie zidentyfikowano dodatkowych czynników swoistych dla badania, o potencjalnym wpływie na ryzyko błędu systematycznego
TEMPO	Randomizacja 1:1:1, blokowa (po 6), ze stratyfikacją względem ośrodka oraz wyjściowego wyniku EDSS (w badaniu obecna była dodatkowa grupa TER, gdzie lek podawano w dawce 7 mg – nie została opisana z uwagi na niestandardowe dawkowanie leku)	Randomizacja centralna z użyciem interaktywnego systemu głosowego, przypisanie 5-cyfrowego anonimowego numeru dla każdego pacjenta, do numeru przypisywano również zestaw leczenia – co 12 tygodni system generował nowy numer, z nowym zestawem leczenia	Pacjenci oraz personel nie byli świadomi przydzielonej interwencji (badanie podwójnie zaślepienie), lek oraz placebo przygotowywano centralnie i przesyłano do badawczych ośrodków w formie gotowego zestawu na 12 tygodni leczenia, wymienianego po tym czasie na nowy według nowego numeru randomizacji	Monitorowanie i leczenia pacjenta oraz ocena punktów końcowych prowadzone przez dwóch niezależnych, zaślepionych neurologów (osoba odpowiedzialna za ocenę funkcjonalną nie miała informacji o zdarzeniach niepożądanych)	Utrata chorych w badaniu była stosunkowo duża (około 75% chorych ukończyło badanie), jednak nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic między grupami w odsetku chorych kończących badanie (p = 0,3251)	Przedstawiono wyniki dla wszystkich punktów końcowych zdefiniowanych w opisie metodyki badania	Nie zidentyfikowano dodatkowych czynników swoistych dla badania, o potencjalnym wpływie na ryzyko błędu systematycznego
TOWER	Randomizacja 1:1:1, blokowa, ze stratyfikacją względem ośrodka oraz wyjściowego wyniku EDSS (w badaniu obecna była dodatkowa grupa TER, gdzie lek podawano w dawce 7 mg – nie	Randomizacja centralna, realizowana przez osobny podmiot, komputerowa przy użyciu interaktywnego systemu głosowego	Pacjenci oraz osoby podające lek nie były świadome przypisanej interwencji (podwójne zaślepienie)	Osoby wykonujące ocenę efektów leczenia nie były świadome przypisanej interwencji	Utrata chorych w badaniu była stosunkowo duża (około 70% chorych ukończyło badanie), jednak nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic między grupami w odsetku chorych	Przedstawiono wyniki dla wszystkich punktów końcowych zdefiniowanych w opisie metodyki badania	Nie zidentyfikowano dodatkowych czynników swoistych dla badania, o potencjalnym wpływie na ryzyko błędu systematycznego

Badanie	Procedura randomizacji ( <i>selection bias</i> )	Utajnienie randomizacji ( <i>selection bias</i> )	Zaślepienie pacjentów i personelu medycznego ( <i>performance bias</i> )	Zaślepienie oceny wyników ( <i>detection bias</i> )	Niekompletność wyników ( <i>attrition bias</i> )	Selektywna prezentacja wyników ( <i>reporting bias</i> )	Inne czynniki ( <i>other bias</i> )
	została opisana z uwagi na niestandardowe dawkowanie leku)				kończących badanie ( $p = 0,7450$ )		
<b>TER vs IFN B1a 44</b>							
TENERE	Randomizacja 1:1:1, ze stratyfikacją względem ośrodka oraz wyjściowego wyniku EDSS (w badaniu obecna była dodatkowa grupa TER, gdzie lek podawano w dawce 7 mg – nie została opisana z uwagi na niestandardowe dawkowanie leku)	nie przedstawiono	Porównanie z IFN przeprowadzone bez zaślepienia	Ocena przez dwóch neurologów – lekarz wykonujący ocenę funkcjonowania pacjentów oraz EDSS podlegał zaślepieniu względem stosowanych interwencji	Utrata chorych w badaniu była stosunkowo duża (około 74% chorych ukończyło badanie), przy czym stwierdzono statystycznie różnice między grupami w odsetku chorych kończących badanie ( $p = 0,0494$ )	Przedstawiono wyniki dla wszystkich punktów końcowych zdefiniowanych w opisie metodyki badania	Nie zidentyfikowano dodatkowych czynników swoistych dla badania, o potencjalnym wpływie na ryzyko błędu systematycznego

Wykres 5. Ocena Cochrane Risk of Bias badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim.



W większości analizowanych badań procedura randomizacji została wykonana poprawnie, a centralnie przygotowywane listy randomizacji czy przydział numerów przy pomocy interaktywnych systemów komputerowych gwarantowały utajenie tego procesu. Wyjątek stanowiły badania *Copolymer 1*, *IMPROVE*, *IFNB-MS*, *Knobler 1993*, *Etemadifar 2006*, *Stępień 2013*, *ADVANCE* oraz *GOLDEN*, gdzie ryzyko wynikające z niepoprawnej randomizacji nie było jasne – badania opisano jako randomizowane, nie przedstawiono jednak użytej metody randomizacji. Z kolei w próbach *Bornstein 1987*, *Boiko 2018*, *Calabrese 2012*, *Wroe 2005*, *Mokhber 2014*, *REGARD*, *BECOME*, *REFORMS*, *O'Connor 2006* oraz *TENERE* randomizację przeprowadzono poprawnie, nie podano jednak informacji pozwalających ocenić, czy utajenie procesu randomizacji przebiegało odpowiednio.

Analizowane badania były głównie próbami opisanymi jako podwójnie zaślepione, a metody użyte do utrzymania zaślepienia były poprawne. Brak zaślepienia dotyczył głównie badań, w których stosowano interferon: *BRAVO* oraz *Kappos 2011*, *INCOMIN* oraz *REFORMS*, *REGARD*, *BECOME*, *BEYOND*, *TENERE*, *Calabrese 2012*, *EVIDENCE* oraz *Etemadifar 2006*, ale również próby *ASSESS*, w której porównano fingoimid z octanem glatirameru – uznano, że brak zaślepienia stanowił duże ryzyko wystąpienia błędu systematycznego w tych badaniach. Próby *IMPROVE*, *Wroe 2005*, *GOLDEN*, *FREEDOMS* oraz *Mokhber 2014* zostały opisane jako podwójnie zaślepione, jednak brak opisu sposobu utrzymania zaślepienia nie pozwolił na jego ocenę, co skutkowało niejasnym ryzykiem błędu systematycznego. Z kolei w próbie *Stępień 2013* nie przedstawiono informacji pozwalających ustalić, czy badanie przeprowadzono z zaślepieniem.

W większości analizowanych badań osoby bezpośrednio oceniające dane pacjentów (wyniki MRI, ocena neurologiczna) nie były jednak świadome przepisanej interwencji, w związku z czym ryzyko błędu systematycznego było w tym przypadku niskie – w próbach *Boiko 2018*, *IMPROVE*, *Stępień 2013*, *Wroe 2005* oraz *REFORMS* ryzyko oceniono jako niejasne, z powodu braku lub skąpych informacji odnośnie zaślepienia badaczy.

Odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie był duży w przypadku analizowanych prób i w większości przypadków wynosił ponad 90%, a odsetki chorych kończących przedwcześnie leczenie były zbliżone w poszczególnych ramionach uwzględnianych w analizie. W przypadku kilku badań ryzyko błędu wynikającego z niekompletności wyników było niejasne – głównie wynikało to z niezbalansowania grup względem utraty pacjentów. W grupie interwencji istotnie więcej chorych ukończyło całe badanie niż w grupie kontrolnej w badaniach *REFORMS* (92% vs 87%,  $p = 0,0106$ ), *TENERE* (80,2% vs 68,3%,  $p = 0,0494$ ), *FREEDOMS* (87% vs 79%,  $p = 0,0044$ ) oraz *ASSESS* (84,9% vs 73,1%,  $p = 0,0002$ ), z kolei istotnie więcej chorych kończących badanie w grupie kontrolnej stwierdzono w badaniach *GATE* (90,8% vs 96,4%,  $p = 0,0245$ ), *CombiRx* (77,6% vs 86,1%,  $p = 0,0137$ ), *REGARD* (78,0% vs 85,7%,  $p = 0,0057$ ), *ADVANCE* (85,5% vs 91,2%,  $p = 0,0051$ ) oraz *O'Connor 2006* (78,9% vs 93,4%,  $p = 0,0273$ ). Natomiast szczególnie duże różnice ( $p$  około 0,001 lub mniejsze) stwierdzano w próbie *GOLDEN* (92% vs 59%,  $p = 0,0003$ ) i uznano, że ryzyko błędu w tym badaniu było duże. W badaniu *FREEDOMS II* nie stwierdzono różnic między grupami ( $p = 0,2081$ ), ale odsetek chorych którzy ukończyli badanie był bardzo niski w porównaniu do pozostałych prób (73% chorych). W badaniu *CLARITY* również więcej chorych przerywało leczenie w grupie kontrolnej (91,9% vs 87,0%,  $p = 0,0112$ ), jednak w obrębie poszczególnych przyczyn, liczby chorych były zbalansowane. Jako niejasne uznano również ryzyko błędu w przypadku badań, gdzie obserwowano znaczną utratę chorych (<80% chorych kończących badanie), jednak różnice między analizowanymi grupami nie były znamienne statystycznie – taka sytuacja miała miejsce w przypadku badań *BECOME*, *DEFINE*, *TEMISO* oraz *TOWER*. W próbie *Stępień 2013* znaczna liczba chorych (44%) przerwała badanie, przy czym większość chorych została utracona z obserwacji (67%, 20/30 chorych), dlatego ryzyko związane z niekompletnością wyników uznano w tym badaniu za wysokie.

W większości badań nie stwierdzono przypadków selektywnej prezentacji wyników – w próbie *Knobler 1993* nie zdefiniowano ocenianych punktów końcowych, więc ryzyko błędu oceniono jako niejasne. Podobnie, w większości badań nie stwierdzono innych czynników, które mogłyby wpływać na ryzyko pojawienia się błędu systematycznego – jedynie w przypadku próby *Knobler 1993* uznano za istotne ryzyko błędu związane z bardzo małą liczebnością ocenianej grupy (13 chorych), co wynikało ze specyfiki badania, w którym faza z randomizacją miała na celu identyfikację najlepszego schematu dawkowania

interferonu beta-1b, w związku z czym i tak małą grupę chorych (N = 31) rozdzielono na 4 grupy różnych dawek interferonu (po 6 osób) oraz jedną grupę placebo (7 osób).

Tabela 139. Punkty końcowe oceny skuteczności w badaniach włączonych do porównania pośredniego

Badanie	ARR	3mCDP	6mCDP	RF	NEDA	EQ-5D	EQ-5D VAS
GA vs PBO							
<i>Bornstein 1987</i>	+	+	-	+	-	-	-
<i>Copolymer 1</i>	+	+	-	+	-	-	-
<i>ECGT</i>	+	-	-	-	-	-	-
<i>GALA</i>	+	-	-	+	-	-	-
<i>Boiko 2018</i>	+	-	-	-	-	-	-
<i>GATE</i>	+	-	-	-	-	-	-
GA vs DMF vs PBO							
<i>CONFIRM</i>	+	+	+	+	+	+	+
IFN B1a 30 vs PBO							
<i>BRAVO</i>	+	+	+	+	-	-	-
<i>Kappos 2011</i>	+	-	-	-	-	-	-
<i>MSCRG</i>	+	-	+	+	-	-	-
IFN B1a 30 vs GA							
<i>CombiRx</i>	+	-	-	-	-	-	-

Badanie	ARR	3mCDP	6mCDP	RF	NEDA	EQ-5D	EQ-5D VAS
IFN B1a 44 vs IFN B1a 30 vs GA							
<i>Calabrese 2012</i>	+	-	-	-	-	-	-
IFN B1a 44 vs GA							
<i>REGARD</i>	+	-	+	+	-	-	-
IFN B1b 250 vs GA							
<i>BECOME</i>	+	-	+	+	-	-	-
<i>BEYOND</i>	+	+	-	+	-	-	-
IFN B1a 44 vs PBO							
<i>IMPROVE</i>	+	-	-	-	-	-	-
<i>PRISMS</i>	+	+	+	+	-	-	-
IFN B1b 250 vs PBO							
<i>IFNB MS</i>	+	+	-	+	-	-	-
<i>Knobler 1993</i>	+	-	-	-	-	-	-
<i>Wroe 2005</i>	-	-	-	-	-	-	-
pegIFN B1a 125 vs PBO							
<i>ADVANCE</i>	+	-	-	+	+	-	-

MAVENCLAD®  
(kladrybina w tabletkach)

w leczeniu rzutowej postaci stwardnienia rozlanego

Badanie	ARR	3mCDP	6mCDP	RF	NEDA	EQ-5D	EQ-5D VAS
IFN B1b 250 vs IFN B1a 30							
<i>INCOMIN</i>	+	-	+	+	-	-	-
<i>Stępień 2013</i>	+	-	-	-	-	-	-
IFN B1b 250 vs IFN B1a 44							
<i>REFORMS</i>	+	-	-	-	-	-	-
CLA vs PBO							
<i>CLARITY</i>	+	+	+	+	+	+	+
FIN vs PBO							
<i>FREEDOMS</i>	+	+	+	+	-	-	-
<i>FREEDOMS II</i>	+	+	+	+	-	+	+
<i>Saida 2012</i>	+	-	-	-	-	-	-
FIN vs GA							
<i>ASSESS</i>	+	-	-	-	-	-	-
IFN B1a 44 vs IFN B1a 30							
<i>EVIDENCE</i>	+	-	-	+	-	-	-

MAVENCLAD®  
(kladrybina w tabletkach)

w leczeniu rzutowej postaci stwardnienia rozlanego



Badanie	ARR	3mCDP	6mCDP	RF	NEDA	EQ-5D	EQ-5D VAS
IFN B1a 44 vs IFN B1a 30 vs IFN B1b 250							
<i>Etemadifar 2006</i>	+	-	-	+	-	-	-
<i>Mokhber 2014</i>	-	-	-	-	-	-	-
FIN vs IFN B1a 30							
<i>TRANSFORMS</i>	+	-	-	-	-	-	-
FIN vs IFN B1b 250							
<i>GOLDEN</i>	+	-	-	-	-	-	-
DMF vs PBO							
<i>APEX</i>	+	-	-	-	-	-	-
<i>DEFINE</i>	+	+	+	+	+	+	+
TER vs PBO							
<i>O'Connor 2006</i>	+	-	-	-	-	-	-
<i>TEMSO</i>	+	+	+	+	+	-	-
<i>TOWER</i>	+	+	+	+	-	-	-
TER vs IFN B1a 44							
<i>TENERE</i>	+	-	-	+	-	-	-

MAVENCLAD®  
(kladrybina w tabletkach)

w leczeniu rzutowej postaci stwardnienia rozlanego

---

ARR – roczny wskaźnik rzutów, 3mCDP - 3-miesięczna potwierdzona progresja niepełnosprawności, 6mCDP – 6-miesięczna potwierdzona progresja niepełnosprawności, RF – pacjenci wolni od rzutu choroby, NEDA – brak aktywności choroby w ocenie klinicznej i rezonansowej, EQ-5D – kwestionariusz oceny jakości życia (ogólny wynik), EQ-5D VAS – wynik oceny kwestionariusza w wizualnej skali analogowej.

MAVENCLAD®  
(kladrybina w tabletkach)

w leczeniu rzutowej postaci stwardnienia rozsianego

Tabela 140. Punkty końcowe oceny bezpieczeństwa w badaniach włączonych do porównania pośredniego

Badanie	AEs ogółem	SAEs	Zakażenia	Ciężkie zakażenia	Depresja	Zwiększona aktywność ALT	TRAEs	CVS AEs	AEs 3 lub 4 stopień nasilenia	Wycofanie z badania	Wycofanie z badania z powodu AEs	Zakończenie leczenia	Zakończenie leczenia z powodu AEs
<b>GA vs PBO</b>													
<i>Bornstein 1987</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>Copolymer 1</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+
<i>ECGT</i>	-	+	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	+
<i>GALA</i>	+	+	-	-	-	-	-	-	-	+	+	-	+
<i>Boiko 2018</i>	+	+	-	-	-	-	+	-	+	+	-	+	+
<i>GATE</i>	+	+	+	-	+	-	-	+	+	+	+	+	+
<b>GA vs DMF vs PBO</b>													
<i>CONFIRM</i>	+	+	+	-	+	-	-	-	-	+	+	+	+
<b>IFN B1a 30 vs PBO</b>													
<i>BRAVO</i>	+	+	-	-	-	+	+	-	-	+	+	-	-
<i>Kappos 2011</i>	+	+	+	+	-	-	+	-	-	+	+	-	+
<i>MSCRG</i>	-	-	-	-	-	+	-	-	-	+	-	-	+
<b>IFN B1a 30 vs GA</b>													
<i>CombiRx</i>	-	+	+	-	+	-	-	-	-	+	+	-	+

MAVENCLAD®  
(kladrybina w tabletkach)

w leczeniu rzutowej postaci stwardnienia rozsianego

Badanie	AEs ogółem	SAEs	Zakażenia	Ciężkie zakażenia	Depresja	Zwiększona aktywność ALT	TRAEs	CVS AEs	AEs 3 lub 4 stopień nasilenia	Wycofanie z badania	Wycofanie z badania z powodu AEs	Zakończenie leczenia	Zakończenie leczenia z powodu AEs
IFN B1a 44 vs IFN B1a 30 vs GA													
<i>Calabrese 2012</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-
IFN B1a 44 vs GA													
<i>REGARD</i>	-	+	+	-	+	+	-	-	-	+	-	+	+
IFN B1b 250 vs GA													
<i>BECOME</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	+	-
<i>BEYOND</i>	-	+	-	-	+	+	-	-	-	+	+	+	+
IFN B1a 44 vs PBO													
<i>IMPROVE</i>	-	-	-	-	+	-	-	-	-	+	-	-	-
<i>PRISMS</i>	-	-	-	-	+	+	-	-	-	+	+	+	+
IFN B1b 250 vs PBO													
<i>IFNB MS</i>	-	-	+	-	+	+	-	-	-	-	-	+	+
<i>Knobler 1993</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-
<i>Wroe 2005</i>	+	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	-	-
pegIFN B1a 125 vs PBO													
<i>ADVANCE</i>	+	+	-	-	-	+	+	-	+	+	+	-	+

MAVENCLAD®  
(kladrybina w tabletkach)

w leczeniu rzutowej postaci stwardnienia rozsianego

Badanie	AEs ogółem	SAEs	Zakażenia	Ciężkie zakażenia	Depresja	Zwiększona aktywność ALT	TRAEs	CVS AEs	AEs 3 lub 4 stopień nasilenia	Wycofanie z badania	Wycofanie z badania z powodu AEs	Zakończenie leczenia	Zakończenie leczenia z powodu AEs
IFN B1b 250 vs IFN B1a 30													
<i>INCOMIN</i>	-	-	-	-	+	-	-	-	-	+	-	+	+
<i>Stępień 2013</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
IFN B1b 250 vs IFN B1a 44													
<i>REFORMS</i>	-	+	-	-	+	+	-	-	-	+	+	+	+
CLA vs PBO													
<i>CLARITY</i>	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
FIN vs PBO													
<i>FREEDOMS</i>	+	+	-	-	+	+	-	-	-	+	+	+	+
<i>FREEDOMS II</i>	+	+	+	-	+	+	-	+	-	+	+	+	+
<i>Saida 2012</i>	+	+	+	-	-	+	-	-	-	+	+	+	+
FIN vs GA													
<i>ASSESS</i>	+	+	-	-	+	-	-	-	-	+	+	-	+
IFN B1a 44 vs IFN B1a 30													
<i>EVIDENCE</i>	-	-	-	-	-	+	-	-	-	+	+	-	-

MAVENCLAD®  
(kladrybina w tabletkach)

w leczeniu rzutowej postaci stwardnienia rozsianego

Badanie	AEs ogółem	SAEs	Zakażenia	Ciężkie zakażenia	Depresja	Zwiększona aktywność ALT	TRAEs	CVS AEs	AEs 3 lub 4 stopień nasilenia	Wycofanie z badania	Wycofanie z badania z powodu AEs	Zakończenie leczenia	Zakończenie leczenia z powodu AEs
IFN B1a 44 vs IFN B1a 30 vs IFN B1b 250													
<i>Etemadifar 2006</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>Mokhber 2014</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-
FIN vs IFN B1a 30													
<i>TRANSFORMS</i>	+	+	-	-	+	+	-	+	-	+	+	+	+
FIN vs IFN B1b 250													
<i>GOLDEN</i>	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-
DMF vs PBO													
<i>APEX</i>	+	+	+	-	-	+	-	+	-	+	-	-	+
<i>DEFINE</i>	+	+	+	-	+	+	-	-	-	+	+	+	+
TER vs PBO													
<i>O'Connor 2006</i>	-	+	+	-	-	+	-	-	-	+	+	+	+
<i>TEMPO</i>	+	+	-	+	-	+	-	-	-	+	+	+	+
<i>TOWER</i>	+	+	+	+	-	+	-	-	-	+	+	+	+

MAVENCLAD®  
(kladrybina w tabletkach)

w leczeniu rzutowej postaci stwardnienia rozsianego

Badanie	AEs ogółem	SAEs	Zakażenia	Ciężkie zakażenia	Depresja	Zwiększona aktywność ALT	TRAEs	CVS AEs	AEs 3 lub 4 stopień nasilenia	Wycofanie z badania	Wycofanie z badania z powodu AEs	Zakończenie leczenia	Zakończenie leczenia z powodu AEs
TER vs IFN B1a 44													
TENERE	+	+	+	+	-	+	-	-	-	+	+	+	+

MAVENCLAD®  
(kladrybina w tabletkach)

w leczeniu rzutowej postaci stwardnienia rozsianego

## 8.5 Porównanie populacji badań uwzględnianych w porównaniu pośrednim

W tabeli poniżej przedstawiono kryteria włączenia oraz wykluczenia, które stosowano w badaniach RCT uwzględnionych w przeprowadzonym porównaniu pośrednim.

Wszystkie badania spełniały podstawowe kryteria selekcji pacjentów przyjęte w niniejszej analizie – uwzględniały dorosłych chorych z postacią rzutowo-reemisyjną stwardnienia rozsianego (RRMS). W większości analizowanych badań potwierdzenie RRMS musiało nastąpić na podstawie kryteriów McDonald’a – w przypadku badania *CLARITY*, oceniającego kładrybinę w porównaniu do placebo, diagnozę prowadzono w oparciu o kryteria z 2001 (w dodatkowej publikacji *Comi 2013* podano, że diagnoza spełniała zaktualizowane kryteria McDonald’a z 2005 roku). Te same kryteria były wykorzystywane w badaniach oceniających fingolimod, zarówno w porównaniu z placebo, jak również z interferonem beta-1a w dawce 30 µg oraz interferonem beta-1b w dawce 250 µg. W przypadku prób oceniających fumaran dimetylu, stosowano kryteria McDonald’a z 2005 roku. W dwóch badaniach, *GATE* oraz *ASSESS*, zastosowano kryteria McDonald’a z 2010 roku.

Nie wszystkie z rozpatrywanych prób uwzględniały kryteria McDonald’a w diagnozie RRMS – w kilku badaniach diagnozę oparto na starszych kryteriach Poser’a z 1983 roku. W obrębie badań porównujących octan glatirameru z placebo, trzy próby (*Bornstein 1987*, *Copolymer 1* oraz próba *ECGT*) uwzględniały chorych według kryteriów Poser’a z 1983 roku. Wśród badań oceniających interferon beta-1a 44 µg z placebo kryteria Poser’a wykorzystano w próbie *PRISMS*, natomiast w porównaniu interferonu beta-1a 30 µg z placebo – w próbie *MSCRG*. Wszystkie próby oceniające interferon beta-1b 250 µg w porównaniu z placebo lub pozostałymi interferonami przyjmowały kryteria Posera z 1983 roku. Największą heterogeniczność prób względem przyjętych kryteriów diagnozy RRMS odnotowano w obrębie badań porównujących obie dawki interferonów beta-1a, lub w badaniach porównujących wszystkie trzy interferony – wśród czterech badań w dwóch zastosowano kryteria Poser’a (*EVIDENCE*, *Etamadifar 2006*), a w pozostałych (*Mokhber 2014*, *Calabrese 2012*) kryteria McDonald’a 2005. Starsze kryteria stosowano również w próbie *O’Connor 2006*, natomiast w próbach *REFORMS* oraz *CombiRx* uwzględniono wymienienie kryteria Posera lub McDonald’a. W próbie *Stępień 2013* podano, że stosowano kryteria McDonalda, jednak nie podano informacji pozwalających ustalić wykorzystywaną wersję kryteriów.

W porównaniu do starszych kryteriów Poser’a, kryteria McDonalda zwiększają udział wyników obrazowania MRI w rozpoznawaniu i klasyfikowaniu stwardnienia rozsianego. W związku z różnicami



w kryteriach diagnozy choroby, populacje w obrębie analizowanych badań mogą się nieznacznie różnić, szczególnie gdy w ramach danego porównania obecne są próby z diagnozą według starszych kryteriów Poser'a i nowszych McDonalda – tzn. w starszych badaniach mogą być obecni pacjenci, którzy zostaliby zakwalifikowani inaczej według nowych kryteriów, i na odwrót. Dodatkowe kryteria dotyczące aktywności choroby, definiowane w badaniach, mogą jednak zmniejszać różnice wynikające z przyjętych kryteriów diagnozy, więc wydaje się mało prawdopodobnym, by różnice te miały istotny wpływ na wyniki porównania pośredniego.

W większości analizowanych prób (poza *Mokhber 2014* oraz *REFORMS*) wymagano, by włączeni chorzy mieli określony wynik oceny niepełnosprawności w skali EDSS – w badaniu *CLARITY* było to  $\leq 5,5$ , czyli włączono zarówno chorych z lekkimi upośledzeniami sprawności jak również chorych ze stosunkowo dużym upośledzeniem (chorzy z oceną 5,5 są w stanie przejść około 100 m samodzielnie, jednak niepełnosprawność utrudnia codzienną aktywność). W większości badań wymagania odnośnie sprawności pacjentów były podobne i uwzględniano chorych z wynikiem EDSS nie większym niż 6 (6,5 w przypadku badania *Stępień 2013*). Wyjątek stanowiły jednak próby *INCOMIN* oraz *MSCRG*, gdzie EDSS zawężono do zakresu 1-3,5 – w związku z tym, populacja w tych badaniach mogła być mniej obciążona chorobą niż w pozostałych próbach.

W badaniu *CLARITY* zadeklarowano, że włączono chorych z 1 lub więcej rzutem choroby w ostatnim roku. W pozostałych badaniach wymagano podobnej liczby rzutów choroby, uwzględniając chorych z co najmniej jednym rzutem w ciągu ostatniego roku lub z co najmniej 2 rzutami w ciągu ostatnich dwóch lat. Jedynie w próbach *Calabrese 2012*, *REFORMS* oraz *Mokhber 2014* nie przedstawiono kryteriów dotyczących aktywności choroby. Natomiast w próbie *Stępień 2013* podano ogółem, że chorzy mieli 1-10 rzutów w ciągu 1-5 lat.

W większości rozpatrywanych prób klinicznych uwzględniano zarówno chorych otrzymujących wcześniejsze leczenie w stwardnieniu rozsianym (tzw. DMD, z ang. *disease-modifying drugs*), jak również chorych wcześniej nieleczonych, jednak zakres zabronionych/dopuszczanych terapii różnił się między poszczególnymi próbami klinicznymi – szczegółowe dane odnośnie zabronionych/dozwolonych terapii zebrano w tabeli poniżej, wraz z pozostałymi kryteriami włączenia/wykluczenia.

Tabela 141. Kryteria włączenia/wykluczenia chorych w poszczególnych badaniach.

Badanie	Diagnoza RRMS	EDSS	Aktywność choroby	Wcześniejsze leczenie	Pozostałe kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<b>GA vs PBO</b>						
<i>Bornstein 1987</i>	kryteria Poser 1983	≤ 6	≥ 2 rzut w ciągu ostatnich 2 lat	bd.	20-35 lat stabilność emocjonalna w ocenie lekarza	nie przedstawiono
<i>Copolymer 1</i>	kryteria Poser 1983 pierwszy rzut choroby-przynajmniej 1 rok przed randomizacją	0-5	≥ 2 rzut w ciągu ostatnich 2 lat	zabronione – wykluczono chorych otrzymujących wcześniej GA, leczenie immunosupresyjne wraz z chemioterapią (azatiopryna, cyklofosfamid, cyklosporyna) lub radioterapię węzłów chłonnych; zaznaczono że pacjenci musieli uniezależnić się od terapii kortykosteroidami na przynajmniej 30 dni przed randomizacją	18-45 lat kobiety biorące udział w badaniu musiały stosować odpowiednią metodę antykoncepcji	ciąża lub laktacja cukrzyca insulinozależna zakażenie wirusem HIV lub HTLV-I objawy boreliozy, lub konieczność stosowania aspiryny lub niesteroidowych leków przeciwzapalnych w trakcie badania
<i>ECGT</i>	kryteria Poser 1983 czas trwania choroby ≥1 roku	0-5	≥ 2 rzut w ciągu ostatnich 2 lat ≥ 1 wzmacniająca zmiana w obrazie MRI brak rzutów (i leczenia kortykosteroidami) w ciągu 30 dni przed badaniem	zabronione – wykluczono chorych otrzymujących wcześniej GA, leczenie immunosupresyjne lub cytotoksyczne w ciągu ostatnich 2 lat, doustne preparaty mieliny, radioterapię węzłów chłonnych; oraz otrzymujących azatioprynę, cyklosporynę, interferony, deoksypergualinę, lub przewlekle kortykosteroidy w ciągu wcześniejszych 6 miesięcy	18-50 lat	ciąża lub brak zgody na stosowanie uznanej metody antykoncepcji współistniejące istotne schorzenia ogólnoustrojowe lub psychiatryczne nadwrażliwość na preparaty gadolinu, lub brak możliwości wykonania badania MRI stosowanie leków eksperymentalnych (w stwardnieniu rozsianym lub innej chorobie)
<i>GALA</i>	kryteria McDonald 2005	≤ 5,5	≥ 1 rzut w ciągu ostatniego roku, lub ≥ 2 rzuty w ciągu ostatnich 2 lat, lub 1 rzut w okresie 12-24 miesięcy przed	zabronione – wykluczono chorych otrzymujących wcześniej octan glatirameru, lub inne związki glatirameru, chorych poddanych terapii immunomodulacyjnej (w tym interferonem beta lub dożylnymi immunoglobulinami) w ciągu 2 miesięcy skryningu, chorych otrzymujących leki immunosupresyjne (w tym mitoksantron oraz fingolimod), chorych	18-55 lat	Wrażliwość na octan glatirameru lub mannitol Brak możliwości wykonania prawidłowego obrazowania MRI

Badanie	Diagnoza RRMS	EDSS	Aktywność choroby	Wcześniejsze leczenie	Pozostałe kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
			skryningiem wraz z $\geq 1$ zmianą Gd+ w obrazie T1 wykonanym w ciągu 12 miesięcy przed randomizacją  chorzy wolni od rzutów choroby $\geq 30$ dni przed randomizacją	otrzymujących terapię cytotoksyczną lub przewlekle ( $> 30$ dni) kortykosteroidy w ciągu 6 miesięcy przed skryningiem, chorych leczonych kładrybiną, natalizumabem lub każdym innym przeciwciałem monoklonalnym w ciągu 2 przed skryningiem		
<i>Boiko 2018</i>	kryteria McDonald 2005	0-5,5	$\geq 1$ rzut w ciągu ostatniego roku, lub $\geq 1$ zmiana Gd+ w obrazie T1  chorzy wolni od rzutów choroby $\geq 4$ tygodni przed randomizacją	bd.	18-55 lat  stosowanie uznanej metody antykoncepcji przez kobiety oraz ich partnerów w trakcie badania (do 4 tyg. po ostatniej dawce leku)	postępująca postać MSSM lub inne schorzenia mogące wpłynąć na ocenę ciężkości objawów choroby
<i>GATE</i>	kryteria McDonald 2010	0-5,5	$\geq 1$ rzut w ciągu ostatniego roku  1-15 zmiana Gd+ w obrazie T1 w momencie skryningu (warunek w przypadku braku jego spełnienia mógł być rozpatrzony ponownie, po upływie przynajmniej 1 miesiące)	Dozwolono, ale wymagano by wcześniejsze terapie w SM były zakończone na 1 do 12 miesięcy przed skryningiem (zależnie od terapii)  Zabroniono wcześniejszego leczenia GA oraz leczenie immunosupresyjnego	18-55 lat  stosowanie uznanej metody antykoncepcji przez kobiety oraz ich partnerów w trakcie badania (do 4 tyg. po ostatniej dawce leku)	klinicznie istotne schorzenia współwystępujące lub nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych
<b>GA vs DMF vs PBO</b>						
<i>CONFIRM</i>	kryteria McDonald 2005	0-5	$\geq 1$ rzut w ciągu ostatniego roku	Zabronione – wykluczono chorych otrzymujących wcześniej DMF lub GA, a także chorych z całkowitą radioterapią tkanek limfatycznych, chorych otrzymujących terapię kładrybiną lub szczepionki komórek T/receptorów T, wykluczono również	18-55 lat  Stosowanie uznanej metody antykoncepcji w przypadku	Diagnoza postępującej postaci choroby  Choroba nowotworowa w wywiadzie (z wyjątkiem wyleczonego raka podstawonokomórkowego)

MAVENCLAD®  
(kładrybina w tabletkach)

w leczeniu rzutowej postaci stwardnienia rozsianego

Badanie	Diagnoza RRMS	EDSS	Aktywność choroby	Wcześniejsze leczenie	Pozostałe kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
			≥ 1 zmiana Gd+ w obrazie T1 w czasie 0-6 tygodni przed randomizacją brak rzutu choroby i leczenia steroidami w trakcie 50 dni przed randomizacją, oraz stabilizacja choroby po ostatnim rzucie	chorych otrzymujących wcześniej mitoksantron lub cyklofosfamid w ciągu 1 roku przed randomizacją, oraz chorych leczonych wcześniej cyklosporyną, azatiopryną, metotreksatem, natalizumabem, dożylnymi immunoglobulinami, plazmaferezą lub cytoferezą w ciągu 6 miesięcy przed randomizacją, wcześniejsze leczenia interferonem alfa lub interferonem beta na 3 miesiące przed randomizacją	mężczyzn oraz kobiet zdolnych do rozrodu w trakcie badania, oraz do 30 dni po ostatniej dawce leku w ramach badania	Ciężka alergia lub reakcja anafilaktyczna lub znana nadwrażliwość na stosowane leki  Wyniki badań laboratoryjnych wskazujące na istotną chorobę, lub stwierdzona istotna choroba współtowarzysząca wykluczająca udział w badaniu  Zakażenie HIV, HCV, HBV  Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych krwi (ALT, AST, GGT powyżej 2×GGN, leukocyty < 3500/mm <sup>3</sup> , eozynofile > 0,7×10 <sup>3</sup> /l lub > 0,7 G/l)
<b>IFN B1a 30 vs PBO</b>						
<i>BRAVO</i>	Kryteria McDonald 2005	0-5,5	≥ 1 rzut w ciągu ostatniego roku, lub ≥ 2 rzuty w ciągu ostatnich 2 lat, lub ≥ 1 rzut w ciągu ostatniego roku lub 2 lat oraz 1 zmiana Gd+ w ciągu ostatniego roku	dozwolone, z wyjątkiem: wcześniejszej terapii natalizumabem, lakwinimodem, kladrybiną, lub jakimkolwiek interferonem beta stosowania eksperymentalnych terapii lub terapii immunosupresyjnych (w tym mitoksantronem) w ciągu poprzednich 6 mies. stosowania octanu glatirameru w ciągu ostatnich 2 miesięcy	18-55 lat	progresywne SM kortykosteroidy w leczeniu rzutów w ciągu ostatnich 30 dni
<i>Kappos 2011</i>	Kryteria McDonald 2001	1-6	≥ 2 rzuty w ciągu ostatnich 3 lat, oraz ≥ 1 z tych rzutów w ciągu ostatniego roku ≥ 6 zmian T2-zależnych/skan MRI lub 2 rzuty w ciągu poprzedniego roku	dozwolone, z wyjątkiem: rytuksymabu lub leków zmniejszających liczbę limfocytów stosowania leków blokujących krążenie limfocytów w ostatnich 24 tygodniach stosowania beta interferonów, octanu glatirameru, dożylnych immunoglobulin, zabiegu plazmaferezy oraz leków immunosupresyjnych w ciągu ostatnich 12 tygodni	18-55 lat	progresywne SM czas trwania choroby > 15 lat u chorych z EDSS ≤ 2 obecność innych schorzeń neurologicznych lub autoimmunologicznych nietolerancja interferonu beta-1a

Badanie	Diagnoza RRMS	EDSS	Aktywność choroby	Wcześniejsze leczenie	Pozostałe kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
stosowania ogólnoustrojowych glikokortykoidów w ostatnich 4 tygodniach						
<i>MSCRG</i>	Kryteria Poser 1983 Czas trwania choroby ≥1 roku	1-3,5	≥ 2 rzut w ciągu ostatnich 3 lat, ≥ 1 rzut/rok w przypadku chorych z czasem trwania choroby < 3 lat brak rzutów w ciągu przynajmniej 2 miesięcy przed badaniem	wcześniejszego stosowania leków immunosupresyjnych (np. cyklofosfamid, azatiopryny) wcześniejszego leczenia interferonem leczenia ACTH lub kortykosteroidami w ciągu 2 miesięcy przed badaniem	18-55 lat możliwość zrozumienia i wypełnienia protokołu badania	progresywna postać SM współistniejące zakażenie obecność poważnego schorzenia innego niż SM, wymagającego specjalnego leczenia lub upośledzającego czynność narządów wewnętrznych ciąża lub karmienie piersią brak zgody na stosowanie antykoncepcji uznanej przez prowadzących badanie
<b>IFN B1a 30 vs GA</b>						
<i>CombiRx</i>	Kryteria Poser 1983 Kryteria McDonald 2001	0-5,5	≥ 2 rzuty w ciągu ostatnich 3 lat, przy czym rozpoznanie jednego z rzutów mogło być wykonane w oparciu o wynik MRI według kryteriów McDonald 2001	bd	18-60 lat	ataki padaczki w wywiadzie
<b>IFN B1a 44 vs IFN B1a 30 vs GA</b>						
<i>Calabrese 2012</i>	Kryteria McDonald 2001/2005	≤ 5,0	bd.	zabronione – wykluczono chorych otrzymujących wcześniejsze leczenie immunosupresyjne	18-55 lat	nie przedstawiono
<b>IFN B1a 44 vs GA</b>						
<i>REGARD</i>	Kryteria McDonald 2001	0-5,5	≥ 1 rzut w ciągu ostatniego roku	Zabronione – wykluczono chorych otrzymujących wcześniej interferon beta, octan glatirameru lub kladrybinę, a także chorych otrzymujących w trakcie 4 tygodni przed	18-60 lat	Ciąża lub karmienie piersią Progresywna postać stwardnienia rozsianego

**MAVENCLAD®**  
(kladrybina w tabletkach)

w leczeniu rzutowej postaci stwardnienia rozsianego

Badanie	Diagnoza RRMS	EDSS	Aktywność choroby	Wcześniejsze leczenie	Pozostałe kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
			stabilna choroba i poprawa kliniczna objawów na 4 tygodnie przed randomizacją	randomizacją leki steroidowe (doustne lub systemowe) lub preparaty ACTH, całkowitą radioterapią tkanek limfatycznych, plazmaferezę w ciągu 3 miesięcy przed randomizacją, dożylna gammaglobulinę w ciągu 6 miesięcy przed randomizacją, terapię cytokinami lub antycytokinową w ciągu 3 miesięcy przed randomizacją, lub stosujących leki immunosupresyjne w ciągu roku przed randomizacją		
<b>IFN B1b 250 vs GA</b>						
<i>BECOME</i>	Kryteria McDonald 2005 RRMS lub zespół klinicznie izolowany (CIS)	0-5,5	≥ 1 rzut choroby (w ocenie klinicznej lub MRI) w ciągu ostatnich 6 miesięcy	Zabroniono wcześniejszego leczenia (pacjenci określani jako <i>treatment naive</i> ): jakiegokolwiek interferony, octan glatirameru, całkowita radiacja tkanek limfatycznych, przeciwciała monoklonalne (anty CD-25, anty CD-52, anty VLA-4, anty CD-20), mitoksantron, cyklofosfamid, kladrybina, azatiopryna, mykofenolat, IVIG, a także cyklosporyna A lub kortykosteroidy w ciągu ostatnich 21 dni	18-55 lat Możliwość wyrażenia zgody na udział w badaniu w języku angielskim Zgoda na stosowanie odpowiedniej metody antykoncepcji przez kobiety zdolne do zajęcia w ciążę Odpowiednia czynność szpiku kostnego, nerek oraz wątroby	Rzut choroby w okresie pomiędzy skryningiem a badaniem Schorzenia w wywiadzie mogące wpływać na czynność centralnego układu nerwowego lub wyniki obrazowania MRI Przeciwwskazania do wykonania badania MRI Uczulenie lub nadwrażliwość na preparaty gadolinu (kontrast), albuminy, interferony, octan glatirameru oraz manitol Istotna klinicznie, lub niekontrolowana choroba serca Klinicznie istotne, nieustabilizowane schorzenia dodatkowe Brak tolerancji lub przeciwwskazania do stosowania acetaminofenu, ibuprofenu lub leków steroidowych Brak możliwości wypełnienia protokołu badania w opinii badacza

Badanie	Diagnoza RRMS	EDSS	Aktywność choroby	Wcześniejsze leczenie	Pozostałe kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
						Klaustrofobia, niekontrolowane ruchy głowy
						Objawy wskazujące na inną chorobę niż stwardnienie rozsiane
						Progresywna postać stwardnienia rozsianego
						Choroby serca
						Wcześniejsze leczenie lub uczestniczenie w badaniu leków stosowanych w stwardnieniu rozsianym
					18-55 lat	Ciężka depresja lub uzależnienie od alkoholu lub narkotyków, lub próba samobójcza (lub obecne myśli samobójcze) w wywiadzie
BEYOND	Kryteria McDonald 2001	0-5	≥ 1 rzut w ciągu ostatniego roku	Zabroniono wcześniejszego leczenia (pacjenci określani jako <i>treatment naive</i> )	odpowiednia metoda antykoncepcji w przypadku pacjentek zdolnych do zajścia w ciążę	Ostre lub przewlekłe schorzenia wątroby, nerek, lub szpiku kostnego
						Gammaglobulinopatia monoklonalna
						Niekontrolowana padaczka
						Nietolerancja, przeciwskazania lub alergia na produkty stosowane w ramach badania
						Brak możliwości przeprowadzenia badania MRI
						Brak możliwości samodzielnej administracji leku
<b>IFN B1a 44 vs PBO</b>						
IMPROVE	Kryteria McDonald 2001	≤ 5,5	≥ 1 rzut choroby (clinical event) oraz ≥ 1 zmiana Gd+ w obrazie MRI w	bd.	18-60 lat	nie przedstawiono

MAVENCLAD®  
(kladrybina w tabletkach)

w leczeniu rzutowej postaci stwardnienia rozsianego

Badanie	Diagnoza RRMS	EDSS	Aktywność choroby	Wcześniejsze leczenie	Pozostałe kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
			ciągu 6 miesięcy przed randomizacją			
<i>PRISMS</i>	Kryteria Poser 1983 Czas trwania choroby ≥1 roku	0-5,0	≥ 2 rzuty w ciągu ostatnich 2 lat	Dozwolone, z wyjątkiem: wcześniejszego leczenia ogólnoustrojowe interferonami radioterapii węzłów chłonnych, leczenia cyklofosfamidem, lub innymi lekami immunosupresyjnymi lub immunomodulującymi w ciągu ostatnich 12 miesięcy	nie przedstawiono	nie przedstawiono
<b>IFN B1b 250 vs PBO</b>						
<i>IFNB MS</i>	Kryteria Poser 1983 Czas trwania choroby ≥1 roku	≤ 5,5	≥ 2 rzuty w ciągu ostatnich 2 lat stabilna choroba na 30 dni przed badaniem	Dozwolone, z wyjątkiem: wcześniejszego leczenia prednizonem lub ACTH w okresie 30 dni przed badaniem wcześniejszego leczenia azatiopryny lub cyklofosfamidem	18-50 lat	nie przedstawiono
<i>Knobler 1993</i>	Kryteria Poser 1983 Czas trwania choroby ≥1 roku, ≤ 15 lat	0-5,5	≥ 2 rzuty w ciągu ostatnich 2 lat	bd.	18-50 lat Stosowanie odpowiedniej metody antykoncepcji Kliniczna remisja choroby w momencie włączenia do badania	nie przedstawiono
<i>Wroe 2005</i>	Kryteria Poser 1983 Czas trwania choroby ≥1 roku	0-5,5	≥ 2 rzut w ciągu ostatnich 2 lat brak rzutów w ciągu 30 dni przed badaniem	Dozwolone, z wyjątkiem: radioterapii węzłów chłonnych przeciwciał anti-T (w tym pochodzenia mysiego) interferonów lub innych rekombinowanych cytokin w jakimkolwiek czasie przed badaniem terapii immunosupresyjnej w ciągu wcześniejszych 6 miesięcy	18-55 lat negatywny wynik testu ciążowego w przypadku kobiet stosowanie odpowiedniej metody antykoncepcji	upośledzające schorzenie inne niż RRMS niekontrolowana, klinicznie istotna choroba serca lub klinicznie istotne choroby wątroby, nerek lub upośledzenie czynności szpiku kostnego nietolerancja ibuprofenu, paracetamolu, indometacyny lub innych NLPZ



Badanie	Diagnoza RRMS	EDSS	Aktywność choroby	Wcześniejsze leczenie	Pozostałe kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
				kortykosteroidów lub ACTH w ciągu miesiąca od rozpoczęcia badania		nadużywanie alkoholu lub uzależnienie od narkotyków depresja lub próby samobójcze w wywiadzie
<b>pegIFN B1a 125 vs PBO</b>						
ADVANCE	Kryteria McDonald 2005	0-5	≥ 2 rzuty w ciągu ostatnich 3 lat, w tym ≥ 1 występujący w ciągu 12 miesięcy przed randomizacją	Zabroniono wcześniejszego leczenia interferonem w stwardnieniu rozsiałym przez dłużej niż 4 tygodnie, w okresie przynajmniej 6 miesięcy przed randomizacją	18-65	Progresywna postać stwardnienia rozsianego Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych
<b>IFN B1b 250 vs IFN B1a 30</b>						
INCOMIN	Kryteria Poser 1983	1-3,5	≥ 2 rzuty w ciągu ostatnich 2 lat brak rzutów (i leczenia kortykosteroidami) w ciągu 30 dni przed badaniem	Dozwolone, z wyjątkiem: wcześniejszego leczenia ogólnoustrojowe interferonami beta wcześniejszego leczenia lekami immunomodulującymi lub immunosupresyjnymi (z wyjątkiem kortykosteroidów)	18-50 lat	ciąża lub karmienie piersią brak zgody na stosowanie odpowiedniej metody antykoncepcji w przypadku kobiet zdolnych do zajścia w ciążę ciężka depresja lub próby samobójcze w wywiadzie klinicznie istotne schorzenia serca, wątroby, nerek, lub szpiku kostnego
Stępień 2013	kryteria McDonald (nie podano użytej wersji)	≤ 6,5	1-10 rzutów w ciągu 1-5 lat	Brak wcześniejszego leczenia interferonem beta lub innymi lekami immunomodulującymi, ponadto chorzy nie otrzymywali leczenia glikokortykoidami na 4 tygodnie przed rozpoczęciem terapii w ramach badania	bd	Progresywna postać stwardnienia rozsianego lub inne przewlekłe schorzenia (depresja, zaburzenia czynności nerek, wątroby oraz tarczycy) Nieprawidłowe wyniki badania morfologii krwi

Badanie	Diagnoza RRMS	EDSS	Aktywność choroby	Wcześniejsze leczenie	Pozostałe kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<b>IFN B1b 250 vs IFN B1a 44</b>						
<i>REFORMS</i>	Kryteria Poser 1983 lub kryteria McDonald 2005	bd	bd	<p>Zabronione:</p> <p>wykluczono chorych otrzymujących wcześniejsze leczenie DMD, w tym leczenie interferonem</p> <p>terapia z udziałem cytokin lub anty-cytokin w ciągu 3 miesięcy od rozpoczęcia badania</p> <p>terapia lekami immunomodulującymi lub immunosupresyjnymi w ciągu roku przed rozpoczęciem badania</p> <p>stosowanie leków eksperymentalnych lub b obecnie testowanych w ramach innych badań w ciągu 12 tygodni przed skryningiem</p> <p>stosowanie doustnych lub ogólnoustrojowych kortykosteroidów lub ACTH w ciągu 30 dni od rozpoczęcia terapii</p> <p>stosowanie regularnie leków podawanych w iniekcji na tydzień przed badaniem</p>	18-60	<p>alternatywna diagnoza RRMS</p> <p>ciąża lub karmienie piersią</p> <p>brak zgody na stosowanie odpowiedniej metody antykoncepcji w przypadku kobiet zdolnych do zajścia w ciążę</p>
<b>CLA vs PBO</b>						
<i>CLARITY</i>	Kryteria McDonald 2001/2005 Zmiany chorobowe widoczne w MRI odpowiadające SM wg kryteriów Fazekas'a	≤ 5,5	≥ 1 rzut w ciągu 12 mies. przed włączeniem do badania	<p>dozwolone, z wyjątkiem:</p> <p>terapii immunosupresyjnej w dowolnym czasie przed rozpoczęciem badania</p> <p>terapii opartej na cytokinach, immunoglobulinach iv, plazmaferezy w okresie 3 mies. przed włączeniem do badania</p>	≥ 3 mies. okresu wypłukiwania ( <i>washout</i> ) przed rozpoczęciem badania w przypadku stosowania DMD dla SM	<p>niepowodzenie ≥ 2 DMD z powodu braku skuteczności</p> <p>liczba płytek krwi lub neutrofilii poniżej DGN oraz liczba leukocytów równa połowie DGN w ciągu 28 dni przed rozpoczęciem badania</p> <p>zaburzenia, które mogą mieć wpływ na parametry immunologiczne, w tym choroba ogólnoustrojowa, zakażenie HIV lub HTLV</p> <p>rzut choroby w ciągu 28 dni przed włączeniem do badania</p>

Badanie	Diagnoza RRMS	EDSS	Aktywność choroby	Wcześniejsze leczenie	Pozostałe kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<b>FIN vs PBO</b>						
<i>FREE-DOMS</i>	Kryteria McDonald 2005	0-5,5	≥ 1 rzut w ciągu ostatniego roku, lub ≥ 2 rzut w ciągu ostatnich 2 lat	Dozwolone, z wyjątkiem: terapii interferonem beta lub octanem glatirameru w ciągu 3 miesięcy przed randomizacją	18-55 lat	rzut choroby lub konieczność stosowania kortykosteroidów na 30 dni przed randomizacją aktywne zakażenia obrzęk płamki żółtej cukrzyca upośledzona czynność układu immunologicznego (indukowana lekami lub w wyniku choroby) klinicznie istotne schorzenia ogólnoustrojowe
<i>FREE-DOMS II</i>	Kryteria McDonald 2005	0-5,5	≥ 1 rzut w ciągu ostatniego roku, lub ≥ 2 rzut w ciągu ostatnich 2 lat	Dozwolone, z wyjątkiem: terapii interferonem beta lub octanem glatirameru w ciągu 3 miesiące przed randomizacją natalizumabem na 6 miesięcy przed randomizacją	18-55 lat	rzut choroby lub konieczność stosowania kortykosteroidów na 30 dni przed randomizacją aktywne zakażenia obrzęk płamki żółtej cukrzyca upośledzona czynność układu immunologicznego (indukowana lekami lub w wyniku choroby) klinicznie istotne schorzenia ogólnoustrojowe, w tym nowotwory (z wyjątkiem wyleczonego raka skóry podstawonokomórkowego lub kolczystokomórkowego) i schorzenia kardiologiczne, płucne oraz wątroby

Badanie	Diagnoza RRMS	EDSS	Aktywność choroby	Wcześniejsze leczenie	Pozostałe kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Saida 2012	Kryteria McDonald 2005 RRMS lub SPMS	0-6,0	<p>≥ 1 rzut w ciągu ostatniego roku, lub</p> <p>≥ 2 rzut w ciągu ostatnich 2 lat, lub</p> <p>≥ 1 zmiana Gd+ w obrazie T1 w ciągu 30 dni przed rozpoczęciem badania</p> <p>≥ 1 zmiana w obrazie T2</p>	<p>dozwolone, z wyjątkiem:</p> <p>stosowania kładrybiny w tabletkach, cyklofosfamidu, mitoksantronu lub innych leków immunosupresyjnych lub immunoglobuliny na 6 miesięcy przed randomizacją</p> <p>plazmaferezy lub terapii interferonem beta w trakcie 3 miesięcy przed randomizacją</p>	18-60 lat	<p>zmiany w obrazie t2 rdzenia kręgowego rozciągające się na długość 3 lub więcej kręgów (wykluczenie diagnozy NMO)</p> <p>diagnoza PPSM</p> <p>rzut choroby lub konieczność stosowania kortykosteroidów na 30 dni przed randomizacją</p> <p>aktywne zakażenia</p> <p>obrzęk płamki żółtej</p> <p>cukrzyca</p> <p>upośledzona czynność układu immunologicznego (indukowana lekami lub w wyniku choroby)</p> <p>klinicznie istotne schorzenia ogólnoustrojowe</p> <p>ciąża</p>
<b>FIN vs GA</b>						
ASSESS	kryteria McDonald 2010	0-6,0	<p>≥ 1 rzut w ciągu ostatniego roku, lub</p> <p>≥ 2 rzut w ciągu ostatnich 2 lat</p>	<p>Dozwolone, z wyjątkiem:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ dożylnych immunoglobulin na 4 tygodnie przed randomizacją</li> <li>▪ leczenia immunosupresyjnego/chemioterapii (np. azatiopryna, cyklofosfamid, metotreksat) w ciągu 6 miesięcy przed randomizacją</li> <li>▪ natalizumabu na 2 miesiące przed randomizacją</li> <li>▪ stosowania leków zmniejszających liczbę limfocytów (rytuksymab, alemtuzumab, ofatumumab, okrelizumab, kładrybina) w ciągu roku przed randomizacją</li> </ul>	<p>18-65 lat</p> <p>Ustabilizowana choroba (brak rzutu w ciągu 30 dni przed randomizacją)</p> <p>Wyrażenie pisemnej zgody na udział w badaniu</p>	<p>Choroba nowotworowa w wywiadzie (z wyjątkiem raka podstawnokomórkowego skóry) w ciągu ostatnich 5 lat, przy braku wykluczenia choroby nowotworowej w badaniu przed randomizacją</p> <p>Aktywne (lub ustabilizowane, ale wymagające immunoterapii) współistniejące choroby przewlekłe układu immunologicznego inne niż MS</p> <p>Niekontrolowana cukrzyca (HbA1c &gt; 9%) lub neuropatia cukrzycowa</p>

Badanie	Diagnoza RRMS	EDSS	Aktywność choroby	Wcześniejsze leczenie	Pozostałe kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
				<ul style="list-style-type: none"> <li>wcześniejszego stosowania mitoksantronu na 6 miesięcy przed randomizacją</li> <li>stosowania teryflunomidu w ciągu 3,5 miesięcy przed randomizacją, z wyjątkiem zastosowania aktywnego wmywania (kolestryramina lub aktywowany węgiel) – w takim przypadku, wymagano pomiaru stężenia leku w osoczu i wynik musiał być poniżej 0,02 mg/l przed randomizacją</li> <li>stosowanie ogólnoustrojowych glikokortykosteroidów lub hormonów adrenokortykotropowych w ciągu 30 dni przed skryningowym badaniem MRI</li> <li>nie wymagano okresu wmywania dla takich leków jak DMF, IFN beta, lub GA</li> </ul>		<p>AMD (zwyrodnienie plamki żółtej) zdiagnozowane w trakcie skryningu</p> <p>Ciężkie zakażenie bakteryjne, wirusowe lub grzybicze</p> <p>Brak wystarczającej odporności na infekcje wirusa ospy</p> <p>Otrzymanie jakiegokolwiek żywej lub żywej atenuowanej szczepionki (w tym przeciw ospie, opryszczce lub odrze) w ciągu 1 miesiąca przed randomizacją</p> <p>Napromieniowanie całego układu limfatycznego (ang. <i>total lymphoid irradiation</i>) lub przeszczep szpiku kostnego</p> <p>Nieustabilizowane schorzenia i stany fizyczne/psychiczne (w ocenie badacza)</p>
<b>IFN B1a 44 vs IFN B1a 30</b>						
<i>EVIDENCE</i>	Kryteria Poser 1983	0-5,5	≥ 2 rzut w ciągu ostatnich 2 lat	dozwolone, z wyjątkiem: wcześniejsze leczenie interferonem	18-55 lat	nie przedstawiono
<b>IFN B1a 44 vs IFN B1a 30 vs IFN B1b 250</b>						
<i>Etemadifar 2006</i>	Kryteria Poser 1983	≤ 5,0	≥ 2 rzut w ciągu ostatnich 2 lat	bd.	15-50 lat Stosowanie akceptowanej metody antykoncepcji w przypadku kobiet w wieku rozrodczym	<p>alergia na interferon (lub inny składnik stosowanego preparatu) lub reakcja anafilaktyczna po podaniu interferonu w wywiadzie</p> <p>brak istotnych schorzeń w wywiadzie niekontrolowane ataki padaczki, myśli samobójcze w wywiadzie, lub epizod ciężkiej depresji na 3 miesiące przed włączeniem do badania</p>

Badanie	Diagnoza RRMS	EDSS	Aktywność choroby	Wcześniejsze leczenie	Pozostałe kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
						cięża lub karmienie piersią
<i>Mokhber 2014</i>	Kryteria McDonald 2005	bd.	bd.	zabronione – wykluczono chorych otrzymujących wcześniej- sze leczenie DMD	Nowo diagnozowani chorzy	uzależnienie od substancji depresja
<b>FIN vs IFN B1a 30</b>						
<i>TRANS-FORMS</i>	Kryteria McDonald 2005	0-5,5	≥ 1 rzut w ciągu ostat- niego roku, lub ≥ 2 rzut w ciągu ostat- nich 2 lat	dozwolone – zaznaczono że terapia interferonem beta lub octanem glatirameru nie były kryteriami wykluczenia	18-55 lat	rzut choroby lub konieczność stosowa- nia kortykosteroidów na 30 dni przed randomizacją aktywne zakażenia obrzęk płamki żółtej upośledzona czynność układu immuno- logicznego (indukowana lekami lub w wyniku choroby) istotne schorzenia współtowarzyszące
<b>FIN vs IFN B1b 250</b>						
<i>GOLDEN</i>	Kryteria McDonald 2005	≤ 5	≥ 1 rzut w ciągu ostat- niego roku, lub ≥ 2 rzut w ciągu ostat- nich 2 lat w przypadku obecności dowodów ak- tywności choroby w ob- razie MRI wykonanym w ciągu ostatnich 6 mie- sięcy.	dozwolone – wymagano dobrej odpowiedzi na wcześniejsze leczenie interferonem	18-60 lat Upośledzenie poznaw- cze (≥ 1 wynik testu Rao BRB z wynikiem poniżej 10 percentyla dla normatywnej po- pulacji)	hiperaktywna postać MS ostry rzut choroby < 30 dni przed włą- czeniem do badania diagnoza ciężkiej depresji według kryte- riów DSM-IV-TR inna niż SM przewlekła choroba auto- immunologiczna w wywiadzie
<b>DMF vs PBO</b>						
<i>APEX</i>	Kryteria McDonald 2005	0-5	≥ 1 rzut choroby w ciągu 12 miesięcy przed	Dozwolone, z wyjątkiem:	18-55 lat	Progresywna postać MS

MAVENCLAD®  
(kladrybina w tabletkach)

w leczeniu rzutowej postaci stwardnienia rozsianego

Badanie	Diagnoza RRMS	EDSS	Aktywność choroby	Wcześniejsze leczenie	Pozostałe kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
			randomizacją lub $\geq 1$ zmiana Gd+ w obrazie MRI wykonanym w ciągu 6 tygodni przed randomizacją	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ stosowania IFN beta lub GA w ciągu 3 miesięcy przed randomizacją</li> <li>▪ stosowania natalizumabu lub fingolimodu w ciągu 6 miesięcy przed randomizacją</li> <li>▪ stosowania dożylnych leków steroidowych w ciągu 50 dni przed randomizacją</li> <li>▪ stosowania DMF lub estrów kwasu fumaranowego w jakimkolwiek czasie przed randomizacją</li> </ul>		Diagnoza (lub historia choroby) zespołu Devica (ang. <i>neuromyelitis optica spectrum disorder</i> ), lub dodatni wynik testu anty-akwaporyny 4  Rzut choroby w ciągu 50 dni przed randomizacją, lub brak ustabilizowanej choroby po poprzednim rzucie
				Zabronione:  Wcześniejsze leczenie preparatem Fumaderm, fumaranem dimetylu, kladrybiną, szczepionki w kierunku limfocytów T lub ich receptorów, całkowita radiacja tkanek limfatycznych  Leczenie mitoksantronem lub cyklofosfamidem w ciągu 12 miesięcy przed randomizacją  Leczenie w ciągu 6 miesięcy przed randomizacją cyklosporyną, azatiopryną, metotreksatem, natalizumabem, mykofenolanem mofetylu, dożylnymi immunoglobulinami, zabieg plazmaferezy, cytoferezy, lub użycie leku będącego w fazie eksperymentalnej  Leczenie w trakcie 3 miesięcy przed randomizacją octanem glatirameru (podskórnie lub doustnie), interferonem alfa lub interferonem beta  Dozwolone:  Wcześniejsze leczenie natalizumabem		
DEFINE	Kryteria McDonald 2005	0-5	$\geq 1$ rzut choroby w ciągu 12 miesięcy przed randomizacją lub $\geq 1$ zmiana Gd+ w obrazie MRI wykonanym w ciągu 6 miesięcy przed randomizacją		18-55 lat	<p>progressywna postać stwardnienia rozsianego</p> <p>inne schorzenie wykluczające udział w badaniu</p> <p>nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych</p>
<b>TER vs PBO</b>						
O'Connor 2006	Kryteria Poser 1983	$\leq 6$	$\geq 2$ rzuty w ciągu ostatnich 3 lat, w tym $\geq 1$ występujący w ciągu 12	Zabronione:  Leczenie interferonem, gamma globuliną, octanem glatirameru, lub innymi niesteroidowymi terapiami immunomodulującymi w ciągu 4 miesięcy przed randomizacją	18-65 lat  Stosowanie odpowiedniej metody antykoncepcji u kobiet i	Nie przedstawiono

Badanie	Diagnoza RRMS	EDSS	Aktywność choroby	Wcześniejsze leczenie	Pozostałe kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
			miesiące przed randomizacją		mężczyzn biorących udział w badaniu w jego trakcie, a także do 24 miesięcy po zakończeniu leczenia	
				Zabronione: Wcześniejsze leczenie natalizumabem, teryflunomidem, leflunomidem, wcześniejsze lub trwające leczenie kladrybiną, mitoksantronem, lub innymi lekami immunosupresyjnymi (azatiopryny, cyklofosfamidem, cyklosporyną, metotreksatem, mykofenolatem)		Upośledzenie czynności szpiku kostnego lub istotna niedokrwistość, leukopenia lub trombocytopenia (hematokryt < 24%, lub liczba białych krwinek < 4000 komórek/mm <sup>3</sup> , lub liczba płytek < 150000 komórek/mm <sup>3</sup> , liczba neutrofilów ≤ 1500 komórek/mm <sup>3</sup>
TEMSSO	Kryteria McDonald 2001 Chorzy z rzutowym charakterem choroby, z lub bez progresji	≤ 5,5	≥ 1 rzut w ciągu ostatniego roku, lub ≥ 2 rzuty w ciągu ostatnich 2 lat brak rzutu choroby w ciągu 60 dni przed randomizacją brak leczenia kortykosteroidami	wcześniejsze leczenie interferonami lub cytokinami w ciągu 4 miesięcy przed randomizacją leczenie octanem glatirameru, dożylnymi immunoglobulinami lub lekami eksperymentalnymi w ciągu 6 miesięcy przed randomizacją Fenytoina, warfaryna, tolbutamid, preparaty dziurawca lub cholestyryamina w okresie przynajmniej 4 tygodni przed randomizacją ACTH lub kortykosteroidy systemowe w okresie przynajmniej 4 tygodni przed randomizacją	18-55 lat Wyrażenie zgody na udział w badaniu oraz na badania w kierunku HIV	Wrodzone lub nabyte, ciężkie upośledzenie czynności układu odpornościowego, nowotwór w wywiadzie (z wyjątkiem raka podstawnomórkowego lub kolczystokomórkowego, które zostały usunięte chirurgicznie i nie ma dowodów przerzutów), schorzenia limfoproliferacyjne, radioterapia tkanek limfatycznych Gruźlica nieprawidłowo leczona w wywiadzie Zakażenia (ciężkie lub przewlekłe) Cięża lub karmienie piersią, lub planowana ciąża w czasie trwania badania Przeciwwskazania do badania MRI Upośledzenie czynności wątroby, lub przewlekłe podwyższona aktywność ALT, AST, lub stężenie bilirubiny > niż 1,5×GGN



Badanie	Diagnoza RRMS	EDSS	Aktywność choroby	Wcześniejsze leczenie	Pozostałe kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
						<p>Aktywność amylazy lub lipazy &gt; 2×GGN</p> <p>Aktywne zapalenie wątroby, lub zapalenie trzustki lub informacja o przewlekłej chorobie trzustki w wywiadzie</p> <p>Hipoproteinemia (albumina w osoczu &lt; 3,0 g/dl)</p> <p>Umiarkowane lub ciężkie upośledzenie czynności nerek (kreatynina w osoczu &gt; 133 μmol/l lub 1,5 mg/dl)</p> <p>Duże prawdopodobieństwo konieczności zastosowania niedozwolonych leków w trakcie badania</p> <p>Istotne choroby sercowo-naczyniowe, wątroby, neurologiczne, endokrynologiczne, lub inne które mogłyby wpłynąć na możliwość uczestnictwa w badaniu lub na interpretację uzyskanych wyników</p> <p>Uzależnienie od narkotyków lub alkoholu w wywiadzie</p> <p>Choroby umysłowe lub stan psychiczny ograniczający możliwość zrozumienia natury badania i jego konsekwencji, oraz przesłanki wskazujące na możliwy brak współpracy pacjenta w przestrzeganiu założeń protokołu</p> <p>Osoba biorąca udział w prowadzeniu badania lub jej krewni</p> <p>Nosiciele wirusa HIV</p>
TOWER	Kryteria McDonald 2005	≤ 5,5	≥ 2 rzut w ciągu ostatnich 2 lat, lub	Zabronione:	18-55 lat	Inne istotne schorzenia kliniczne

MAVENCLAD®  
(kladrybina w tabletkach)

w leczeniu rzutowej postaci stwardnienia rozsianego

Badanie	Diagnoza RRMS	EDSS	Aktywność choroby	Wcześniejsze leczenie	Pozostałe kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	Choroba progresywna lub nie progresywna		≥ 1 rzut w ciągu ostatniego roku brak rzutów w ciągu 30 dni przed badaniem	Wcześniejsze (lub trwające) leczenie cytokinami, interferonem beta, octanem glatirameru w ciągu 3 miesięcy przed randomizacją Wcześniejsze stosowanie natalizumabu, lub innych leków immunosupresyjnych		Ciąża, karmienie piersią, lub planowana ciąża w trakcie badania
<b>TER vs IFN B1a 44</b>						
<i>TENERE</i>	Kryteria McDonald 2005 Choroba progresywna lub nie progresywna	≤ 5,5	brak rzutów w ciągu 30 dni przed badaniem	Zabronione: wcześniejsze leczenie interferonem beta 1a, teryflunomidem, leflunomidem, wcześniejsze lub obecne leczenie natalizumabem, kladrybiną, mitoksantronem lub innymi lekami immunosupresyjnymi stosowanie innych interferonów, octanu glatirameru, dożylnych immunoglobulin, lub terapia cytokinami w ciągu 3 miesięcy przed randomizacją ACTH lub leki steroidowe w ciągu 2 tygodni przed randomizacją Leki eksperymentalne w ciągu 6 miesięcy przed randomizacją	18 lat lub więcej	Istotne schorzenia ogólnoustrojowe Ciążą lub karmienie piersią, lub planowana ciąża w trakcie badania Nadwrażliwość na IFN B1a, lub przerwanie wcześniejszego leczenia IFN B1a z powodu AEs, braku tolerancji lub skuteczności Upośledzenie czynności szpiku kostnego lub anemia Ciężkie nabyte upośledzenie układu odpornościowego Nowotwór w wywiadzie (oprócz raka podstawnomórkowego i kolczystokórkowego skóry, po usunięciu chirurgicznym) Przewlekłe lub ciężkie zakażenia Upośledzenie czynności wątroby, lub podwyższona aktywność ALT, AST lub stężenie bilirubiny > 1,5 × GGN Brak stosowania odpowiedniej metody antykoncepcyjnej

W tabeli poniżej zestawiono wybrane charakterystyki wyjściowe pacjentów uwzględnionych w badaniach włączanych do porównania pośredniego, które pozwoliły na porównanie populacji tych badań względem wieku, czasu trwania choroby oraz struktury płci, a także względem wyjściowych wyników parametrów przekładających się na ogólną ciężkość choroby – wyniku EDSS czy średniej liczby rzutów w poprzednim roku, czy odsetka chorych z rzutami w poprzednim roku lub w ciągu ostatnich dwóch lat.

Ogółem, oceniane badania uwzględniały dorosłych chorych w zbliżonym wieku (średnie wartości od około 28 lat do około 40 lat), z przewagą kobiet (60-81%). Czas trwania choroby był dość zróżnicowanych wśród analizowanych badań, wynosząc od 1-9 lat w próbach, w których przedstawiono ten parametr. Jak zaznaczono przy opisie kryteriów włączenia chorych do analizowanych badań, większość prób obejmowała zarówno chorych wcześniej nieleczonych, jak również tych otrzymujących wcześniejsze leczenie. W próbach w których podano informacje o udziale chorych wcześniej leczonych obserwowano duże zróżnicowanie tego odsetka – od około 17% w próbie *ADVANCE* do prawie 74% w próbie *FREEDOMS II*.

Jak wspomniano przy okazji opisu kryteriów włączenia, w większości analizowanych prób uwzględniano chorych z wynikiem EDSS nie przekraczającym 6 punktów, z kilkoma wyjątkami gdzie w kryteriach górną dopuszczalną granicą EDSS były 3 punkty. W ocenianych badaniach jednak średnie wartości EDSS były bardzo zbliżone, wynosząc od 2-3 punktów, co wskazywało na pacjentów o umiarkowanym upośledzeniu sprawności, jest więc mało prawdopodobne by uwzględnienie badań, gdzie kryterium włączenia stanowił niższy próg EDSS wpływało istotnie na wyniki przeprowadzanych porównań. W badaniach, w których podano informacje o średniej liczbie rzutów w poprzednim roku również obserwowano zbliżone wartości, od około 1,4 do 2 rzutów – wyjątek stanowiło badanie *Etomidifar 2006*, gdzie w roku poprzedzającym badanie odnotowano średnio 2,2 rzutu.

Tabela 142. Zestawienie wybranych charakterystyk wyjściowych chorych biorących udział w analizowanych badaniach.

Badanie	N		Średni wiek [lata]		Czas trwania choroby [lata]		Odsetek kobiet		Wyjściowy wynik ESSD (SD lub SE)		Chorzy wcześniej leczeni		Wcześniejsze użycie DMD		Rzut w poprzednim roku		Rzut w poprzednich 2 latach		Średnia liczba rzutów w poprzednim roku (SD lub SE)		
<b>GA vs PBO</b>																					
<i>Bornstein 1987</i>	25	25	30	31	4,9	6,1	17 (68,8%)	15 (58,0%)	2,9 (bd)	3,2 (bd)	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	3,8 <sup>^</sup>	3,9 <sup>^</sup>	
<i>Copolymer 1</i>	125	126	34,6	34,3	7,3	6,6	88 (70,4%)	96 (76,2%)	2,8 (1,2)	2,4 (1,3)	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	2,9 <sup>^</sup>	2,9 <sup>^</sup>	
<i>ECGT</i>	119	120	34,1	34,0	7,9	8,3	92 (77,0%)	87 (72,8%)	2,3 (1,1)	2,4 (1,2)	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	2,8 <sup>^</sup>	2,5 <sup>^</sup>	
<i>GALA</i>	943	461	37,4	38,1	bd	bd	641 (68,0%)	313 (67,9%)	2,8 (1,2)	2,7 (1,2)	bd	bd	128 (13,6%)	63 (13,7%)	bd	bd	bd	bd	1,3	1,3	
<i>Boiko 2018</i> (GA generyk vs GA oryginalny vs PBO)	61	61	bd	bd	5,62	5,0	bd	bd	bd	bd	48 (78,69%)	50 (81,97%)	bd	bd	bd	bd	bd	bd	1,28 (0,49)	1,28 (0,64)	
	28		bd		5,64		Bd		bd		23 (81,14%)		bd		bd		bd		1,21 (0,42)		
<i>GATE</i> (GA generyk vs GA oryginalny vs PBO)	353	537	32,6	33,8	bd	bd	233 (66,0%)	358 (66,7%)	2,6 (1,2)	2,7 (1,2)	297 (84,1%)	295 (82,6%)	bd	bd	bd	bd	bd	bd	1,9 <sup>^</sup>	1,8 <sup>^</sup>	
	461		32,6		bd		313 (67,9%)		2,7 (1,2)		74 (88,1%)		bd		bd		bd		1,9 <sup>^</sup>		
<b>GA vs DMF vs PBO</b>																					
<i>CONFIRM</i>	350	359	36,7	37,8	4,4	4,9	249 (71,0%)	244 (68,0%)	2,6 (1,2)	2,6 (1,2)	139 (39,7%)	148 (41,2%)	103 (29,4%)	101 (28,1%)	bd	bd	bd	bd	1,4	1,3	
		363	36,9		4,8		250 (69,0%)		2,6 (1,2)		147 (40,5%)		111 (30,6%)		bd		bd		1,4		

Badanie	N	Średni wiek [lata]	Czas trwania choroby [lata]	Odsetek kobiet	Wyjściowy wynik ESSD (SD lub SE)	Chorzy wcześniej leczeni	Wcześniejsze użycie DMD	Rzut w poprzednim roku	Rzut w poprzednich 2 latach	Średnia liczba rzutów w poprzednim roku (SD lub SE)										
<b>IFN B1a 30 vs PBO</b>																				
<i>BRAVO</i>	447 450	bd	bd	bd	bd	307 (68,7%)	321 (71,3%)	2,5 (bd) 2,5 (bd)	bd	bd	42 (9,4)	27 (6)	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
<i>Kappos 2011</i>	54 54	38,1	38	bd	bd	32 (59,0%)	36 (67,0%)	3,1 (1,5) 3,2 (1,4)	bd	bd	17 (31,5%)	16 (29,6%)	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
<i>MSCRG</i>	158 143	36,7	36,9	6,6	6,4	119 (75,0%)	103 (72,0%)	2,4 (0,8) 2,3 (0,8)	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
<b>IFN B1a 30 vs GA</b>																				
<i>CombiRx</i>	250 259	37,6	39,0	1,4	1,0	173 (69,2%)	185 (71,4%)	2 (1,2) 1,9 (1,2)	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	1,7	1,6
<b>IFN B1a 44 vs IFN B1a 30 vs GA</b>																				
<i>Calabrese 2012</i>	46 47	35,9	34,8	5,7	5,3	32 (69,5%)	32 (68,0%)	1,9 (1,0) 1,9 (0,8)	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
	48	38,9		5,5		35 (72,9%)		2,1 (1,0)	bd		bd		bd		bd		bd		bd	
<b>IFN B1a 44 vs GA</b>																				
<i>REGARD</i>	386 378	36,7	36,8	bd	bd	266 (69,0%)	272 (72,0%)	2,4 (1,3) 2,3 (1,3)	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	318 (82,4%)	309 (81,7%)	bd	bd
<b>IFN B1b 250 vs GA</b>																				
<i>BECOME</i>	36 39	36	36	bd	bd	23 (64,0%)	29 (75,0%)	2 (0; 5) <sup>^^</sup>	2 (0; 5) <sup>^^</sup>	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd

MAVENCLAD®  
(kladrybina w tabletkach)

w leczeniu rzutowej postaci stwardnienia rozsianego

Badanie	N	Średni wiek [lata]	Czas trwania choroby [lata]	Odsetek kobiet	Wyjściowy wynik ESSD (SD lub SE)	Chorzy wcześniej leczeni	Wcześniejsze użycie DMD	Rzut w poprzednim roku	Rzut w poprzednich 2 latach	Średnia liczba rzutów w poprzednim roku (SD lub SE)
<i>BEYOND</i>	897 448	35,8 35,2	5,3 5,1	628 (70,0%) 305 (68,0%)	2,4 (bd) 2,3 (bd)	bd bd	bd bd	bd bd	620 (69,1%) 329 (73,4%)	bd bd
<b>IFN B1a 44 vs PBO</b>										
<i>IMPROVE</i>	119 120	bd bd	bd bd	bd bd	bd bd	bd bd	bd bd	bd bd	bd bd	bd bd
<i>PRISMS</i>	184 187	bd bd	bd bd	121 (66,0%) 140 (75,0%)	2,5 (1,3) 2,4 (1,2)	bd bd	bd bd	bd bd	184 (100%) 187 (100%)	3^ 3^
<b>IFN B1b 250 vs PBO</b>										
<i>IFNB MS</i>	124 123	35,2 36	4,7 3,9	86 (69,4%) 88 (71,5%)	3 (0,1) 2,8 (0,1)	bd bd	bd bd	bd bd	bd bd	3,4^ 3,6^
<i>Knobler 1993</i>	6 7	35,4 34,5	4,2 7	2 (33,3%) 5 (71,4%)	2,7 (0) 3,1 (0)	bd bd	bd bd	bd bd	bd bd	4^ 2,3^
<i>Wroe 2005</i>	65 33	35 38	bd bd	48 (73,9%) 24 (72,7%)	2,92 (bd) 3,09 (bd)	bd bd	bd bd	bd bd	bd bd	2,7^ 2,5^
<b>pegIFN B1a 125 vs PBO</b>										
<i>ADVANCE</i>	512 500	36,9 36,3	4,0 3,5	364 (71,0%) 360 (72,0%)	2,5 (1,3) 2,4 (1,2)	89 (17,4%) 86 (17,2%)	39 (7,6%) 35 (7,0%)	bd bd	bd bd	1,6 1,6
<b>IFN B1b 250 vs IFN B1a 30</b>										
<i>INCOMIN</i>	92 96	34,9 38,8	6,7 5,9	57 (62,0%) 66 (69,0%)	2,0 (0,7) 2,0 (0,7)	bd bd	bd bd	bd bd	bd bd	bd bd
<i>Stępień 2013</i>	18 20	33,5 32,6	1,9 1,6	13 (72,2%) 13 (65,0%)	2,09 (0,97) 2,27 (0,97)	bd bd	bd bd	bd bd	bd bd	bd bd

MAVENCLAD®  
(kladrybina w tabletkach)

w leczeniu rzutowej postaci stwardnienia rozsianego

Badanie	N		Średni wiek [lata]		Czas trwania choroby [lata]		Odsetek kobiet		Wyjściowy wynik ESSD (SD lub SE)		Chorzy wcześniej leczeni		Wcześniejsze użycie DMD		Rzut w poprzednim roku		Rzut w poprzednich 2 latach		Średnia liczba rzutów w poprzednim roku (SD lub SE)		
<b>IFN B1b 250 vs IFN B1a 44</b>																					
<i>REFORMS</i>	65	64	40,26	40,78	1,01	1,93	46 (70,8%)	44 (68,8%)	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	1,4	1,3
<b>CLA vs PBO</b>																					
<i>CLARITY</i>	433	437	37,9	38,7	bd	bd	298 (68,8%)	288 (65,9%)	2,8 (1,2)	2,9 (1,3)	bd	bd	113 (26,1%)	142 (32,5%)	433 (100%)	437 (100%)	bd	bd	bd	bd	
<b>FIN vs PBO</b>																					
<i>FREEDOMS</i>	425	418	36,6	37,2	8	8,1	296 (69,6%)	298 (71,3%)	2,3 (1,3)	2,5 (1,3)	181 (42,6%)	169 (40,4%)	181 (42,6%)	169 (40,4%)	425 (100%)	418 (100%)	109 (25,6%)	117 (28,0)	1,5	1,4	
<i>FREEDOMS II</i>	358	355	40,6	40,1	bd	bd	276 (77,0%)	288 (81,0%)	2,4 (1,3)	2,4 (1,3)	264 (73,7%)	259 (73,0%)	264 (73,7%)	259 (73,0%)	bd	bd	bd	bd	1,4	1,5	
<i>Saida 2012</i>	57	57	35	35	bd	bd	40 (70,2%)	39 (68,4%)	2,3 (1,9)	2,1 (1,7)	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	1,4	1,7	
<b>FIN vs GA</b>																					
<i>ASSESS</i>	352	342	40,3	39,6	4,3	4,7	264 (75,0%)	252 (73,7%)	2,74 (1,46)	2,73 (1,42)	182 (51,7%)	188 (55,0%)	182 (51,7%)	188 (55,0%)	bd	bd	bd	bd	1,4 (0,8)	1,4 (0,8)	
<b>IFN B1a 44 vs IFN B1a 30</b>																					
<i>EVIDENCE</i>	339	338	38,3	37,4	6,5	6,7	254 (74,9%)	252 (74,6%)	2,3 (bd)	2,3 (bd)	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	2,6^	2,6^	

MAVENCLAD®  
(kladrybina w tabletkach)

w leczeniu rzutowej postaci stwardnienia rozsianego

Badanie	N	Średni wiek [lata]	Czas trwania choroby [lata]	Odsetek kobiet	Wyjściowy wynik ESSD (SD lub SE)	Chorzy wcześniej leczeni	Wcześniejsze użycie DMD	Rzut w poprzednim roku	Rzut w poprzednich 2 latach	Średnia liczba rzutów w poprzednim roku (SD lub SE)										
<b>IFN B1a 44 vs IFN B1a 30 vs IFN B1b 250</b>																				
<i>Etemadifar 2006</i>	30	30	27,4	28,1	3,0	2,9	23 (76,7%)	24 (80,0%)	2,1 (1,0)	1,9 (1,1)	bd	bd	bd	bd	30 (100%)	30 (100%)	bd	bd	2,4	2,0
		30		29,9		3,7		21 (70,0%)		1,9 (0,7)		bd		bd	30 (100%)		bd			2,2
<i>Mokhber 2014</i>	23	20	27,78	31,11	bd	bd	14 (60,9%)	12 (60,0%)	2,3 (1,5)	1,5 (1,0)	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
		22		28,95		bd.		16 (72,7%)		2,1 (1)		bd		bd	bd		bd			bd
<b>FIN vs IFN B1a 30</b>																				
<i>TRANSFORMS</i>	431	435	36,7	36,0	bd	bd	282 (65,4%)	295 (67,8%)	2,24 (1,33)	2,19 (1,26)	238 (55,2%)	245 (56,3%)	238 (55,2%)	245 (56,3%)	bd	bd	bd	bd	1,5	1,5
<b>FIN vs IFN B1b 250</b>																				
<i>GOLDEN</i>	80	28	40,23	37,64	4,97	4,71	57 (71,25%)	19 (67,86%)	2,78 (1,34)	2,09 (1,05)	42 (52,5%)	13 (46,4%)	bd	bd	bd	bd	bd	bd	1,45 (0,79)	1,18 (0,48)
<b>DMF vs PBO</b>																				
<i>APEX</i>	111	113	37,3	36,0	bd	bd	78 (70%)	84 (74%)	2,2 (1,3)	1,9 (1,3)	63 (57%)	64 (57%)	63 (57%)	64 (57%)	bd	bd	bd	bd	1,4 (0,7)	1,4 (0,7)
<i>DEFINE</i>	410	408	38,1	38,5	5,6	5,8	295 (72,0%)	306 (75,0%)	2,4 (1,3)	2,5 (1,2)	223 (54,4%)	227 (55,6%)	162 (39,5%)	172 (42,2%)	bd	bd	bd	bd	1,3	1,3
<b>TER vs PBO</b>																				



Badanie	N		Średni wiek [lata]		Czas trwania choroby [lata]		Odsetek kobiet		Wyjściowy wynik ESSD (SD lub SE)		Chorzy wcześniej leczeni	Wcześniejsze użycie DMD		Rzut w poprzednim roku		Rzut w poprzednich 2 latach		Średnia liczba rzutów w poprzednim roku (SD lub SE)		
<i>O'Connor 2006</i>	57	61	40,1	39,2	8,5	8,6	45 (79,0%)	41 (67,2%)	2 (0; 6,5) <sup>^^</sup>	2,5 (0; 6) <sup>^^</sup>	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
<i>TEMPO</i>	359	363	37,8	38,4	8,7	8,6	255 (71,0%)	275 (75,8%)	2,7 (1,2)	2,7 (1,3)	bd	bd	102 (28,4%)	90 (24,8%)	26 (7,2%)	30 (8,3%)	333 (92,8%)	333 (91,7%)	1,3	1,4
<i>TOWER</i>	372	389	38,2	38,1	5,3	4,9	257 (69,0%)	272 (70,0%)	2,7 (1,4)	2,7 (1,4)	bd	bd	126 (33,9%)	135 (34,7%)	366 (98,4%)	379 (97,4%)	389 (100%)	408 (100%)	1,4	1,4
<b>TER vs IFN B1a 44</b>																				
<i>TENERE</i>	111	104	36,8	37,0	3,68	3,82	78 (70,3%)	71 (68,3%)	2,3 (1,4)	2 (1,2)	bd	bd	13 (11,7%)	25 (24,0%)	98 (88,3%)	82 (78,8%)	102 (91,9%)	87 (83,7%)	1,4	1,2

<sup>^</sup> średnia liczba rzutów w poprzednich 2 latach;

<sup>^^</sup> mediana (zakres).

## 8.6 Charakterystyka interwencji zastosowanej w badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim

Do analizy włączono tylko leki podawane w dawkach i schematach podawania zalecanych w Charakterystykach Programów Lekowych dla każdego z nich (zgodnie również z obowiązującymi programami lekowymi, dla leków stosowanych w terapii SM). Dlatego w obrębie poszczególnych porównań nie ma różnic w samej interwencji. Różnice mogą być natomiast obecne w czasie leczenia oraz w leczeniu dodatkowym podawanym pacjentom.

Interwencjami ocenianymi w porównaniu pośrednim były:

- Kladrybina [CLA] w skumulowanej w okresie 2 lat dawce 3,5 mg/kg masy ciała, doustnie (produkt MAVENCLAD®) – 1 badanie CLARITY;
- Fingolimod [FIN] w dawce 0,5 mg doustnie, podawany codziennie – 6 badań: ASSESS, FREEDOMS, FREEDOMS II, Saida 2012, TRANSFORMS, GOLDEN;
- Fumaran dimetylu [DMF] w dawce 240 mg 2× dziennie doustnie – 3 badania: APEX, CONFIRM, DEFINE;
- Teryflunomid [TER] w dawce 14 mg/dzień, tabletki doustne – 4 badania: O'Connor 2006, TEMSO, TOWER, TENERE;
- Octan glatirameru [GA] w dawce 20 lub 40 mg/dzień, podawany we wstrzyknięciu podskórnym – 13 badań: ASSESS, Bornstein 1987, Copolymer 1, ECGT, GALA, Boiko 2018, GATE, CONFIRM, CombiRx, Calabrese 2012, REGARD, BECOME, BEYOND;
- Placebo [PBO] – 24 badania: APEX, BRAVO, Kappos 2011, MSCRG, IMPROVE, PRISMS, CLARITY, FREEDOMS, FREEDOMS II, IFNB MS, Knobler 1993, Wroe 2005, Bornstein 1987, Copolymer 1, ECGT, GALA, Boiko 2018, GATE, CONFIRM, ADVANCE, DEFINE, O'Connor 2006, TEMSO, TOWER;
- Interferon beta 1a 44 µg, podskórnym 3 razy w tygodniu [IFN B1a 44] – 8 badań: Calabrese 2012, IMPROVE, PRISMS, EVIDENCE, Etemadifar 2006, Mokhber 214, REFORMS; TENERE;
- Interferon beta 1a 30 µg, domięśniowo raz w tygodniu [IFN B1a 30] – 10 badań: Calabrese 2012, BRAVO, Kappos 2011, MSCRG, EVIDENCE, Etemadifar 2006, Mokhber 214, TRANSFORMS, INCOMIN, Stępień 2013;
- Interferon beta 1b 250 µg, podskórnym co drugi dzień [IFN B1b 250] – 11 badań: BECOME, BEYOND, GOLDEN, Etemadifar 2006, Mokhber 214, IFNB MS, Knobler 1993, Wroe 2005, INCOMIN, Stępień 2013, REFORMS.

- Pegylowany interferon beta 1a 125 µg co 2 tygodnie we wstrzyknięciu podskórnym [**pegIFN B1a 250**] – 1 badanie: *ADVANCE*.

W poniższej tabeli scharakteryzowano interwencje wykorzystane w niniejszym raporcie pod kątem dawki, drogi i częstości podania, leczenia towarzyszącego i zabronionego w czasie trwania terapii oraz leczenia stosowanego w przypadku wystąpienia rzutów.

Tabela 143. Charakterystyka procedur zastosowanych w badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim.

Badanie	Interwencja	Kontrola	Leczenie dodatkowe
<b>GA vs PBO</b>			
<i>Bornstein 1987</i>	Octan glatirameru (GA, określane jako Cop 1, produkcja Weizmann Institute of Science, Izrael, następnie Bio-Yeda Company), podawane w dawce 20 mg dziennie (wstrzyknięcie podskórne samodzielnie przez pacjenta)	PBO	bd.
<i>Copolymer 1</i>	Octan glatirameru (Copaxone, Teva) podawany w dawce 20 mg dziennie (wstrzyknięcie podskórne samodzielnie przez pacjenta)	PBO	pacjenci mogli kontynuować leczenie stosowane przed badaniem w celu kontrolowania objawów choroby takich jak spazmy, brak kontroli pęcherza, zmęczenie, a także pozostałych objawów ustalony przez neurologa schemat podawania kortykosteroidów był wprowadzony po potwierdzonym rzucie choroby użycie leków immunosupresyjnych, cytotoksycznych, leków eksperymentalnych, aspiryny lub niesteroidowych leków przeciwzapalnych (przewlekłe) było zabronione
<i>ECGT</i>	Octan glatirameru (Copaxone, Teva) podawany w dawce 20 mg dziennie (wstrzyknięcie podskórne)	PBO	bd.
<i>GALA</i>	Octan glatirameru (Copaxone, Teva) podawany w dawce 40 mg 3 razy w tygodniu (wstrzyknięcie podskórne)	PBO	leczenie rzutów choroby prowadzono według schematu ustalonego przez neurologa, zgodnego z protokołem, uwzględniającego podanie metylprednizolonu 1 g/dzień przez 5 dni
<i>Boiko 2018</i>	Octan glatirameru (generyk BCD-063, Biocad oraz oryginalna formuła Copaxone, Teva) podawany w dawce 20 mg dziennie (wstrzyknięcie podskórne) Obie formułacje leku traktowano jako równoważne i w obliczeniach łączono wyniki tych grup	PBO	bd.
<i>GATE</i>	Octan glatirameru (generyk, Synthon BV oraz oryginalna formuła Copaxone, Teva) podawany w dawce 20 mg dziennie (wstrzyknięcie podskórne)	PBO	bd.

Badanie	Interwencja	Kontrola	Leczenie dodatkowe
Obie formułacje leku traktowano jako równoważne i w obliczeniach łączono wyniki tych grup			
<b>GA vs DMF vs PBO</b>			
<i>CONFIRM</i>	Octan glatirameru (Copaxone, Teva) w dawce 20 mg dziennie (wstrzyknięcie podskórne) Fumaran dimetylu (DMF) w dawce 240 mg 2x dziennie doustnie Dodatkowo, w badaniu obecne było również ramię DMF podawanego 3x dziennie w dawce 240 mg, co jest niezgodne z obecnymi zaleceniami, przez co ramię nie było uwzględniane w analizie	PBO dopasowane do DMF	W przypadku wystąpienia rzutu choroby prowadzono leczenie metyloprednizolonem w dawce 1000 mg/dzień (dożylnie) przez 3 lub 5 dni dozwolono stosowanie steroidów nie podawanych systemowo (miejscowe, wziewne)
<b>IFN B1a 30 vs PBO</b>			
<i>BRAVO</i>	IFN B1a ( <i>Avonex</i> ) 30 µg im. QW przez 2 lata	PBO	bd.
<i>Kappos 2011</i>	IFN β1-a ( <i>Avonex</i> ) 30 µg im. QW. przez 2 lata	PBO	<u>W gr. PBO</u> metyloprednizolon 100 mg iv. 30 min przed infuzją; <u>W gr. IFN β 1a</u> metyloprednizolon 100 mg iv. w 1 i 15 dniu leczenia, dopasowane do pozostałych grup; Zalecano stosowanie leku przeciwbólowego i przeciwgorączkowego oraz przeciwhistaminowego w grupach z infuzją leku
<i>MSCRG</i>	IFN B1a ( <i>Avonex</i> ) 30 µg im. QW przez 2 lata	PBO	Paracetamol 650 mg po. co 6 h bezpośrednio przed i do 24 h po każdej iniekcji; W przypadku wystąpienia rzutu: ACTH im., w żelu, 80 jednostek QD przez 10 dni lub metyloprednizolon 1000 mg iv. przez 4-5 dni, a następnie przez krótki okres prednizon po. w schemacie stopniowego zmniejszania dawki; Dodatkowo z ocenianym leczeniem stosowano antycholinergiki, leki antydepresyjne, leki przeciwspastyczne, fizjoterapię, konsultacje psychologiczne

Badanie	Interwencja	Kontrola	Leczenie dodatkowe
<b>IFN B1a 30 vs GA</b>			
<i>CombiRx</i>	IFN B1a ( <i>Avonex</i> ) 30 µg im. QW + PBO W badaniu obecna była również grupa chorych otrzymujących IFN B1a w skojarzeniu z GA – nie stanowiła ona komparatora w niniejszej analizie i nie została opisana	Octan glatirameru ( <i>Copaxone</i> , <i>Teva</i> ) w dawce 20 mg dziennie (wstrzyknięcie podskórne) + PBO	bd
<b>IFN B1a 44 vs IFN B1a 30 vs GA</b>			
<i>Calabrese 2012</i>	IFN B1a 44 µg sc. TIW przez 104 tyg.	IFN B1a ( <i>Avonex</i> ) 30 µg im. QW przez 104 tyg. Octan glatirameru podawany w dawce 20 mg dziennie s.c.	bd.
<b>IFN B1a 44 vs GA</b>			
<i>REGARD</i>	IFN B1a 44 ( <i>Rebif</i> , <i>Merck Serono</i> ) µg sc. TIW przez 104 tyg.	Octan glatirameru ( <i>Copaxone</i> , <i>Teva</i> ) w dawce 20 mg dziennie (wstrzyknięcie podskórne)	bd.
<b>IFN B1b 250 vs GA</b>			
<i>BECOME</i>	IFN B1b ( <i>Betaseron</i> , <i>Bayer</i> ) 250 µg sc. co drugi dzień	Octan glatirameru ( <i>Copaxone</i> , <i>Teva</i> ) w dawce 20 mg dziennie (wstrzyknięcie podskórne)	bd
<i>BEYOND</i>	IFN B1b ( <i>Betaseron</i> , <i>Bayer</i> ) 250 µg sc. co drugi dzień	Octan glatirameru ( <i>Copaxone</i> , <i>Teva</i> ) w dawce 20 mg dziennie (wstrzyknięcie podskórne)	Ibuprofen oraz acetaminofen podawane przez co najmniej 3 miesiące wraz z interferonem beta-1b, w celu zmniejszenia objawów grypopodobnych leku
<b>IFN B1a 44 vs PBO</b>			

Badanie	Interwencja	Kontrola	Leczenie dodatkowe
<i>IMPROVE</i>	IFN B1a ( <i>Rebif</i> ) 44 µg sc., TIW tyg. przez 40 tyg. (0,8 roku)	PBO	Standardowa dawka ibuprofenu lub acetaminofenu każdorazowo przed iniekcją IFN w ramach profilaktyki przeciwko objawom grypy przez pierwsze 16 tyg., potem wg uznania lekarza
<i>PRISMS</i>	IFN B1a ( <i>Rebif</i> ) 44 µg sc., TIW przez 2 lata	PBO	Metylprednizolon 1 g iv. przez 3 kolejne dni w leczeniu rzutów; paracetamol przepisywano profilaktycznie przeciwko objawom związanym z gripą
<b>IFN B1b 250 vs PBO</b>			
<i>IFNB MS</i>	IFN B1b ( <i>Betaseron</i> ) 250 µg sc. co drugi dzień przez 104 tygodnie	PBO	bd.
<i>Knobler 1993</i>	IFN B1b ( <i>Betaseron</i> ) 250 µg sc. co drugi dzień przez 24 tygodnie	PBO	bd.
<i>Wroe 2005</i>	IFN B1b ( <i>Betaseron</i> ) 250 µg sc. co drugi dzień (dwie grupy: wolnego zwiększania dawki [4 kroki] lub szybkiego zwiększania [2 kroki]) przez 13 tyg.	PBO	bd.
<b>pegIFN B1a 125 vs PBO</b>			
<i>ADVANCE</i>	Pegylowany interferon beta-1a (pegIFN B1a) w dawce 125 µg co 2 tygodnie, we wstrzyknięciu podskórnym W badaniu obecne było jeszcze drugie ramię z pegIFN B1a podawanym co 4 tygodnie, które nie zostało opisane z uwagi na niezgodność z obecnie zalecanym schematem leczenia	PBO	bd.
<b>IFN B1b 250 vs IFN B1a 30</b>			
<i>INCOMIN</i>	IFN B1b 250 µg sc. co drugi dzień przez 24 tygodnie	IFN β1-a 30 µg im. QW przez 24 tygodnie	Paracetamol 4x500 mg/dzień jako profilaktyka gorączki i objawów grypy Metylprednizolon (1 g/dzień przez 5-10 dni) dożylnie w trakcie trwania rzutu (EDSS ≥ 3)

Badanie	Interwencja	Kontrola	Leczenie dodatkowe
<i>Stępień 2013</i>	IFN B1b 250 µg sc. co drugi dzień (Betaferon) przez 3 lata	IFN β1-a 30 µg im. QW (Avonex) przez 3 lata	Metylprednizolon (1 g/dzień przez 3-5 dni) dożylnie w leczeniu rzutu choroby
<b>IFN B1b 250 vs IFN B1a 44</b>			
<i>REFORMS</i>	IFN B1b 250 µg sc. (automatyczny dozownik Betaject) co drugi dzień przez 12 tyg.	IFN B1a 44 µg sc. (automatyczny dozownik Rebiject II) co drugi dzień przez 12 tyg.	Acetaminofen podawany doraźnie w dawkowaniu ustalonym przez lekarza, profilaktycznie, a w przypadku braku jego skuteczności lub braku możliwości zastosowania – niesteroidowe leki przeciwzapalne według decyzji lekarza
<b>CLA vs PBO</b>			
<i>CLARITY</i>	CLA (MAVENCLAD®) 3,5 mg/kg mc. po. QW w 1, 5, 48 i 52 tyg.	PBO	Terapia ratunkowa po upływie 24 tyg. leczenia w przypadku wyst. ≥ 1 rzutu lub stałej progresji EDSS: IFN B1a sc. 44 µg, 3 × tyg.; Stosowanie powszechnie uznanych metod antykoncepcji
<b>FIN vs PBO</b>			
<i>FREEDOMS</i>	FIN ( <i>Gilenya</i> ) 0,5 mg po. QD przez 2 lata	PBO	Metyloprednizolon w dawce do 1000 mg QD przez 3 do 5 dni bez stopniowego zmniejszania dawki w leczeniu rzutów
<i>FREEDOMS II</i>	FIN ( <i>Gilenya</i> ) 0,5 mg po. QD przez 2 lata	PBO	bd.
<i>Saida 2012</i>	FIN ( <i>Gilenya</i> ) 0,5 mg po. QD przez 0,5 roku	PBO	Metyloprednizolon w dawce do 1000 mg QD przez 3 do 5 dni bez stopniowego zmniejszania dawki w leczeniu rzutów
<b>FIN vs GA</b>			
<i>ASSESS</i>	FIN 0,5 mg po. QD przez 52 tyg. W badaniu obecne było ramię fingolimodu w niższej dawce, 0,25 mg, nieuwzględniane w porównaniu pośrednim	Octan glatirameru w dawce 20 mg dziennie (wstrzyknięcie podskórne), przez 52 tyg.	Dopuszczono stosowanie standardowego, krótkoterminowego leczenia rzutów choroby kortykosteroidami (metylprednizolon dożylnie). Miejscowe stosowanie kortykosteroidów, lub w postaci inhalacji również było dozwolone, pod warunkiem że potencjalne wchłanianie ogólnoustrojowe tych leków było zanedbywalne, a schorzenia które wymagały ich podania nie skutkowały zakończeniem udziału w badaniu. Dopuszczono również stosowanie leków objawowych używanych w MS, takich jako baklofen, famprydyna, metylfenidat lub modafinil

MAVENCLAD®  
(kladrybina w tabletkach)

w leczeniu rzutowej postaci stwardnienia rozsianego



Badanie	Interwencja	Kontrola	Leczenie dodatkowe
			użycie leków immunosupresyjnych oraz innych leków stosowanych w MS (immunoglobuliny, przeciwciała monoklonalne, interferon beta, hormon adrenokortykotropowy), było zabronione
<b>IFN B1a 44 vs IFN B1a 30</b>			
<i>EVIDENCE</i>	IFN B1a ( <i>Rebif</i> ) 44 µg sc. TIW przez (mediana) 62 tygodnie (1,2 lat)	IFN B1a ( <i>Avonex</i> ) 30 µg im. QW przez (mediana) 62 tygodnie (1,2 lat)	Kortykosteroidy (metylprednizolon) iv. 1,0 g QD przez 3 dni dozwolone w leczeniu rzutów
<b>IFN B1a 44 vs IFN B1a 30 vs IFN B1b 250</b>			
<i>Etemadifar 2006</i>	IFN B1a ( <i>Rebif</i> ) 44 µg sc. TIW przez 2 lata IFN B1a ( <i>Avonex</i> ) 30 µg im. QW przez 2 lata IFN B1b ( <i>Betaferon</i> ) 250 µg sc. co drugi dzień przez 2 lata		Konieczność stosowania klinicznie akceptowanych metod antykoncepcyjnych u kobiet w wieku rozrodczym
<i>Mokhber 2014</i>	IFN B1a ( <i>Rebif</i> ) 44 µg sc. TIW przez 1 rok IFN B1a ( <i>Avonex</i> ) 30 µg im. QW przez 1 rok IFN B1b ( <i>Betaferon</i> ) 250 µg sc. co drugi dzień przez 1 rok		bd.
<b>FIN vs IFN B1a 30</b>			
<i>TRANSFORMS</i>	FIN ( <i>Gilenya</i> ) 0,5 mg po. QD przez 1 rok	IFN B1a ( <i>Avonex</i> ) 30 µg im. QW przez 12 mies.	Metylprednizolon iv. w dawce do 1000 mg QD przez 3 do 5 dni bez stopniowego zmniejszania dawki w leczeniu rzutów
<b>FIN vs IFN B1b 250</b>			
<i>GOLDEN</i>	FIN 0,5 mg po. QD przez 72 tyg.	IFN B1b 250 µg sc. co drugi dzień przez 72 tygodnie	bd.
<b>DMF vs PBO</b>			
<i>APEX</i>	Fumaran dimetylu (DMF) w dawce 240 mg 2× dziennie doustnie przez 24 tygodnie	PBO	bd.

Badanie	Interwencja	Kontrola	Leczenie dodatkowe
	W pierwszym tygodniu lek podawano w zmniejszonej dawce (120 mg), w celu zapewnienia lepszej tolerancji terapii		
<i>DEFINE</i>	Fumaran dimetylu (DMF) w dawce 240 mg 2x dziennie doustnie W badaniu obecne było jeszcze jedno ramię z DMF, podawane 3x dziennie doustnie w dawce 240 mg	PBO	Dozwolono stosowanie leczenia dodatkowego, z <u>wyjątkiem</u> : Innych terapii stosowanych w leczeniu SM, takich jak terapie immunosupresyjne lub immunomodulujące, w tym: interferon beta, interferon alfa, octan glatirameru, natalizumab, cyklofosfamid, metotreksat, azatiopryny, 4-aminopirydyna, z wyjątkiem stosowania w leczeniu rzutu choroby Terapii eksperymentalnych, w tym terapii objawowych w SM oraz terapii eksperymentalnych we wskazaniu innym niż SM Systemowych terapii steroidowych, w tym doustnych kortykosteroidów (np. prednizon) lub okresowo podawanych (np. co miesiąc) IVMP (dożylny metylprednizolon), z wyjątkiem dozwolonych w protokole terapii rzutów choroby; dozwolono leki steroidowe inne niż systemowe (np. miejscowe, wziewne) Całkowitej radioterapii tkanki limfoidalnej, kładrybiny, szczepionek przeciw komórkom T lub ich receptorom, terapii przeciwciałami monoklonalnymi, mitoksantronem, cyklosporyną, dożylnymi immunoglobulinami, a także plazmaferezy oraz cytoferezy Leczenie objawowe (np. spazmów, depresji, zmęczenia) nie było zabronione, ale zaznaczono że powinno być zoptymalizowane możliwie najwcześniej w przebiegu badania, aby utrzymać stały schemat takiego leczenia w trakcie próby
<b>TER vs PBO</b>			
<i>O'Connor 2006</i>	Teryflunomid (TER) w dawce 14 mg/dzień, tabletka doustna W badaniu obecne było dodatkowo ramię TER z dawką 7 mg/dzień – nie zostało opisane z uwagi na niestandardowe dawkowanie	PBO	Nie przedstawiono informacji o dodatkowym leczeniu W pierwszym tygodniu terapii chorzy otrzymywali podwójną dawkę przydzielonego leku lub placebo (2 tabletki), w celu szybszego uzyskania stabilnego stężenia leku w organizmie
<i>TEMPO</i>	Teryflunomid (TER) w dawce 14 mg/dzień, tabletka doustna	PBO	W badaniu dozwolono leczenie dodatkowe, określono również standardową terapię stosowaną w przypadku wystąpienia rzutu choroby: metylprednizolon w dawce 1 g dożylnie przez 3-5 dni

Badanie	Interwencja	Kontrola	Leczenie dodatkowe
	W badaniu obecne było dodatkowo ramię TER z dawką 7 mg/dzień – nie zostało opisane z uwagi na niestandardowe dawkowanie		
<i>TOWER</i>	Teryflunomid (TER, Genzyme) w dawce 14 mg/dzień, tabletki doustne W badaniu obecne było dodatkowo ramię TER z dawką 7 mg/dzień – nie zostało opisane z uwagi na niestandardowe dawkowanie	PBO	Bd
<b>TER vs IFN B1a 44</b>			
<i>TENERE</i>	Teryflunomid (TER) w dawce 14 mg/dzień, tabletki doustne	IFN B1a ( <i>Rebif</i> ) 44 µg sc. TIW	Bd

Kladrybina, fingolimod, teryflunomid oraz fumaran dimetylu podawane były doustnie (po.) w postaci tabletek. Pozostałe interwencje aplikowano w iniekcji domięśniowej (im.): IFN B1a 30 µg lub podskórnej (sc.): octan glatirameru, IFN B1a 44 µg, IFN B1b 250 µg. Ze sposobu podawania poszczególnych leków potencjalnie mogą wynikać różnice w obserwowanych zdarzeniach niepożądanych. W badaniach, w których leki administrowane są w postaci iniekcji występują AEs związane z miejscem wkłucia (ból, zaczerwienienie, obrzęk itp.), które nie będą raportowane dla leków doustnych.

Interferon beta mógł być podawany samodzielnie przez pacjentów, jako podskórna lub domięśniowa iniekcja. Wyjątkiem było badanie *MSCRG*, w którym w celu zapewnienia odpowiedniego przestrzegania schematu leczenia, IFN B1a 30 µg im. podawały pielęgniarki w ośrodkach badawczych lub wyznaczeni do tego celu lokalni lekarze lub pielęgniarki, w sytuacji kiedy chory mieszkał za daleko od ośrodka badawczego, aby uczestniczyć w cotygodniowej wizycie.

Badania różniły się okresem obserwacji, który wynosił od 12-13 tygodni (*REFORMS*, *Wroe 2005*) do ponad 3 lat (najczęściej około 2 lat). Okres obserwacji w badaniu *CLARITY* wynosił 96 tygodni (1,85 lat), ale w analizie przyjęto zaokrąglenie do 2 lat. W badaniu *EVIDENCE* podano informację o medianie czasu obserwacji, która wyniosła 62 tygodnie (około 1,2 lat). Badania różniły się również częstotliwością podawania poszczególnych leków, co wynikało z zalecanych schematów ich stosowania. Kladrybinę w tabletkach, w dawce skumulowanej 3,5 mg/kg mc., podawano raz dziennie w dwóch cyklach przez okres 2 lat. W pierwszym i piątym tygodniu pacjenci przyjmowali pojedynczą dobową dawkę przez 8-10 dni, analogicznie w 48 i 52 tygodniu. W czasie dwuletniego okresu obserwacji lek podawano więc tylko w niektóre dni – w sumie maksymalnie przez 20 dni. Natomiast fingolimod podawano codziennie (QD) przez cały okres badania (pół roku do 2 lat, w zależności od badania). Interferon beta-1a w dawce 44 µg podawany był trzy razy w tygodniu przez cały okres leczenia (w badaniach w których był obecny). Z kolei interferon beta-1a 30 µg administrowano raz w tygodniu.

W badaniach w czasie wystąpienia rzutu wprowadzano różne leki dodatkowe, celem złagodzenia objawów. Metyloprednizolon w dawce do 1000 mg przez 3-5 dni podawano w badaniach *ASSESS*, *PRISMS*, *EVIDENCE*, *MSCRG*, *TRANSFORMS*, *FREEDOMS*, i *Saida 2012*, a także w próbie *INCOMIN* (przez 5-10 dni). W badaniu *CLARITY* wprowadzono leczenie ratunkowe podskórnym IFN B1a sc. 44 µg trzy razy w tygodniu u pacjentów, u których po 24 tygodniach leczenia wystąpił  $\geq 1$  rzut lub nastąpiła stała progresja EDSS. W badaniu *MSCRG*, w przypadku wystąpienia rzutów, zamiennie z metyloprednizolonem stosowano domięśniowo hormon adrenokortykotropowy w postaci żelu, 80 jednostek dziennie przez 10 dni, a następnie w schemacie stopniowego zmniejszania dawki podawano doustnie prednizon.

Dodatkowo, w niektórych badaniach wprowadzono profilaktykę przeciwko grypie, pacjentom podawano leki przeciwbólowe i przeciwgorączkowe (*Kappos 2011, IMPROVE, PRISMS, INCOMIN, REFORMS*). Mogło to wpływać na częstość obserwowanych zdarzeń niepożądanych (np. zmniejszać częstość bólów różnego rodzaju, a także gorączki czy objawów grypopodobnych, albo zwiększać częstość zdarzeń związanych z układem pokarmowym, powodując np. wzdęcia, zaparcia, czy biegunki). Generalnie nie da się ocenić wpływu tych dodatkowych leków na uzyskane wyniki bezpieczeństwa.

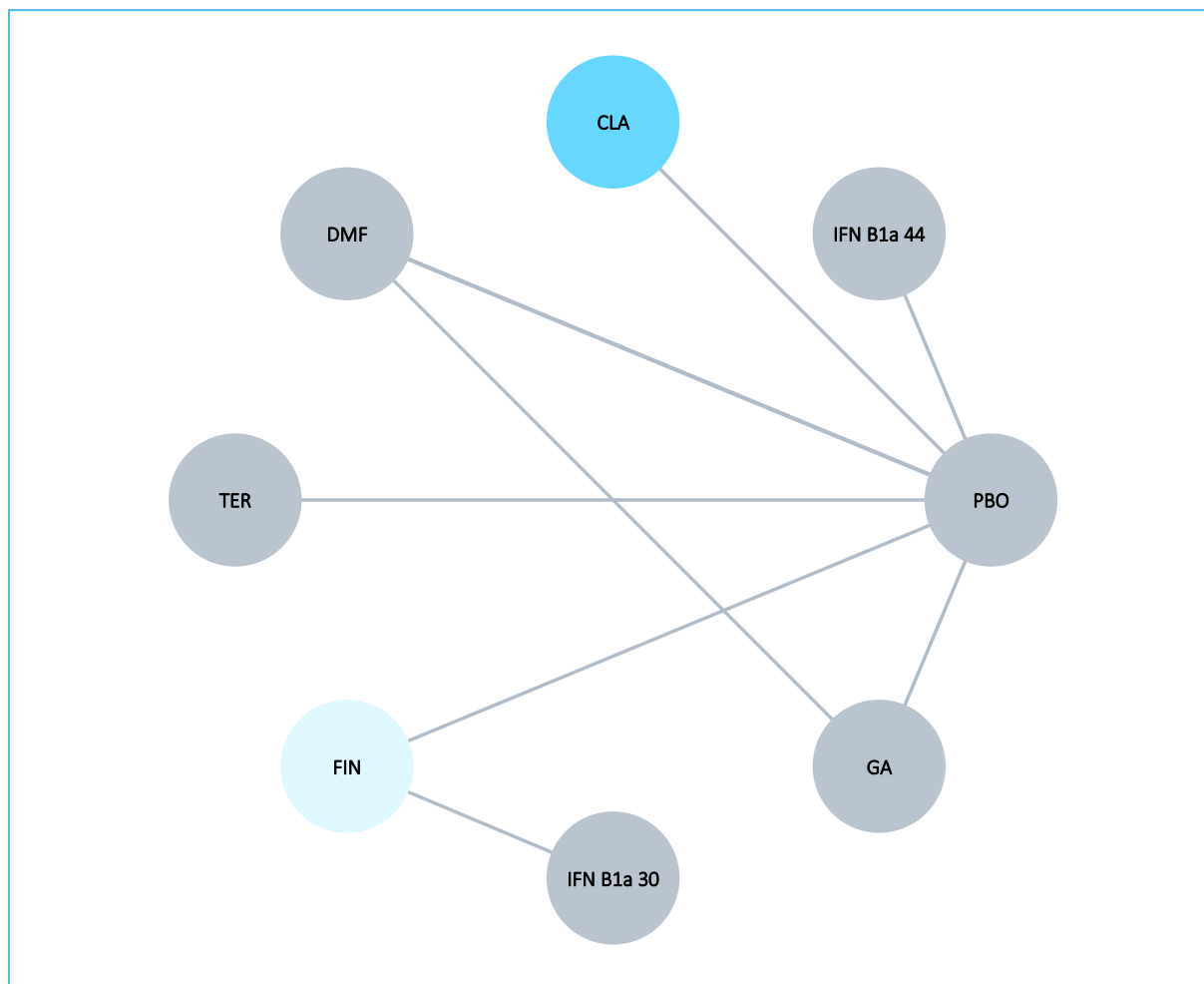
## 8.7 Wyniki porównania pośredniego – populacja z dużą aktywnością choroby (HDA)

Populacja z dużą aktywnością choroby (HDA, z ang. *High Disease Activity*), definiowana była jako obecność  $\geq 2$  rzutów w poprzednim roku, bez względu na stosowanie (lub brak) leków modyfikujących przebieg choroby (podgrupa z szybko rozwijającą się, ciężką/agresywną postacią choroby, HRA) lub obecność  $\geq 1$  rzutu w poprzednim roku w trakcie terapii DMD i obecność  $\geq 1$  zmiany T1 GD+ lub 9 zmian T2 (podgrupa z niepowodzeniem wcześniejszej terapii/brakiem odpowiedzi na wcześniejszą terapię; SOT). ■■■■■

### 8.7.1 Roczny wskaźnik rzutów (ARR, Annualized Relapse Rate)

Porównanie rocznego wskaźnika rzutów (ARR) w podgrupie chorych z HDA dla kładrybiny w tabletkach możliwe było dla 7 badań – zależności między tymi próbami przedstawiono na wykresie poniżej.

Wykres 6. Sieć zależności pomiędzy interwencjami dla analizy rocznego wskaźnika rzutów (ARR); populacja HDA.



W poniższej tabeli przedstawiono dane wykorzystane do obliczeń w porównaniu pośrednim. Dostępne były jedynie wyniki względnych efektów między ocenianymi ramionami (RR) dla poszczególnych badań (brak dostępu danych dla pojedynczych ramion: liczby zdarzeń w danym okresie obserwacji). Wykorzystywano model analogiczny do stosowanego w przypadku danych ciągłych, przy założeniu rozkładu normalnego logarytmu RR i do modelu wprowadzano zlogarytmowaną wartość tego parametru, wraz z jej błędem standardowym.

Tabela 144. Roczny wskaźnik rzutów (ARR); populacja HDA; dane wykorzystane w porównaniu pośrednim.

Badanie	Porównanie (Interwencja vs Kontrola)	Przedział ufności			ln RR*	se ln RR^
		RR	dolny	górnny		
PRISMS	IFN B1a 44 vs PBO	0,72	0,53	0,96	-0,3285041	0,15154775
CLARITY	CLA vs PBO	0,33	0,23	0,48	-1,1086626	0,18768375

Badanie	Porównanie (Interwencja vs Kontrola)	Przedział ufności			ln RR*	se ln RR^
		RR	dolny	górny		
FREEDOMS	FIN vs PBO	0,37	0,27	0,51	-0,9942523	0,16224501
DEFINE	DMF vs PBO	0,45	0,3	0,67	-0,7985077	0,20497704
TOWER	TER vs PBO	<b>0,55</b>	<b>0,39</b>	<b>0,79</b>	-0,5978370	0,18007632
TRANSFORMS	FIN vs IFN B1a 30	0,52	0,37	0,73	-0,6539265	0,17335562
CONFIRM	DMF vs PBO	0,66	0,42	1,04	-0,4155154	0,23131070
CONFIRM	GA vs PBO	0,80	0,53	1,22	-0,2231436	0,21268991

\* logarytm naturalny średniego efektu – ln(RR);

^ obliczany ze wzoru = (ln DCI – ln GCI)/(2\*wartość odwrotnej dystrybuanty dla standardowego rozkładu normalnego dla prawdopodobieństwa 0,975);

DCI – dolny przedział ufności;

GCI – górny przedział ufności.

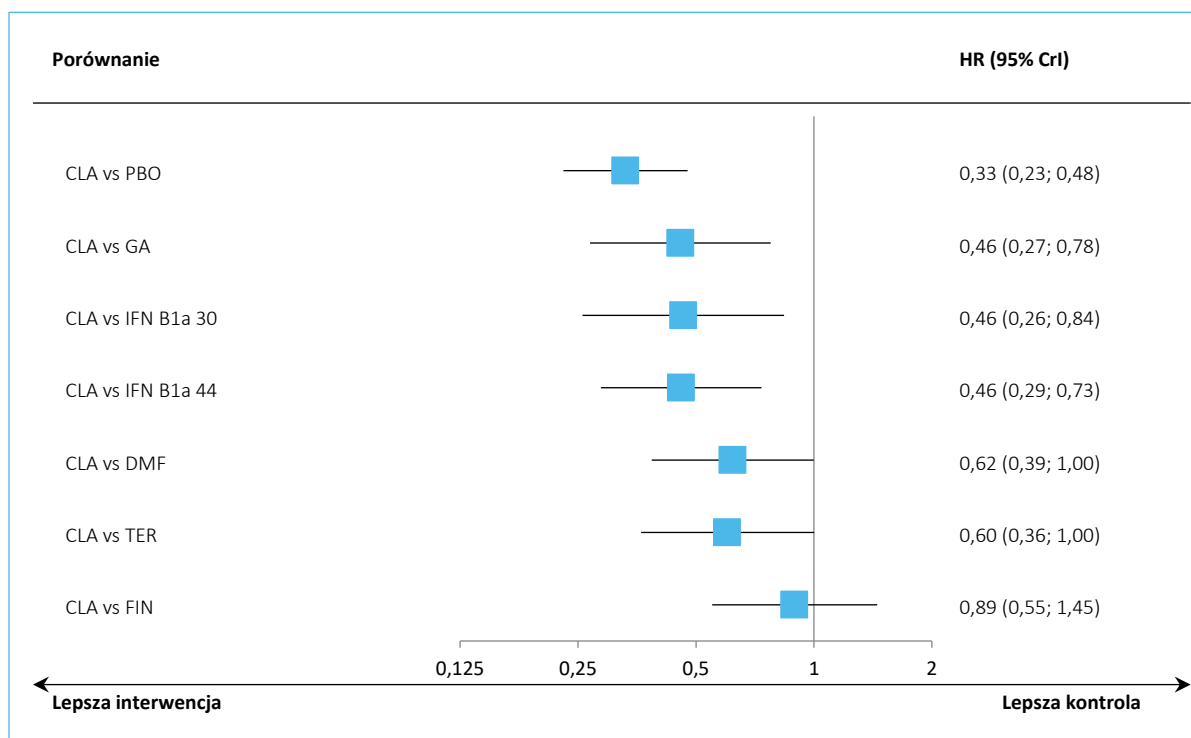
Wyniki porównania pośredniego kładrybiny w tabletkach z dostępnymi komparatorami dla oceny ARR zawiera poniższa tabela oraz graficznie przedstawiono je na wykresie. Jako lepiej dopasowany wybrano model efektów stałych (*fixed*).

Tabela 145. Roczny wskaźnik rzutów (ARR); populacja HDA; wyniki porównania pośredniego.

Porównanie	Średnia HR (95% CrI)	
	Model fixed DIC = 3,029	Model random DIC = 3,301
CLA vs PBO	<b>0,33 (0,23; 0,48)</b>	0,33 (0,09; 1,16)
CLA vs GA	<b>0,46 (0,27; 0,78)</b>	0,45 (0,08; 2,56)
CLA vs IFN B1a 30	<b>0,46 (0,26; 0,84)</b>	0,47 (0,05; 4,15)
CLA vs IFN B1a 44	<b>0,46 (0,29; 0,73)</b>	0,46 (0,08; 2,68)
CLA vs DMF	<b>0,621 (0,385; 0,999)</b>	0,61 (0,13; 2,81)
CLA vs TER	<b>██████████</b>	<b>██████████</b>
CLA vs FIN	0,89 (0,55; 1,45)	0,90 (0,15; 5,29)

**W populacji chorych z HDA** kładrybina stosowana w tabletkach, w porównaniu z placebo związana była z istotnie statystycznie większą redukcją ARR, HR = 0,33 (95% CrI: 0,23; 0,48), podobnie jak w porównaniu z GA, IFN B1a 30 oraz IFN B1a 44, odpowiednio HR = 0,46 (95% CrI: 0,27; 0,78), HR = 0,46 (95% CrI: 0,26; 0,84) oraz HR = 0,46 (95% CrI: 0,29; 0,73). Natomiast porównanie z fumaranem dimetylu oraz te-ryflunomidem również wskazywało na korzyść kładrybiny w tabletkach, przy czym wynik zbliżał się do granicy istotności statystycznej.

Wykres 7. Roczny wskaźnik rzutów (ARR); populacja HDA; wyniki porównania pośredniego.

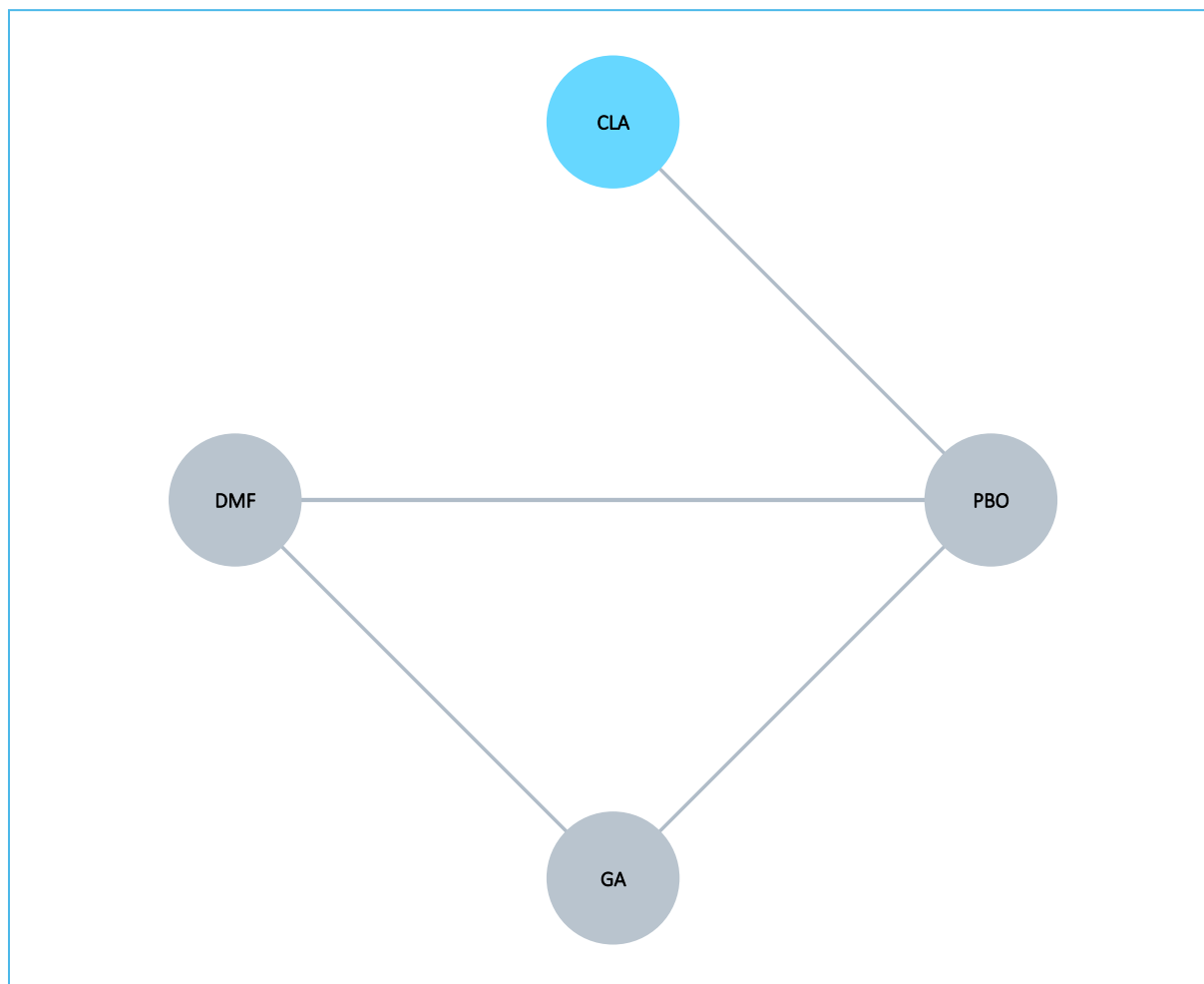


### 8.7.2 3-miesięczna potwierdzona progresja niepełnosprawności (3mCDP) po 24 miesiącach obserwacji

Ocena 3-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności według EDSS (3mCDP), po 24 miesiącach obserwacji, dostępna była na podstawie 3 badań: *CLARITY*, *DEFINE* i *CONFIRM*. Na wykresie poniżej przedstawiono sieć zależności porównania pośredniego dla tego punktu końcowego.



Wykres 8. Sieć zależności pomiędzy interwencjami dla analizy odsetka chorych z 3-miesięczną potwierdzoną progresją niepełnosprawności w EDSS (3mCDP) po 24 miesiącach; populacja HDA.



Poniższa tabela zawiera dane wykorzystane do obliczeń w porównaniu pośrednim. Dostępne były jedynie wyniki względnych efektów między ocenianymi ramionami (HR) dla poszczególnych badań (brak dostępu danych dla pojedynczych ramion: liczby chorych ze zdarzeniem w danym okresie obserwacji). Wykorzystywano model analogiczny do stosowanego w przypadku danych ciągłych: założono rozkład normalny logarytmu HR i do modelu wprowadzano zlogarytmowaną wartość tego parametru wraz z jej błędem standardowym.

Tabela 146. Ryzyko wystąpienia 3-miesięcznej progresji niepełnosprawności (3mCDP) po 24 miesiącach; populacja HDA; dane wykorzystane w porównaniu pośrednim.

Badanie	Porównanie (Interwencja vs Kontrola)	Przedział ufności			ln HR	se ln HR
		HR	dolny	górny		
CLARITY	CLA vs PBO	0,28	0,15	0,54	-1,2729657	0,32677484
DEFINE	DMF vs PBO	0,67	0,38	1,19	-0,4004776	0,29121385

Badanie	Porównanie (Interwencja vs Kontrola)	Przedział ufności			ln HR	se ln HR
		HR	dolny	górnny		
CONFIRM	DMF vs PBO	0,62	0,30	1,28	-0,4780358	0,37011723
CONFIRM	GA vs PBO	0,44	0,20	0,95	-0,8209806	0,39749318

Wyniki porównania pośredniego kładrybiny w tabletkach z dostępnymi komparatorami, dla oceny 3mCDP po 24 miesiącach obserwacji zawiera poniższa tabela. Ponadto graficznie przedstawiono je na wykresie. Jako lepiej dopasowany wybrano model efektów stałych (*fixed*).

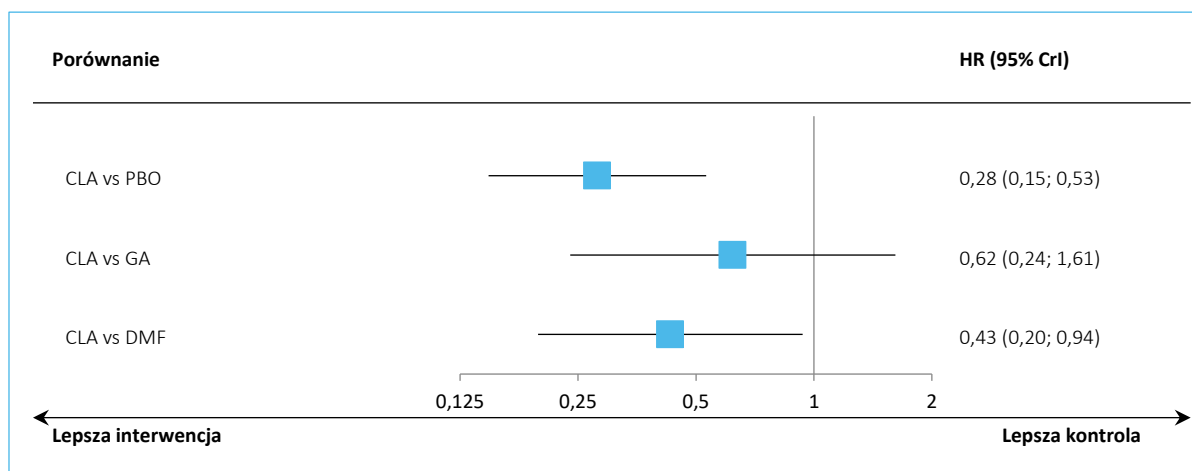
Tabela 147. Ryzyko wystąpienia 3-miesięcznej progresji niepełnosprawności (3mCDP) po 24 miesiącach; populacja HDA; wyniki porównania pośredniego.

Porównanie	Średnia HR (95% CrI)	
	Model fixed DIC = 4,533	Model random DIC = 5,552
CLA vs PBO	<b>0,28 (0,15; 0,53)</b>	0,28 (0,07; 1,16)
CLA vs GA	0,62 (0,24; 1,61)	0,62 (0,09; 4,65)
CLA vs DMF	<b>0,43 (0,20; 0,94)</b>	0,43 (0,08; 2,56)

**W populacji HDA** ryzyko wystąpienia 3-miesięcznej progresji niepełnosprawności (3mCDP) po 24 miesiącach obserwacji, było liczbowo mniejsze w grupie kładrybiny w tabletkach, tj. na korzyść kładrybiny w porównaniu z wszystkimi komparatorami.

Wynik porównania pośredniego względem placebo był istotny statystycznie, hazard względny wystąpienia 3mCDP wyniósł 0,28 (95% CrI: 0,15; 0,53). Podobnie, odnotowano istotny statystycznie, korzystny efekt w porównaniu kładrybiny w tabletkach z fumaranem dimetylu: HR = 0,43 (95% CrI: 0,20; 0,94). W porównaniu do octanu glatirameru, wyniki były korzystne dla kładrybiny w tabletkach, ale nie były istotne statystycznie: 0,62 (95% CrI: 0,24; 1,61).

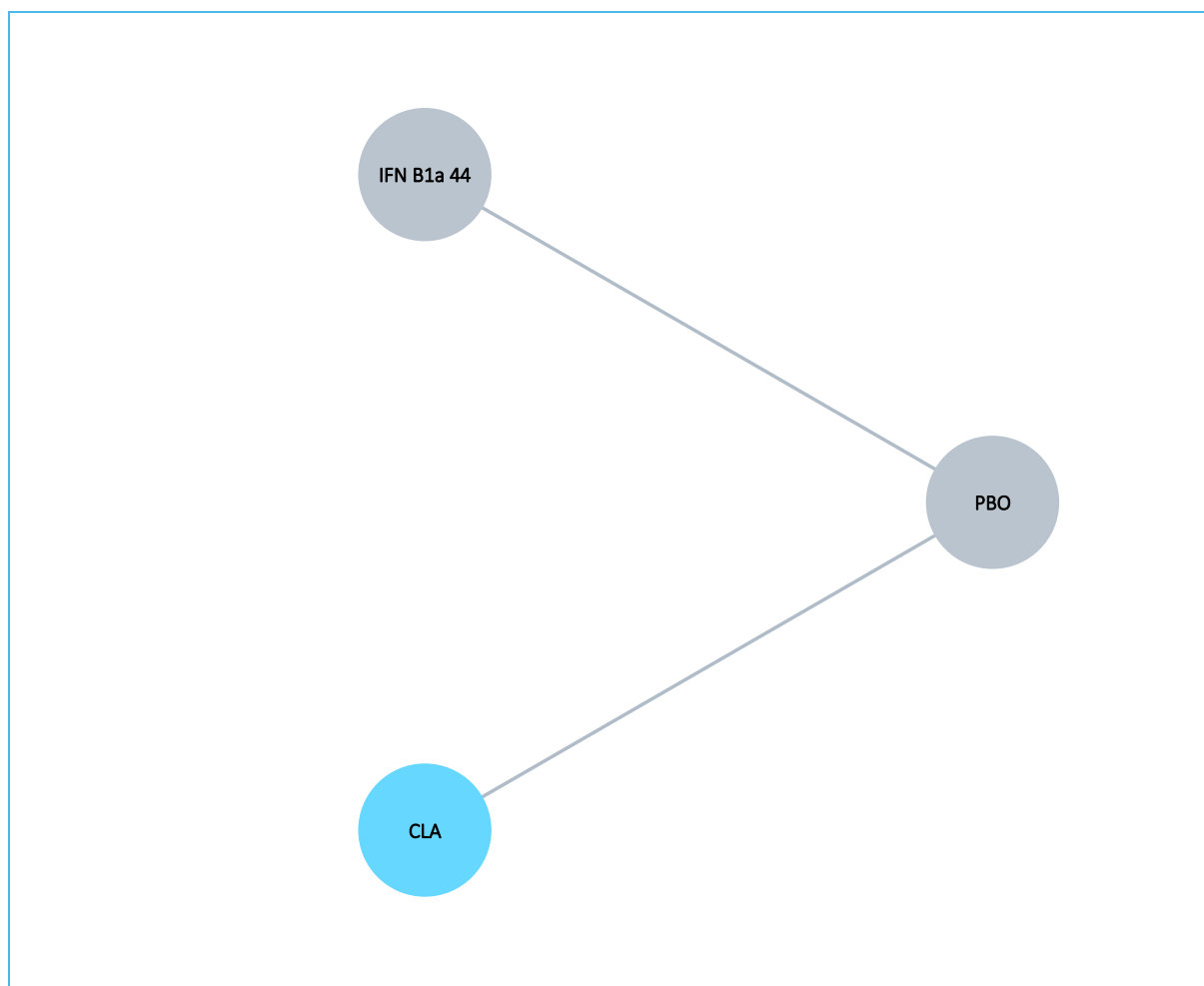
Wykres 9. Ryzyko wystąpienia 3-miesięcznej progresji niepełnosprawności (3mCDP) po 24 miesiącach; populacja HDA; wyniki porównania pośredniego.



### 8.7.3 6-miesięczna potwierdzona progresja niepełnosprawności (6mCDP) po 24 miesiącach

Porównanie ryzyka wystąpienia 6-miesięcznej progresji niepełnosprawności w EDSS (6mCDP) w okresie 24 miesięcy obserwacji możliwe było jedynie pomiędzy kładrybiną a interferonem beta-1a w dawce 44 µg. Dane dla tego punktu końcowego pochodziły z 2 badań: *CLARITY* oraz *PRISMS*.

Wykres 10. Sieć zależności pomiędzy interwencjami dla analizy odsetka chorych z 6-miesięczną potwierdzoną progresją niepełnosprawności w EDSS (6mCDP) po 24 miesiącach; populacja HDA.



Poniższa tabela zawiera dane wykorzystane do obliczeń w porównaniu pośrednim. Dostępne były jedynie wyniki względnych efektów między ocenianymi ramionami (HR) dla poszczególnych badań (brak dostępu danych dla pojedynczych ramion: liczby chorych ze zdarzeniem w danym okresie obserwacji). Wykorzystywano model analogiczny do stosowanego w przypadku danych ciągłych, zakładając rozkład normalny dla logarytmu HR i wprowadzając do modelu zlogarytmowaną wartość tego parametru wraz z jej błędem standardowym.

Tabela 148. Ryzyko wystąpienia 6-miesięcznej progresji niepełnosprawności (6mCDP) po 24 miesiącach; populacja HDA; dane wykorzystane w porównaniu pośrednim.

Badanie	Porównanie (Interwencja vs Kontrola)	Przedział ufności			ln HR	se ln HR
		HR	dolny	górnny		
PRISMS	IFN B1a 44 vs PBO	0,56	0,37	0,86	-0,5798185	0,21516451
CLARITY	CLA vs PBO	0,18	0,07	0,43	-1,7147984	0,46309268

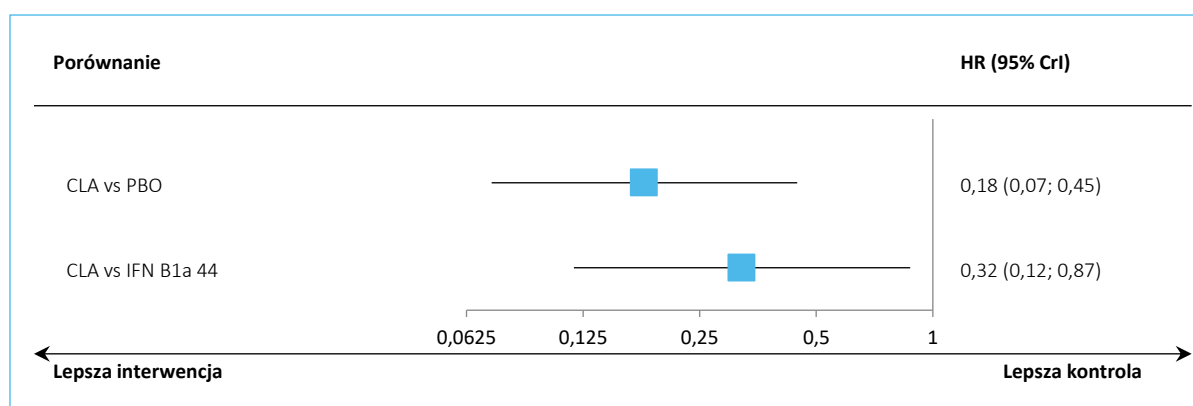
Wyniki porównania pośredniego kladrybiny w tabletkach z dostępnymi komparatorami dla oceny 6mCDP po 24 miesiącach obserwacji zawiera poniższa tabela oraz graficznie przedstawiono je na wykresie. Jako lepiej dopasowany wybrano model efektów stałych (*fixed*).

Tabela 149. Ryzyko wystąpienia 6-miesięcznej progresji niepełnosprawności (6mCDP) po 24 miesiącach; populacja HDA; wyniki porównania pośredniego.

Porównanie	Średnia HR (95% CrI)	
	<u>Model fixed</u> DIC = 3,060	Model random DIC = 3,065
CLA vs PBO	<b>0,18 (0,07; 0,45)</b>	0,18 (0,02; 1,76)
CLA vs IFN B1a 44	<b>0,32 (0,12; 0,87)</b>	0,32 (0,01; 7,44)

**W populacji HDA** porównanie z placebo wykazało istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka wystąpienia 6-miesięcznej progresji w EDSS w tym okresie po podaniu kladrybiny w tabletkach, HR = 0,18 (95% CrI: 0,07; 0,45). Również porównanie z interferonem beta 1a wskazywało na istotny statystycznie i korzystny efekt kladrybiny w tabletkach: HR = 0,32 (95% CrI: 0,12; 0,87).

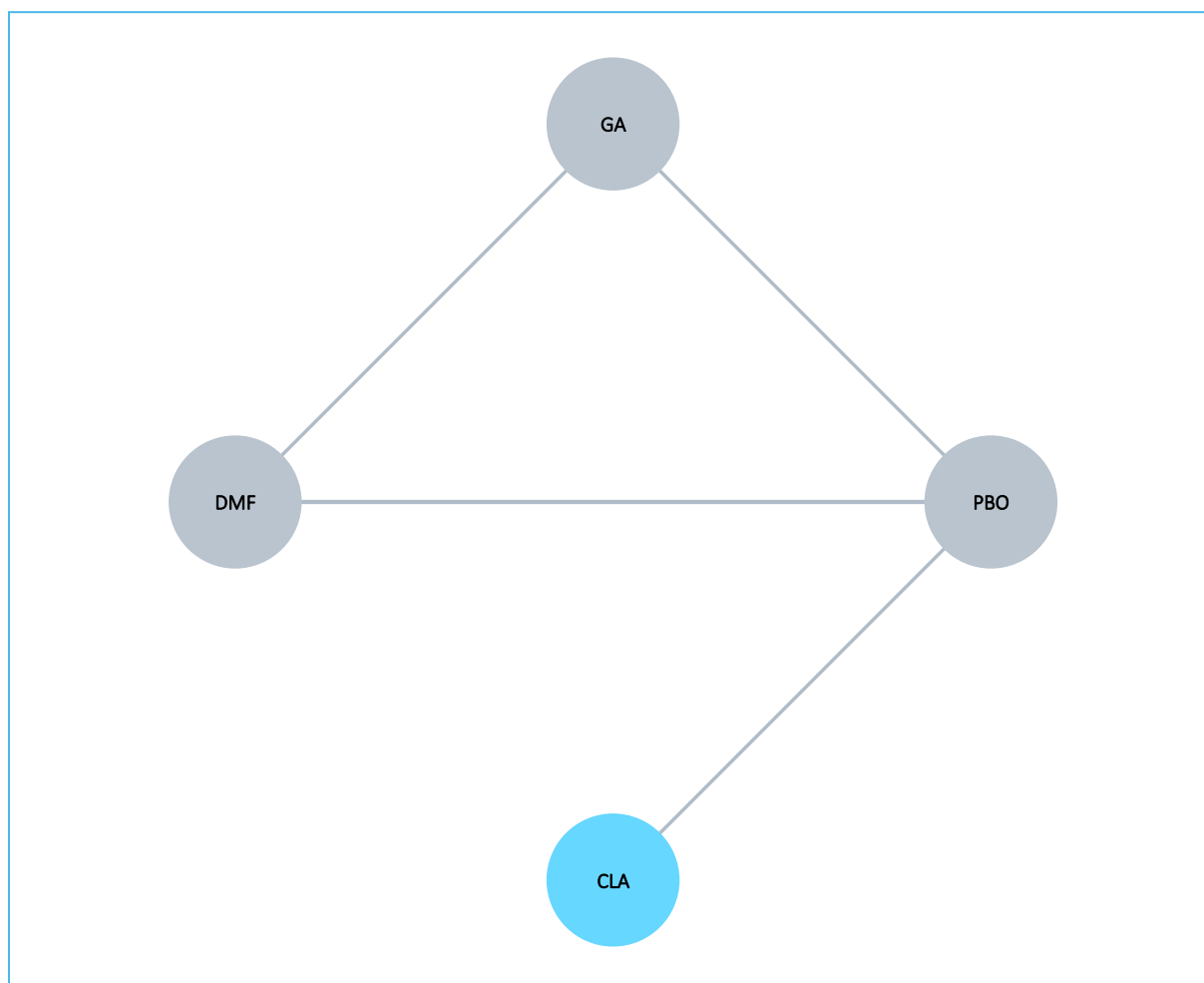
Wykres 11. Ryzyko wystąpienia 6-miesięcznej progresji niepełnosprawności (6mCDP) po 24 miesiącach; populacja HDA; wyniki porównania pośredniego.



#### 8.7.4 Pacjenci wolni od rzutu choroby (RF) po 24 miesiącach

Dane dotyczące odsetka chorych wolnych od rzutu choroby (RF, z ang. *Relapse Free*), po 24 miesiącach obserwacji, pozwalające stworzyć sieć zależności dla populacji HDA dostępne były w 3 badaniach, *CLARITY*, *CONFIRM* oraz *DEFINE*. W związku z tym, porównanie kladrybiny w tabletkach możliwe było z octanem glatirameru oraz fumaranem dimetylu.

Wykres 12. Sieć zależności pomiędzy interwencjami dla analizy pacjentów wolnych od rzutu choroby (RF) po 24 miesiącach; populacja HDA.



W poniższej tabeli przedstawiono dane wyjściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim dotyczące liczby chorych wolnych od rzutów choroby po 24 miesiącach obserwacji.

Tabela 150. Pacjenci wolni od rzutu choroby (RF) po 24 miesiącach; populacja HDA; dane wykorzystane w porównaniu pośrednim.

Badanie	Porównanie (Interwencja vs Kontrola)	Interwencja n/N (%)	Kontrola n/N (%)
CLARITY	CLA vs PBO	101/140 (72,14%)	69/149 (46,31%)
CONFIRM	DMF vs PBO	67/107 (62,6%)	56/108 (51,9%)
CONFIRM	GA vs PBO	68/113 (60,2%)	
DEFINE	DMF vs PBO	79/121 (65,3%)	50/116 (43,1%)

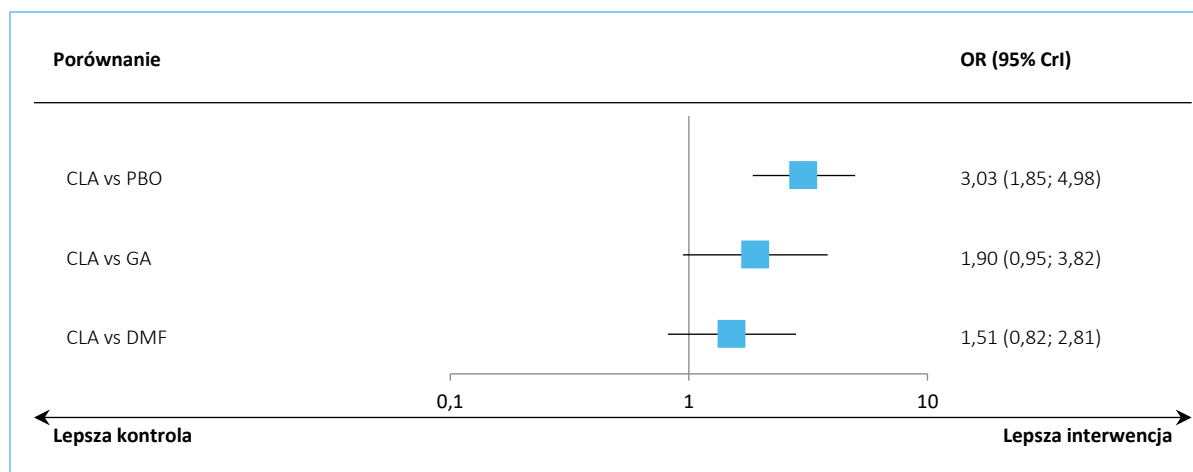
Wyniki porównania pośredniego kładrybiny w tabletkach z dostępnymi komparatorami dla oceny RF zawiera poniższa tabela; dodatkowo graficznie przedstawiono je na wykresie. Jako lepiej dopasowany wybrano model efektów stałych (*fixed*).

Tabela 151. Pacjenci wolni od rzutu choroby (RF) po 24 miesiącach; populacja HDA; wyniki porównania pośredniego.

Porównanie	Średnia OR (95% CrI)	
	Model fixed DIC = 49,802	Model random DIC = 50,073
CLA vs PBO	<b>3,03 (1,85; 4,98)</b>	3,03 (0,82; 11,21)
CLA vs GA	1,90 (0,95; 3,82)	1,91 (0,32; 11,83)
CLA vs DMF	1,51 (0,82; 2,81)	1,53 (0,31; 7,66)

W populacji HDA nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy kładrybiną a octanem glatirameru oraz fumaranem dimetylu w szansie uzyskania braku rzutów choroby (RF) w okresie 24 miesięcy w populacji HDA, odpowiednio OR = 1,90 (95% CrI: 0,95; 3,82) oraz OR = 1,51 (95% CrI: 0,82; 2,81). Z kolei porównanie kładrybiny w tabletkach z placebo wykazało ponad 3-krotnie większą szansę uzyskania RF na korzyść kładrybiny w tabletkach, OR = 3,03 (95% CrI: 1,85; 4,98), wynik był istotny statystycznie.

Wykres 13. Pacjenci wolni od rzutu choroby (RF) po 24 miesiącach; populacja HDA; wyniki porównania pośredniego.



## 8.8 Wyniki porównania pośredniego – podgrupa z dużą aktywnością choroby pomimo leczenia (SOT)

Podgrupa chorych na RRMS z dużą aktywnością choroby pomimo leczenia/brakiem odpowiedzi na leczenie (SOT, z ang. *Suboptimally Treated*) definiowana jest jako: obecność  $\geq 1$  rzutu w poprzednim roku w trakcie terapii DMD i obecność  $\geq 1$  zmiany T1 GD+ lub 9 zmian T2.

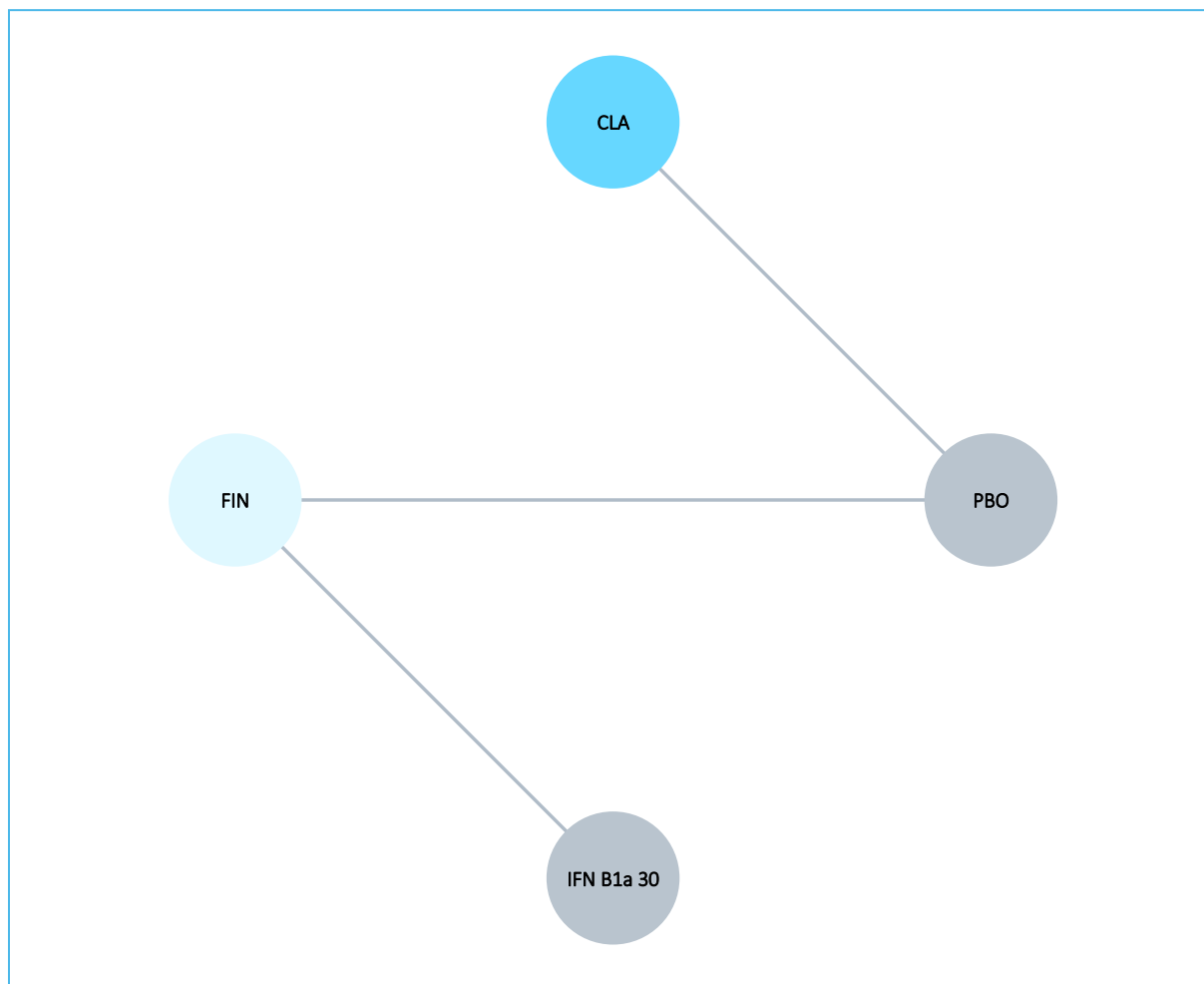
Wyniki w takiej podgrupie umożliwiające stworzenie sieci porównania były dostępne dla 3 badań: *CLARITY*, *FREEDOMS*, *TRANSFORMS*, przy czym były ograniczone i umożliwiały analizę jedynie rocznego wskaźnika rzutów, dla porównania kładrybiny z placebo oraz z IFN B1a 30.

### 8.8.1 Roczny wskaźnik rzutów (ARR, Annualized Relapse Rate)

Dla podgrupy SOT dostępne były jedynie dane dla oceny rocznego wskaźnika rzutów (ARR). Sieć zależności pomiędzy interwencjami dla analizy ARR w podgrupie SOT prezentuje wykres poniżej.



Wykres 14. Sieć zależności pomiędzy interwencjami dla analizy rocznego wskaźnika rzutów (ARR); podgrupa SOT.



W poniższej tabeli przedstawiono dane wykorzystane do obliczeń w porównaniu pośrednim. Dostępne były jedynie wyniki względnych efektów między ocenianymi ramionami (RR) dla poszczególnych badań (brak dostępu danych dla pojedynczych ramion: liczby zdarzeń w danym okresie obserwacji). Wykorzystywano model analogiczny do stosowanego w przypadku danych ciągłych, zakładając rozkład normalny dla logarytmu RR i wprowadzając do modelu zlogarytmowaną wartość tego parametru wraz z jej błędem standardowym.

Tabela 152. Roczny wskaźnik rzutów (ARR); podgrupa SOT; dane wykorzystane w porównaniu pośrednim.

Badanie	Porównanie (Interwencja vs Kontrola)	Wielkość próby	Przedział ufności		ln RR*	se ln RR^	
			RR	dolny			górnny
CLARITY	CLA vs PBO	51	0,48	0,2	1,11	-0,7339692	0,43720138
FREEDOMS	FIN vs PBO	164	0,49	0,31	0,78	-0,7133499	0,23539249

TRANSFORMS	FIN vs IFN B1a 30	379	0,52	0,37	0,74	-0,6539265	0,17682651
------------	-------------------	-----	------	------	------	------------	------------

\* logarytm naturalny średniego efektu – ln(RR);  
 ^ obliczany ze wzoru = (ln DCI – ln GCI)/(2\*wartość odwrotnej dystrybuanty dla standardowego rozkładu normalnego dla prawdopodobieństwa 0,975);  
 DCI – dolny przedział ufności;  
 GCI – górny przedział ufności.

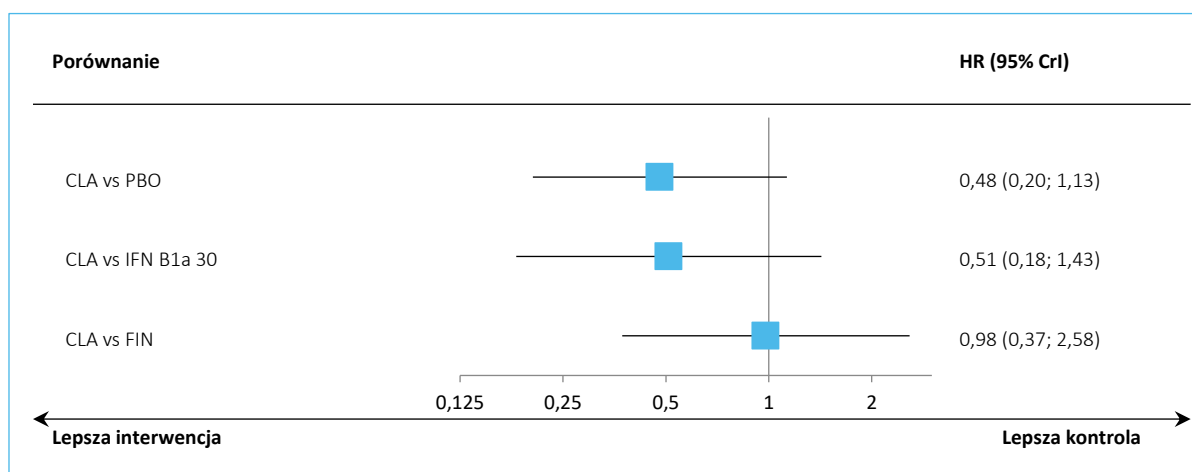
Wyniki porównania pośredniego kładrybiny w tabletkach z dostępnymi komparatorami (interferon B1a 30) dla oceny ARR zawiera poniższa tabela oraz graficznie przedstawiono je na wykresie. Jako lepiej dopasowany wybrano model efektów stałych (*fixed*).

Tabela 153. Roczny wskaźnik rzutów (ARR); podgrupa SOT; wyniki porównania pośredniego.

Porównanie	Średnia HR (95% CrI)	
	Model fixed DIC = 3,480	Model random DIC = 3,503
CLA vs PBO	0,48 (0,20; 1,13)	0,48 (0,11; 2,08)
CLA vs IFN B1a 30	0,51 (0,18; 1,43)	0,51 (0,05; 5,56)
CLA vs FIN	0,98 (0,37; 2,58)	0,98 (0,14; 7,13)

W podgrupie SOT wykazano liczbowo większą redukcję rocznej częstości rzutów (ARR) w grupie kładrybiny w tabletkach w porównaniu do placebo oraz do IFN B1a 30, odpowiednio HR = 0,48 (95% CrI: 0,20; 1,13) oraz 0,51 (95% CrI: 0,18; 1,43). Żaden z wyników nie był istotny statystycznie (prawdopodobnie ze względu na małą liczebność podgrupy SOT w badaniu CLARITY).

Wykres 15. Roczny wskaźnik rzutów (ARR); podgrupa SOT; wyniki porównania pośredniego.



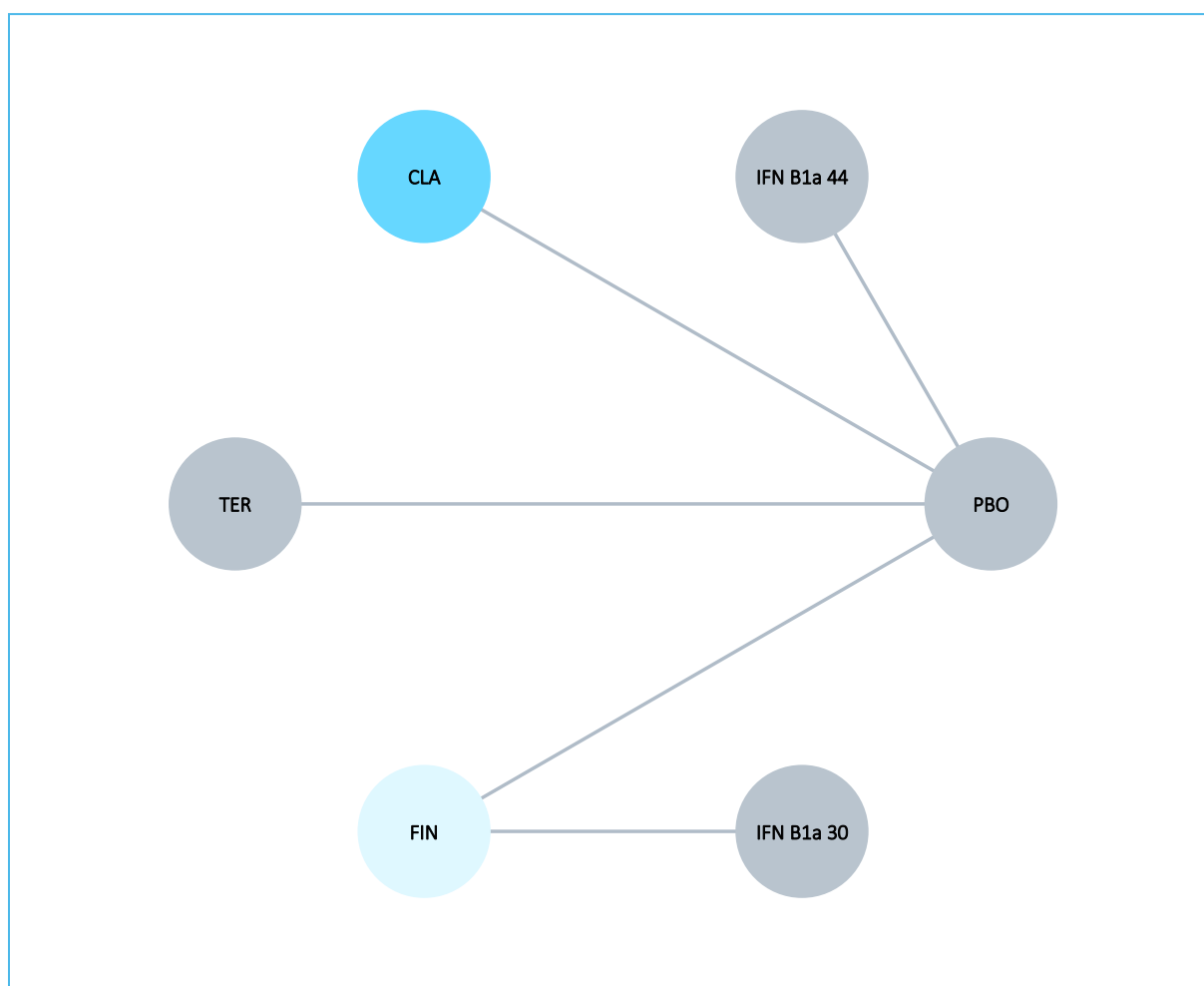
## 8.9 Wyniki porównania pośredniego – populacja z szybko rozwijającą się, ciężką postacią choroby (RES)

Podgrupa chorych na RRMS z szybko rozwijającą się, ciężką postacią choroby (RES, z ang. *Rapidly Evolving Severe*), definiowana jako obecność  $\geq 2$  rzutów w poprzednim roku, bez względu na stosowanie leczenia modyfikującego przebieg choroby (DMD, z ang. *Disease Modifying Drug*) oraz  $\geq 1$  zmiana w MRI w sekwencji T1 Gd+. Wyniki przedstawiono dodatkowo, jako część podgrupy HRA ( [REDACTED] ).

### 8.9.1 Roczny wskaźnik rzutów (ARR, Annualized Relapse Rate)

W podgrupie RES porównanie rocznego wskaźnika rzutów (ARR) dla kladrybiny w tabletkach oceniono na podstawie danych z 8 badań – schemat sieci przedstawiono poniżej.

Wykres 16. Sieć zależności pomiędzy interwencjami dla analizy rocznego wskaźnika rzutów (ARR); podgrupa RES.



W poniższej tabeli przedstawiono dane wykorzystane do obliczeń w porównaniu pośrednim. Dostępne były jedynie wyniki względnych efektów między ocenianymi ramionami (RR) dla poszczególnych badań (brak dostępu danych dla pojedynczych ramion: liczby zdarzeń w danym okresie obserwacji). Wykorzystywano model analogiczny do stosowanego w przypadku danych ciągłych, zakładając rozkład normalny dla logarytmu RR i wprowadzając do modelu zlogarytmowaną wartość tego parametru wraz z jej błędem standardowym.

Tabela 154. Roczny wskaźnik rzutów (ARR); podgrupa RES; dane wykorzystane w porównaniu pośrednim.

Badanie	Porównanie (Interwencja vs Kontrola)	Przedział ufności			ln RR*	se ln RR <sup>^</sup>
		RR	Dolny	górny		
PRISMS	IFN B1a 44 vs PBO	0,44	0,21	0,91	-0,8209806	0,37407245
CLARITY	CLA vs PBO	0,31	0,18	0,53	-1,1711830	0,27549490
FREEDOMS	FIN vs PBO	0,37	0,24	0,57	-0,9942523	0,22066667
TRANSFORMS	FIN vs IFN B1a 30	0,48	0,24	0,95	-0,7339692	0,35098172
TEMSO	TER vs PBO	0,81	0,51	1,28	-0,2107210	0,23475039

\* logarytm naturalny średniego efektu – ln(RR);

<sup>^</sup> obliczany ze wzoru = (ln DCI – ln GCI)/(2\*wartość odwrotnej dystrybuanty dla standardowego rozkładu normalnego dla prawdopodobieństwa 0,975);

DCI – dolny przedział ufności;

GCI – górny przedział ufności.

Wyniki porównania pośredniego kładrybiny w tabletkach z dostępnymi komparatorami dla oceny ARR zawiera poniższa tabela oraz graficznie przedstawiono je na wykresie. Jako lepiej dopasowany wybrano model efektów stałych (*fixed*).

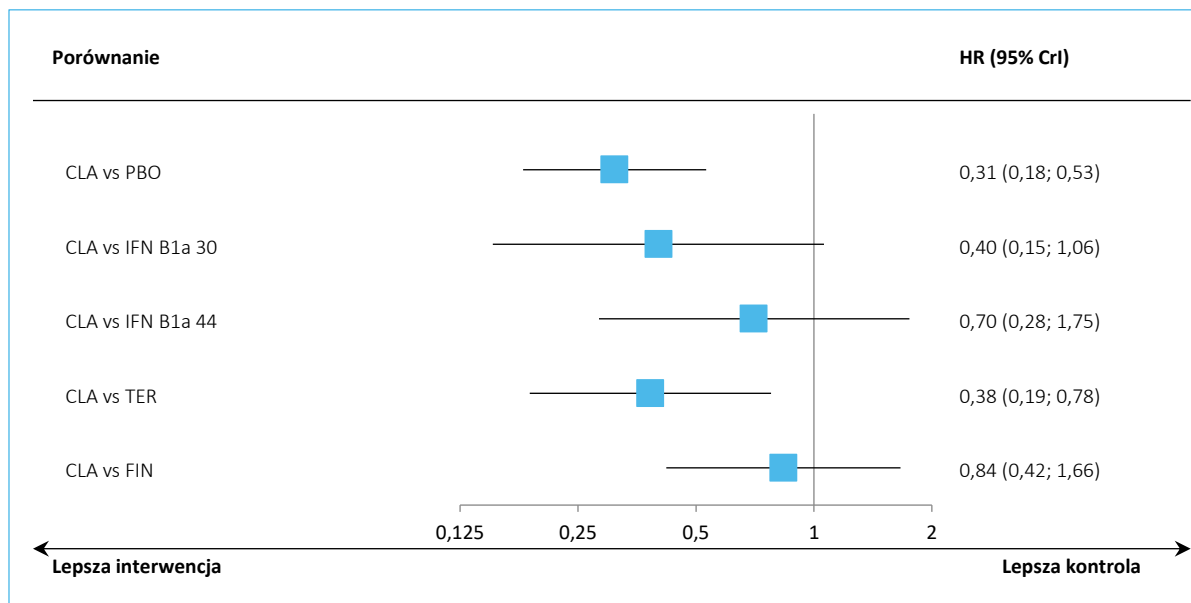
Tabela 155. Roczny wskaźnik rzutów (ARR); podgrupa RES; wyniki porównania pośredniego.

Porównanie	Średnia HR (95% CrI)	
	Model fixed DIC = 6,586	Model random DIC = 6,655
CLA vs PBO	<b>0,31 (0,18; 0,53)</b>	0,31 (0,07; 1,45)
CLA vs IFN B1a 30	0,40 (0,15; 1,06)	0,40 (0,03; 5,86)
CLA vs IFN B1a 44	0,70 (0,28; 1,75)	0,70 (0,07; 6,55)
CLA vs TER	<b>0,38 (0,19; 0,78)</b>	0,38 (0,04; 3,30)
CLA vs FIN	0,84 (0,42; 1,66)	0,84 (0,09; 7,34)

Porównanie pośrednie rocznego wskaźnika rzutów choroby w podgrupie RES nie wykazało istotnych statystycznie różnic pomiędzy kładrybiną oraz interferonem beta 1a. Natomiast roczny wskaźnik rzutów

był znacząco niższy w grupie kładrybiny w tabletkach w porównaniu do placebo: HR = 0,31 (95% CrI: 0,18; 0,53) , oraz w porównaniu do teryflunomidu: HR = 0,38 (95% CrI: 0,19; 0,78).

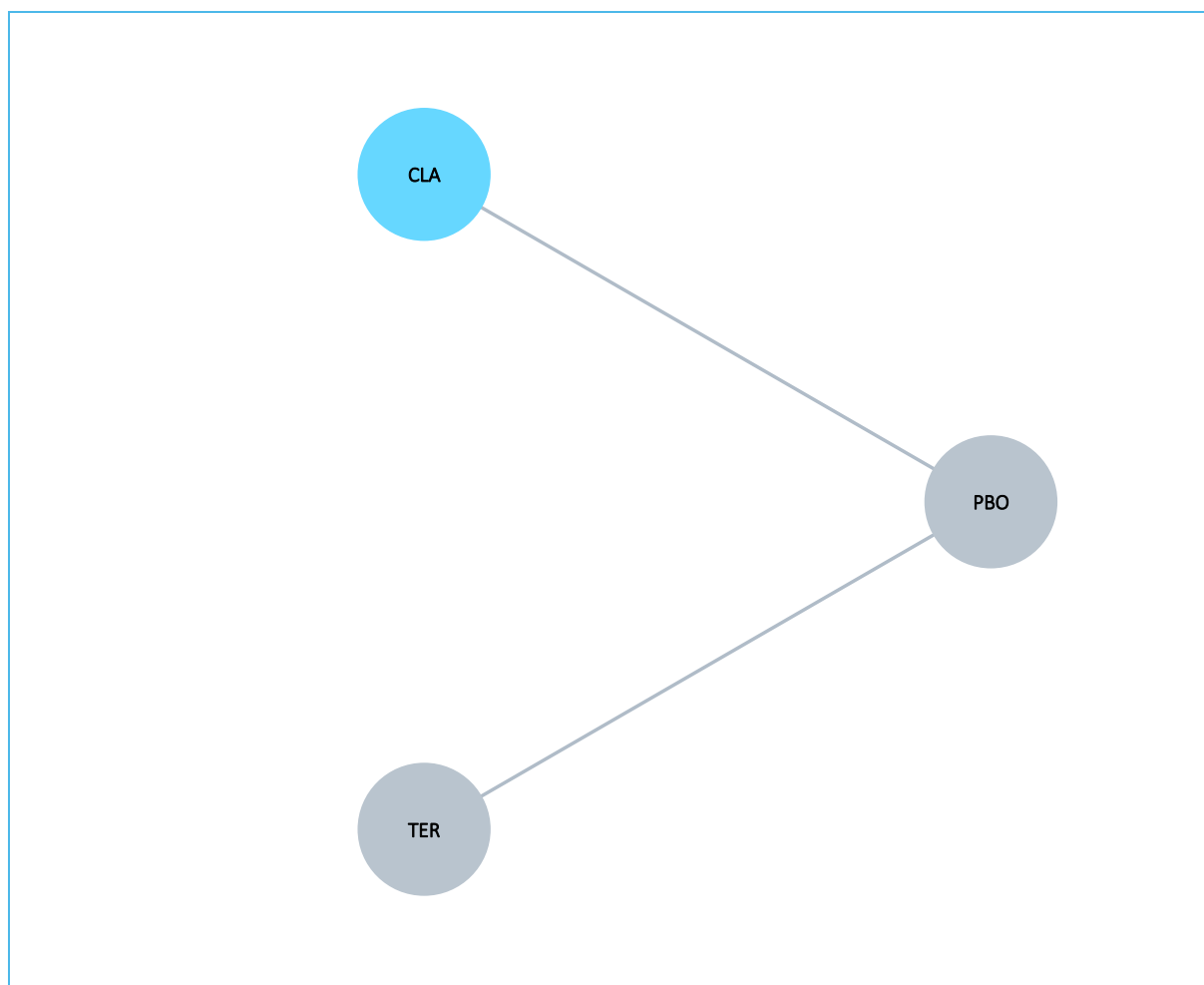
Wykres 17. Roczny wskaźnik rzutów (ARR); podgrupa RES; wyniki porównania pośredniego.



### 8.9.2 3-miesięczna potwierdzona progresja niepełnosprawności w EDSS (3mCDP) po 24 miesiącach

Na wykresie poniżej zaprezentowano sieć zależności pomiędzy interwencjami w ocenie 3-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności w EDSS (3mCDP) po 24 miesiącach obserwacji, na podstawie 2 badań: *CLARITY* oraz *TEMSSO*.

Wykres 18. Sieć zależności pomiędzy interwencjami dla analizy odsetka chorych z 3-miesięczną potwierdzoną progresją niepełnosprawności w EDSS (3mCDP) po 24 miesiącach; podgrupa RES.



Poniższa tabela zawiera dane wykorzystane do obliczeń w porównaniu pośrednim. Dostępne były jedynie wyniki względnych efektów między ocenianymi ramionami (HR) dla poszczególnych badań (brak dostępu danych dla pojedynczych ramion: liczby chorych ze zdarzeniem w danym okresie obserwacji). Wykorzystywano model analogiczny do stosowanego w przypadku danych ciągłych, zakładając rozkład normalny dla logarytmu HR i wprowadzając do modelu zlogarytmowaną wartość tego parametru wraz z jej błędem standardowym.

Tabela 156. Ryzyko wystąpienia 3-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności (3mCDP) po 24 miesiącach; podgrupa RES; dane wykorzystane w porównaniu pośrednim.

Badanie	Porównanie (Interwencja vs Kontrola)	Przedział ufności			ln HR	se ln HR
		HR	Dolny	górnny		
CLARITY	CLA vs PBO	0,77	0,34	1,74	-0,261365	0,41651142
TEMPO	TER vs PBO	0,65	0,26	1,59	-0,4307829	0,46194922

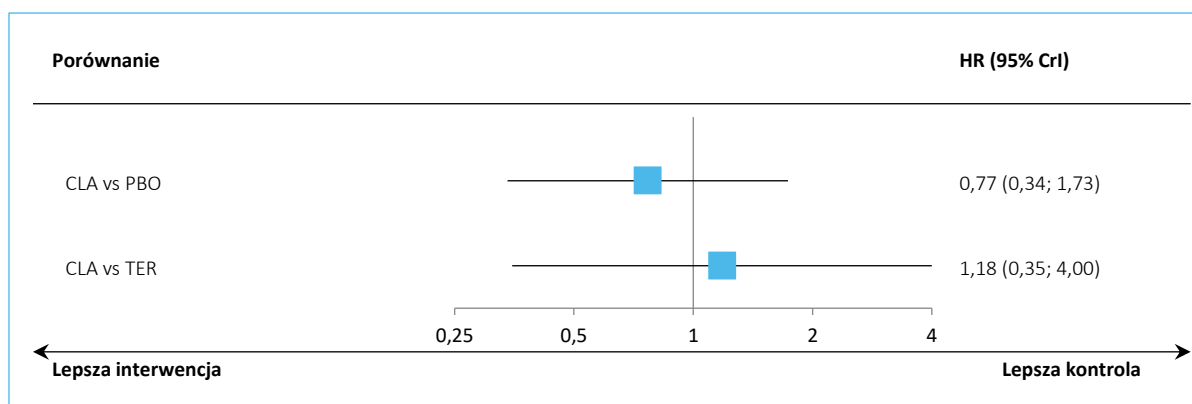
Wyniki porównania pośredniego kładrybiny w tabletkach z dostępnymi komparatorami dla oceny 3mCDP po 24 miesiącach obserwacji zawiera poniższa tabela oraz graficznie przedstawiono je na wykresie. Jako lepiej dopasowany wybrano model efektów stałych (*fixed*).

Tabela 157. Ryzyko wystąpienia 3-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności (3mCDP) po 24 miesiącach; podgrupa RES; wyniki porównania pośredniego.

Porównanie	Średnia HR (95% CrI)	
	Model fixed DIC = 4,376	Model random DIC = 4,388
CLA vs PBO	0,77 (0,34; 1,73)	0,77 (0,18; 3,30)
CLA vs TER	1,18 (0,35; 4,00)	1,19 (0,15; 9,41)

W podgrupie RES nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy kładrybiną a teryflunomidem w ryzyku wystąpienia 3-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności (3mCDP) po 24 miesiącach obserwacji: HR = 1,18 (95% CrI: 0,35; 4,00). Wyniki względem grupy placebo również nie osiągnęły progu istotności statystycznej: HR = 0,77 (95% CrI: 0,34; 1,73).

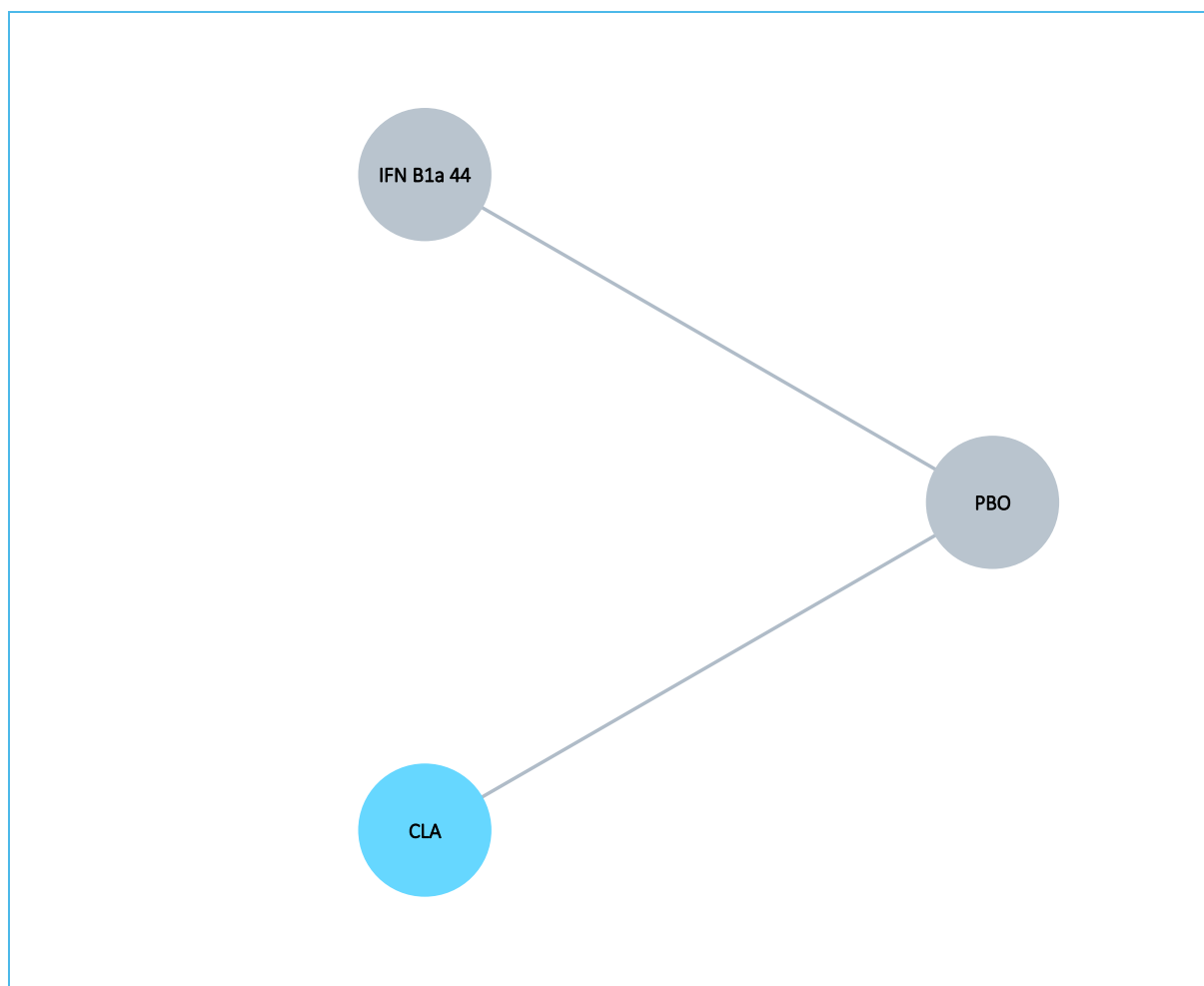
Wykres 19. Ryzyko wystąpienia 3-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności (3mCDP) po 24 miesiącach; podgrupa RES; wyniki porównania pośredniego.



### 8.9.3 6-miesięczna potwierdzona progresja niepełnosprawności w EDSS (6mCDP) po 24 miesiącach

W podgrupie RES ocena 6-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności w EDSS (6mCDP) po 24 miesiącach obserwacji została wykonana na podstawie 2 badań: *CLARITY*, oraz *PRISMS*.

Wykres 20. Sieć zależności pomiędzy interwencjami dla analizy odsetka chorych z 6-miesięczną potwierdzoną progresją niepełnosprawności w EDSS (6mCDP) po 24 miesiącach; podgrupa RES.



Poniższa tabela zawiera dane wykorzystane do obliczeń w porównaniu pośrednim. Dostępne były jedynie wyniki względnych efektów między ocenianymi ramionami (HR) dla poszczególnych badań (brak dostępu danych dla pojedynczych ramion: liczby chorych ze zdarzeniem w danym okresie obserwacji). Wykorzystywano model analogiczny do stosowanego w przypadku danych ciągłych, zakładając rozkład normalny dla logarytmu HR i wprowadzając do modelu zlogarytmowaną wartość tego parametru wraz z jej błędem standardowym.

Tabela 158. Ryzyko wystąpienia 6-miesięcznej progresji niepełnosprawności (6mCDP) po 24 miesiącach; podgrupa RES; dane wykorzystane w porównaniu pośrednim.

Badanie	Porównanie (Interwencja vs Kontrola)	Przedział ufności			ln HR	se ln HR
		HR	Dolny	górny		
PRISMS	IFN B1a 44 vs PBO	0,55	0,22	1,37	-0,5978370	0,46657451
CLARITY	CLA vs PBO	0,46	0,15	1,36	-0,7765288	0,56240949



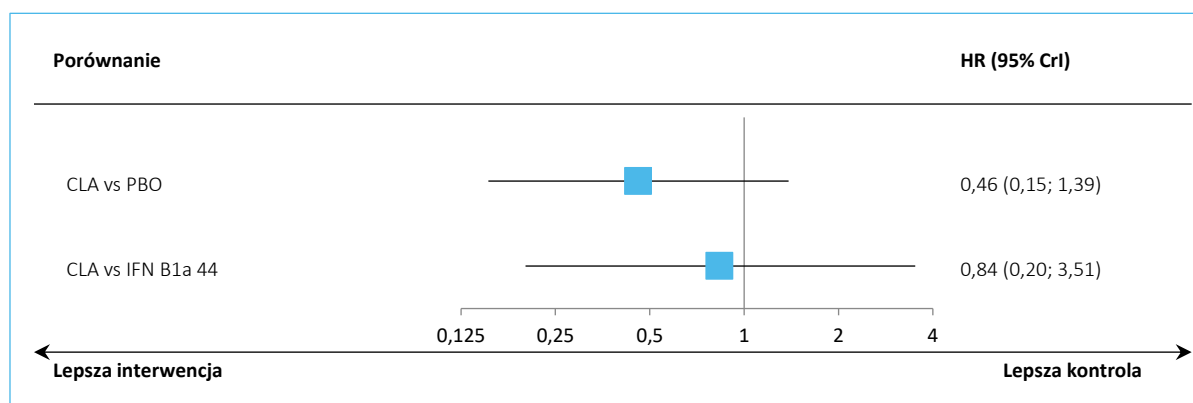
Wyniki porównania pośredniego kładrybiny w tabletkach z dostępnymi komparatorami dla oceny 6mCDP w całym okresie obserwacji zawiera poniższa tabela oraz graficznie przedstawiono je na wykresie. Jako lepiej dopasowany wybrano model efektów stałych (*fixed*).

Tabela 159. Ryzyko wystąpienia 6-miesięcznej progresji niepełnosprawności (6mCDP) po 24 miesiącach; podgrupa RES; wyniki porównania pośredniego.

Porównanie	Średnia HR (95% CrI)	
	Model fixed DIC = 4,997	Model random DIC = 5,009
CLA vs PBO	0,46 (0,15; 1,39)	0,46 (0,09; 2,32)
CLA vs IFN B1a 44	0,84 (0,20; 3,51)	0,83 (0,09; 7,53)

Ocena ryzyka wystąpienia 6mCDP w całym okresie obserwacji **w podgrupie RES** nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy kładrybiną a placebo, HR = 0,46 (95% CrI: 0,15; 1,39) oraz IFN B1a 44, HR = 0,84 (95% CrI: 0,20; 3,51).

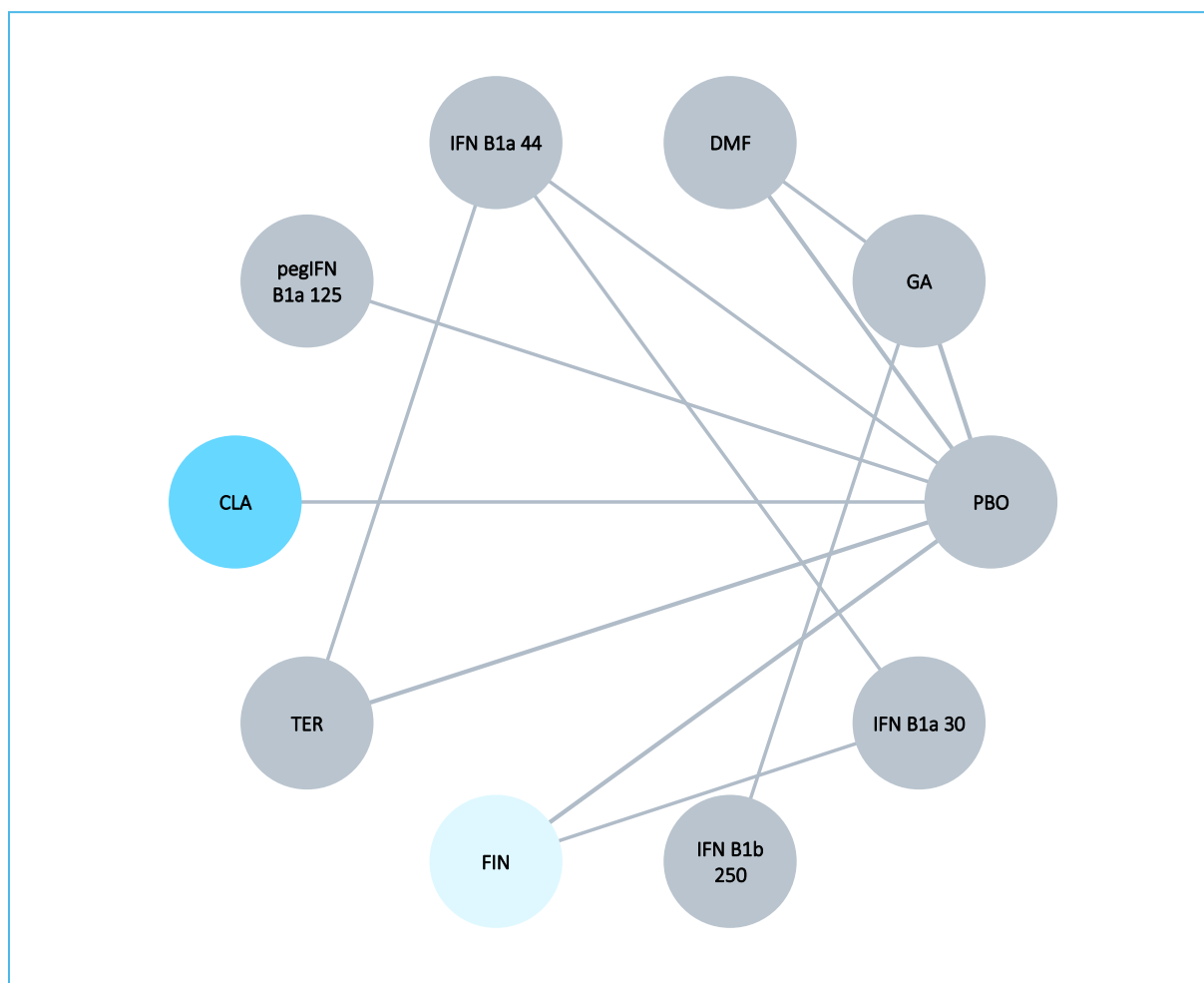
Wykres 21. Ryzyko wystąpienia 6-miesięcznej progresji niepełnosprawności (6mCDP) po 24 miesiącach; podgrupa RES; wyniki porównania pośredniego.



### 8.9.4 Pacjenci wolni od rzutów choroby (RF) po 12 miesiącach

W podgrupie RES ocena liczby chorych wolnych od rzutów choroby po 12 miesiącach obserwacji możliwa była na podstawie 14 badań. Wykres zależności pomiędzy poszczególnymi interwencjami przedstawiono poniżej.

Wykres 22. Sieć zależności pomiędzy interwencjami dla analizy pacjentów wolnych od rzutów choroby (RF) po 12 miesiącach; podgrupa RES.



W poniższej tabeli przedstawiono dane wyjściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim dotyczące liczby chorych wolnych od rzutów choroby po 12 miesiącach obserwacji.

Tabela 160. Pacjenci wolni od rzutów choroby (RF) po 12 miesiącach; podgrupa RES; dane wykorzystane w porównaniu pośrednim.

Badanie	Porównanie (Interwencja vs Kontrola)	Interwencja n/N (%)	Kontrola n/N (%)
PRISMS	IFN B1a 44 vs PBO	83/184 (45,11%)	41/187 (21,93%)
CLARITY	CLA vs PBO	353/433 (81,52%)	300/437 (68,65%)
FREEDOMS	FIN vs PBO	335/425 (78,82%)	254/418 (60,77%)
TRANSFORMS	FIN vs IFN B1a 30	280/358 (78,21%)	230/355 (64,79%)
EVIDENCE	IFN B1a 30vs IFN B1a 44	354/431 (82,13%)	302/435 (69,43%)
GALA	GA vs PBO	726/943 (76,99%)	302/461 (65,51%)

Badanie	Porównanie (Interwencja vs Kontrola)	Interwencja n/N (%)	Kontrola n/N (%)
CONFIRM	DMF vs PBO	285/359 (79,39%)	248/363 (68,32%)
	GA vs PBO	266/350 (76,00%)	
ADVANCE	pegIFN B1a 125 vs PBO	422/512 (82,42%)	358/500 (71,60%)
DEFINE	DMF vs PBO	342/411 (83,21%)	282/410 (68,78%)
TEMSO	TER vs PBO	241/359 (67,13%)	219/363 (60,33%)
TOWER	TER vs PBO	248/372 (66,67%)	202/389 (51,93%)
BECOME	IFN B1b 250 vs GA	26/36 (72,22%)	28/39 (71,79%)
EVIDENCE	IFN B1a 44 vs IFN B1a 30	209/339 (61,65%)	177/338 (52,37%)
TENERE	TER vs IFN B1a 44	85/111 (76,58%)	88/104 (84,62%)

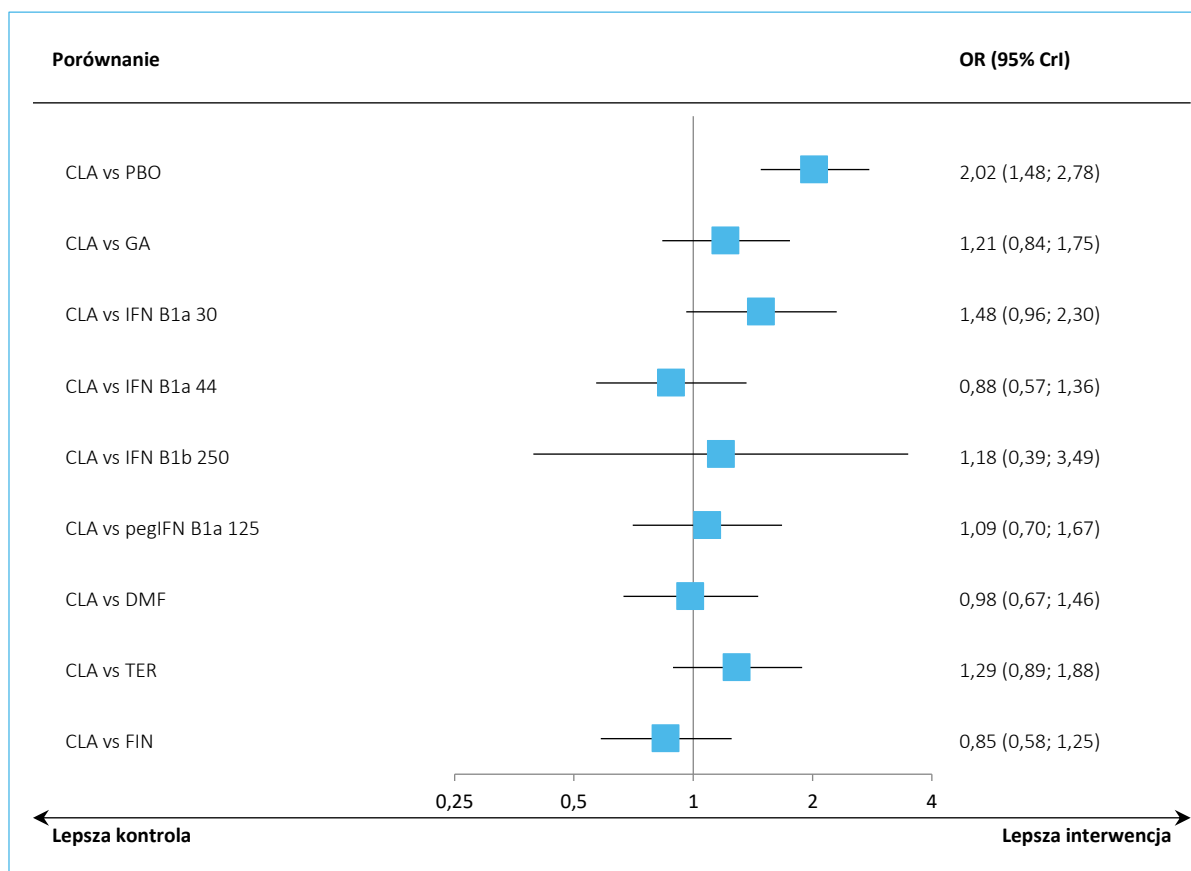
Wyniki porównania pośredniego kładrybiny w tabletkach z dostępnymi komparatorami dla oceny RF zawiera poniższa tabela oraz graficznie przedstawiono je na wykresie. Jako lepiej dopasowany wybrano model efektów stałych (*fixed*).

Tabela 161. Pacjenci wolni od rzutów choroby (RF) po 12 miesiącach; podgrupa RES; wyniki porównania pośredniego.

Porównanie	Średnia OR (95% CrI)	
	Model fixed DIC = 225,470	Model random DIC = 226,340
CLA vs PBO	<b>2,02 (1,48; 2,78)</b>	<b>2,01 (1,20; 3,36)</b>
CLA vs GA	1,21 (0,84; 1,75)	1,21 (0,66; 2,26)
CLA vs IFN B1a 30	1,48 (0,96; 2,30)	1,46 (0,71; 2,88)
CLA vs IFN B1a 44	0,88 (0,57; 1,36)	0,84 (0,43; 1,60)
CLA vs IFN B1b 250	1,18 (0,39; 3,49)	1,20 (0,34; 4,22)
CLA vs pegIFN B1a 125	1,09 (0,70; 1,67)	1,08 (0,52; 2,21)
CLA vs DMF	0,98 (0,67; 1,46)	0,98 (0,52; 1,85)
CLA vs TER	1,29 (0,89; 1,88)	1,29 (0,70; 2,37)
CLA vs FIN	0,85 (0,58; 1,25)	0,85 (0,46; 1,56)

W większości wykonanych porównań, nie wykazano istotnych statystycznie różnic w szansie uzyskania RF po 12 miesiącach obserwacji **w podgrupie RES**. Szansa pozostania wolnym od rzutów choroby w trakcie 12 miesięcy terapii w porównaniu do placebo była dwukrotnie wyższa u chorych otrzymujących kładrybinę, co było znamienym statystycznie wynikiem: OR = 2,02 (95% CrI: 1,48; 2,78).

Wykres 23. Pacjenci wolni od rzutów choroby (RF) po 12 miesiącach; podgrupa RES; wyniki porównania pośredniego.



## 8.10 Zestawienie wyników porównania pośredniego; populacja HDA

Tabela 162. Zestawienie wyników porównania pośredniego skuteczności klinicznej kladrybiny w tabletkach; populacja HDA.

CLA vs	ARR	3mCDP po 24 mies.	6mCDP po 24 mies.	RF po 24 mies.
DMF	↑	↑	×	↔
TER	↔	×	×	×
GA	↑	↔	×	↔
PBO	↑	↑	↑	↑
IFN B1a 30	↑	×	×	×
IFN B1a 44	↑	×	↑	×

- ↑ wynik istotny statystycznie na korzyść kladrybiny w tabletkach;
- ↓ wynik istotny statystycznie na korzyść komparatora;
- ↔ wynik nieistotny statystycznie;
- × brak możliwości wykonania porównania pośredniego.

## 8.11 Zestawienie wyników porównania pośredniego; podgrupy SOT i RES

Tabela 163. Zestawienie wyników porównania pośredniego skuteczności klinicznej kladrybiny w tabletkach; podgrupy SOT i RES.

CLA vs	SOT		RES		
	ARR	ARR	3mCDP po 24 mies.	6mCDP po 24 mies.	RF po 12 mies.
DMF	x	x	x	x	↔
TER	x	↑	↔	x	↔
GA	x	x	x	x	↔
PBO	↔	↑	↔	↔	↑
IFN B1a 30	↔	↔	x	x	↔
IFN B1a 44	x	↔	x	↔	↔
IFN B1b 250	x	x	x	x	↔
pegIFN B1a 125	x	x	x	x	↔

↑ wynik istotny statystycznie na korzyść kladrybiny w tabletkach;

↓ wynik istotny statystycznie na korzyść komparatora;

↔ wynik nieistotny statystycznie;

x brak możliwości wykonania porównania pośredniego.

## 8.12 Wyniki porównania pośredniego – populacja ITT

Populacja ITT

definiowana była na wejściu do włączonych badań klinicznych jako obecność  $\geq 1$  rzutu w poprzednim roku lub  $\geq 2$  rzutów w poprzednich 2 latach.

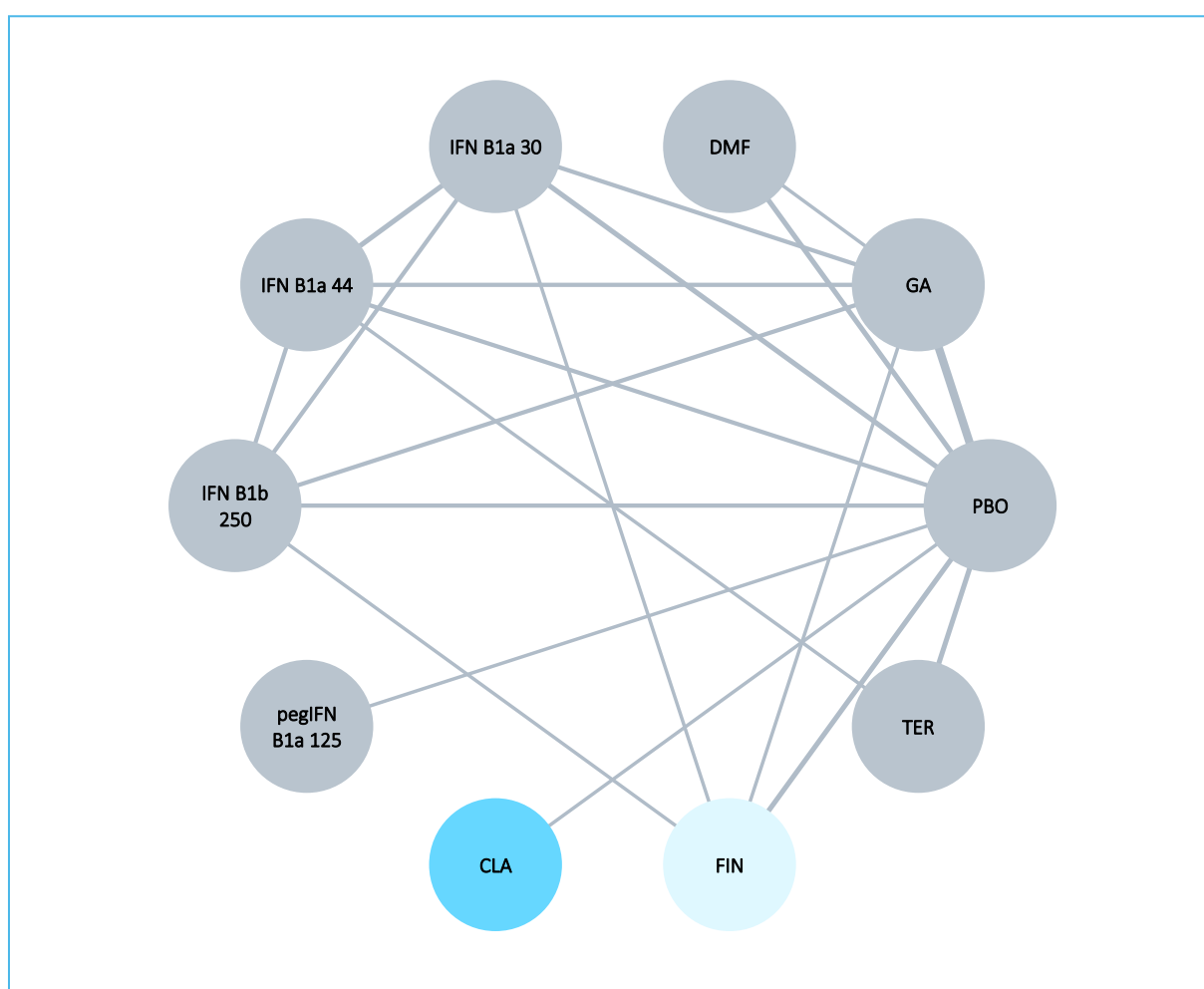
Dla populacji ITT dostępne były dane umożliwiające wykonanie analizy oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa kladrybiny w tabletkach w porównaniu do komparatorów. W porównaniu pośrednim dla populacji ITT można było wykonać obliczenia dla rocznego wskaźnika rzutów (ARR), 3-miesięcznej i 6-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności w EDSS (3mCDP i 6mCDP), odsetka pacjentów wolnych od rzutów choroby (RF), jakości życia – na podstawie zmiany wyniku skali EQ-5D i EQ-5D VAS, a także braku aktywności choroby w ocenie klinicznej i rezonansowej (NEDA). Uzyskane wyniki dotyczyły 24-miesięcznego okresu obserwacji. W ocenie bezpieczeństwa wykonano porównanie częstości zdarzeń niepożądanych ogółem (AEs ogółem), ciężkich (ang. *serious*) zdarzeń niepożądanych (SAEs), zakażeń, depresji, zwiększonej aktywności ALT, zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (TRAEs),

zdarzeń sercowo-naczyniowych (CVS AEs), AEs w 3 lub 4 stopniu nasilenia, częstości wycofania z badania ogółem oraz z powodu AEs, zakończenia leczenia ogółem i z powodu AEs.

### 8.12.1 Roczny wskaźnik rzutów (ARR, Annualized Relapse Rate)

Na wykresie poniżej przedstawiono schemat sieci porównania pośredniego dla oceny rocznego wskaźnika rzutów (ARR) w populacji ITT. Porównanie kladrybiny w tabletkach możliwe było z każdym wybranym komparatorem aktywnym, a dane pochodziły z 38 badań.

Wykres 24. Sieć zależności pomiędzy interwencjami dla analizy rocznego wskaźnika rzutów (ARR); populacja ITT.



W poniższej tabeli przedstawiono dane wykorzystane do obliczeń w porównaniu pośrednim – liczbę zdarzeń ( $r$ ) i okres ekspozycji ( $E$ , w pacjento-latach). W przypadku braku takich danych obliczano je na podstawie wzorów przedstawionych w przypisach do poniższej tabeli.

Tabela 164. Roczny wskaźnik rzutów (ARR); populacja ITT; dane wykorzystane w porównaniu pośrednim.

Badanie	Porównanie	Interwencja		Kontrola	
		r	E	r	E
<i>Bornstein 1987</i>	GA vs PBO	16	47	62	46
<i>Copolymer 1</i>	GA vs PBO	161	272,88	210	250
<i>ECGT</i>	GA vs PBO	61	75,31	91	75,21
<i>GALA</i>	GA vs PBO	290	901	215	445,5
<i>Boiko 2018</i>	GA vs PBO	22	122	7	28
<i>GATE</i>	GA vs PBO	182	512,26	24	61,88
<i>CONFIRM</i>	GA vs PBO	163	569,62	212	561,43
	DMF vs PBO	124	552,99		
<i>BRAVO</i>	IFN B1a 30 vs PBO	215	826,92	275	808,82
<i>Kappos 2011</i>	IFN B1a 30 vs PBO	9	24,84	16	24,38
<i>MSCRG</i>	IFN B1a 30 vs PBO	212	316	235	286
<i>IMPROVE</i>	IFN B1a 44 vs PBO	5	35,96	6	18,14
<i>PRISMS</i>	IFN B1a 44 vs PBO	318	363	479	364
<i>IFNB MS</i>	IFN B1b 250 vs PBO	173	207	266	209,2
<i>Knobler 1993</i>	IFN B1b 250 vs PBO	2	2,3	5	2,8
<i>ADVANCE</i>	pegIFN B1a 125 vs PBO	116	435,74	181	445,25
<i>CLARITY</i>	CLA vs PBO	109	767,1	252	741,1
<i>FREEDOMS</i>	FIN vs PBO	172	955,6	359	897,5
<i>FREEDOMS II</i>	FIN vs PBO	131	623,81	246	615
<i>Saida 2012</i>	FIN vs PBO	13	26,25	27	27
<i>DEFINE</i>	DMF vs PBO	128	628,61	246	612,35
<i>APEX</i>	DMF vs PBO	23	51,23	34	40,85
<i>O'Connor 2006</i>	TER vs PBO	19	35,31	33	40,85
<i>TEMPO</i>	TER vs PBO	227	613,51	335	620,37
<i>TOWER</i>	TER vs PBO	177	553,125	296	592
<i>CombiRx</i>	IFN B1a 30 vs GA	97	604,4	70	650,7
<i>Calabrese 2012</i>	IFN B1a 30 vs GA	51	102	52	103
	IFN B1a 44 vs GA	40	101		
<i>REGARD</i>	IFN B1a 44 vs GA	201	669,5	194	669,5
<i>BECOME</i>	IFN B1b 250 vs GA	25	67,57	23	69,7
<i>BEYOND</i>	IFN B1b 250 vs GA	814	2260	374	1099,5
<i>ASSESS</i>	FIN vs GA	52	345	84	324
<i>EVIDENCE</i>	IFN B1a 44 vs IFN B1a 30	165	304,71	195	304,2

Badanie	Porównanie	Interwencja		Kontrola	
		r	E	r	E
<i>Etemadifar 2006</i>	IFN B1a 44 vs IFN B1a 30	66	60	57	60
	IFN B1b 250 vs IFN B1a 30	65	90		
<i>INCOMIN</i>	IFN B1b 250 vs IFN B1a 30	95	190	126	180
<i>Stępień 2013</i>	IFN B1b 250 vs IFN B1a 30	23	54	21	60
<i>TRANSFORMS</i>	FIN vs IFN B1a 30	89	423,81	179	416,28
<i>REFORMS</i>	IFN B1b 250 vs IFN B1a 44	7	14,61	10	13,92
<i>TENERE</i>	TER vs IFN B1a 44	39	144,44	29	126,09
<i>GOLDEN</i>	FIN vs IFN B1b 250	19	156	27	70,5

r – liczba zdarzeń w danym okresie (rzutów); E – okres ekspozycji (pacjento-lata);  
E = N\*okres obserwacji; r = ARR\*E.

Wyniki porównania pośredniego kładrybiny w tabletkach z dostępnymi komparatorami dla oceny ARR zawiera poniższa tabela oraz graficznie przedstawiono je na wykresie. Jako lepiej dopasowany wybrano model efektów stałych (*fixed*).

Tabela 165. Roczny wskaźnik rzutów (ARR); populacja ITT; wyniki porównania pośredniego.

Porównanie	Średnia HR (95% CrI)	
	Model fixed DIC = 621,170	Model random DIC = 622,401
CLA vs PBO	0,42 (0,33; 0,52)	0,41 (0,32; 0,53)
CLA vs GA	0,62 (0,49; 0,79)	0,62 (0,48; 0,81)
CLA vs IFN B1a 30	0,52 (0,40; 0,66)	0,51 (0,39; 0,68)
CLA vs IFN B1a 44	0,61 (0,48; 0,78)	0,61 (0,46; 0,80)
CLA vs IFN B1b 250	0,59 (0,46; 0,76)	0,59 (0,45; 0,77)
CLA vs pegIFN B1a 125	0,64 (0,46; 0,88)	0,64 (0,45; 0,94)
CLA vs FIN	0,95 (0,73; 1,22)	0,96 (0,72; 1,28)
CLA vs DMF	0,762 (0,583; 0,995)	0,76 (0,56; 1,02)
CLA vs TER	0,62 (0,48; 0,80)	0,62 (0,46; 0,83)

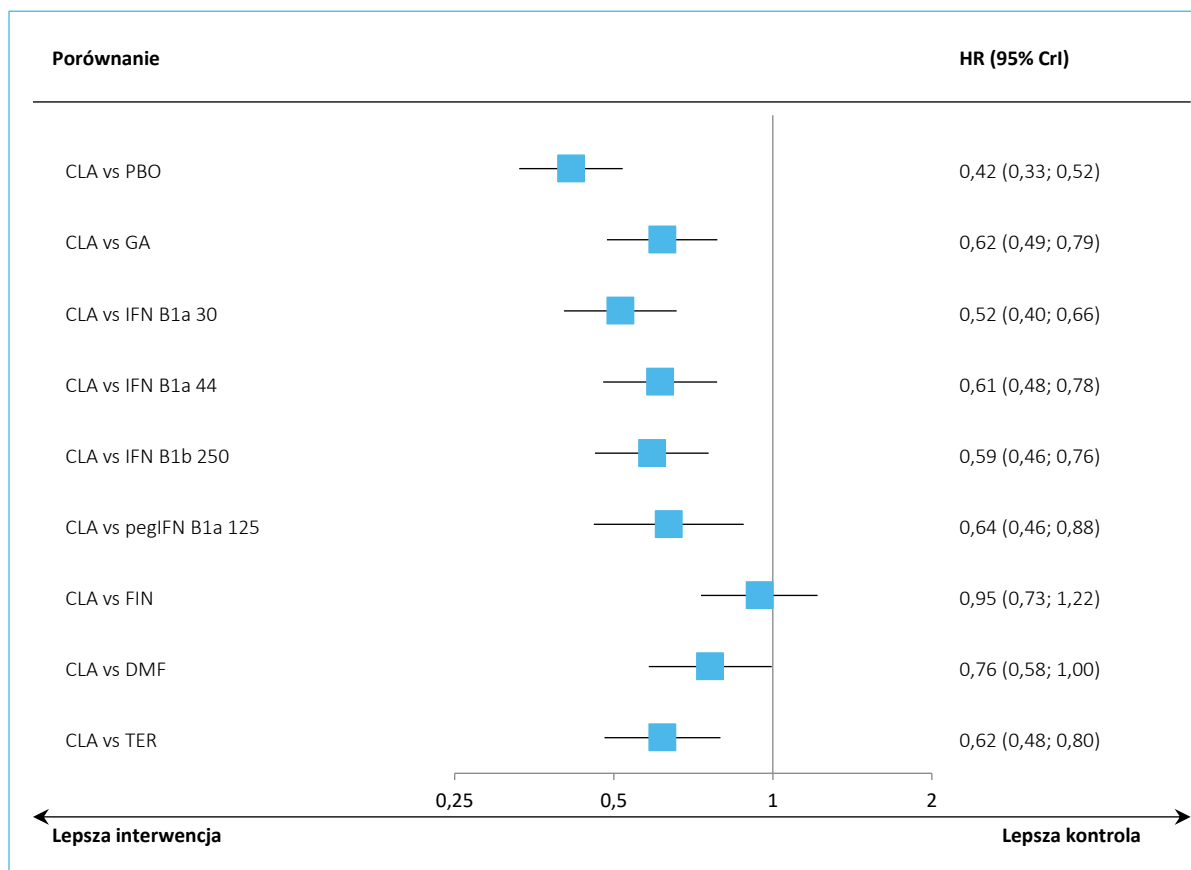
W porównaniu do placebo, w grupie kładrybiny w tabletkach roczny wskaźnik rzutów był znacząco niższy: HR = 0,42 (95% CrI: 0,33; 0,52). Podobnie, istotnie mniejsze prawdopodobieństwo rzutów odnotowano w porównaniu kładrybiny w tabletkach z octanem glatirameru, HR = 0,62 (95% CI: 0,49; 0,79), z teryflunomidem, HR = 0,62 (95% CrI: 0,48; 0,80) oraz z każdym z ocenianych interferonów (HR w



zakresie od 0,52 do 0,64). W porównaniu z fumaranem dimetylu, wynik znajdował się na granicy istotności statystycznej: HR = 0,762 (95% CrI: 0,583; 0,995).

Wyniki modelu *fixed* podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 25. Roczny wskaźnik rzutów (ARR); populacja ITT; wyniki porównania pośredniego.



### Analiza wrażliwości

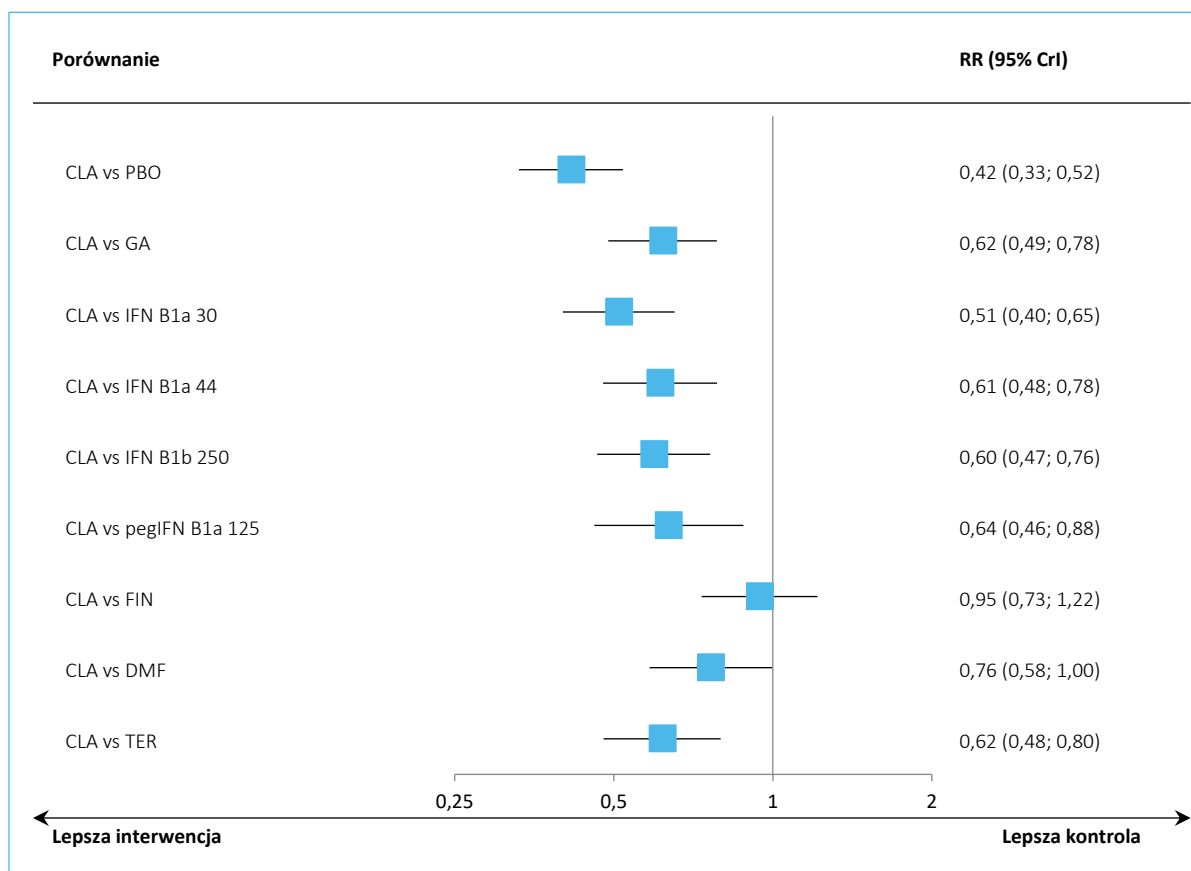
Dodatkowo, przeprowadzono analizę wrażliwości, w której w obliczeniach nie uwzględniono publikacji *Stępień 2013*, porównującej interferon beta-1a w dawce 30 µg z interferonem beta-1b w dawce 250 µg. W badaniu tym około 50% chorych nie ukończyło zaplanowanego leczenia. Uzyskane wyniki podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 166. Roczny wskaźnik rzutów (ARR); populacja ITT; wyniki porównania pośredniego.

Porównanie	Średnia HR (95% CrI)	
	Model fixed DIC = 607,839	Model random DIC = 608,583
CLA vs PBO	0,42 (0,33; 0,52)	0,42 (0,32; 0,54)
CLA vs GA	0,62 (0,49; 0,78)	0,62 (0,47; 0,81)
CLA vs IFN B1a 30	0,51 (0,40; 0,65)	0,52 (0,39; 0,68)
CLA vs IFN B1a 44	0,61 (0,48; 0,78)	0,62 (0,46; 0,81)
CLA vs IFN B1b 250	0,60 (0,47; 0,76)	0,60 (0,45; 0,78)
CLA vs pegIFN B1a 125	0,64 (0,46; 0,88)	0,64 (0,42; 0,92)
CLA vs FIN	0,95 (0,73; 1,22)	0,96 (0,71; 1,27)
CLA vs DMF	0,765 (0,585; 0,996)	0,77 (0,56; 1,03)
CLA vs TER	0,62 (0,48; 0,80)	0,62 (0,46; 0,82)

Analiza wrażliwości dała podobne wyniki co analiza główna, a wykluczenie badania *Stępień 2013* nie miało widocznego wpływu na wyniki, nie zmieniając wnioskowania płynącego z analizy głównej. Wyniki analizy wrażliwości podsumowano na wykresie poniżej.

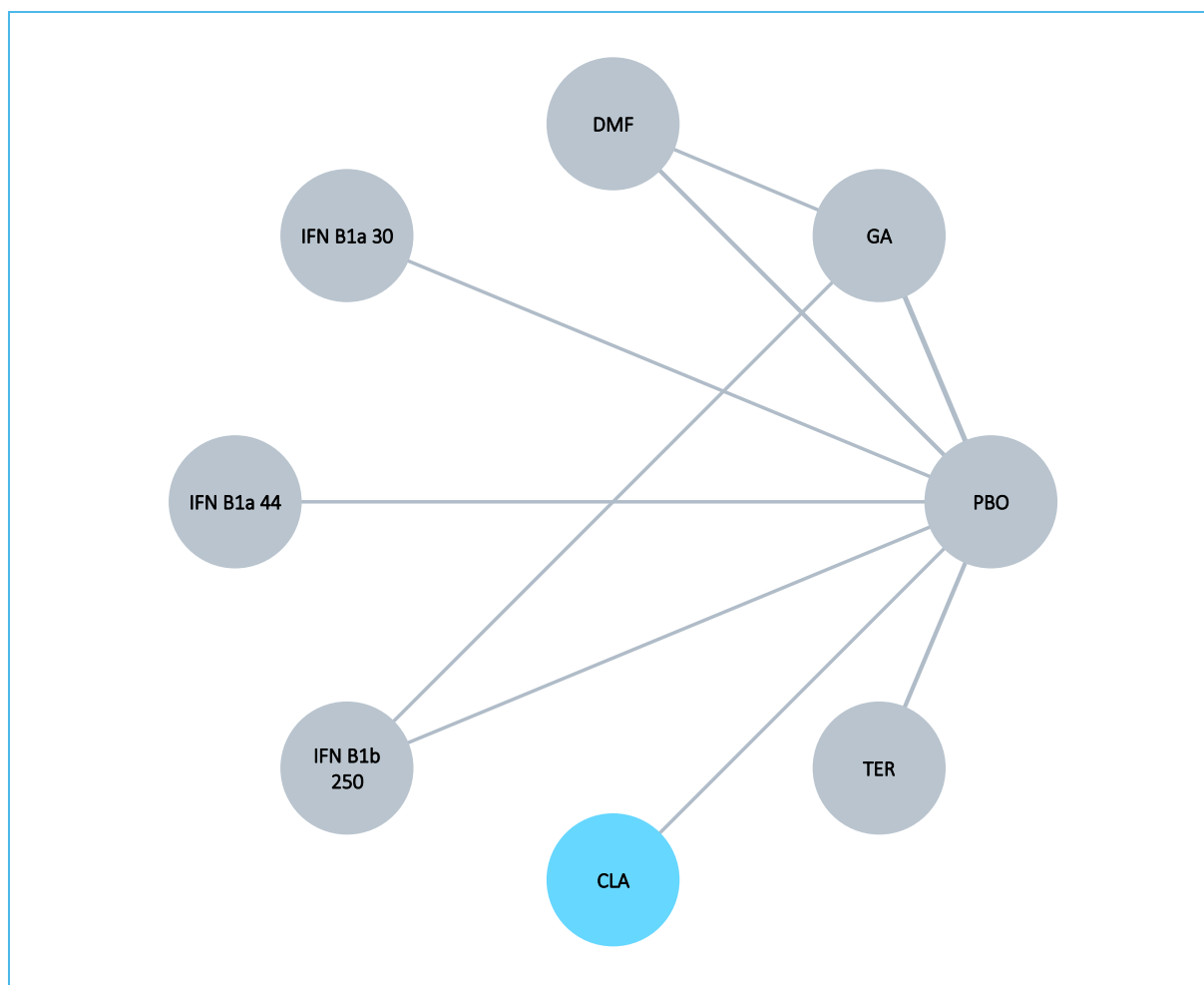
Wykres 26. Roczny wskaźnik rzutów (ARR); populacja ITT; wyniki porównania pośredniego.



### 8.12.2 3-miesięczna potwierdzona progresja niepełnosprawności w EDSS (3mCDP) po 24 miesiącach

Poniższy wykres prezentuje schemat sieci porównania pośredniego poszczególnych interwencji dla oceny odsetka chorych z 3-miesięczną potwierdzoną progresją niepełnosprawności w EDSS (3mCDP) po 24 miesiącach obserwacji. Porównanie wykonano na podstawie danych z 11 badań, które wymieniono w tabeli poniżej.

Wykres 27. Sieć zależności pomiędzy interwencjami dla analizy odsetka chorych z 3-miesięczną potwierdzoną progresją niepełnosprawności w EDSS (3mCDP) po 24 miesiącach; populacja ITT.



Poniższa tabela zawiera dane wykorzystane do obliczeń w porównaniu pośrednim, czyli liczbę chorych z 3mCDP w okresie 24 miesięcy obserwacji.

Tabela 167. Ryzyko wystąpienia 3-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności (3mCDP) po 24 miesiącach; populacja ITT; dane wykorzystane w porównaniu pośrednim.

Badanie	Porównanie (Interwencja vs Kontrola)	Interwencja n/N (%)	Kontrola n/N (%)	Okres obserwacji [lata]
<i>Bornstein 1987</i>	GA vs PBO	5/25 (20,00%)	11/25 (44,00%)	2
<i>Copolymer 1</i>	GA vs PBO	27/125 (21,60%)	31/126 (24,60%)	2
<i>CONFIRM</i>	GA vs PBO	56/360 (15,56%)	62/363 (17,08%)	2
	DMF vs PBO	47/362 (12,98%)		
<i>BRAVO</i>	IFN B1a 30 vs PBO	47/447 (10,51%)	60/450 (13,33%)	2
<i>PRISMS</i>	IFN B1a 44 vs PBO	47/184 (25,54%)	68/187 (36,36%)	2

Badanie	Porównanie (Interwencja vs Kontrola)	Interwencja n/N (%)	Kontrola n/N (%)	Okres obserwacji [lata]
IFNB MS	IFN B1b 250 vs PBO	43/124 (34,68%)	56/123 (45,53%)	2
CLARITY	CLA vs PBO	65/433 (15,01%)	103/437 (23,57%)	2
DEFINE	DMF vs PBO	57/411 (13,87%)	89/410 (21,71%)	2
TEMSO	TER vs PBO	72/359 (20,06%)	99/363 (27,27%)	2
TOWER	TER vs PBO	58/372 (15,59%)	76/389 (19,54%)	2
BEYOND	IFN B1b 250 vs GA	244/897 (27,20%)	92/448 (20,54%)	2

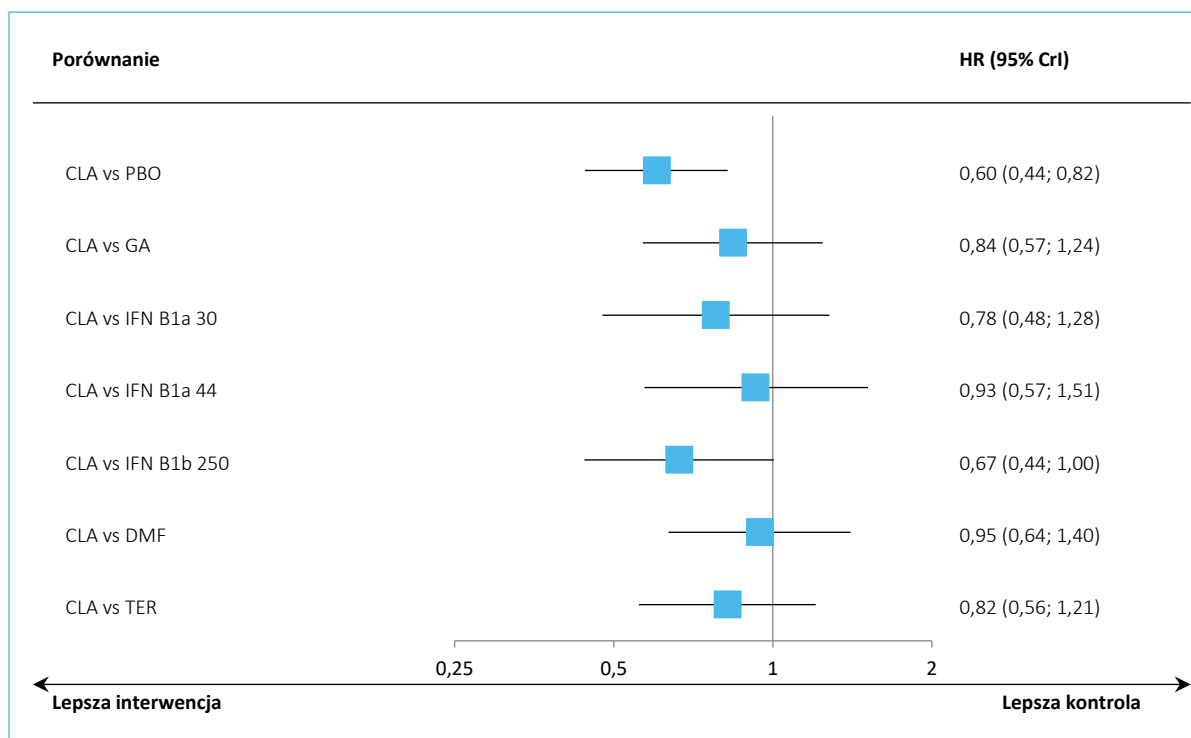
Wyniki porównania pośredniego kładrybiny w tabletkach z dostępnymi komparatorami dla oceny 3mCDP po 24 miesiącach obserwacji zawiera poniższa tabela, ponadto przedstawiono je graficznie na wykresie. Jako lepiej dopasowany wybrano model efektów stałych (*fixed*).

Tabela 168. Ryzyko wystąpienia 3-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności (3mCDP) po 24 miesiącach; populacja ITT; wyniki porównania pośredniego.

Porównanie	Średnia HR (95% CrI)	
	Model fixed DIC = 169,220	Model random DIC = 170,449
CLA vs PBO	<b>0,60 (0,44; 0,82)</b>	0,60 (0,34; 1,09)
CLA vs GA	0,84 (0,57; 1,24)	0,85 (0,43; 1,74)
CLA vs IFN B1a 30	0,78 (0,48; 1,28)	0,78 (0,33; 1,86)
CLA vs IFN B1a 44	0,93 (0,57; 1,51)	0,93 (0,39; 2,19)
CLA vs IFN B1b 250	0,666 (0,440; 1,004)	0,69 (0,34; 1,53)
CLA vs DMF	0,95 (0,64; 1,40)	0,95 (0,46; 1,98)
CLA vs TER	0,82 (0,56; 1,21)	0,82 (0,40; 1,69)

W populacji ITT, ryzyko wystąpienia 3-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności po 24 miesiącach obserwacji nie różniło się znacząco pomiędzy kładrybiną, a pozostałymi aktywnymi komparatorami uwzględnianymi w obliczeniach. Natomiast ryzyko wystąpienia 3mCDP w danym okresie obserwacji było o 40% mniejsze w grupie kładrybiny w tabletkach w porównaniu do placebo: HR = 0,60 (95% CrI: 0,44; 0,82).

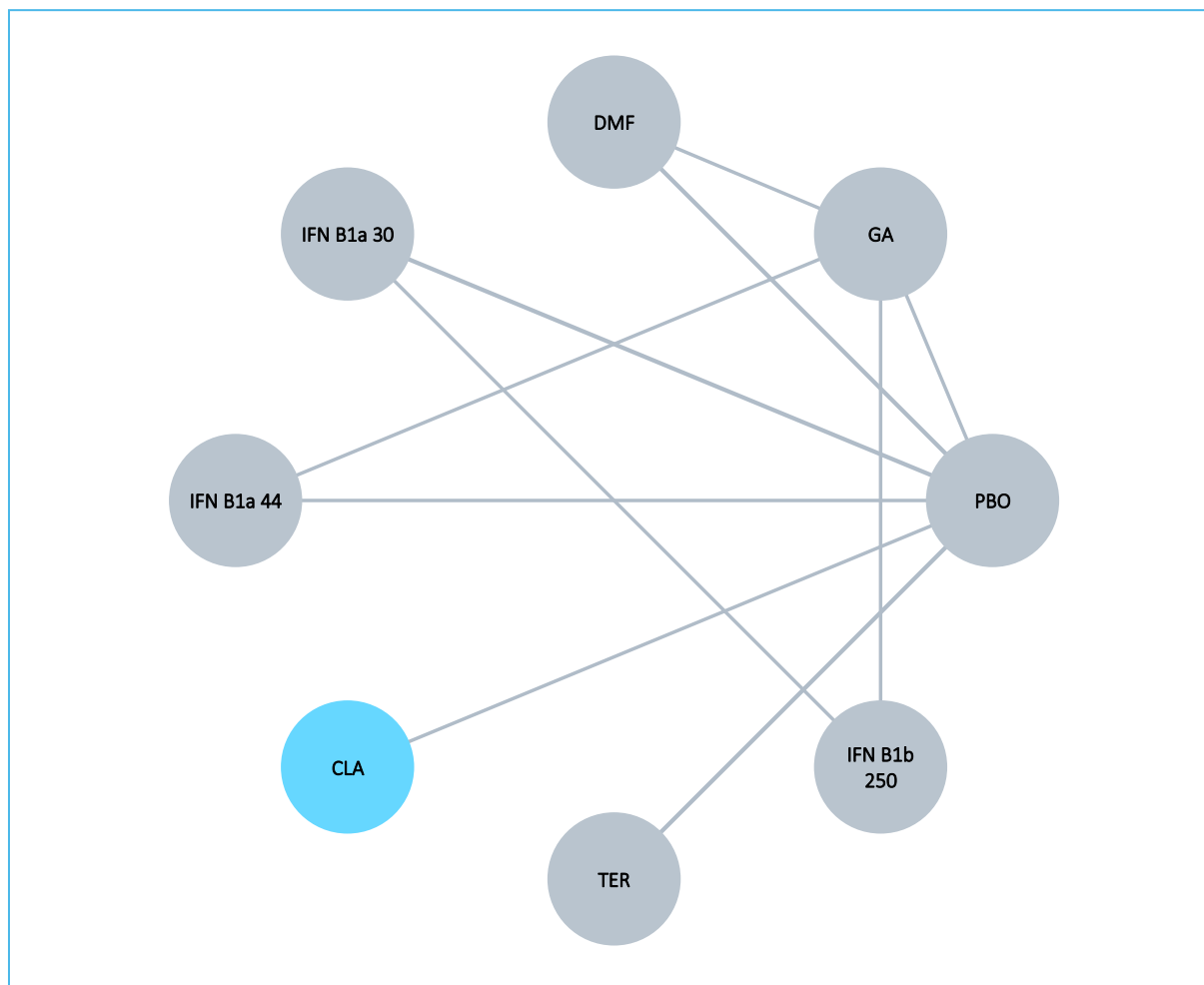
Wykres 28. Ryzyko wystąpienia 3-miesięcznej progresji niepełnosprawności (3mCDP) po 24 miesiącach; populacja ITT; wyniki porównania pośredniego.



### 8.12.3 6-miesięczna potwierdzona progresja niepełnosprawności w EDSS (6mCDP) po 24 miesiącach

Ocena 6-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności w EDSS (6mCDP), po 24 miesiącach obserwacji, wykonana została na podstawie danych z 11 badań, które zebrano w tabeli poniżej. Wykres poniżej prezentuje sieć zależności pomiędzy interwencjami dla analizy tego punktu końcowego.

Wykres 29. Sieć zależności pomiędzy interwencjami dla analizy odsetka chorych z 6-miesięczną potwierdzoną progresją w EDSS (6mCDP) po 24 miesiącach; populacja ITT.



Poniższa tabela zawiera dane wykorzystane do obliczeń w porównaniu pośrednim, liczby chorych z 6mCDP w okresie 24 miesięcy obserwacji.

Tabela 169. Ryzyko wystąpienia 6-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności (6mCDP) po 24 miesiącach; populacja ITT; dane wykorzystane w porównaniu pośrednim.

Badanie	Porównanie (Interwencja vs Kontrola)	Interwencja n/N (%)	Kontrola n/N (%)	Okres obserwacji [lata]
CONFIRM	GA vs PBO	38/360 (10,56%)	45/363 (12,40%)	2
	DMF vs PBO	28/362 (7,73%)		
BRAVO	IFN B1a 30 vs PBO	35/447 (7,83%)	46/450 (10,22%)	2
MSCRG	IFN B1a 30 vs PBO	35/158 (22,15%)	50/143 (34,97%)	2
PRISMS	IFN B1a 44 vs PBO	80/184 (43,48%)	113/187 (60,43%)	2
CLARITY	CLA vs PBO	41/433 (9,47%)	73/437 (16,70%)	2

Badanie	Porównanie (Interwencja vs Kontrola)	Interwencja n/N (%)	Kontrola n/N (%)	Okres obserwacji [lata]
DEFINE	DMF vs PBO	52/411 (12,65%)	69/410 (16,83%)	2
TEMSO	TER vs PBO	49/359 (13,65%)	68/363 (18,73%)	2
TOWER	TER vs PBO	43/372 (11,56%)	46/389 (11,83%)	2
REGARD	IFN B1a 44 vs GA	45/386 (11,66%)	33/378 (8,73%)	2
BECOME	IFN B1b 250 vs GA	4/36 (11,11%)	6/39 (15,38%)	2
INCOMIN	IFN B1b 250 vs IFN B1a 30	13/96 (13,54%)	28/92 (30,43%)	2

Wyniki porównania pośredniego kładrybiny w tabletkach z dostępnymi komparatorami dla oceny 3mCDP, po 24 miesiącach obserwacji zawiera poniższa tabela oraz graficznie przedstawiono je na wykresie. Jako lepiej dopasowany wybrano model efektów stałych (*fixed*).

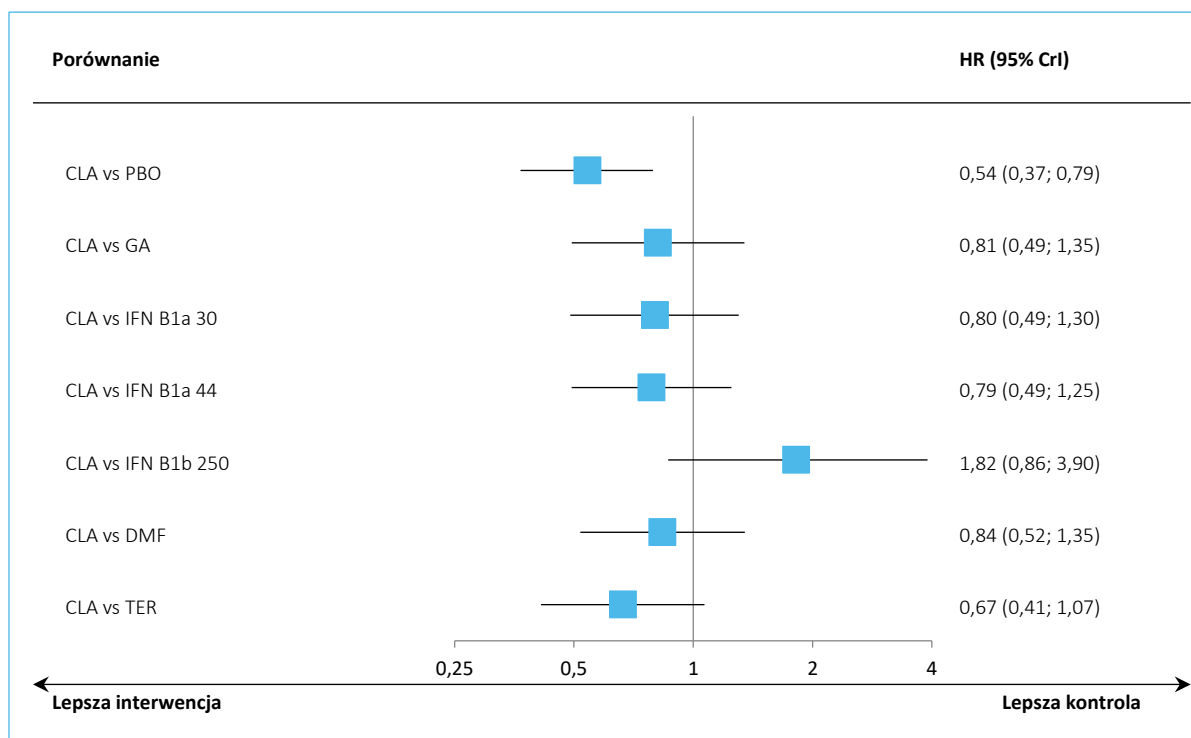
Tabela 170. Ryzyko wystąpienia 6-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności (6mCDP) po 24 miesiącach; populacja ITT; wyniki porównania pośredniego.

Porównanie	Średnia HR (95% CrI)	
	Model fixed DIC = 163,224	Model random DIC = 163,944
CLA vs PBO	<b>0,54 (0,37; 0,79)</b>	0,54 (0,26; 1,11)
CLA vs GA	0,81 (0,49; 1,35)	0,81 (0,33; 2,00)
CLA vs IFN B1a 30	0,80 (0,49; 1,30)	0,79 (0,32; 1,85)
CLA vs IFN B1a 44	0,79 (0,49; 1,25)	0,75 (0,30; 1,84)
CLA vs IFN B1b 250	1,82 (0,86; 3,90)	1,74 (0,56; 5,19)
CLA vs DMF	0,84 (0,52; 1,35)	0,85 (0,36; 2,10)
CLA vs TER	0,67 (0,41; 1,07)	0,66 (0,27; 1,58)

W populacji ITT, nie wykazano istotnych statystycznie różnic w ryzyku wystąpienia 6-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności, po 24 miesiącach obserwacji pomiędzy kładrybiną a pozostałymi aktywnymi interwencjami. Natomiast porównanie z placebo wskazało na istotną korzyść ze stosowania kładrybiny w tabletkach – wykazano istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka wystąpienia 6mCDP w danym okresie obserwacji: HR = 0,54 (95% CrI: 0,37; 0,79).



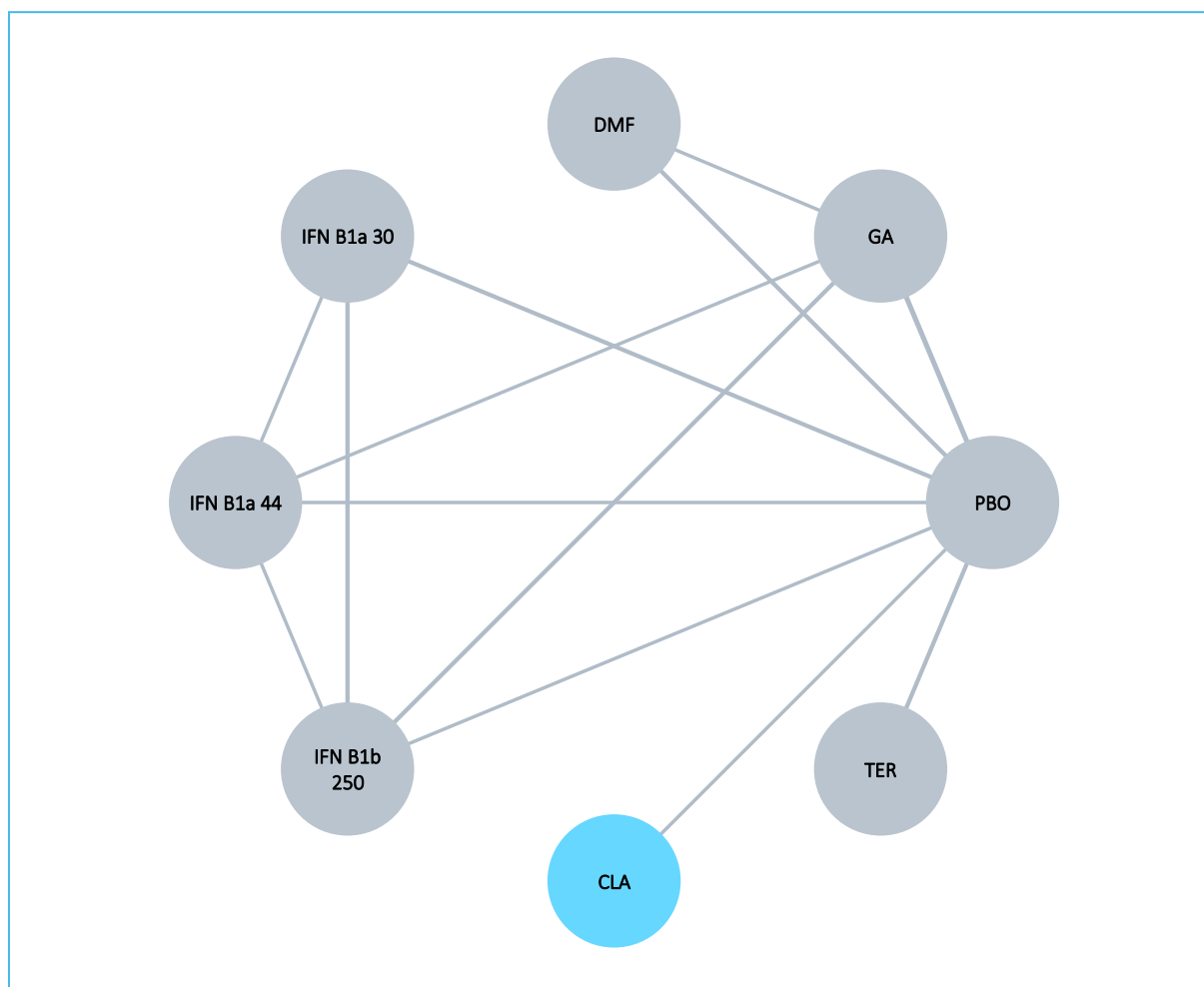
Wykres 30. Ryzyko wystąpienia 6-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności (6mCDP) po 24 miesiącach; populacja ITT; wyniki porównania pośredniego.



#### 8.12.4 Pacjenci wolni od rzutów choroby (RF) po 24 miesiącach

W populacji ITT ocena liczby chorych wolnych od rzutów choroby (RF) po 24 miesiącach obserwacji możliwa była na podstawie 16 badań – podsumowanie sieci zależności między tymi próbami, oraz dane wyjściowe wykorzystane w każdej z nich zestawiano na wykresie oraz w tabeli poniżej.

Wykres 31. Sieć zależności pomiędzy interwencjami dla analizy pacjentów wolnych od rzutu choroby (RF) po 24 miesiącach; populacja ITT.



W poniższej tabeli przedstawiono dane wyjściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim dotyczące liczby chorych wolnych od rzutów choroby po 24 miesiącach obserwacji.

Tabela 171. Pacjenci wolni od rzutu choroby (RF) po 24 miesiącach; populacja ITT; dane wykorzystane w porównaniu pośrednim.

Badanie	Porównanie (Interwencja vs Kontrola)	Interwencja n/N (%)	Kontrola n/N (%)
<i>Bornstein 1987</i>	GA vs PBO	14/25 (56,00%)	6/25 (24,00%)
<i>Copolymer 1</i>	GA vs PBO	42/125 (33,60%)	34/126 (26,98%)
<i>CONFIRM</i>	GA vs PBO	238/350 (68,00%)	214/363 (58,95%)
	DMF vs PBO	255/359 (71,03%)	
<i>BRAVO</i>	IFN B1a 30 vs PBO	308/447 (68,90%)	276/450 (61,33%)
<i>MSCRG</i>	IFN B1a 30 vs PBO	32/158 (20,25%)	23/143 (16,08%)

Badanie	Porównanie (Interwencja vs Kontrola)	Interwencja n/N (%)	Kontrola n/N (%)
PRISMS	IFN B1a 44 vs PBO	59/184 (32,07%)	30/187 (16,04%)
IFNB MS	IFN B1b 250 vs PBO	36/124 (29,03%)	18/123 (14,63%)
CLARITY	CLA vs PBO	327/433 (75,52%)	237/437 (54,23%)
DEFINE	DMF vs PBO	312/411 (75,91%)	237/410 (57,80%)
TEMPO	TER vs PBO	217/359 (60,45%)	179/363 (49,31%)
TOWER	TER vs PBO	211/372 (56,72%)	182/389 (46,79%)
REGARD	IFN B1a 44 vs GA	239/386 (61,92%)	234/378 (61,90%)
BECOME	IFN B1b 250 vs GA	19/36 (52,78%)	28/39 (71,79%)
BEYOND	IFN B1b 250 vs GA	520/897 (57,97%)	262/448 (58,48%)
Etemadifar 2006	IFN B1a 44 vs IFN B1a 30	6/30 (20,00%)	17/30 (56,67%)
	IFN B1b 250 vs IFN B1a 30	13/30 (43,33%)	
INCOMIN	IFN B1b 250 vs IFN B1a 30	49/96 (51,04%)	33/92 (35,87%)

Wyniki porównania pośredniego kładrybiny w tabletkach z dostępnymi komparatorami dla oceny RF zawiera poniższa tabela oraz graficznie przedstawiono je na wykresie. Jako lepiej dopasowany wybrano model efektów stałych (*fixed*).

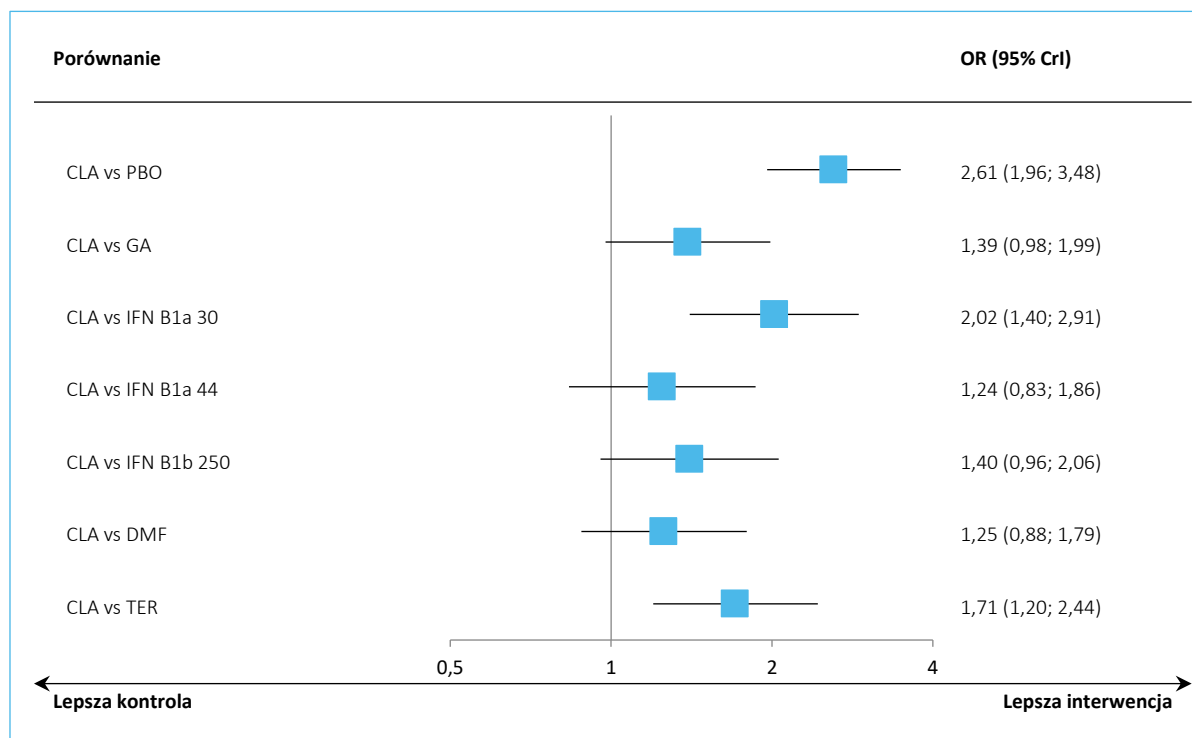
Tabela 172. Odsetek chorych wolnych od rzutu choroby (RF) po 24 miesiącach; populacja ITT; wyniki porównania pośredniego.

Porównanie	Średnia OR (95% CrI)	
	Model fixed DIC = 245,172	Model random DIC = 246,393
CLA vs PBO	<b>2,61 (1,96; 3,48)</b>	<b>2,62 (1,69; 4,09)</b>
CLA vs GA	1,39 (0,98; 1,99)	1,36 (0,79; 2,25)
CLA vs IFN B1a 30	<b>2,02 (1,40; 2,91)</b>	<b>2,06 (1,23; 3,56)</b>
CLA vs IFN B1a 44	1,24 (0,83; 1,86)	1,20 (0,65; 2,05)
CLA vs IFN B1b 250	1,40 (0,96; 2,06)	1,40 (0,81; 2,41)
CLA vs DMF	1,25 (0,88; 1,79)	1,25 (0,73; 2,13)
CLA vs TER	<b>1,71 (1,20; 2,44)</b>	1,71 (1,00; 2,97)

W populacji ITT, porównanie kładrybiny w tabletkach z octanem glatirameru, fumaranem dimetylu, interferonem beta-1a w dawce 44 µg oraz interferonem beta-1b nie wykazało znamienych różnic w ocenie odsetka chorych wolnych od rzutów choroby. W przypadku porównania z placebo iloraz szans wyniósł 2,61 (95% CrI: 1,69; 3,48) wskazując na istotną korzyść ze stosowania kładrybiny w tabletkach.

Również w porównaniu z teryflunomidem oraz interferonem beta-1a w dawce 30 µg, kładrybina w tabletkach istotnie zwiększała szansę pozostania bez nawrotu choroby, odpowiednio OR = 1,71 (95% CrI: 1,20; 2,44) oraz OR = 2,02 (95% CrI: 1,40; 2,91).

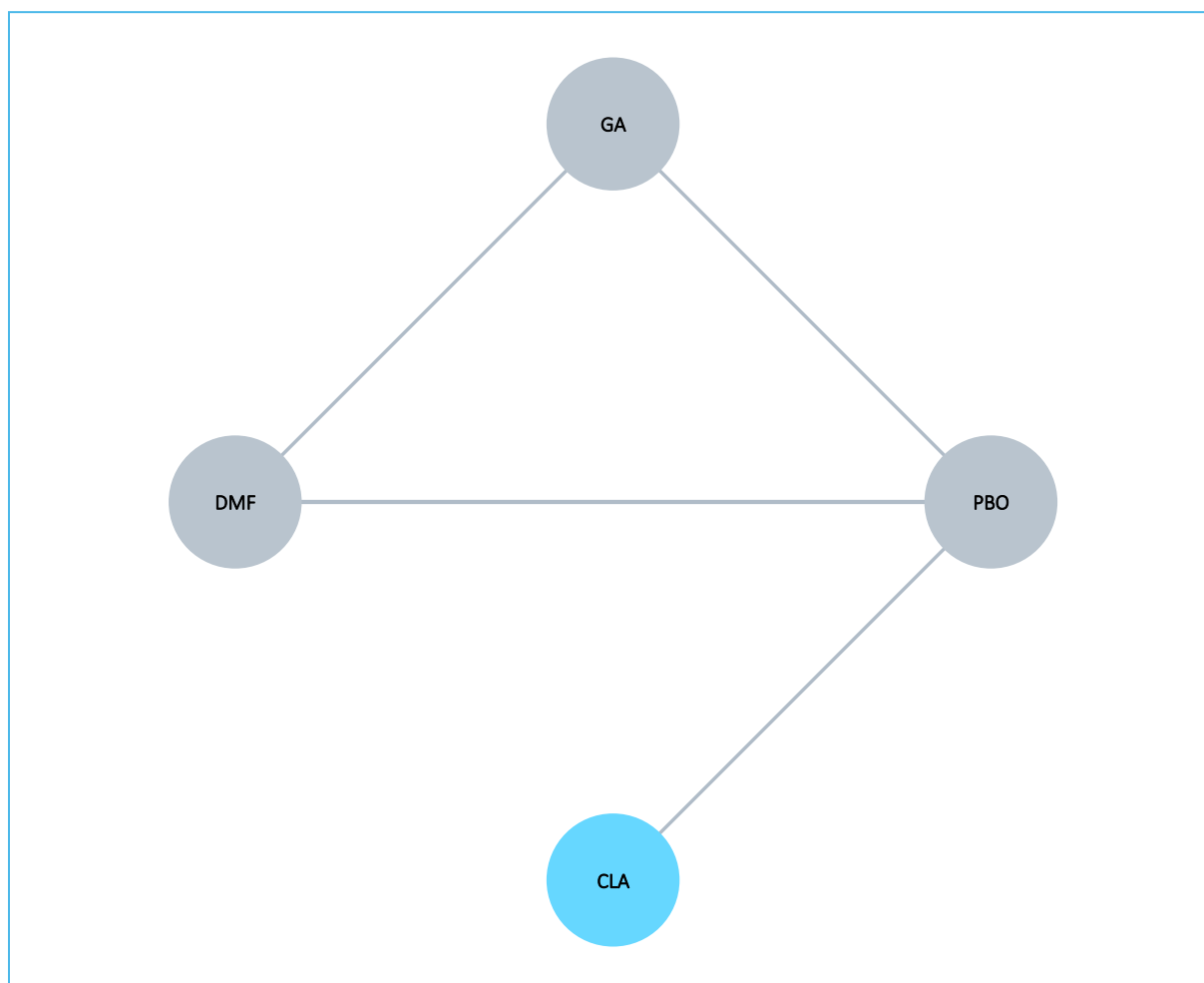
Wykres 32. Odsetek chorych wolnych od rzutu choroby (RF) po 24 miesiącach; populacja ITT; wyniki porównania pośredniego.



### 8.12.5 Zmiana wyniku skali EQ-5D po 24 miesiącach

Zmiana wyniku skali EQ-5D po 24 miesiącach w stosunku do wartości początkowej przedstawiona była tylko w 3 badaniach: *CONFIRM*, *CLARITY* i *DEFINE*. Sieć zależności pomiędzy interwencjami ocenionymi w tych próbach przedstawia poniższy wykres.

Wykres 33. Sieć zależności pomiędzy interwencjami dla średniej zmiany wyniku skali EQ-5D po 24 miesiącach; populacja ITT.



W tabeli poniżej przedstawiono dane wykorzystane w porównaniu pośrednim: liczbę chorych w grupie (N), średnią zmianę wyniku (mn) i jej błąd standardowy (se) obliczany na podstawie odchylenia standardowego (sd), według wzoru podanego w przypisach do tabeli.

Tabela 173. Średnia zmiana wyniku skali EQ-5D po 24 miesiącach; populacja ITT; dane wykorzystane w porównaniu pośrednim.

Badanie	Porównanie (Interwencja vs Kontrola)	Interwencja				Kontrola			
		N	mn	sd	se*	N	mn	sd	se*
CONFIRM	GA vs PBO	350	0,00	0,20	0,01069045	363	0,00	0,20	0,010497278
	DMF vs PBO	359	0,01	0,21	0,011083376				
CLARITY	CLA vs PBO	317	0,00	0,20	0,01123312	305	0,00	0,20	0,01145197
DEFINE	DMF vs PBO	410	0,00	0,20	0,0098773	408	-0,01	0,20	0,00990148

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

mn – średnia zmiana wyniku, sd – odchylenie standardowe mn, se – błąd standardowy zmiany mn;  
se =sd/√N.

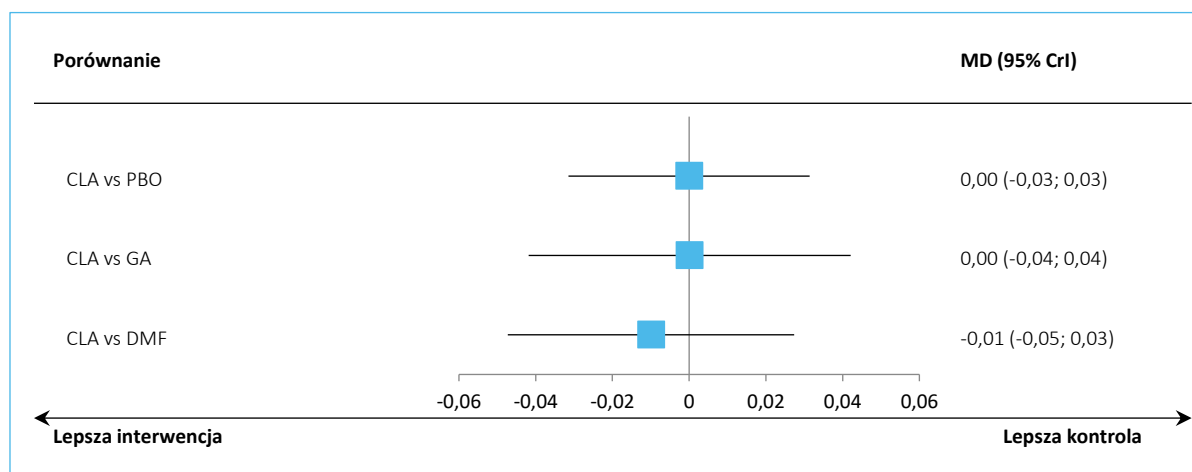
W obliczeniach porównania pośredniego dla danego punktu końcowego wykorzystano model dla danych ciągłych. Rozpatrywana w tym modelu zmienna losowa ma rozkład normalny, a funkcją wiążącą w modelu uogólnionej regresji liniowej jest funkcja identycznościowa. Za lepiej dopasowujący obserwowane dane uznano model efektów stałych (*fixed*).

Tabela 174. Średnia zmiana wyniku skali EQ-5D po 24 miesiącach; populacja ITT; wyniki porównania pośredniego.

Porównanie	Średnia MD (95% CrI)	
	Model fixed DIC = -48,943	Model random DIC = -47,248
CLA vs PBO	0,00 (-0,03; 0,03)	0,00 (-0,72; 0,72)
CLA vs GA	0,00 (-0,04; 0,04)	0,00 (-0,99; 0,99)
CLA vs DMF	-0,01 (-0,05; 0,03)	-0,01 (-0,89; 0,87)

W populacji ITT, po 24 miesiącach obserwacji w grupie kładrybiny w tabletkach i placebo stwierdzono porównywalną zmianę wyniku skali EQ-5D. Podobnie, nie odnotowano znamienych statystycznie różnic w porównaniu kładrybiny w tabletkach z octanem glatirameru oraz fumaranem dimetylu.

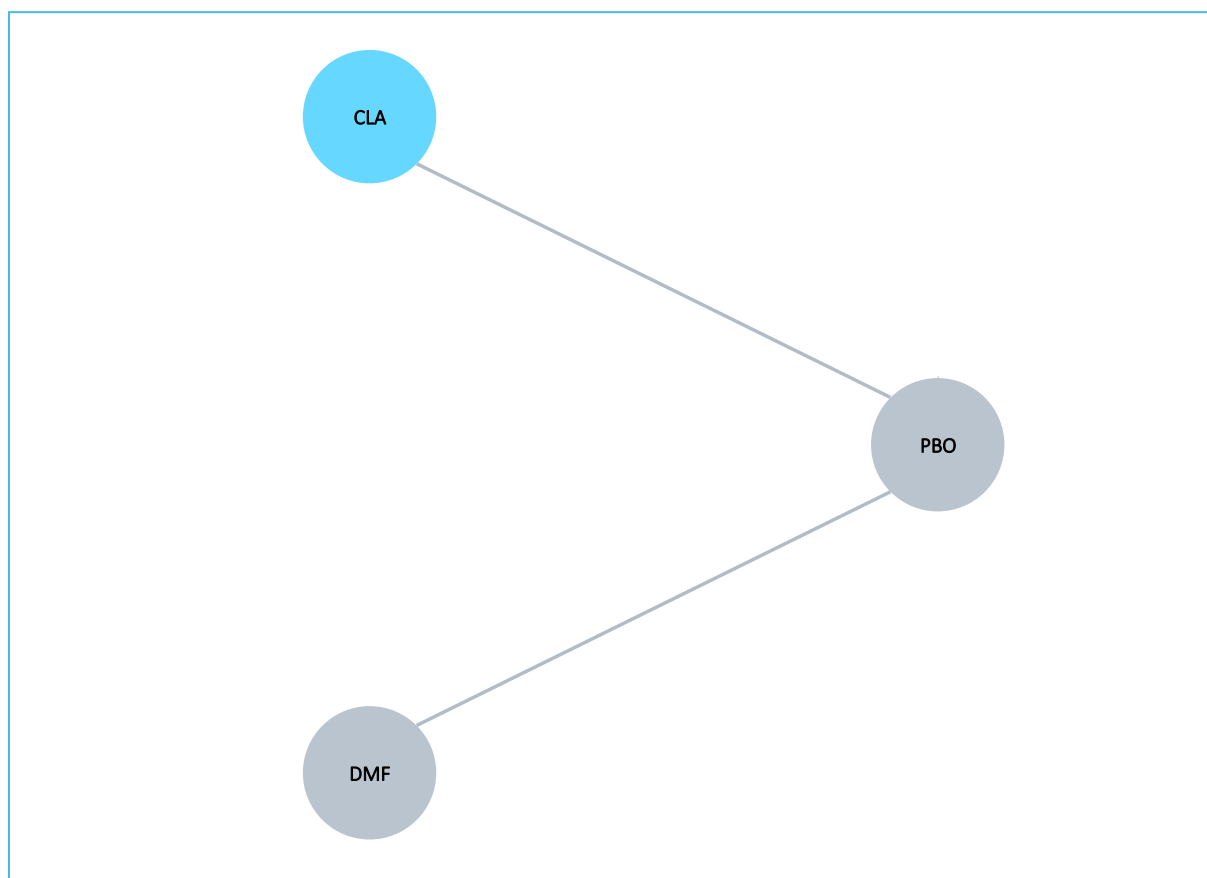
Wykres 34. Średnia zmiana wyniku skali EQ-5D CFB po 24 miesiącach; populacja ITT; wyniki porównania pośredniego.



### 8.12.6 Zmiana wyniku skali EQ-5D VAS po 12 miesiącach

Zmiana wyniku skali EQ-5D VAS po 12 miesiącach w stosunku do wartości początkowej przedstawiona była tylko w 2 badaniach: *CLARITY* oraz *DEFINE* umożliwiając wykonanie porównania pośredniego dla kładrybiny w tabletkach i fumaranu dimetylu. Zależność między uwzględnionymi badaniami przedstawiono na wykresie poniżej.

Wykres 35. Sieć zależności pomiędzy interwencjami dla średniej zmiany wyniku skali EQ-5D VAS po 12 miesiącach; populacja ITT.



W tabeli poniżej przedstawiono dane wykorzystane w porównaniu pośrednim, liczbę chorych w grupie (N), średnią zmianę wyniku (mn) i jej błąd standardowy (se) obliczany na podstawie odchylenia standardowego (sd), według wzoru podanego w przypisach do tabeli.

Tabela 175. Średnia zmiana wyniku skali EQ-5D VAS po 12 miesiącach; populacja ITT; dane wykorzystane w porównaniu pośrednim.

Badanie	Porównanie (Interwencja vs Kontrola)	N	Interwencja			Kontrola			
			mn	sd	se*	N	mn	sd	se*
CLARITY	CLA vs PBO	310	0,10	16,5	0,93713703	281	-1,20	17,1	1,02010048
DEFINE	DMF vs PBO	403	0,42	15,88	0,791039144	396	-3,29	15,88	0,79800003

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

mn – średnia zmiana wyniku, sd – odchylenie standardowe mn, se – błąd standardowy zmiany mn;

se =sd/√N.

W obliczeniach porównania pośredniego dla danego punktu końcowego wykorzystano model dla danych ciągłych. Rozpatrywana w tym modelu zmienna losowa ma rozkład normalny, a funkcją wiążącą w

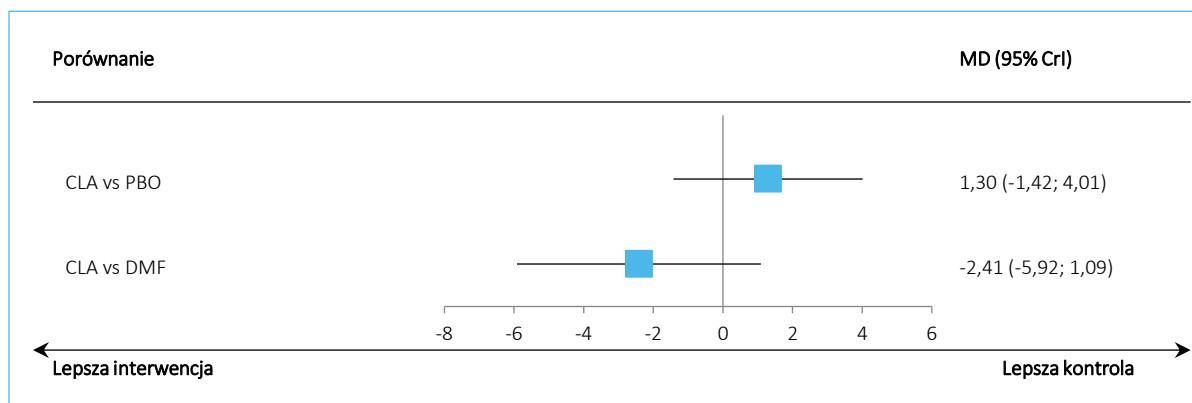
modelu uogólnionej regresji liniowej jest funkcja identycznościowa. Za lepiej dopasowany model uznano model efektów stałych (*fixed*).

Tabela 176. Średnia zmiana wyniku skali EQ-5D VAS po 12 miesiącach; populacja ITT; wyniki porównania pośredniego.

Porównanie	Średnia MD (95% CrI)	
	Model fixed DIC = 14,329	Model random DIC = 14,336
CLA vs PBO	1,30 (-1,42; 4,01)	1,30 (-3,94; 6,60)
CLA vs DMF	-2,41 (-5,92; 1,09)	-2,42 (-9,66; 4,89)

W przeprowadzonych porównaniach nie stwierdzono żadnych istotnych różnic między analizowanymi grupami, co świadczyło o podobnym wpływie na jakość życia pacjentów z RRMS leczonych kładrybiną, otrzymujących placebo lub leczonych DMF. Wyniki modelu *fixed* podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 36. Średnia zmiana wyniku skali EQ-5D VAS po 24 miesiącach; populacja ITT; wyniki porównania pośredniego.

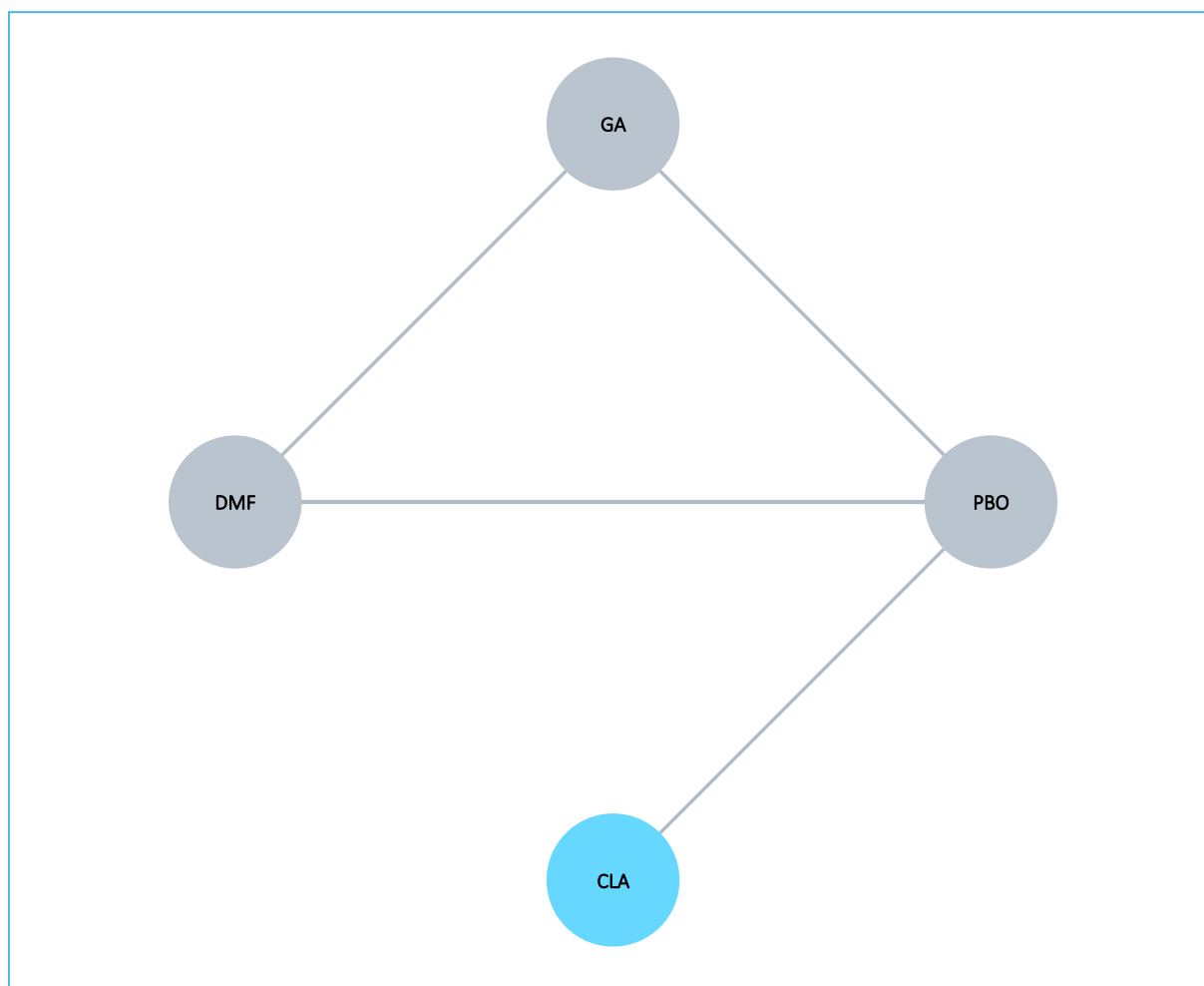


### 8.12.7 Zmiana wyniku skali EQ-5D VAS po 24 miesiącach

Zmiana wyniku skali EQ-5D VAS po 24 miesiącach w stosunku do wartości początkowej przedstawiona była tylko w 3 badaniach: *CONFIRM*, *CLARITY* i *DEFINE*. Na wykresie poniżej przedstawiono sieć zależności tworzoną przez interwencje uwzględniane w tych badaniach.



Wykres 37. Sieć zależności pomiędzy interwencjami dla średniej zmiany wyniku skali EQ-5D VAS po 24 miesiącach; populacja ITT.



W tabeli poniżej przedstawiono dane wykorzystane w porównaniu pośrednim, liczbę chorych w grupie (N), średnią zmianę wyniku (mn) i jej błąd standardowy (se) obliczany na podstawie odchylenia standardowego (sd), według wzoru podanego w przypisach do tabeli.

Tabela 177. Średnia zmiana wyniku skali EQ-5D VAS po 24 miesiącach; populacja ITT; dane wykorzystane w porównaniu pośrednim.

Badanie	Porównanie (Interwencja vs Kontrola)	Interwencja				Kontrola			
		N	mn	sd	se*	N	mn	sd	se*
CONFIRM	GA vs PBO	350	1,04	19,26	1,0294903	363	-2,39	17,86	0,937406892
	DMF vs PBO	359	-1,64	17,94	0,94683699				
CLARITY	CLA vs PBO	317	0,80	17,6	0,98851448	302	-3,50	19,20	1,10483585
DEFINE	DMF vs PBO	410	-0,28	15,70	0,77536773	408	-4,23	17,80	0,88123131

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

mn – średnia zmiana wyniku, sd – odchylenie standardowe mn, se – błąd standardowy zmiany mn;  
se =sd/√N.

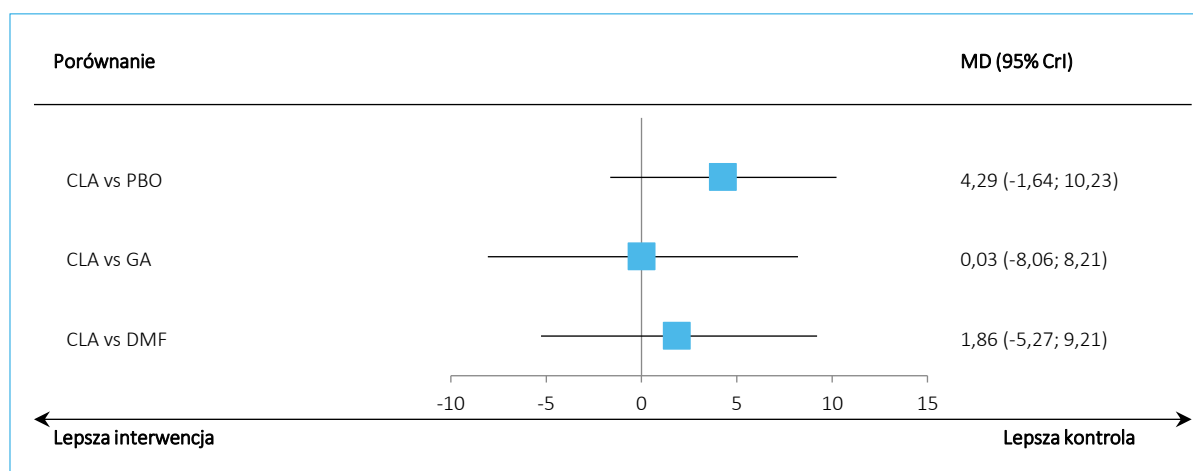
W obliczeniach porównania pośredniego dla danego punktu końcowego wykorzystano model dla danych ciągłych. Rozpatrywana w tym modelu zmienna losowa ma rozkład normalny, a funkcją wiążącą w modelu uogólnionej regresji liniowej jest funkcja identycznościowa. Za lepiej dopasowany model uznano model efektów losowych (*random*).

Tabela 178. Średnia zmiana wyniku skali EQ-5D VAS po 24 miesiącach; populacja ITT; wyniki porównania pośredniego.

Porównanie	Średnia MD (95% CrI)	
	Model fixed DIC = 27,318	Model random DIC = 26,293
CLA vs PBO	4,31 (1,39; 7,20)	4,29 (-1,64; 10,23)
CLA vs GA	-0,01 (-3,89; 3,88)	0,03 (-8,06; 8,21)
CLA vs DMF	1,76 (-1,62; 5,12)	1,86 (-5,27; 9,21)

W przeprowadzonych porównaniach nie stwierdzono żadnych istotnych różnic między analizowanymi grupami, co świadczyło o podobnym wpływie na jakość życia ocenianych interwencji.

Wykres 38. Średnia zmiana wyniku skali EQ-5D VAS po 24 miesiącach; populacja ITT; wyniki porównania pośredniego.



### 8.12.8 Brak aktywności choroby w ocenie klinicznej i rezonansowej (NEDA) po 24 miesiącach

Ocena braku aktywności choroby w ocenie klinicznej i rezonansowej (NEDA) w okresie 24 miesięcy dla populacji ITT wykonana została na podstawie danych z 5 badań: *CONFIRM*, *CLARITY*, *ADVANCE*, *DEFINE* oraz *TEMPO*. Sieć zależności między interwencjami ocenianymi w tych próbach przedstawiono na wykresie poniżej.

Wykres 39. Sieć zależności pomiędzy interwencjami dla odsetka chorych uzyskujących brak aktywności choroby (NEDA) po 24 miesiącach; populacja ITT.

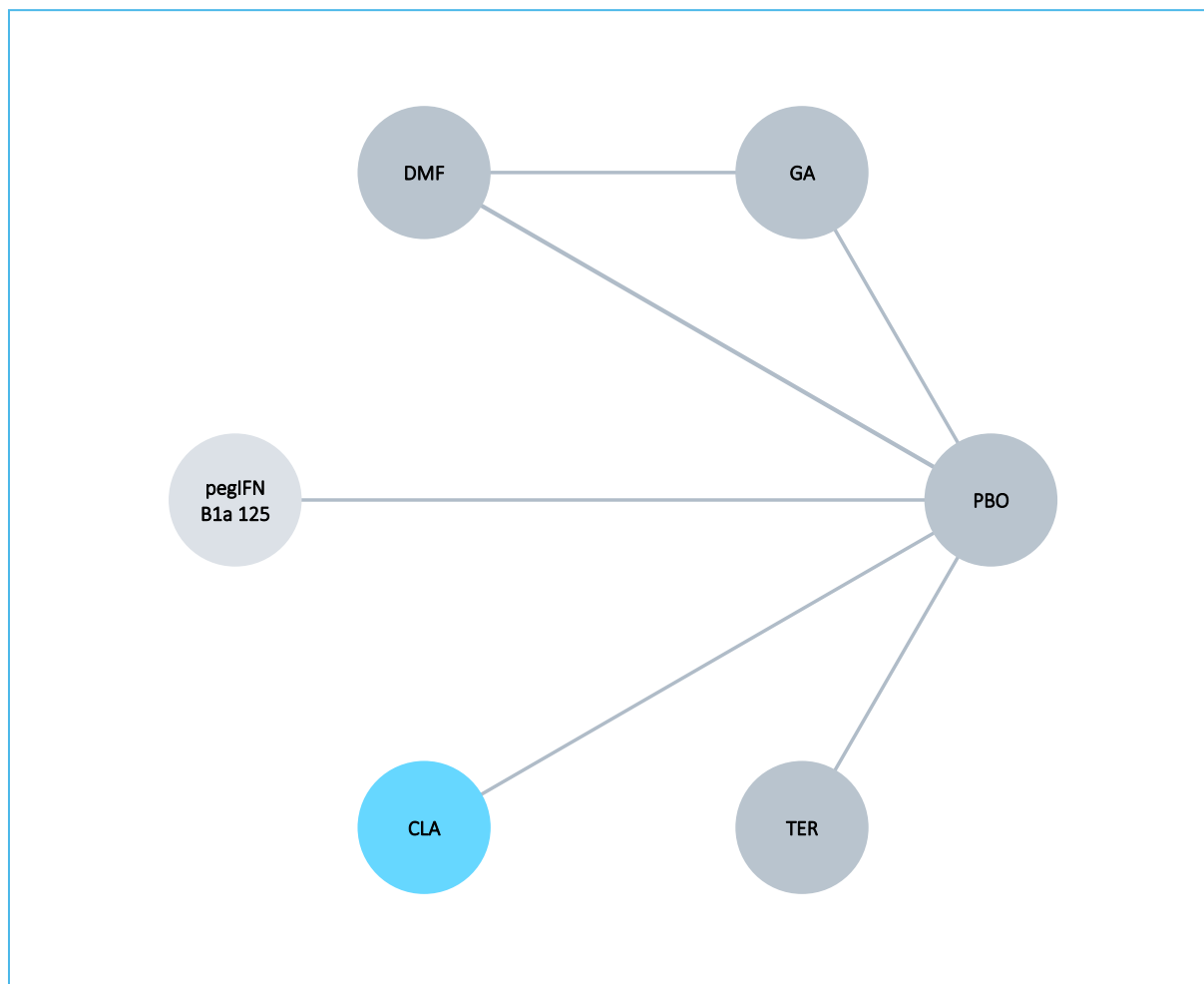


Tabela poniżej zawiera dane wyjściowe z badań dotyczące liczby chorych uzyskujących status NEDA po 24 miesiącach obserwacji.

Tabela 179. Prawdopodobieństwo uzyskania braku aktywności choroby w ocenie klinicznej i rezonansowej (NEDA); populacja ITT; dane wykorzystane w porównaniu pośrednim.

Badanie	Porównanie (Interwencja vs Kontrola)	Interwencja n/N (%)	Kontrola n/N (%)
CONFIRM	GA vs PBO	231/360 (64,17%)	207/363 (57,02%)
	DMF vs PBO	248/362 (68,51%)	
ADVANCE	pegIFN B1a 125 vs PBO	158/466 (33,90%)	73/484 (15,10%)
CLARITY	CLA vs PBO	174/433 (40,18%)	55/437 (12,59%)
DEFINE	DMF vs PBO	43/176 (24,43%)	25/180 (13,89%)
TEMPO	TER vs PBO	101/359 (28,13%)	52/363 (14,33%)

Wyniki porównania pośredniego kładrybiny w tabletkach z dostępnymi komparatorami dla oceny NEDA zawiera poniższa tabela, ponadto przedstawiono je graficznie na wykresie. Jako lepiej dopasowany wybrano model efektów stałych (*fixed*).

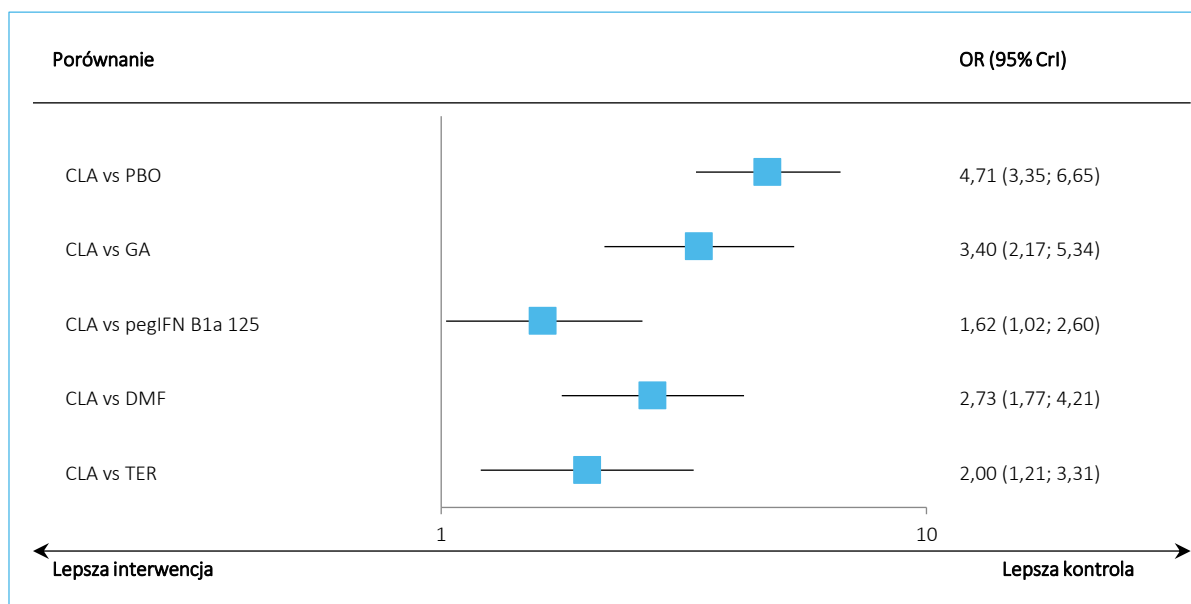
Tabela 180. Prawdopodobieństwo uzyskania braku aktywności choroby w ocenie klinicznej i rezonansowej (NEDA); populacja ITT; wyniki porównania pośredniego.

Porównanie	Średnia OR (95% CrI)	
	<u>Model fixed</u> DIC = 85,802	Model random DIC = 87,006
CLA vs PBO	<b>4,71 (3,35; 6,65)</b>	4,69 (0,98; 22,85)
CLA vs GA	<b>3,40 (2,17; 5,34)</b>	3,32 (0,37; 28,16)
CLA vs pegIFN B1a 125	<b>1,62 (1,02; 2,60)</b>	1,62 (0,17; 15,03)
CLA vs DMF	<b>2,73 (1,77; 4,21)</b>	2,62 (0,37; 17,78)
CLA vs TER	<b>2,00 (1,21; 3,31)</b>	1,99 (0,22; 17,92)

W populacji ITT, w grupie kładrybiny w tabletkach w porównaniu do placebo oraz pozostałych komparatorów (octanu glatirameru, peginterferonu beta 1a, fumaranu dimetylu i teryflunomidu) wykazano znamiennej statystycznie, większą szansę uzyskania statusu NEDA w przypadku zastosowania kładrybiny w tabletkach – OR wyniosły od 1,62 w porównaniu z teryflunomidem do 3,40 w porównaniu z octanem glatirameru.

Uzyskane wyniki podsumowano na wykresie poniżej.

Wykres 40. Prawdopodobieństwo uzyskania braku aktywności choroby w ocenie klinicznej i rezonansowej (NEDA); populacja ITT; wyniki porównania pośredniego.



### 8.12.9 AEs ogółem

Porównanie pośrednie ryzyka wystąpienia AEs ogółem wykonano na podstawie danych z 20 badań. Sieć zależności pomiędzy interwencjami dla oceny tego punktu końcowego prezentuje wykres poniżej, natomiast dane wyjściowe wykorzystane w obliczeniach zebrano w tabeli poniżej.

Wykres 41. Sieć zależności pomiędzy interwencjami dla oceny AEs ogółem; populacja ITT.

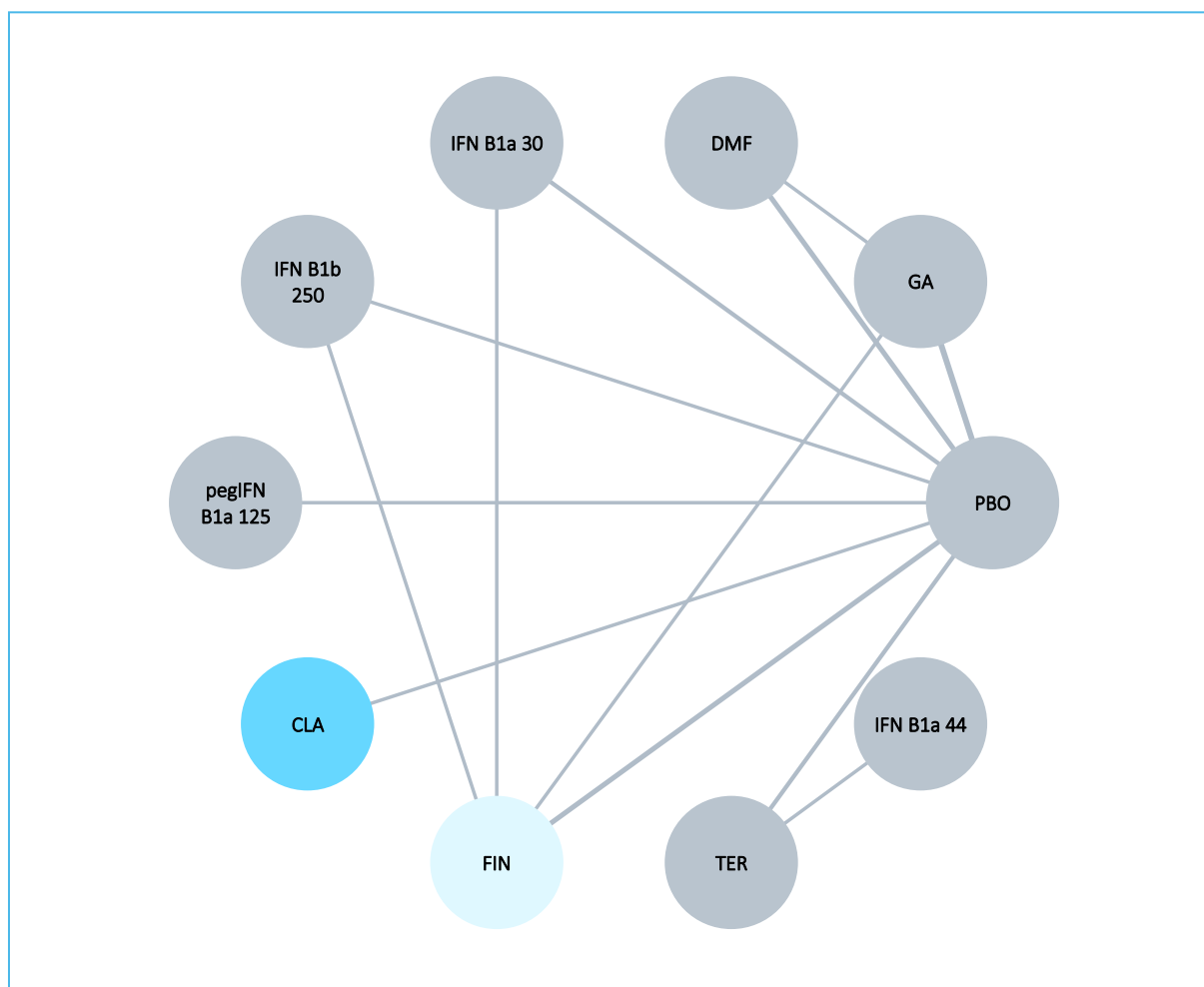


Tabela 181. Częstość AEs ogółem; populacja ITT; dane wykorzystane w porównaniu pośrednim.

Badanie	Porównanie (Interwencja vs Kontrola)	Interwencja n/N (%)	Kontrola n/N (%)
GALA	GA vs PBO	680/943 (72,11%)	284/461 (61,61%)
Boiko 2018	GA vs PBO	78/124 (62,90%)	15/31 (48,39%)
GATE	GA vs PBO	374/710 (52,68%)	47/84 (55,95%)
CONFIRM	GA vs PBO	304/351 (86,61%)	333/363 (91,74%)
	DMF vs PBO	338/359 (94,15%)	
BRAVO	IFN B1a 30 vs PBO	362/442 (81,90%)	314/449 (69,93%)
Kappos 2011	IFN B1a 30 vs PBO	30/54 (55,56%)	38/54 (70,37%)
Wroe 2005	IFN B1b 250 vs PBO	65/66 (98,48%)	33/34 (97,06%)
ADVANCE	pegIFN B1a 125 vs PBO	481/512 (93,95%)	417/500 (83,40%)
CLARITY	CLA vs PBO	359/442 (81,22%)	317/433 (73,21%)
FREEDOMS	FIN vs PBO	401/425 (94,35%)	387/418 (92,58%)

Badanie	Porównanie (Interwencja vs Kontrola)	Interwencja n/N (%)	Kontrola n/N (%)
<i>FREEDOMS II</i>	FIN vs PBO	350/358 (97,77%)	343/355 (96,62%)
<i>Saida 2012</i>	FIN vs PBO	52/57 (91,23%)	45/57 (78,95%)
<i>DEFINE</i>	DMF vs PBO	395/410 (96,34%)	387/408 (94,85%)
<i>APEX</i>	DMF vs PBO	96/111 (86,5%)	87/113 (77,0%)
<i>TEMPO</i>	TER vs PBO	325/358 (90,78%)	315/360 (87,50%)
<i>TOWER</i>	TER vs PBO	320/371 (86,25%)	320/385 (83,12%)
<i>ASSESS</i>	FN vs GA	312/345 (90,4%)	283/324 (87,3%)
<i>TRANSFORMS</i>	FIN vs IFN B1a 30	369/429 (86,01%)	395/431 (91,65%)
<i>TENERE</i>	TER vs IFN B1a 44	102/110 (92,73%)	97/101 (96,04%)
<i>GOLDEN</i>	FIN vs IFN B1b 250	83/104 (79,81%)	28/47 (59,57%)

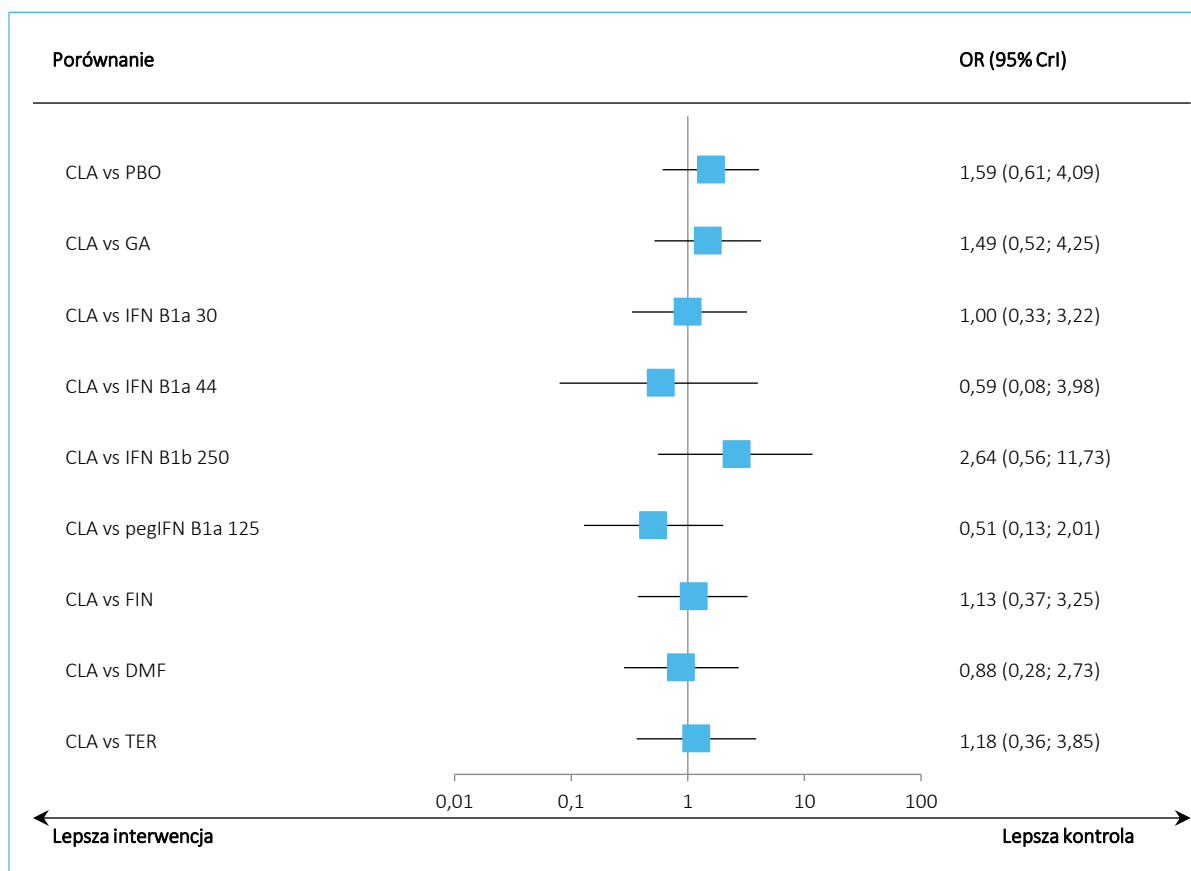
Wyniki porównania pośredniego kładrybiny w tabletkach z dostępnymi komparatorami dla oceny częstości AEs ogółem zawiera poniższa tabela oraz graficznie przedstawiono je na wykresie. Jako lepiej dopasowany wybrano model efektów losowych (*random*).

Tabela 182. Iloraz szans AEs ogółem; populacja ITT; wyniki porównania pośredniego.

Porównanie	Średnia OR (95% CrI)	
	Model fixed DIC = 294,620	Model random DIC = 281,676
CLA vs PBO	<b>1,58 (1,15; 2,18)</b>	1,59 (0,61; 4,09)
CLA vs GA	1,31 (0,91; 1,89)	1,49 (0,52; 4,25)
CLA vs IFN B1a 30	0,85 (0,57; 1,28)	1,00 (0,33; 3,22)
CLA vs IFN B1a 44	0,59 (0,14; 2,20)	0,59 (0,08; 3,98)
CLA vs IFN B1b 250	<b>2,85 (1,22; 6,71)</b>	2,64 (0,56; 11,73)
CLA vs pegIFN B1a 125	<b>0,51 (0,29; 0,87)</b>	0,51 (0,13; 2,01)
CLA vs FIN	1,14 (0,75; 1,75)	1,13 (0,37; 3,25)
CLA vs DMF	0,84 (0,52; 1,35)	0,88 (0,28; 2,73)
CLA vs TER	1,19 (0,77; 1,85)	1,18 (0,36; 3,85)

Nie wykazano istotnych różnic w częstości AEs ogółem u chorych leczonych kładrybiną w tabletkach w porównaniu do któregośkolwiek z uwzględnianych komparatorów.

Wykres 42. Iloraz szans AEs ogółem; populacja ITT; wyniki porównania pośredniego.



### 8.12.10 SAEs

Analizę częstości ciężkich zdarzeń niepożądanych wykonano na podstawie danych z 28 badań. W obliczeniach wykorzystano jedynie dane o SAEs bez uwzględnienia zdarzenia rzutu choroby. Sieć zależności między nimi przedstawiono na wykresie poniżej, natomiast wykorzystane dane wyjściowe zebrano w tabeli poniżej.



Wykres 43. Sieć zależności pomiędzy interwencjami dla oceny SAEs ogółem; populacja ITT.

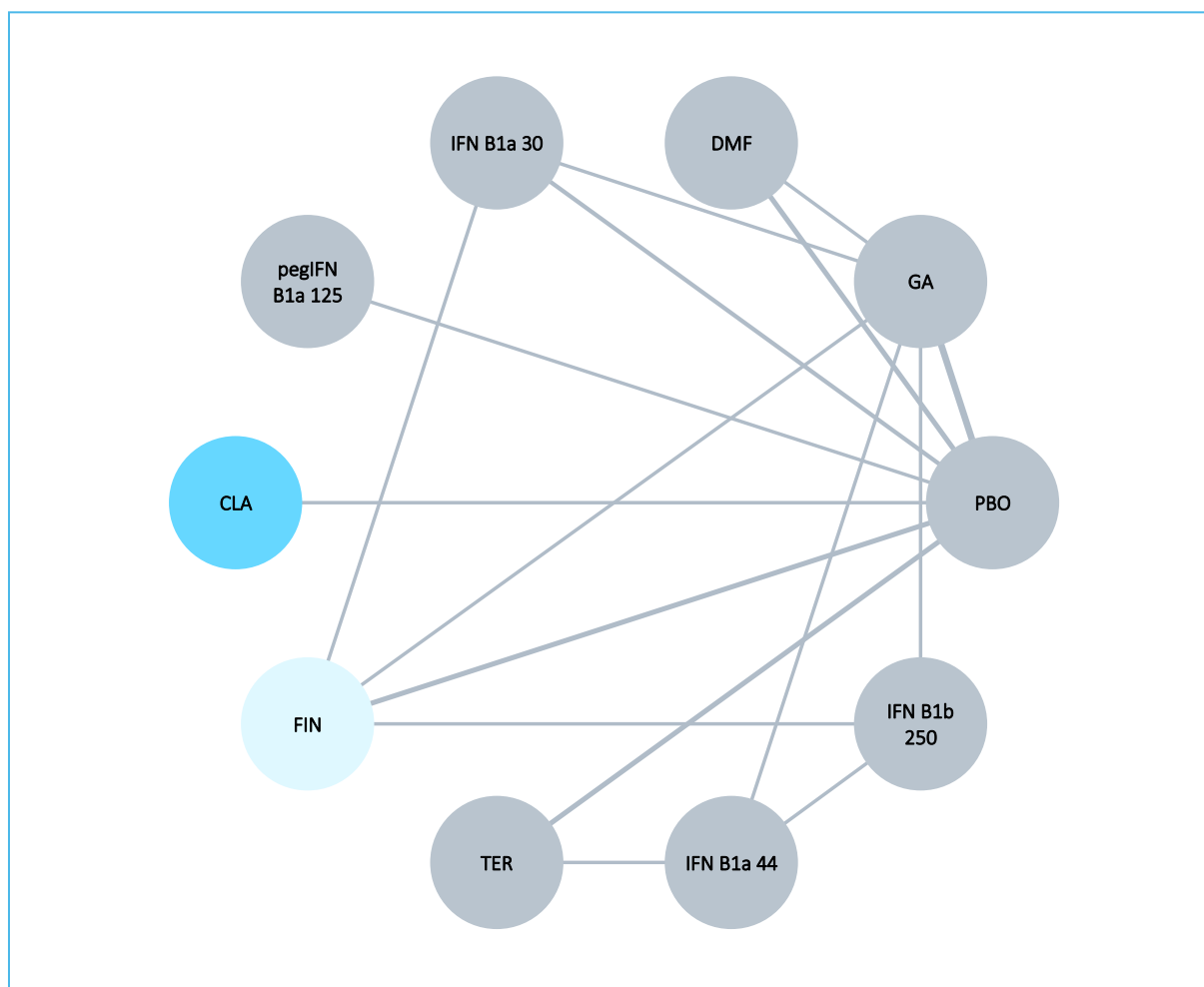


Tabela 183. Częstość SAEs ogółem; populacja ITT; dane wykorzystane w porównaniu pośrednim.

Badanie <sup>A</sup>	Porównanie (Interwencja vs Kontrola)	Interwencja n/N (%)	Kontrola n/N (%)
<i>ECGT</i>	GA vs PBO	10/119 (8,40%)	6/120 (5,00%)
<i>GALA</i>	GA vs PBO	42/943 (4,45%)	21/461 (4,56%)
<i>Boiko 2018</i>	GA vs PBO	8/124 (6,45%)	1/31 (3,23%)
<i>GATE</i>	GA vs PBO	23/710 (3,24%)	2/84 (2,38%)
<i>CONFIRM</i>	GA vs PBO	24/351 (6,84%)	28/363 (7,71%)
	DMF vs PBO	22/359 (6,13%)	
<i>BRAVO</i>	IFN B1a 30 vs PBO	34/442 (7,69%)	52/449 (11,58%)
<i>Kappos 2011</i>	IFN B1a 44 vs PBO	2/54 (3,70%)	2/54 (3,70%)
<i>ADVANCE</i>	pegIFN B1a 125 vs PBO	24/507 (4,73%)	23/499 (4,61%)
<i>CLARITY</i>	CLA vs PBO	44/442 (9,95%)	32/433 (7,39%)
<i>FREEDOMS</i>	FIN vs PBO	39/425 (9,18%)	55/418 (13,16%)

Badanie <sup>^</sup>	Porównanie (Interwencja vs Kontrola)	Interwencja n/N (%)	Kontrola n/N (%)
<i>FREEDOMS II</i>	FIN vs PBO	52/358 (14,53%)	42/355 (11,83%)
<i>Saida 2012</i>	FIN vs PBO	5/57 (8,77%)	3/57 (5,26%)
<i>DEFINE</i>	DMF vs PBO	<b>35/410 (8,54%)</b>	26/408 (6,37%)
<i>APEX</i>	DMF vs PGO	<b>3/111 (2,70%)</b>	0/113 (0,00%)
<i>O'Connor 2006</i>	TER vs PBO	7/57 (12,28%)	7/61 (11,48%)
<i>TEMPO</i>	TER vs PBO	57/358 (15,92%)	46/360 (12,78%)
<i>TOWER</i>	TER vs PBO	44/371 (11,86%)	47/385 (12,21%)
<i>CombiRx</i>	IFN B1a 30 vs GA	<b>38/250 (15,20%)</b>	30/259 (11,58%)
<i>REGARD</i>	IFN B1a 44 vs GA	<b>29/381 (7,61%)</b>	27/375 (7,20%)
<i>BEYOND</i>	IFN B1b 250 vs GA	<b>100/888 (11,26%)</b>	57/445 (12,81%)
<i>ASSESS</i>	FIN vs GA	<b>21/345 (6,09%)</b>	13/324 (4,01%)
<i>TRANSFORMS</i>	FIN vs IFN B1a 30	<b>30/429 (6,99%)</b>	<b>25/431 (5,80%)</b>
<i>REFORMS</i>	IFN B1b 250 vs IFN B1a 44	<b>1/64 (1,56%)</b>	1/65 (1,54%)
<i>TENERE</i>	TER vs IFN B1a 44	<b>6/110 (5,45%)</b>	7/101 (6,93%)
<i>GOLDEN</i>	FIN vs IFN B1b 250	<b>9/104 (8,65%)</b>	<b>1/47 (2,13%)</b>

Wyniki porównania pośredniego kładrybiny w tabletkach z dostępnymi komparatorami dla oceny SAEs ogółem zawiera poniższa tabela oraz graficznie przedstawiono je na wykresie. Jako lepiej dopasowany wybrano model efektów losowych (*random*).

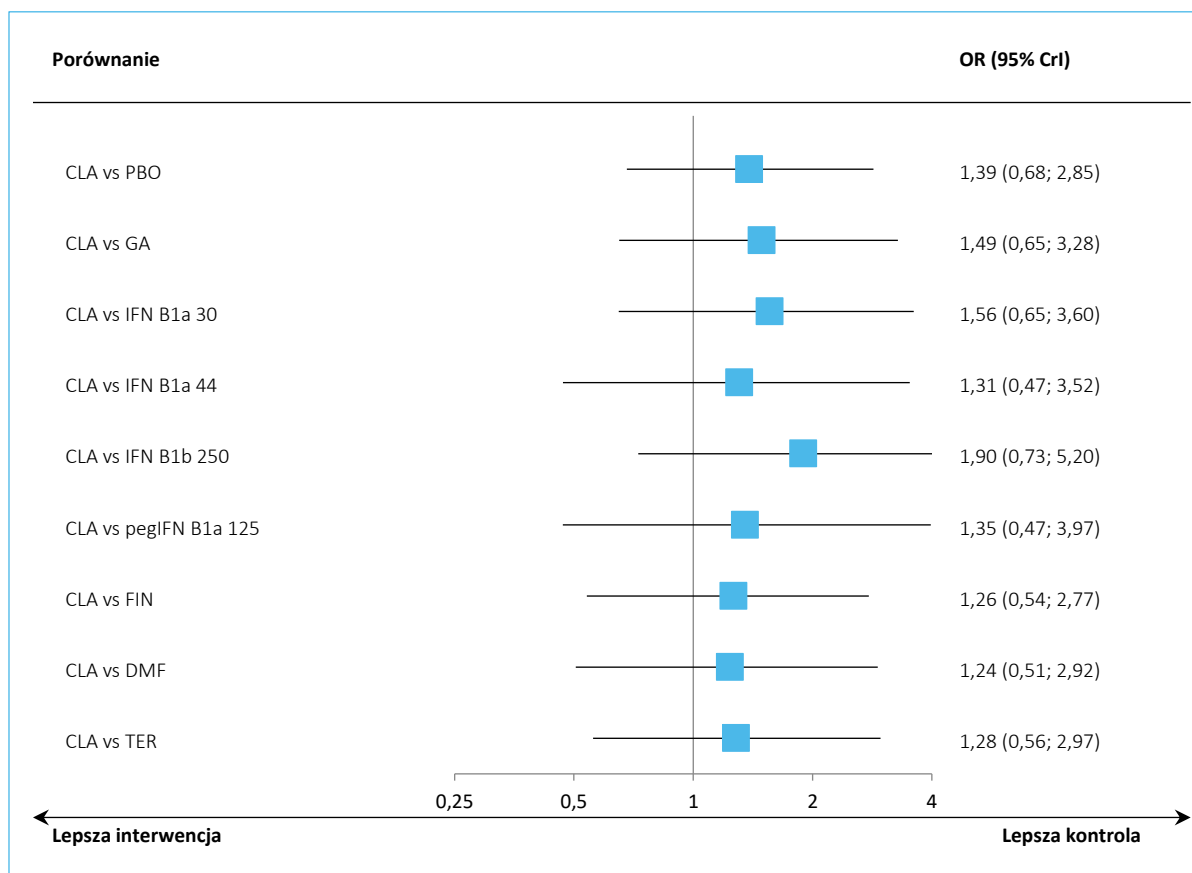
Tabela 184. Iloraz szans SAEs ogółem; populacja ITT; wyniki porównania pośredniego.

Porównanie	Średnia OR (95% CrI)	
	Model fixed DIC = 313,581	Model random DIC = 313,576
CLA vs PBO	1,39 (0,87; 2,26)	1,39 (0,68; 2,85)
CLA vs GA	1,58 (0,91; 2,74)	1,49 (0,65; 3,28)
CLA vs IFN B1a 30	1,65 (0,94; 2,92)	1,56 (0,65; 3,60)
CLA vs IFN B1a 44	1,38 (0,67; 2,85)	1,31 (0,47; 3,52)
CLA vs IFN B1b 250	<b>1,89 (1,00; 3,60)</b>	1,90 (0,73; 5,20)
CLA vs pegIFN B1a 125	1,35 (0,63; 2,91)	1,35 (0,47; 3,97)
CLA vs FIN	1,36 (0,79; 2,34)	1,26 (0,54; 2,77)
CLA vs DMF	1,29 (0,71; 2,36)	1,24 (0,51; 2,92)

Porównanie	Średnia OR (95% CrI)	
	Model fixed DIC = 313,581	Model random DIC = 313,576
CLA vs TER	1,27 (0,73; 2,21)	1,28 (0,56; 2,97)

Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w szansie wystąpienia SAEs pomiędzy kładrybiną w tabletkach, a pozostałymi komparatorami, w tym placebo.

Tabela 185. Częstość SAEs bez przypadków nawrotów choroby; populacja ITT; dane wykorzystane w porównaniu pośrednim.



### 8.12.10.1 SAEs (z uwzględnieniem rzutów choroby)

Dodatkowo przeprowadzono analizę SAEs w której do SAEs wliczono również zdarzenia rzutu choroby – sieć miała taką samą postać jak ta przedstawiona dla SAEs powyżej, natomiast dane wyjściowe wykorzystane w obliczeniach zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 186. Częstość SAEs ogółem; populacja ITT; dane wykorzystane w porównaniu pośrednim.

Badanie <sup>^</sup>	Porównanie (Interwencja vs Kontrola)	Interwencja n/N (%)	Kontrola n/N (%)
<i>ECGT</i>	GA vs PBO	10/119 (8,40%)	6/120 (5,00%)
<i>GALA</i>	GA vs PBO	42/943 (4,45%)	21/461 (4,56%)
<i>Boiko 2018</i>	GA vs PBO	8/124 (6,45%)	1/31 (3,23%)
<i>GATE</i>	GA vs PBO	29/710 (4,08%)	2/84 (2,38%)
<i>CONFIRM</i>	GA vs PBO	60/351 (17,09%)	79/363 (21,76%)
	DMF vs PBO	61/359 (16,99%)	
<i>BRAVO</i>	IFN B1a 30 vs PBO	34/442 (7,69%)	54/449 (12,03%)
<i>Kappos 2011</i>	IFN B1a 44 vs PBO	2/54 (3,70%)	2/54 (3,70%)
<i>ADVANCE</i>	pegIFN B1a 125 vs PBO	55/507 (10,85%)	76/499 (15,23%)
<i>CLARITY</i>	CLA vs PBO	44/442 (9,95%)	32/433 (7,39%)
<i>FREEDOMS</i>	FIN vs PBO	43/425 (10,12%)	56/418 (13,40%)
<i>FREEDOMS II</i>	FIN vs PBO	53/358 (14,80%)	45/355 (12,68%)
<i>Saida 2012</i>	FIN vs PBO	5/57 (8,77%)	3/57 (5,26%)
<i>DEFINE</i>	DMF vs PBO	55/507 (10,85%)	86/408 (21,08%)
<i>APEX</i>	DMF vs PBO	15/111 (13,51%)	16/113 (14,16%)
<i>O'Connor 2006</i>	TER vs PBO	7/57 (12,28%)	7/61 (11,48%)
<i>TEMPO</i>	TER vs PBO	57/358 (15,92%)	46/360 (12,78%)
<i>TOWER</i>	TER vs PBO	44/371 (11,86%)	47/385 (12,21%)
<i>CombiRx</i>	IFN B1a 30 vs GA	38/250 (15,20%)	30/259 (11,58%)
<i>REGARD</i>	IFN B1a 44 vs GA	29/381 (7,61%)	27/375 (7,20%)
<i>BEYOND</i>	IFN B1b 250 vs GA	100/888 (11,26%)	57/445 (12,81%)
<i>ASSESS</i>	FIN vs GA	25/345 (6,67%)	20/324 (6,17%)
<i>TRANSFORMS</i>	FIN vs IFN B1a 30	30/429 (6,99%)	25/431 (5,80%)
<i>REFORMS</i>	IFN B1b 250 vs IFN B1a 44	1/65 (1,54%)	1/64 (1,56%)
<i>TENERE</i>	TER vs IFN B1a 44	6/110 (5,45%)	7/101 (6,93%)
<i>GOLDEN</i>	FIN vs IFN B1b 250	9/104 (8,65%)	1/47 (2,13%)

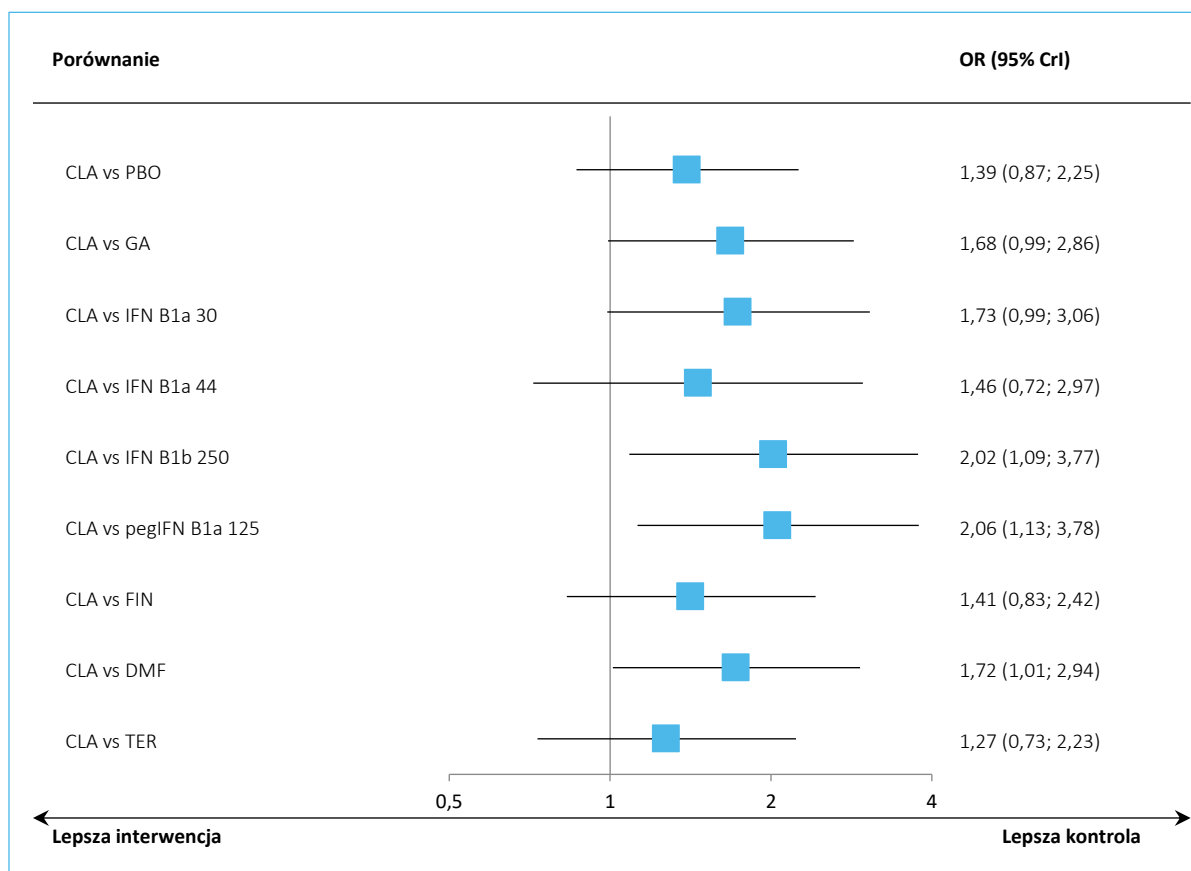
Wyniki porównania pośredniego kładrybiny w tabletkach z dostępnymi komparatorami dla oceny SAEs ogółem zawiera poniższa tabela oraz graficznie przedstawiono je na wykresie. Jako lepiej dopasowany wybrano model efektów stałych (*fixed*).

Tabela 187. Iloraz szans SAEs ogółem; populacja ITT; wyniki porównania pośredniego.

Porównanie	Średnia OR (95% CrI)	
	Model fixed DIC = 319,712	Model random DIC = 321,681
CLA vs PBO	1,39 (0,87; 2,25)	1,40 (0,77; 2,52)
CLA vs GA	1,68 (0,99; 2,86)	1,63 (0,82; 3,08)
CLA vs IFN B1a 30	1,73 (0,99; 3,06)	1,69 (0,83; 3,33)
CLA vs IFN B1a 44	1,46 (0,72; 2,97)	1,41 (0,58; 3,31)
CLA vs IFN B1b 250	<b>2,02 (1,09; 3,77)</b>	2,01 (0,91; 4,45)
CLA vs pegIFN B1a 125	<b>2,06 (1,13; 3,78)</b>	2,06 (0,95; 4,51)
CLA vs FIN	1,41 (0,83; 2,42)	1,38 (0,69; 2,64)
CLA vs DMF	<b>1,72 (1,01; 2,94)</b>	1,70 (0,86; 3,31)
CLA vs TER	1,27 (0,73; 2,23)	1,29 (0,64; 2,57)

Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w SAEs uwzględniających zdarzenia rzutu choroby pomiędzy kładrybiną w tabletkach w większości wykonanych porównań. Stwierdzono jednak istotną, około dwukrotnie wyższą szansę pojawienia się ciężkich zdarzeń niepożądanych podczas terapii kładrybiną w porównaniu do interferonu beta-1b, OR = 2,02 (95% CI: 1,09; 3,77), pegylowanego interferonu beta-1a, OR = 2,06 (95% CI: 1,13; 3,78) oraz w porównaniu do fumaranu dimetylu, OR = 1,72 (95% CI: 1,01; 2,94).

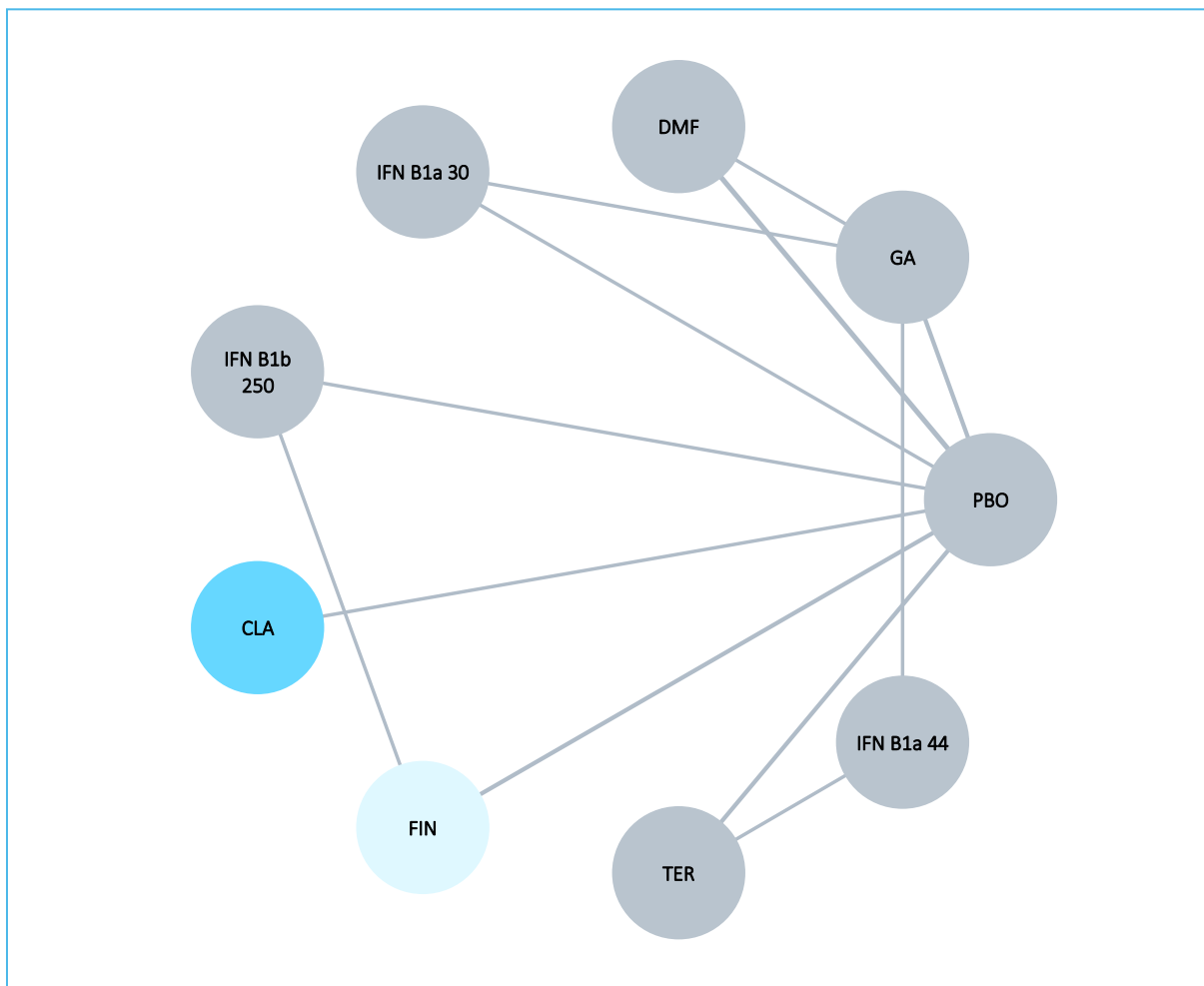
Wykres 44. Iloraz szans SAEs ogółem; populacja ITT; wyniki porównania pośredniego.



### 8.12.11 Zakażenia

Dane dotyczące częstości występowania zakażeń pochodziły z 15 badań. Poniższy wykres prezentuje sieć zależności porównania pośredniego dla tego punktu końcowego.

Wykres 45. Sieć zależności pomiędzy interwencjami dla oceny zakażeń; populacja ITT.



Dane wyjściowe, wykorzystane w porównaniu pośrednim dla tego punktu końcowego – liczby chorych ze zdarzeniem – zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 188. Częstość zakażeń; populacja ITT; dane wykorzystane w porównaniu pośrednim.

Badanie <sup>^</sup>	Porównanie (Interwencja vs Kontrola)	Interwencja n/N (%)	Kontrola n/N (%)
<i>GATE</i>	GA vs PBO	113/710 (15,92%)	20/84 (23,81%)
<i>CONFIRM</i>	GA vs PBO	176/351 (50,14%)	182/363 (50,14%)
	DMF vs PBO	201/359 (55,99%)	
<i>Kappos 2011</i>	IFN B1a 30 vs PBO	11/54 (20,37%)	22/54 (40,74%)
<i>IFNB MS</i>	IFN B1b 250 vs PBO	17/124 (13,71%)	16/123 (13,01%)
<i>CLARITY</i>	CLA vs PBO	212/442 (47,96%)	186/433 (42,96%)
<i>FREEDOMS II</i>	FIN vs PBO	263/358 (73,46%)	255/355 (71,83%)
<i>Saida 2012</i>	FIN vs PBO	28/57 (49,12%)	22/57 (38,60%)

Badanie <sup>^</sup>	Porównanie (Interwencja vs Kontrola)	Interwencja n/N (%)	Kontrola n/N (%)
DEFINE	DMF vs PBO	64/410 (15,61%)	65/408 (15,93%)
APEX	DMF vs PBO	45/111 (40,54%)	47/113 (41,59%)
O'Connor 2006	TER vs PBO	31/57 (54,39%)	26/61 (42,62%)
TOWER	TER vs PBO	165/371 (44,47%)	197/385 (51,17%)
CombiRx	TER vs PBO	69/250 (27,60%)	75/259 (28,96%)
REGARD	IFN B1a 44 vs GA	69/381 (18,11%)	93/375 (24,80%)
TENERE	TER vs IFN B1a 44	54/110 (49,09%)	47/101 (46,53%)
GOLDEN	FIN vs IFN B1b 250	29/104 (27,88%)	9/47 (19,15%)

Wyniki porównania pośredniego kładrybiny w tabletkach z dostępnymi komparatorami dla oceny zakażeń zawiera poniższa tabela oraz graficznie przedstawiono je na wykresie. Jako lepiej dopasowany wybrano model efektów stałych (*fixed*).

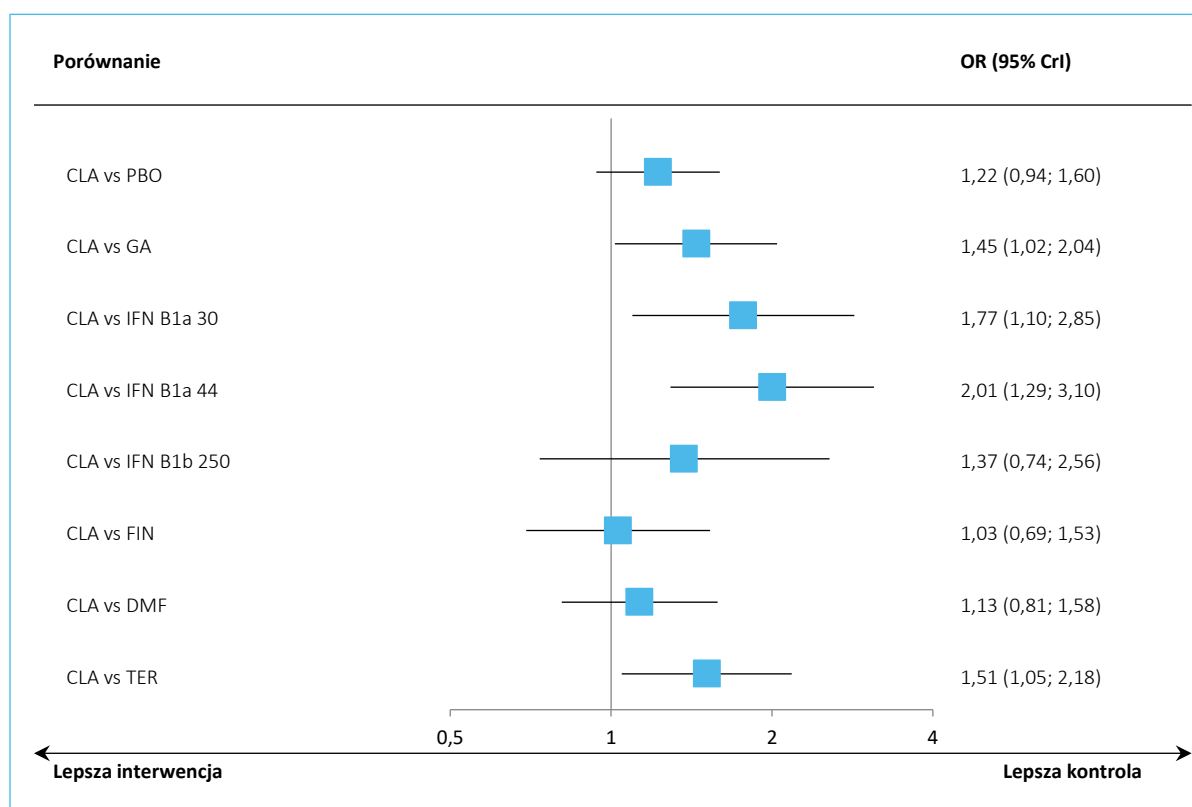
Tabela 189. Iloraz szans wystąpienia zakażeń; populacja ITT; wyniki porównania pośredniego.

Porównanie	Średnia OR (95% CrI)	
	Model fixed DIC = 225,291	Model random DIC = 226,043
CLA vs PBO	1,22 (0,94; 1,60)	1,23 (0,69; 2,20)
CLA vs GA	<b>1,45 (1,02; 2,04)</b>	1,52 (0,78; 3,14)
CLA vs IFN B1a 30	<b>1,77 (1,10; 2,85)</b>	1,95 (0,91; 4,80)
CLA vs IFN B1a 44	<b>2,01 (1,29; 3,10)</b>	1,98 (0,87; 4,35)
CLA vs IFN B1b 250	1,37 (0,74; 2,56)	1,34 (0,54; 3,25)
CLA vs FIN	1,03 (0,69; 1,53)	0,99 (0,45; 2,01)
CLA vs DMF	1,13 (0,81; 1,58)	1,17 (0,60; 2,34)
CLA vs TER	<b>1,51 (1,05; 2,18)</b>	1,45 (0,67; 2,88)

Dla porównania kładrybiny w tabletkach z fumaranem dimetylu oraz z interferonem beta-1b nie wykazano znamienych różnic w ocenie bezpieczeństwa w kontekście szansy wystąpienia zakażeń. Także porównanie kładrybiny w tabletkach z placebo nie wykazało znamienych statystycznie różnic. Natomiast porównanie z octanem glatirameru, interferonami beta-1a (30 µg oraz 44 µg) oraz z teryflunomidem wskazywało na istotnie większą szansę pojawienia się zakażeń podczas terapii kładrybiną – uzyskane wartości OR dla tych porównań mieściły się w zakresie od 1,45 do 2,01.



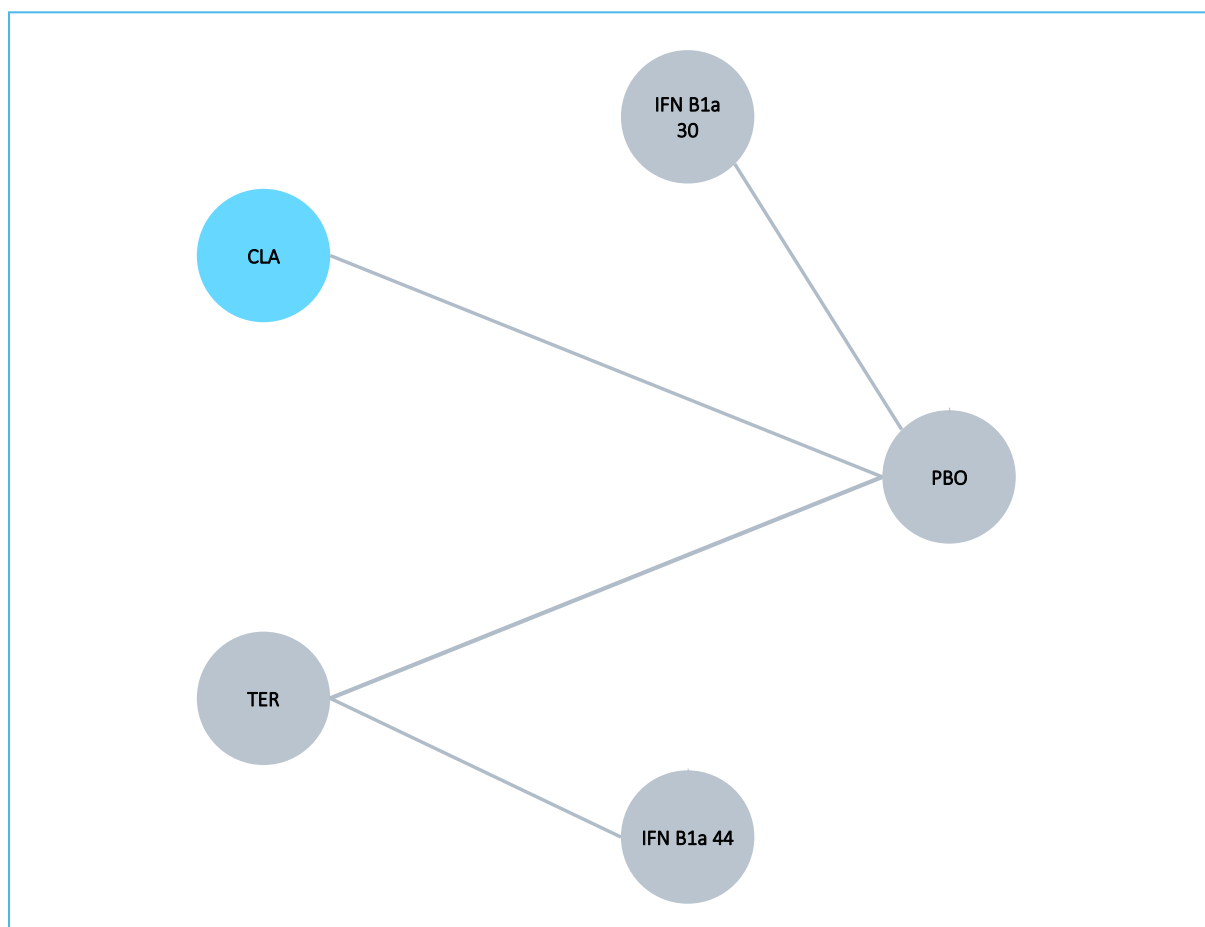
Wykres 46. Iloraz szans wystąpienia zakażeń; populacja ITT; wyniki porównania pośredniego.



### 8.12.12 Ciężkie zakażenia

Dane dotyczące ciężkich zakażeń dostępne były w pięciu analizowanych próbach: *CLARITY*, *Kappos 2011*, *TEMPO*, *TOWER* oraz *TENERE*. Sieć zależności pomiędzy interwencjami zaprezentowano na wykresie poniżej.

Wykres 47. Sieć zależności pomiędzy interwencjami dla oceny ciężkich zakażeń; populacja ITT.



Dane wyjściowe wykorzystane w analizie zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 190. Częstość ciężkich zakażeń; populacja ITT; dane wykorzystane w porównaniu pośrednim.

Badanie	Porównanie (Interwencja vs Kontrola)	Interwencja n/N (%)	Kontrola n/N (%)
<i>Kappos 2011</i>	IFN B1a 30 vs PBO	0/54 (0,00%)	1/54 (1,85%)
<i>CLARITY</i>	CLA vs PBO	11/442 (2,49%)	7/433 (1,62%)
<i>TEMISO</i>	TER vs PBO	9/358 (2,51%)	8/360 (2,22%)
<i>TOWER</i>	TER vs PBO	11/371 (2,96%)	11/385 (2,86%)
<i>TENERE</i>	TER vs IFN B1a 44	2/110 (1,82%)	1/101 (0,99%)

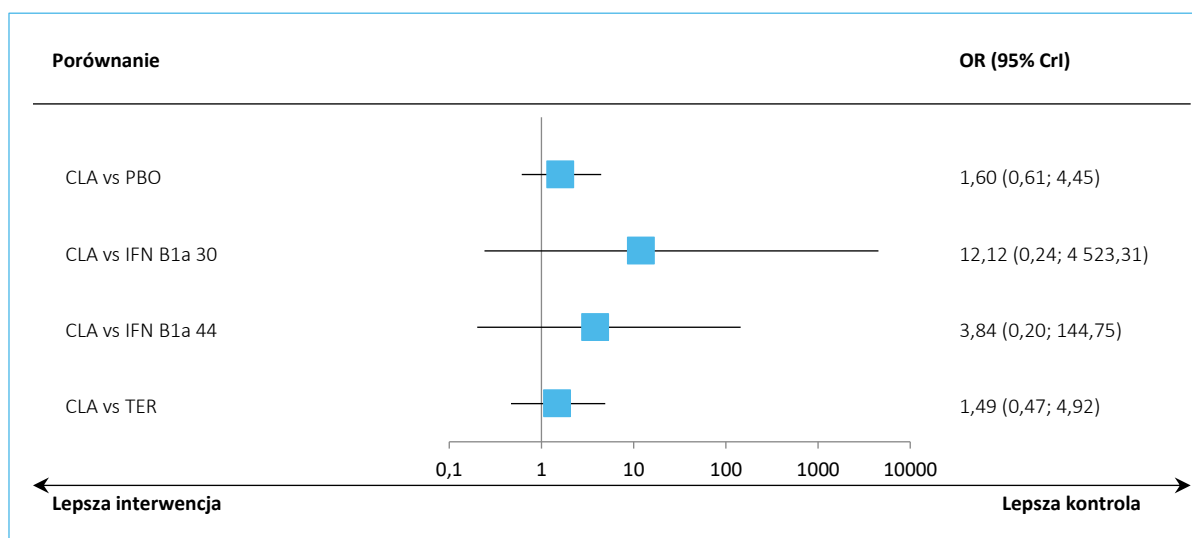
Uzyskane wyniki w ramach porównania pośredniego podsumowano w tabeli poniżej. Wybrano model efektów stałych (*fixed*) jako lepiej dopasowujący analizowane dane.

Tabela 191. Iloraz szans wystąpienia ciężkich zakażeń; populacja ITT; wyniki porównania pośredniego.

Porównanie	Średnia OR (95% CrI)	
	Model fixed DIC = 50,918	Model random DIC = 51,619
CLA vs PBO	1,60 (0,61; 4,45)	1,60 (0,35; 7,43)
CLA vs IFN B1a 30	12,12 (0,24; 4 523,31)	11,17 (0,16; 3 364,38)
CLA vs IFN B1a 44	3,84 (0,20; 144,75)	3,67 (0,11; 165,01)
CLA vs TER	1,49 (0,47; 4,92)	1,47 (0,23; 9,41)

W żadnym z przeprowadzonych porównań nie stwierdzono znamiennej statystycznie różnicy pomiędzy analizowanymi grupami, co świadczy o podobnej szansie pojawienia się ciężkich zakażeń w przypadku aktywnych terapii wykorzystanych w obliczeniach oraz placebo.

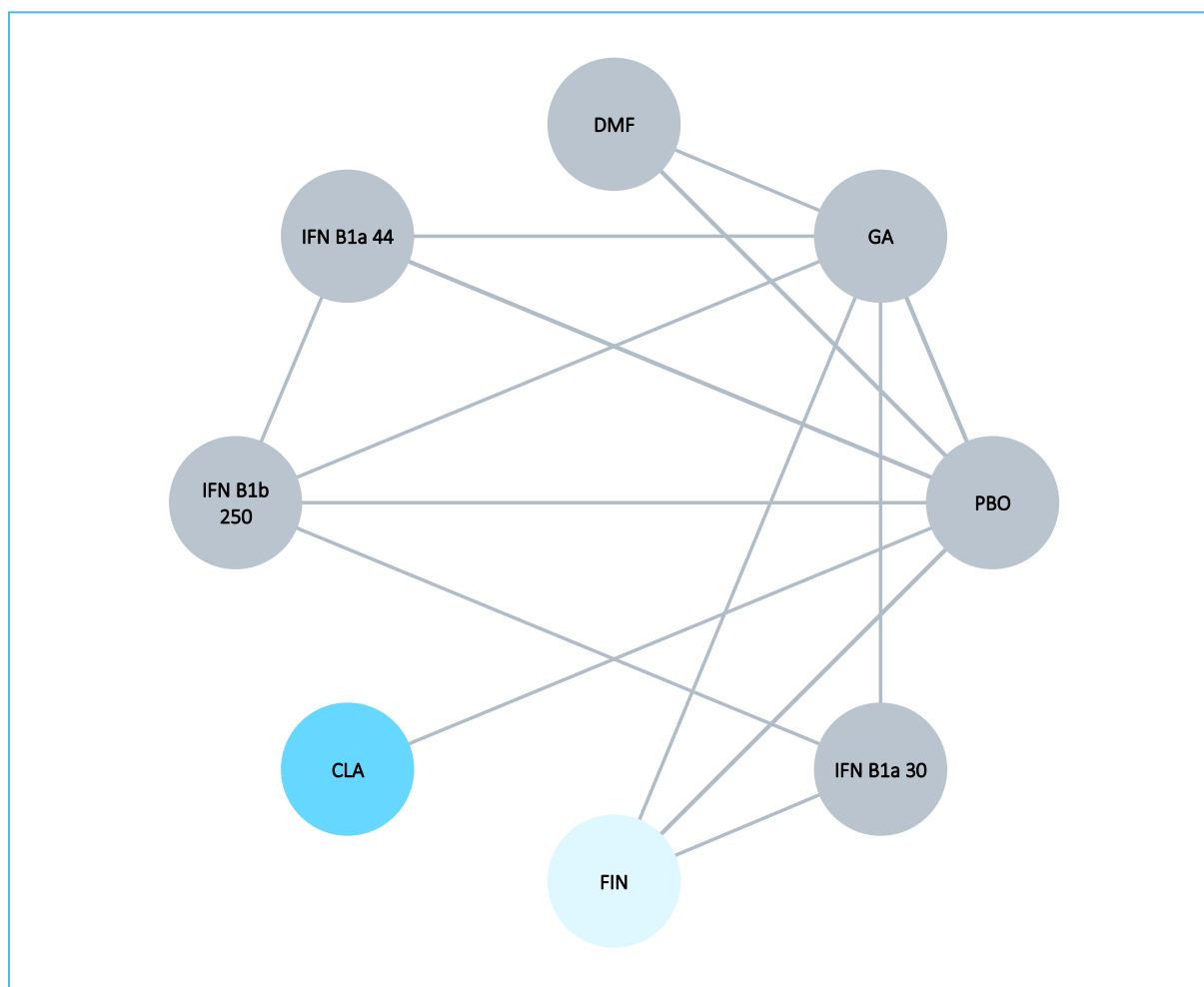
Wykres 48. Iloraz szans wystąpienia ciężkich zakażeń; populacja ITT; wyniki porównania pośredniego.



### 8.12.13 Depresja

Wyniki dotyczące częstości występowania depresji pochodzą z 16 badań. Na wykresie poniżej przedstawiono sieć zależności pomiędzy próbami uwzględnionymi w analizie tego punktu końcowego.

Wykres 49. Sieć zależności pomiędzy interwencjami dla oceny depresji; populacja ITT.



Dane wyjściowe, wykorzystane w porównaniu pośrednim dla tego punktu końcowego – liczby chorych ze zdarzeniem – zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 192. Częstość depresji; populacja ITT; dane wykorzystane w porównaniu pośrednim.

Badanie	Porównanie (Interwencja vs Kontrola)	Interwencja n/N (%)	Kontrola n/N (%)
<i>GATE</i>	GA vs PBO	13/710 (1,83%)	0/84 (0,00%)
<i>CONFIRM</i>	GA vs PBO	30/351 (8,55%)	35/363 (9,64%)
	DMF vs PBO	24/359 (6,69%)	
<i>IMPROVE</i>	IFN B1a 44 vs PBO	1/120 (0,83%)	2/60 (3,33%)
<i>PRISMS</i>	IFN B1a 44 vs PBO	44/184 (23,91%)	52/187 (27,81%)
<i>IFNB MS</i>	IFN B1b 250 vs PBO	31/124 (25,00%)	30/123 (24,39%)
<i>CLARITY</i>	CLA vs PBO	19/442 (4,30%)	13/433 (3,00%)
<i>FREEDOMS</i>	FIN vs PBO	33/425 (7,76%)	28/418 (6,70%)

Badanie	Porównanie (Interwencja vs Kontrola)	Interwencja n/N (%)	Kontrola n/N (%)
<i>FREEDOMS II</i>	FIN vs PBO	29/358 (8,10%)	34/355 (9,58%)
<i>Saida 2012</i>	FIN vs PBO	29/358 (8,10%)	34/355 (9,58%)
<i>DEFINE</i>	DMF vs PBO	29/410 (7,07%)	33/408 (8,09%)
<i>CombiRx</i>	IFN B1a 30 vs GA	40/250 (16,00%)	43/259 (16,60%)
<i>REGARD</i>	IFN B1a 44 vs GA	30/381 (7,87%)	22/375 (5,87%)
<i>BEYOND</i>	IFN B1b 250 vs GA	151/888 (17,00%)	64/445 (14,38%)
<i>ASSESS</i>	FIN vs GA	23/345 (6,67%)	18/324 (5,56%)
<i>INCOMIN</i>	IFN B1a 30 vs IFN B1b 250	18/88 (20,45%)	18/94 (19,15%)
<i>TRANSFORMS</i>	FIN vs IFN B1a 30	21/429 (4,90%)	32/431 (7,42%)
<i>REFORMS</i>	IFN B1a 44 vs IFN B1b 250	4/65 (6,15%)	8/64 (12,50%)

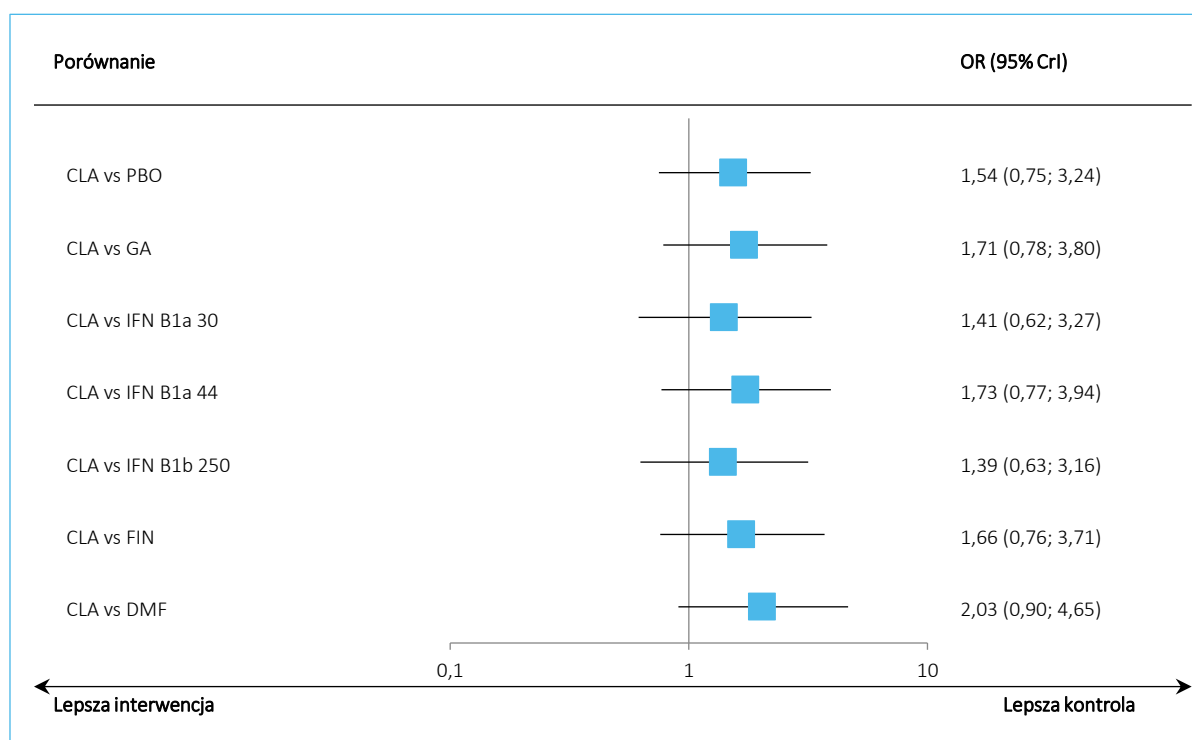
Wyniki porównania pośredniego kładrybiny w tabletkach z dostępnymi komparatorami dla oceny depresji zawiera poniższa tabela oraz graficznie przedstawiono je na wykresie. Jako lepiej dopasowany wybrano model efektów stałych (*fixed*).

Tabela 193. Iloraz szans wystąpienia depresji; populacja ITT; wyniki porównania pośredniego.

Porównanie	Średnia OR (95% CrI)	
	Model fixed DIC = 210,298	Model random DIC = 212,209
CLA vs PBO	1,54 (0,75; 3,24)	1,52 (0,67; 3,64)
CLA vs GA	1,71 (0,78; 3,80)	1,67 (0,67; 4,30)
CLA vs IFN B1a 30	1,41 (0,62; 3,27)	1,36 (0,52; 3,65)
CLA vs IFN B1a 44	1,73 (0,77; 3,94)	1,74 (0,69; 4,68)
CLA vs IFN B1b 250	1,39 (0,63; 3,16)	1,35 (0,53; 3,55)
CLA vs FIN	1,66 (0,76; 3,71)	1,63 (0,66; 4,17)
CLA vs DMF	2,03 (0,90; 4,65)	2,01 (0,78; 5,33)

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w szansie wystąpienia depresji u chorych leczonych kładrybiną w tabletkach w żadnym z przeprowadzonych porównań.

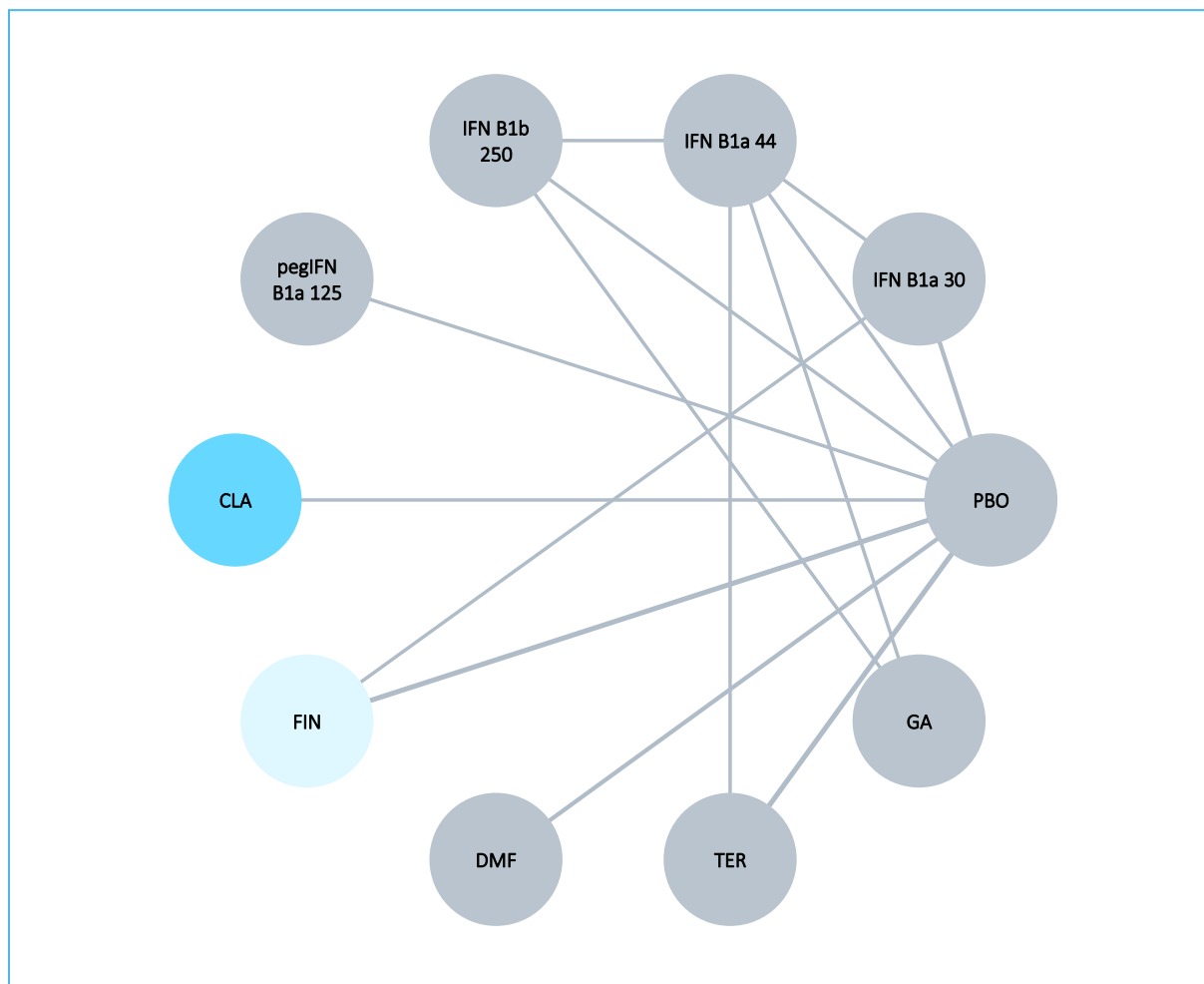
Wykres 50. Iloraz szans wystąpienia depresji; populacja ITT; wyniki porównania pośredniego.



### 8.12.14 Zwiększona aktywność ALT

Poniższy wykres prezentuje sieć zależności pomiędzy interwencjami dla oceny wystąpienia zwiększonej aktywności ALT – dane pochodzą z 20 badań. Sieć zależności między uwzględnionymi interwencjami przedstawiono na wykresie poniżej.

Wykres 51. Sieć zależności pomiędzy interwencjami dla oceny wystąpienia zwiększonej aktywności ALT; populacja ITT.



Dane wyjściowe, wykorzystane w porównaniu pośrednim dla tego punktu końcowego – liczby chorych ze zdarzeniem – zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 194. Częstość wystąpienia zwiększonej aktywności ALT; populacja ITT; dane wykorzystane w porównaniu pośrednim.

Badanie	Porównanie (Interwencja vs Kontrola)	Interwencja n/N (%)	Kontrola n/N (%)
<i>BRAVO</i>	IFN B1a 30 vs PBO	131/442 (29,64%)	84/449 (18,71%)
<i>MSCRG</i>	IFN B1a 30 vs PBO	8/158 (5,06%)	7/143 (4,90%)
<i>PRISMS</i>	IFN B1a 44 vs PBO	50/184 (27,17%)	7/187 (3,74%)
<i>IFNB MS</i>	IFN B1b 250 vs PBO	24/124 (19,35%)	7/123 (5,69%)
<i>ADVANCE</i>	pegIFN B1a 125 vs PBO	299/512 (58,40%)	148/500 (29,60%)
<i>CLARITY</i>	CLA vs PBO	3/442 (0,68%)	5/433 (1,15%)

Badanie	Porównanie (Interwencja vs Kontrola)	Interwencja n/N (%)	Kontrola n/N (%)
<i>FREEDOMS</i>	FIN vs PBO	43/425 (10,12%)	16/418 (3,83%)
<i>FREEDOMS II</i>	FIN vs PBO	25/358 (6,98%)	8/355 (2,25%)
<i>Saida 2012</i>	FIN vs PBO	4/57 (7,02%)	2/57 (3,51%)
<i>DEFINE</i>	DMF vs PBO	29/410 (7,07%)	13/408 (3,19%)
<i>APEX</i>	DMF vs PBO	8/111 (7,21%)	2/113 (1,77%)
<i>O'Connor 2006</i>	TER vs PBO	7/57 (12,28%)	6/61 (9,84%)
<i>TEMSO</i>	TER vs PBO	51/358 (14,25%)	24/360 (6,67%)
<i>TOWER</i>	TER vs PBO	52/371 (14,02%)	32/385 (8,31%)
<i>REGARD</i>	IFN B1a 44 vs GA	21/381 (5,51%)	5/375 (1,33%)
<i>BEYOND</i>	IFN B1b 250 vs GA	99/888 (11,15%)	16/445 (3,60%)
<i>EVIDENCE</i>	IFN B1a 44 vs IFN B1a 30	44/339 (12,98%)	17/337 (5,04%)
<i>TRANSFORMS</i>	FIN vs IFN B1a 30	28/429 (6,53%)	8/431 (1,86%)
<i>REFORMS</i>	IFN B1a 44 vs IFN B1b 250	8/65 (12,31%)	1/64 (1,56%)
<i>TENERE</i>	TER vs IFN B1a 44	11/110 (10,00%)	31/101 (30,69%)

Wyniki porównania pośredniego kładrybiny w tabletkach z dostępnymi komparatorami dla oceny wystąpienia zwiększonej aktywności ALT zawiera poniższa tabela oraz graficznie przedstawiono je na wykresie. Jako lepiej dopasowany wybrano model efektów stałych (*fixed*).

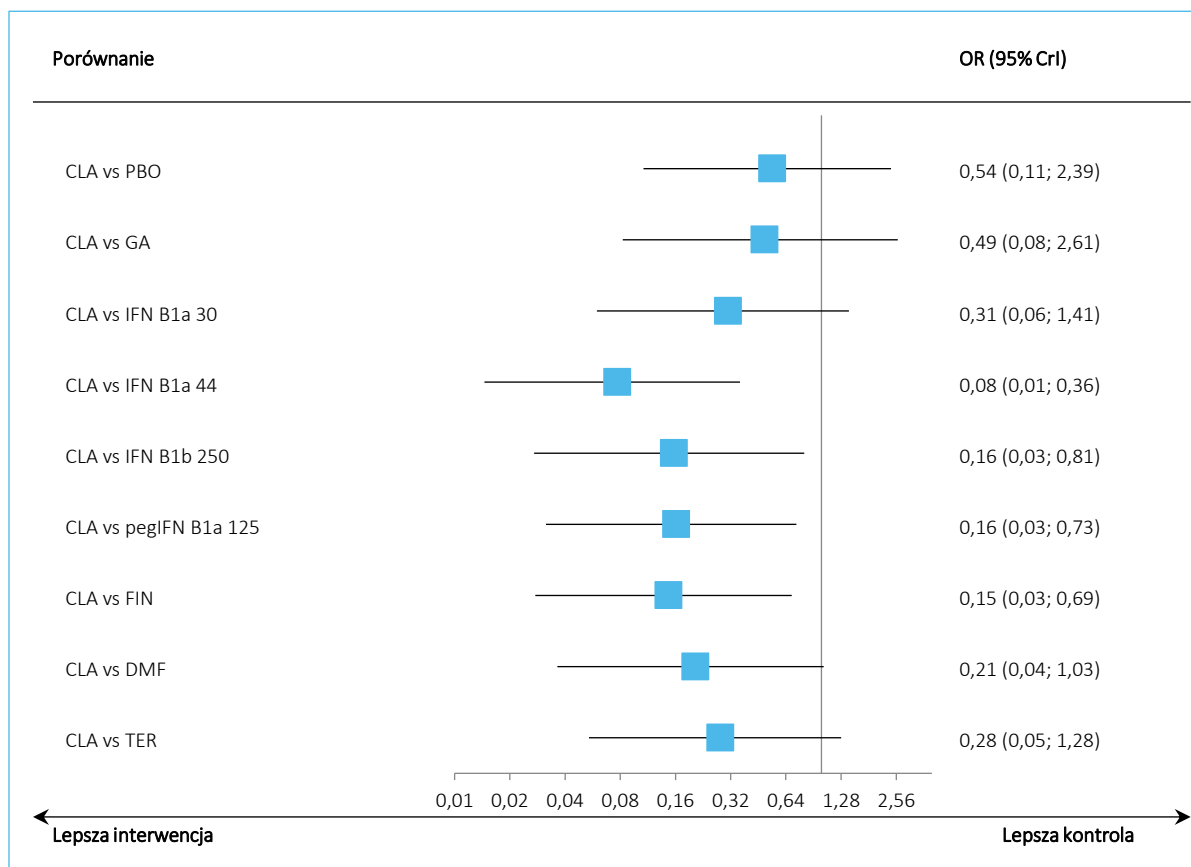
Tabela 195. Iloraz szans zwiększonej aktywności ALT; populacja ITT; wyniki porównania pośredniego.

Porównanie	Średnia OR (95% CrI)	
	Model fixed DIC = 249,400	Model random DIC = 250,938
CLA vs PBO	0,54 (0,11; 2,39)	0,54 (0,08; 2,64)
CLA vs GA	0,49 (0,08; 2,61)	0,48 (0,06; 3,16)
CLA vs IFN B1a 30	0,31 (0,06; 1,41)	0,32 (0,05; 1,67)
CLA vs IFN B1a 44	<b>0,08 (0,01; 0,36)</b>	<b>0,07 (0,01; 0,40)</b>
CLA vs IFN B1b 250	<b>0,16 (0,03; 0,81)</b>	<b>0,16 (0,02; 0,96)</b>
CLA vs pegIFN B1a 125	<b>0,16 (0,03; 0,73)</b>	<b>0,16 (0,02; 0,88)</b>
CLA vs FIN	<b>0,15 (0,03; 0,69)</b>	<b>0,15 (0,02; 0,80)</b>
CLA vs DMF	0,21 (0,04; 1,03)	0,20 (0,03; 1,14)
CLA vs TER	0,28 (0,05; 1,28)	0,28 (0,04; 1,49)



W przypadku porównania kladrybiny z interferonami (z wyjątkiem interferonu beta-1a w dawce 30 µg) odnotowano istotne zmniejszenie szansy pojawienia się zwiększonej aktywności ALT, a uzyskane ilorazy szans mieściły się w zakresie od 0,08 do 0,16. W porównaniu do pozostałych komparatorów kladrybina w tabletkach wiązała się z mniejszą szansą wystąpienia tego AE, ale wynik nie był istotny statystycznie.

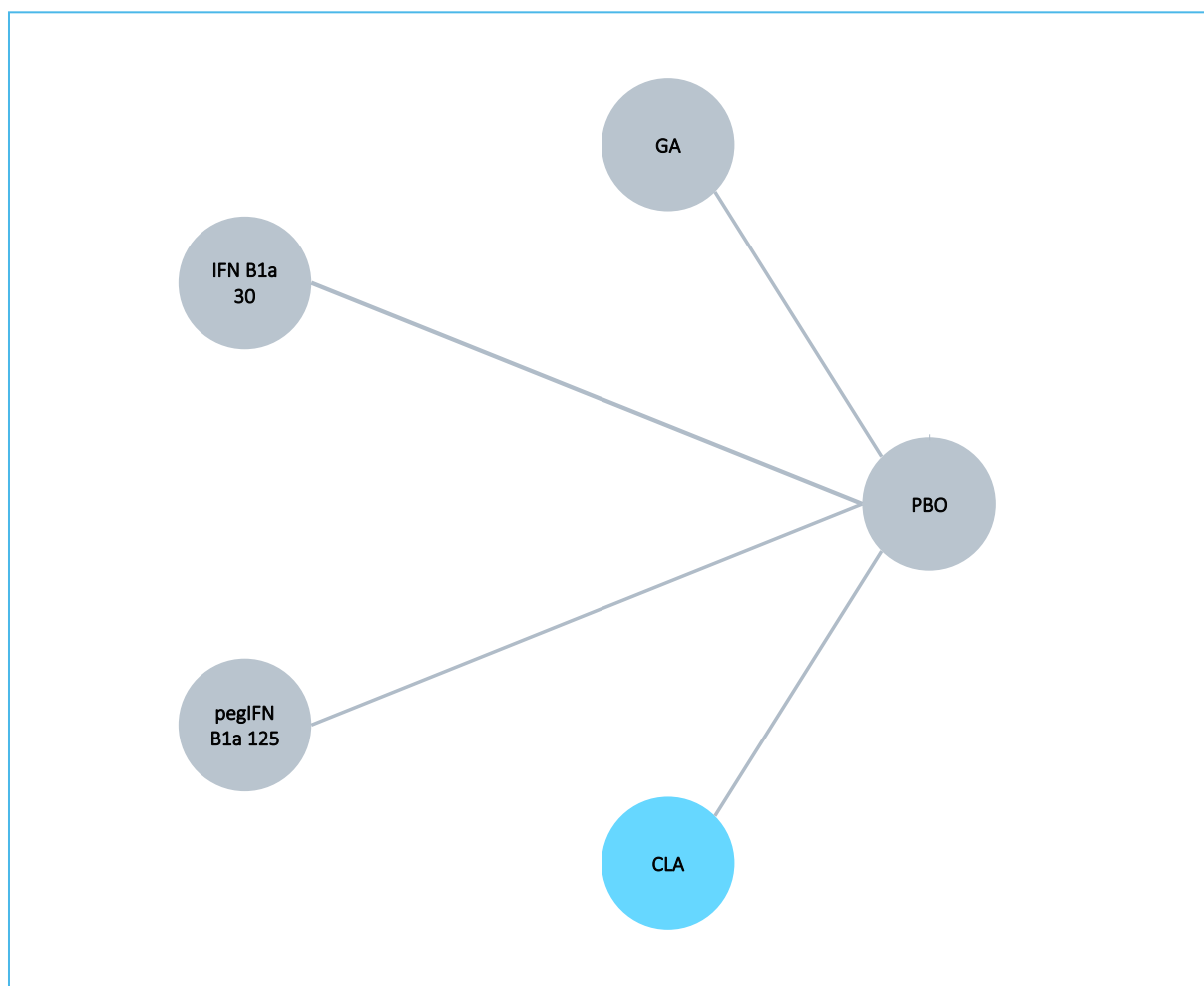
Wykres 52. Iloraz szans zwiększonej aktywności ALT; populacja ITT; wyniki porównania pośredniego.



### 8.12.15 Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAEs)

Dane dotyczące częstości zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (TRAEs) dostępne były w badaniach *CLARITY*, *BRAVO*, *Kappos 2011*, *ADVANCE* oraz *Boiko 2018*. Sieć zależności w tym porównaniu podsumowano na wykresie poniżej.

Wykres 53. Sieć zależności pomiędzy interwencjami dla oceny TRAEs ogółem; populacja ITT.



W tabeli poniżej przedstawiono dane wyjściowe wykorzystane w obliczeniach.

Tabela 196. Częstość wystąpienia TRAEs ogółem; populacja ITT; dane wykorzystane w porównaniu pośrednim.

Badanie	Porównanie (Interwencja vs Kontrola)	Interwencja n/N (%)	Kontrola n/N (%)
<i>Boiko 2018</i>	GA vs PBO	43/124 (34,68%)	4/31 (12,90%)
<i>BRAVO</i>	IFN B1a 30 vs PBO	296/442 (66,97%)	99/449 (22,05%)
<i>Kappos 2011</i>	IFN B1a 30 vs PBO	19/54 (35,19%)	25/54 (46,30%)
<i>ADVANCE</i>	pegIFN B1a 125 vs PBO	459/512 (89,65%)	266/500 (53,20%)
<i>CLARITY</i>	CLA vs PBO	251/442 (56,79%)	167/433 (38,57%)

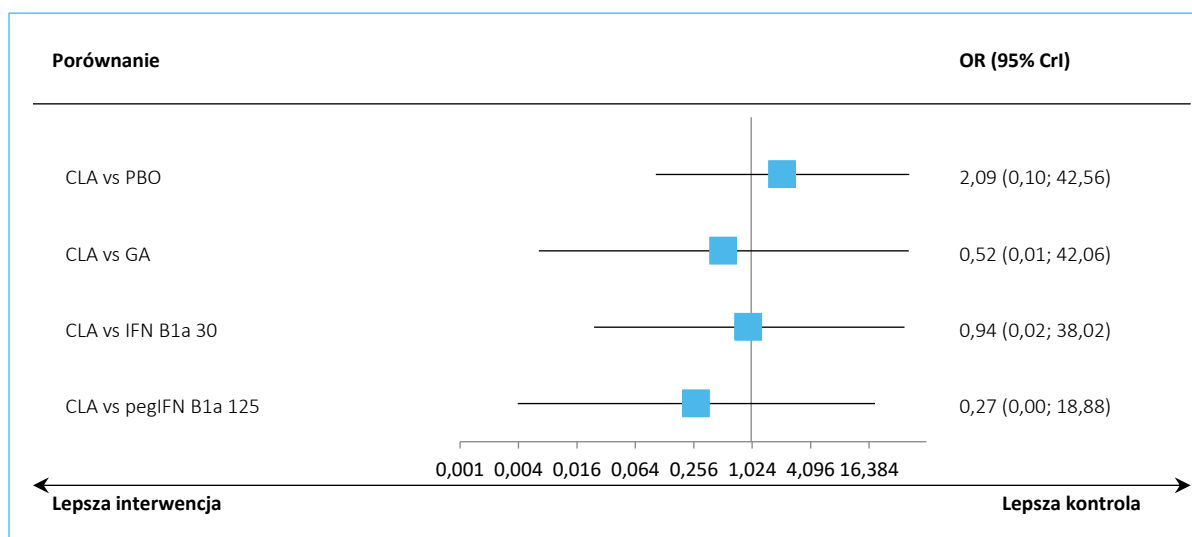
Poniżej przedstawiono wyniki uzyskane w ramach porównania pośredniego – model efektów losowych (*random*) wyraźnie lepiej dopasowywał analizowane dane.

Tabela 197. Iloraz szans wystąpienia TRAEs ogółem; populacja ITT; wyniki porównania pośredniego.

Porównanie	Średnia OR (95% CrI)	
	Model fixed DIC = 106,201	Model random DIC = 75,309
CLA vs PBO	<b>2,10 (1,60; 2,75)</b>	2,09 (0,10; 42,56)
CLA vs GA	0,52 (0,14; 1,60)	0,52 (0,01; 42,06)
CLA vs IFN B1a 30	<b>0,39 (0,27; 0,58)</b>	0,94 (0,02; 38,02)
CLA vs pegIFN B1a 125	<b>0,27 (0,18; 0,42)</b>	0,27 (0,00; 18,88)

W żadnym z przeprowadzonych porównań nie wykazano znamiennej statystycznie różnicy pomiędzy kładrybiną w tabletkach, a pozostałymi rozpatrywanymi interwencjami.

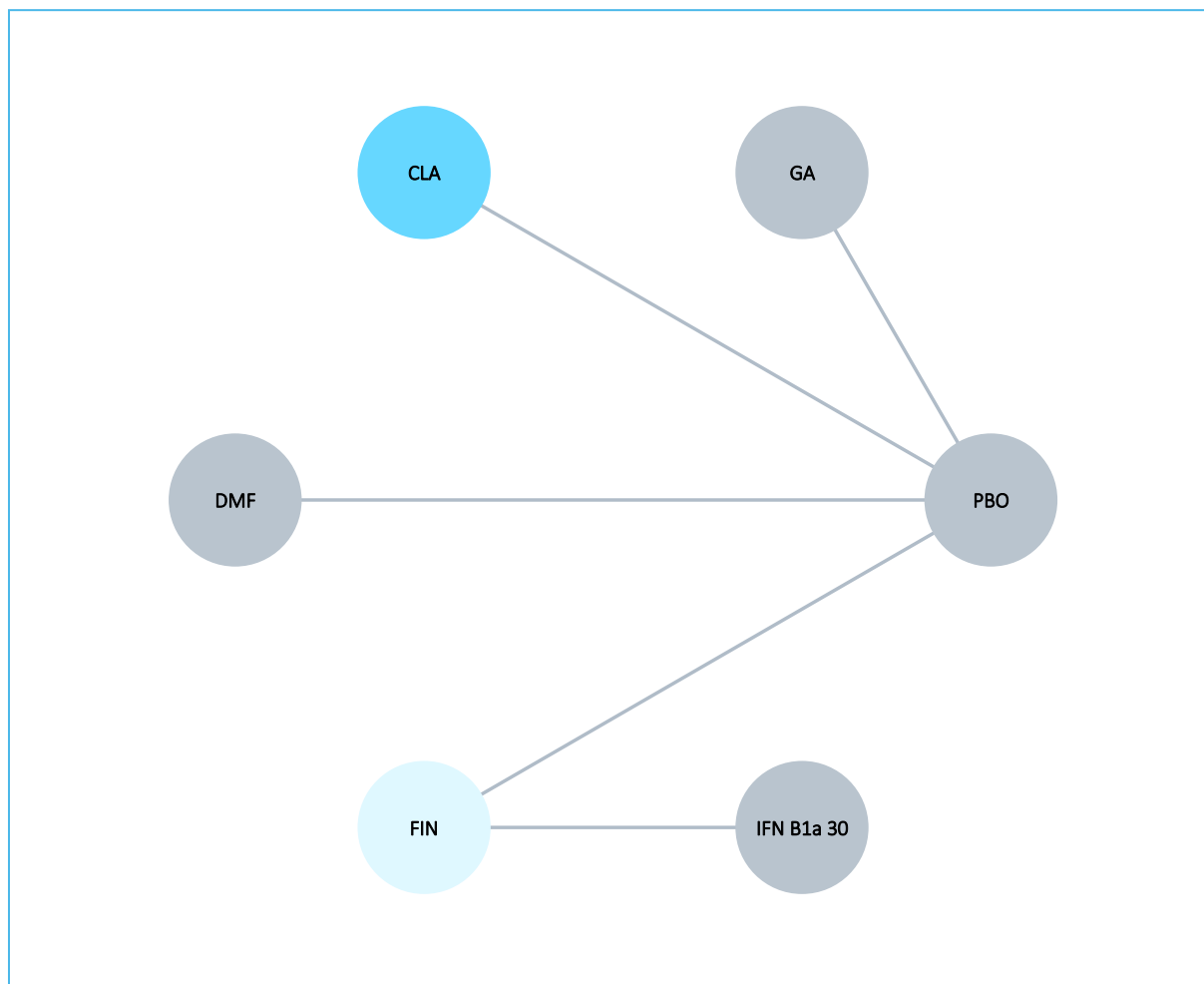
Wykres 54. Iloraz szans wystąpienia TRAEs ogółem; populacja ITT; wyniki porównania pośredniego.



### 8.12.16 Zdarzenia sercowo-naczyniowe (CVS AEs)

Wykres poniżej prezentuje sieć zależności pomiędzy interwencjami dla oceny zdarzeń sercowo-naczyniowych (CVS AEs). Wyniki pochodzą z 5 badań: *GATE*, *CLARITY*, *APEX*, *FREEDOMS II* oraz *TRANSFORMS*. Sieć zależności między ocenianymi interwencjami przedstawiono na wykresie poniżej.

Wykres 55. Sieć zależności pomiędzy interwencjami dla oceny zdarzeń sercowo-naczyniowych (CVS AEs); populacja ITT.



Dane wyjściowe, wykorzystane w porównaniu pośrednim dla tego punktu końcowego – liczby chorych ze zdarzeniem – zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 198. Częstość zdarzeń sercowo-naczyniowych; populacja ITT; dane wykorzystane w porównaniu pośrednim.

Badanie	Porównanie (Interwencja vs Kontrola)	Interwencja n/N (%)	Kontrola n/N (%)
<i>GATE</i>	GA vs PBO	9/710 (1,27%)	1/84 (1,19%)
<i>CLARITY</i>	CLA vs PBO	0/442 (0%)	1/433 (0,23%)
<i>APEX</i>	DMF vs PBO	4/111 (3,60%)	1/113 (0,88%)
<i>FREEDOMS II</i>	FIN vs PBO	43/358 (12,01%)	43/355 (12,11%)
<i>TRANSFORMS</i>	FIN vs IFN B1a 30	18/429 (4,20%)	23/431 (5,34%)

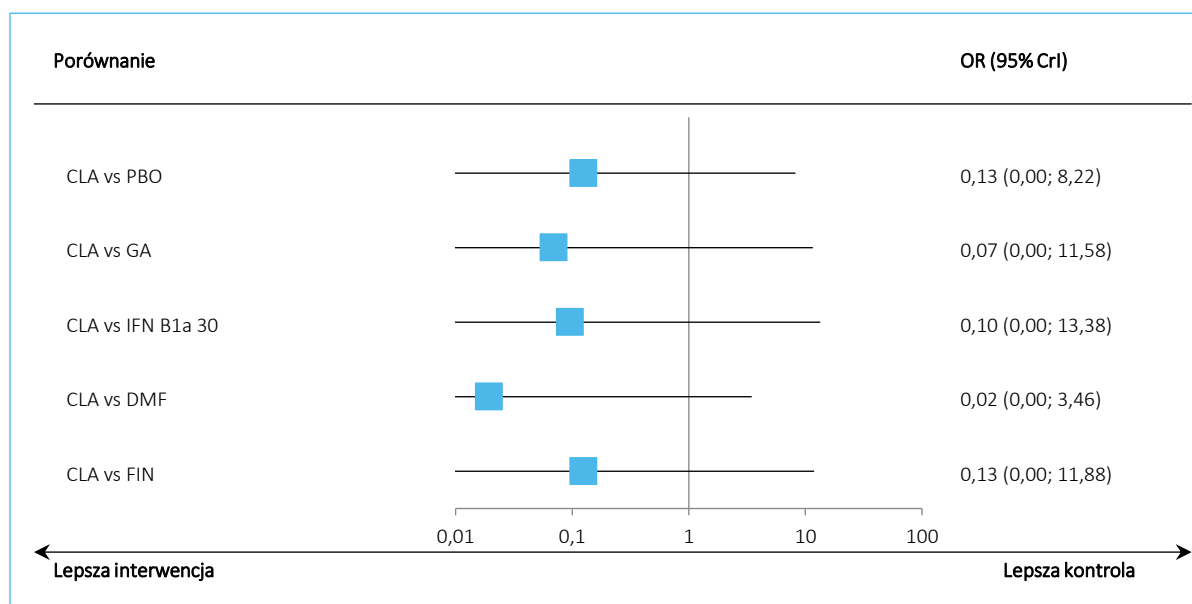
Wyniki porównania pośredniego kładrybiny w tabletkach z dostępnymi komparatorami dla oceny zdarzeń sercowo-naczyniowych zawiera poniższa tabela, przedstawiono je również graficznie na wykresie. Jako lepiej dopasowany wybrano model efektów losowych (*random*).

Tabela 199. Iloraz szans zdarzeń sercowo-naczyniowych; populacja ITT; wyniki porównania pośredniego.

Porównanie	Średnia OR (95% CrI)	
	Model fixed DIC = 55,814	Model random DIC = 55,650
CLA vs PBO	0,13 (0,00; 5,71)	0,13 (0,00; 8,22)
CLA vs GA	0,07 (0,00; 6,41)	0,07 (0,00; 11,58)
CLA vs IFN B1a 30	0,10 (0,00; 4,87)	0,10 (0,00; 13,38)
CLA vs DMF	0,02 (0,00; 2,02)	0,02 (0,00; 3,46)
CLA vs FIN	0,14 (0,00; 5,90)	0,13 (0,00; 11,88)

W żadnym z przeprowadzonych porównań nie wykazano znamiennej statystycznie różnic pomiędzy kładrybiną w tabletkach, a pozostałymi rozpatrywanymi interwencjami.

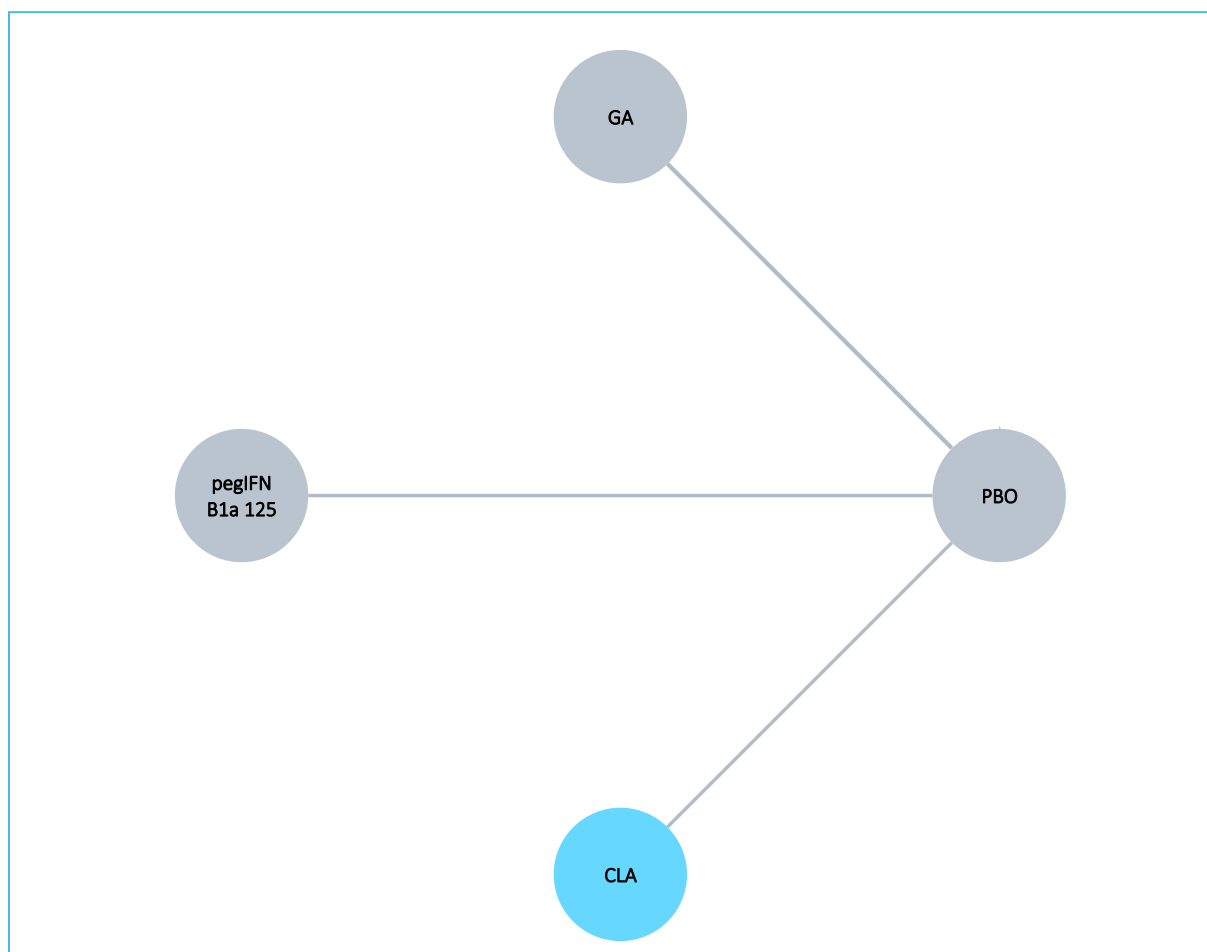
Wykres 56. Iloraz szans zdarzeń sercowo-naczyniowych; populacja ITT; wyniki porównania pośredniego.



### 8.12.17 Zdarzenia niepożądane w stopniu nasilenia 3 lub 4

Informacje odnośnie częstości występowania zdarzeń niepożądanych o nasileniu stopnia 3 lub 4 przedstawiono w 4 analizowanych badaniach: *Boiko 2018*, *GATE*, *ADVANCE* oraz *CLARITY*. Sieć zależności między tymi badaniami przedstawiono na wykresie poniżej.

Wykres 57. Sieć zależności pomiędzy interwencjami dla oceny częstości zdarzeń niepożądanych stopnia 3 i 4; populacja ITT.



Dane wyjściowe wykorzystane w obliczenia zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 200. Częstość zdarzeń niepożądanych stopnia 3 lub 4; populacja ITT; dane wykorzystane w porównaniu pośrednim.

Badanie	Porównanie (Interwencja vs Kontrola)	Interwencja n/N (%)	Kontrola n/N (%)
<i>Boiko 2018</i>	GA vs PBO	8/124 (6,45%)	0/31 (0,00%)
<i>GATE</i>	GA vs PBO	24/710 (3,38%)	0/84 (0,00%)
<i>ADVANCE</i>	pegIFN B1a 125	90/512 (17,58%)	53/500 (10,60%)

Badanie	Porównanie (Interwencja vs Kontrola)	Interwencja n/N (%)	Kontrola n/N (%)
CLARITY	CLA vs PBO	37/442 (8,37%)	31/433 (7,16%)

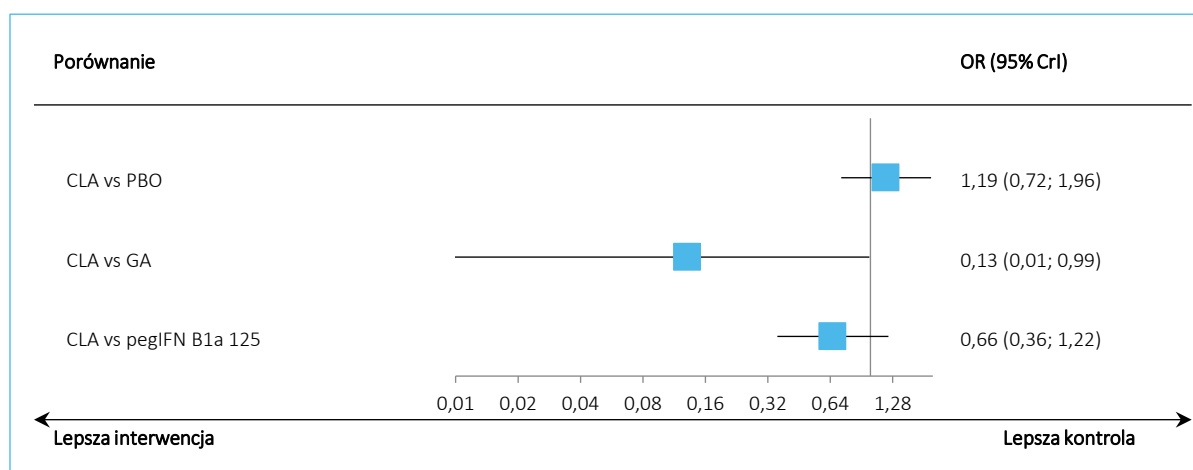
W tabeli poniżej przedstawiono wyniki uzyskane w ramach przeprowadzonego porównania pośredniego – za lepiej dopasowany do analizowanych danych uznano model efektów stałych (*fixed*).

Tabela 201. Iloraz szansy pojawienia się zdarzeń niepożądanych stopnia 3 lub 4; populacja ITT; wyniki porównania pośredniego.

Porównanie	Średnia OR (95% CrI)	
	Model fixed DIC = 48,273	Model random DIC = 48,716
CLA vs PBO	1,19 (0,72; 1,96)	1,19 (0,13; 10,60)
CLA vs GA	<b>0,13 (0,01; 0,99)</b>	0,11 (0,00; 3,15)
CLA vs pegIFN B1a 125	0,66 (0,36; 1,22)	0,66 (0,03; 14,54)

Jedyny istotny wynik odnotowano w porównaniu kładrybiny w tabletkach z octanem glatirameru, który wskazywał na mniejszą szansę pojawienia się zdarzeń niepożądanych stopnia 3 lub 4 wśród chorych otrzymujących kładrybinę w tabletkach: OR = 0,13 (95% CrI: 0,01; 0,99). Z uwagi jednak na bardzo bliską granicę istotności statystycznej dla tego wyniku (górną przedział ufności zbliżony do 1), należy go interpretować z ostrożnością.

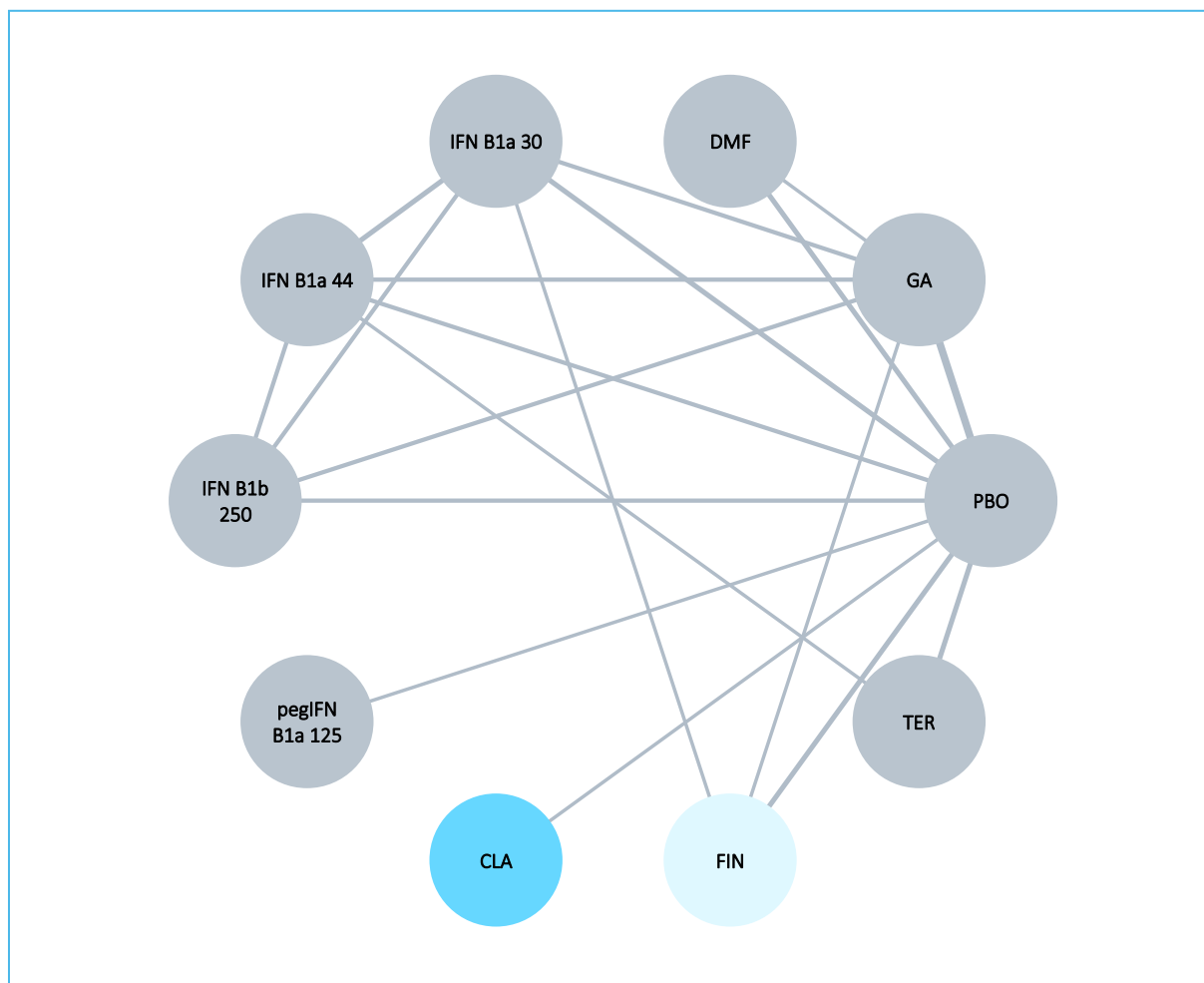
Wykres 58. Iloraz szansy pojawienia się zdarzeń niepożądanych 3. lub 4. stopnia; populacja ITT; wyniki porównania pośredniego.



### 8.12.18 Wycofanie z badania ogółem

Na wykresie poniżej przedstawiono schemat sieci porównania pośredniego dla oceny ryzyka wycofania z badania bez względu na przyczynę w populacji ogólnej. Porównanie kładrybiny w tabletkach możliwe było z każdym komparatorem, a dane pochodziły z 35 badań.

Wykres 59. Sieć zależności pomiędzy interwencjami dla oceny wycofania z badania bez względu na przyczynę; populacja ITT.



Dane wyjściowe, wykorzystane w porównaniu pośrednim dla tego punktu końcowego – liczby chorych ze zdarzeniem – zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 202. Częstość wycofania z badania bez względu na przyczynę; populacja ITT; dane wykorzystane w porównaniu pośrednim.

Badanie	Porównanie (Interwencja vs Kontrola)	Interwencja n/N (%)	Kontrola n/N (%)
<i>Copolymer 1</i>	GA vs PBO	28/125 (22,40%)	29/126 (23,02%)



Badanie	Porównanie (Interwencja vs Kontrola)	Interwencja n/N (%)	Kontrola n/N (%)
<i>ECGT</i>	GA vs PBO	7/119 (5,88%)	7/120 (5,83%)
<i>GALA</i>	GA vs PBO	84/943 (8,91%)	31/461 (6,72%)
<i>Boiko 2018</i>	GA vs PBO	15/124 (12,10%)	4/31 (12,90%)
<i>GATE</i>	GA vs PBO	58/712 (8,15%)	3/84 (3,57%)
<i>CONFIRM</i>	GA vs PBO	68/360 (18,89%)	85/363 (23,42%)
	DMF vs PBO	78/362 (21,55%)	
<i>BRAVO</i>	IFN B1a 30 vs PBO	69/447 (15,44%)	91/450 (20,22%)
<i>Kappos 2011</i>	IFN B1a 30 vs PBO	6/55 (10,91%)	2/54 (3,70%)
<i>MSCRG</i>	IFN B1a 30 vs PBO	14/158 (8,86%)	9/143 (6,29%)
<i>IMPROVE</i>	IFN B1a 44 vs PBO	8/120 (6,67%)	3/60 (5,00%)
<i>PRISMS</i>	IFN B1a 44 vs PBO	19/184 (10,33%)	17/187 (9,09%)
<i>Knobler 1993</i>	IFN B1b 250 vs PBO	1/6 (16,67%)	1/7 (14,29%)
<i>Wroe 2005</i>	IFN B1b 250 vs PB	3/65 (4,62%)	0/33 (0,00%)
<i>ADVANCE</i>	pegIFN B1a 125 vs PBO	74/515 (14,37%)	44/500 (8,80%)
<i>CLARITY</i>	CLA vs PBO	35/433 (8,08%)	57/437 (13,04%)
<i>FREEDOMS</i>	FIN vs PBO	56/425 (13,18%)	86/418 (20,57%)
<i>FREEDOMS II</i>	FIN vs PBO	86/358 (24,02%)	100/355 (28,17%)
<i>Saida 2012</i>	FIN vs PBO	9/57 (15,79%)	6/57 (10,53%)
<i>DEFINE</i>	DMF vs PBO	96/411 (23,36%)	93/410 (22,68%)
<i>APEX</i>	DMF vs PBO	6/112 (5,36%)	5/113 (4,42%)
<i>O'Connor 2006</i>	TER vs PBO	11/57 (19,30%)	4/61 (6,56%)
<i>TEMSO</i>	TER vs PBO	96/359 (26,74%)	104/363 (28,65%)
<i>TOWER</i>	TER vs PBO	114/372 (30,65%)	115/389 (29,56%)
<i>CombiRx</i>	IFN B1a 30 vs GA	56/250 (22,40%)	36/259 (13,90%)
<i>Calabrese 2012</i>	IFN B1a 30 vs GA	8/55 (14,55%)	7/55 (12,73%)
	IFN B1a 44 vs GA	9/55 (16,36%)	
<i>REGARD</i>	IFN B1a 44 vs GA	85/386 (22,02%)	54/378 (14,29%)
<i>BECOME</i>	IFN B1b 250 vs GA	7/36 (19,44%)	4/39 (10,26%)
<i>BEYOND</i>	IFN B1b 250 vs GA	113/897 (12,60%)	74/448 (16,52%)
<i>ASSESS</i>	FIN vs GA	52/352 (14,77%)	88/342 (25,73%)
<i>EVIDENCE</i>	IFN B1a 44 vs IFN B1a 30	40/339 (11,80%)	32/338 (9,47%)
<i>Calabrese 2012</i>	IFN B1a 44 vs IFN B1a 30	9/55 (16,36%)	8/55 (14,55%)
<i>Mokhber 2015</i>	IFN B1a 44 vs IFN B1a 30	2/23 (8,70%)	3/23 (13,04%)
	IFN B1b 250 vs IFN B1a 30	4/23 (17,39%)	

Badanie	Porównanie (Interwencja vs Kontrola)	Interwencja n/N (%)	Kontrola n/N (%)
INCOMIN	IFN B1a 30 vs IFN B1b 250	19/92 (20,65%)	11/96 (11,46%)
TRANSFORMS	FIN vs IFN B1a 30	33/431 (7,66%)	49/435 (11,26%)
REFORMS	IFN B1a 44 vs IFN B1b 250	9/65 (13,85%)	1/64 (1,56%)
TENERE	TER vs IFN B1a 44	22/111 (19,82%)	33/104 (31,73%)

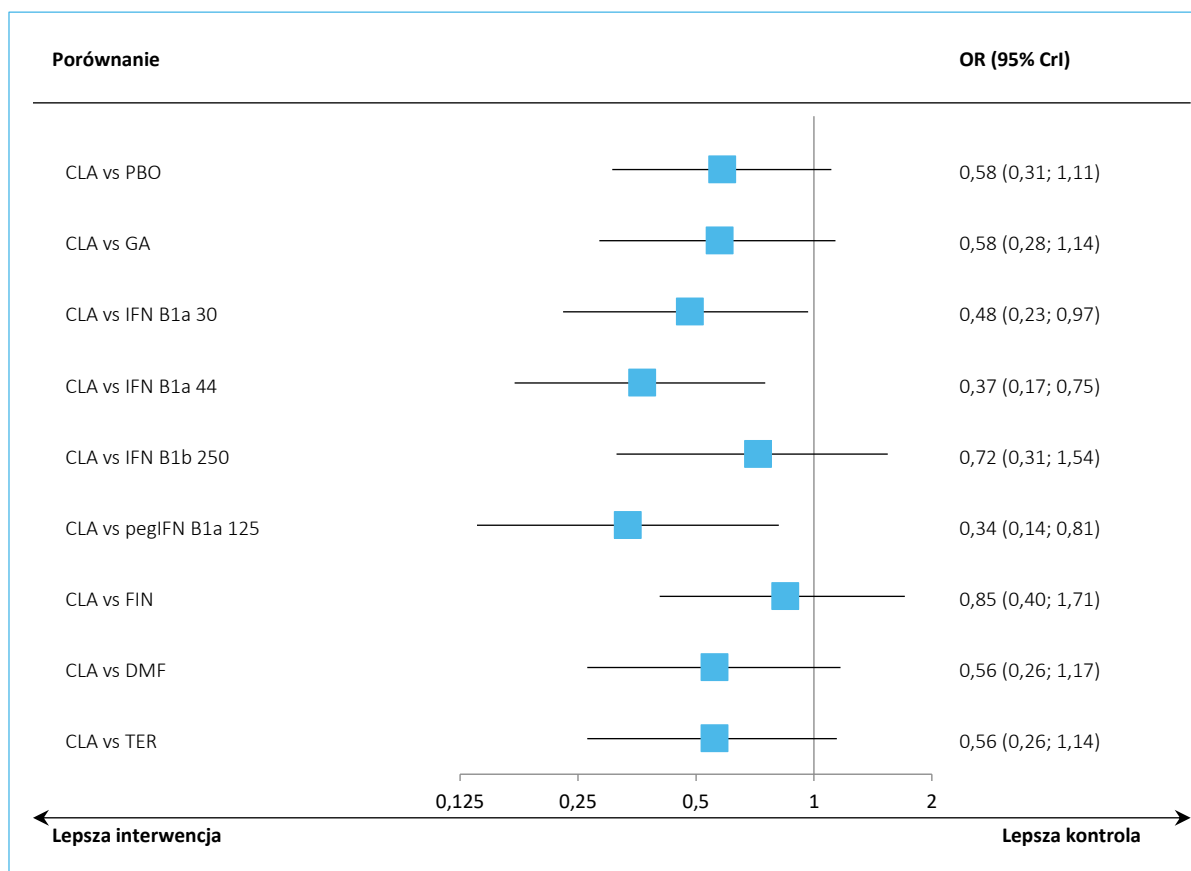
Wyniki porównania pośredniego kładrybiny w tabletkach z dostępnymi komparatorami dla oceny ryzyka wycofania z badania bez względu na przyczynę zawiera poniższa tabela oraz graficznie przedstawiono je na wykresie. Jako lepiej dopasowany wybrano model efektów losowych (*random*).

Tabela 203. Iloraz szans wycofania z badania bez względu na przyczynę; populacja ITT; wyniki porównania pośredniego.

Porównanie	Średnia OR (95% CrI)	
	Model fixed DIC = 469,218	Model random DIC = 466,357
CLA vs PBO	<b>0,58 (0,37; 0,91)</b>	0,58 (0,31; 1,11)
CLA vs GA	<b>0,59 (0,37; 0,96)</b>	0,58 (0,28; 1,14)
CLA vs IFN B1a 30	<b>0,53 (0,32; 0,86)</b>	<b>0,48 (0,23; 0,97)</b>
CLA vs IFN B1a 44	<b>0,38 (0,22; 0,63)</b>	<b>0,37 (0,17; 0,75)</b>
CLA vs IFN B1b 250	0,79 (0,46; 1,35)	0,72 (0,31; 1,54)
CLA vs pegIFN B1a 125	<b>0,33 (0,18; 0,60)</b>	<b>0,34 (0,14; 0,81)</b>
CLA vs FIN	0,89 (0,54; 1,44)	0,85 (0,40; 1,71)
CLA vs DMF	<b>0,57 (0,34; 0,93)</b>	0,56 (0,26; 1,17)
CLA vs TER	<b>0,58 (0,35; 0,94)</b>	0,56 (0,26; 1,14)

W większości przeprowadzonych porównań nie wykazano znamienych różnic między analizowanymi grupami. W modelu *random*, porównanie kładrybiny w tabletkach z interferonem beta-1a podawanym w dawce 30 µg lub 44 µg, a także z peginterferonem beta-1a dało istotne wyniki, wskazujące na mniejszą szansę wycofania z badania pacjentów otrzymujących kładrybinę w tabletkach – OR mieściły się w zakresie od 0,34 do 0,48.

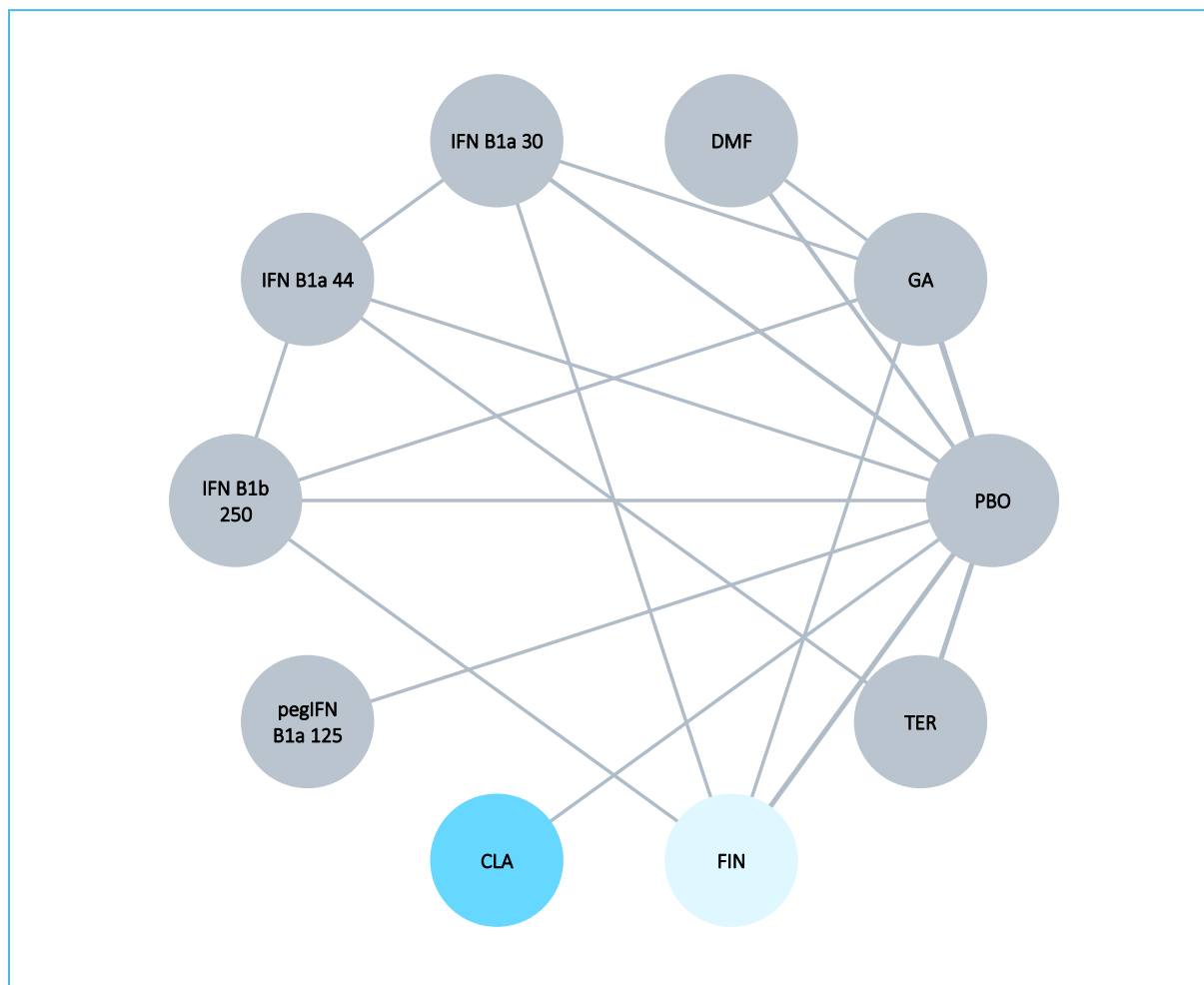
Wykres 60. Iloraz szans wycofania z badania bez względu na przyczynę; populacja ITT; wyniki porównania pośredniego.



### 8.12.19 Wycofanie z badania z powodu AEs

Dane dotyczące częstości wycofywania chorych z badania z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych użyte w porównaniu pośrednim pochodzą z 25 badań. Poniższy wykres prezentuje sieć zależności pomiędzy interwencjami.

Wykres 61. Sieć zależności pomiędzy interwencjami dla oceny wycofania z badania z powodu AEs; populacja ITT.



Dane wyjściowe, wykorzystane w porównaniu pośrednim dla tego punktu końcowego – liczby chorych ze zdarzeniem – zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 204. Częstość wycofania z badania z powodu AEs; populacja ITT; dane wykorzystane w porównaniu pośrednim.

Badanie	Porównanie (Interwencja vs Kontrola)	Interwencja n/N (%)	Kontrola n/N (%)
<i>Copolymer 1</i>	GA vs PBO	5/125 (4,00%)	1/126 (0,79%)
<i>GALA</i>	GA vs PBO	29/943 (3,08%)	6/461 (1,30%)
<i>GATE</i>	GA vs PBO	9/712 (1,26%)	2/84 (2,38%)
<i>CONFIRM</i>	GA vs PBO	10/360 (2,78%)	11/363 (3,03%)
	DMF vs PBO	21/362 (5,80%)	
<i>BRAVO</i>	IFN B1a 30 vs PBO	26/447 (5,82%)	19/450 (4,22%)

Badanie	Porównanie (Interwencja vs Kontrola)	Interwencja n/N (%)	Kontrola n/N (%)
<i>Kappos 2011</i>	IFN B1a 30 vs PBO	2,5/55,5 (4,50%)	0,5/54,5 (,92%)
<i>PRISMS</i>	IFN B1a 44 vs PBO	9/184 (4,89%)	2/187 (1,07%)
<i>Wroe 2005</i>	IFN B1b 250 vs PBO	2/65 (3,08%)	0/33 (0,00%)
<i>ADVANCE</i>	pegIFN B1a 125 vs PBO	24/515 (4,66%)	5/500 (1,00%)
<i>CLARITY</i>	CLA vs PBO	5/433 (1,15%)	5/437 (1,14%)
<i>FREEDOMS</i>	FIN vs PBO	13/425 (3,06%)	20/418 (4,78%)
<i>FREEDOMS II</i>	FIN vs PBO	38/358 (10,61%)	19/355 (5,35%)
<i>Saida 2012</i>	FIN vs PBO	6/57 (10,53%)	3/57 (5,26%)
<i>DEFINE</i>	DMF vs PBO	40/411 (9,73%)	22/410 (5,37%)
<i>O'Connor 2006</i>	TER vs PBO	8/57 (14,04%)	4/61 (6,56%)
<i>TEMSO</i>	TER vs PBO	38/359 (10,58%)	29/363 (7,99%)
<i>TOWER</i>	TER vs PBO	58/372 (15,59%)	26/389 (6,68%)
<i>CombiRx</i>	IFN B1a 30 vs GA	4/250 (1,60%)	6/259 (2,32%)
<i>BEYOND</i>	IFN B1b 250 vs GA	13/897 (1,45%)	8/488 (1,64%)
<i>ASSESS</i>	FIN vs GA	16/352 (4,55%)	20/342 (5,85%)
<i>EVIDENCE</i>	IFN B1a 44 vs IFN B1a 30	19/339 (5,60%)	18/338 (5,33%)
<i>TRANSFORMS</i>	FIN vs IFN B1a 30	9/431 (2,09%)	9/435 (2,07%)
<i>REFORMS</i>	IFN B1a 44 vs IFN B1b 250	6/65 (9,23%)	0/64 (0,00%)
<i>TENERE</i>	TER vs IFN B1a 44	12/111 (10,81%)	22/104 (21,15%)
<i>GOLDEN</i>	FIN vs IFN B1b 250	5/104 (4,81%)	3/47 (6,38%)

Wyniki porównania pośredniego kładrybiny w tabletkach z dostępnymi komparatorami dla oceny ryzyka wycofania z badania z powodu AEs zawiera poniższa tabela oraz graficznie przedstawiono je na wykresie. Jako lepiej dopasowany wybrano model efektów losowych (*random*).

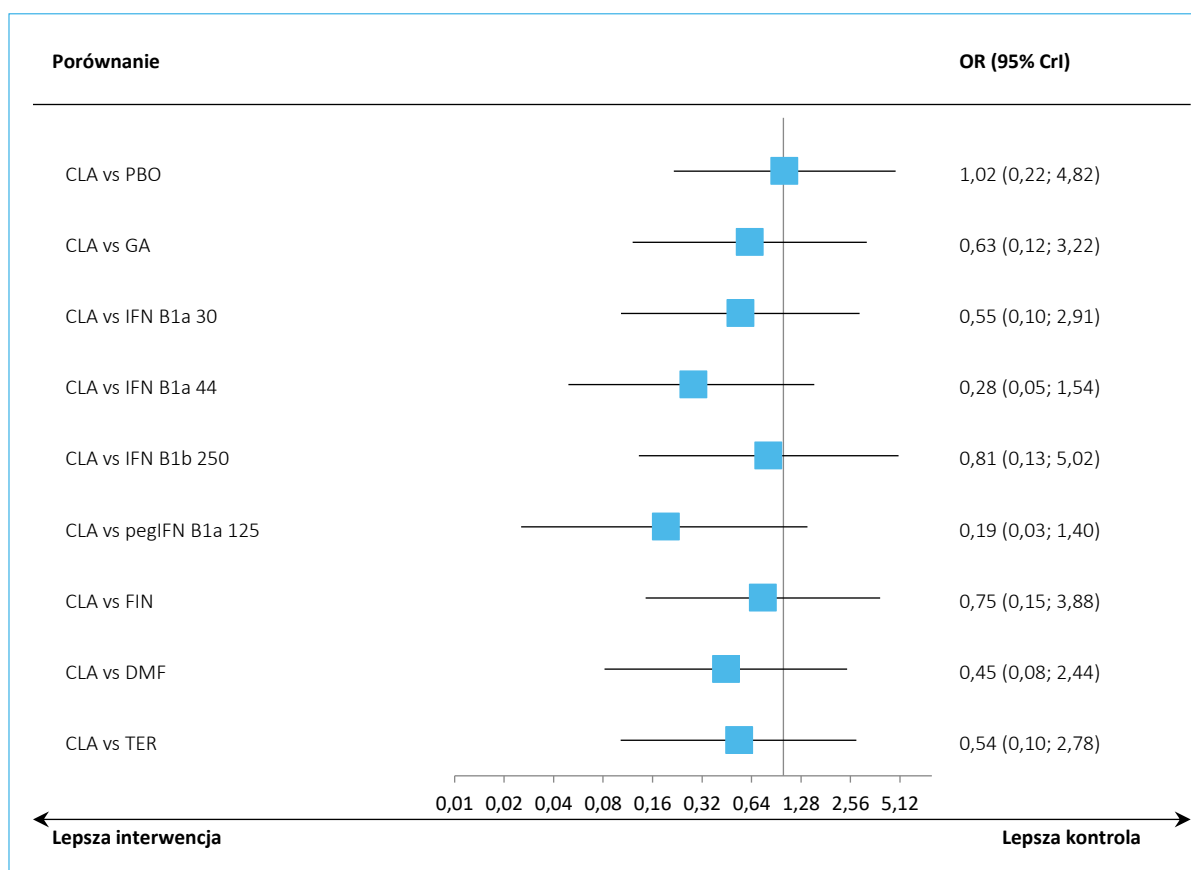
Tabela 205. Iloraz szans wycofania z badania z powodu AEs; populacja ITT; wyniki porównania pośredniego.

Porównanie	Średnia OR (95% CrI)	
	Model fixed DIC = 318,162	Model random DIC = 315,518
CLA vs PBO	1,02 (0,27; 3,82)	1,02 (0,22; 4,82)
CLA vs GA	0,64 (0,16; 2,53)	0,63 (0,12; 3,22)
CLA vs IFN B1a 30	0,57 (0,14; 2,31)	0,55 (0,10; 2,91)
CLA vs IFN B1a 44	0,32 (0,08; 1,34)	0,28 (0,05; 1,54)

Porównanie	Średnia OR (95% CrI)	
	Model fixed DIC = 318,162	Model random DIC = 315,518
CLA vs IFN B1b 250	0,81 (0,18; 3,69)	0,81 (0,13; 5,02)
CLA vs pegIFN B1a 125	<b>0,19 (0,04; 0,99)</b>	0,19 (0,03; 1,40)
CLA vs FIN	0,75 (0,19; 2,94)	0,75 (0,15; 3,88)
CLA vs DMF	0,46 (0,12; 1,83)	0,45 (0,08; 2,44)
CLA vs TER	0,55 (0,14; 2,13)	0,54 (0,10; 2,78)

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w szansie wycofania chorych z badania z powodu wystąpienia AEs dla kładrybiny w tabletkach w porównaniu do aktywnych interwencji; również porównanie kładrybiny w tabletkach z placebo nie wykazało istotnych różnic.

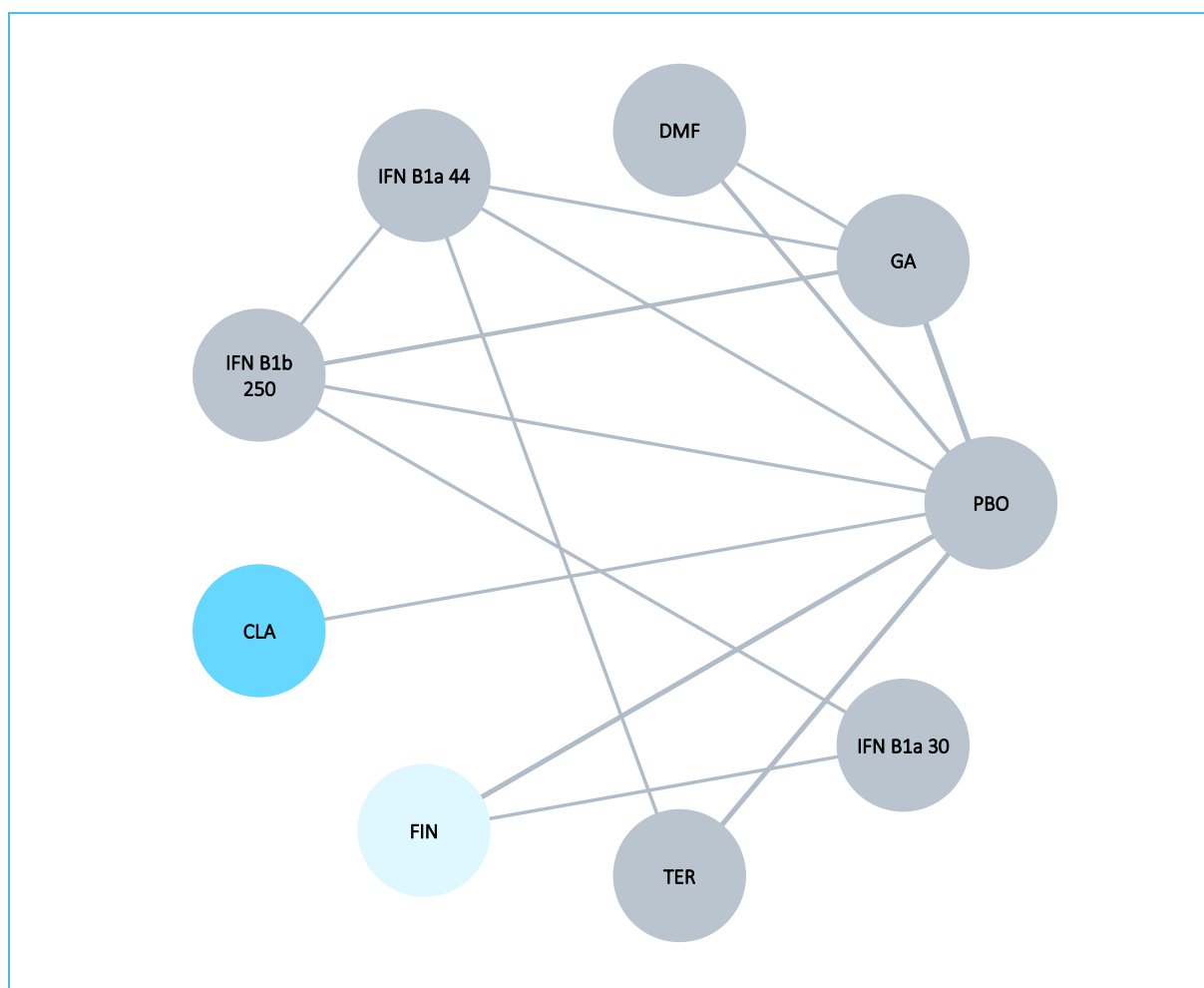
Wykres 62. Iloraz szans wycofania z badania z powodu AEs; populacja ITT; wyniki porównania pośredniego.



### 8.12.20 Zakończenie leczenia bez względu na przyczynę

Dane dotyczące zakończenia leczenia bez względu na przyczynę pochodzą z 21 badań. Poniższy wykres prezentuje sieć zależności pomiędzy interwencjami.

Wykres 63. Sieć zależności pomiędzy interwencjami dla oceny zakończenia leczenia bez względu na przyczynę; populacja ITT.



Dane wyjściowe, wykorzystane w porównaniu pośrednim dla tego punktu końcowego – liczby chorych ze zdarzeniem – zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 206. Częstość zakończenia leczenia bez względu na przyczynę; populacja ITT; dane wykorzystane w porównaniu pośrednim.

Badanie	Porównanie (Interwencja vs Kontrola)	Interwencja n/N (%)	Kontrola n/N (%)
<i>Copolymer 1</i>	GA vs PBO	19/125 (15,20%)	17/126 (13,49%)
<i>Boiko 2018</i>	GA vs PBO	4/124 (3,23%)	0/31 (0,00%)

Badanie	Porównanie (Interwencja vs Kontrola)	Interwencja n/N (%)	Kontrola n/N (%)
GATE	GA vs PBO	62/712 (8,71%)	3/84 (3,57%)
CONFIRM	GA vs PBO	90/360 (25,00%)	131/363 (36,09%)
	DMF vs PBO	109/362 (30,11%)	
PRISMS	IFN B1a 44 vs PBO	14/184 (7,61%)	7/187 (3,74%)
IFNB MS	IFN B1b 250 vs PBO	24/124 (19,35%)	23/123 (18,70%)
CLARITY	CLA vs PBO	38/433 (8,78%)	60/437 (13,73%)
FREEDOMS	FIN vs PBO	80/425 (18,82%)	115/418 (27,51%)
FREEDOMS II	FIN vs PBO	116/358 (32,40%)	123/355 (34,65%)
Saida 2012	FIN vs PBO	9/57 (15,79%)	6/57 (10,53%)
DEFINE	DMF vs PBO	126/411 (30,66%)	143/410 (34,88%)
O'Connor 2006	TER vs PBO	12/57 (21,05%)	4/61 (6,56%)
TEMPO	TER vs PBO	95/359 (26,46%)	104/363 (28,65%)
TOWER	TER vs PBO	126/372 (33,87%)	125/389 (32,13%)
REGARD	IFN B1a 44 vs GA	65/386 (16,84%)	49/378 (12,96%)
BECOME	IFN B1b 250 vs GA	4/36 (11,11%)	4/39 (10,26%)
BEYOND	IFN B1b 250 vs GA	104/897 (11,59%)	71/448 (15,85%)
INCOMIN	IFN B1a 30 vs IFN B1b 250	15/92 (16,30%)	9/96 (9,38%)
TRANSFORMS	FIN vs IFN B1a 30	44/431 (10,21%)	51/435 (11,72%)
REFORMS	IFN B1a 44 vs IFN B1b 250	9/65 (13,85%)	1/64 (1,56%)
TENERE	TER vs IFN B1a 44	22/111 (19,82%)	30/104 (28,85%)

Wyniki porównania pośredniego kładrybiny w tabletkach z dostępnymi komparatorami dla oceny ryzyka zakończenia leczenia bez względu na przyczynę zawiera poniższa tabela oraz graficznie przedstawiono je na wykresie. Jako lepiej dopasowany wybrano model efektów losowych (*random*).

Tabela 207. Iloraz szans zakończenia leczenia bez względu na przyczynę; populacja ITT; wyniki porównania pośredniego.

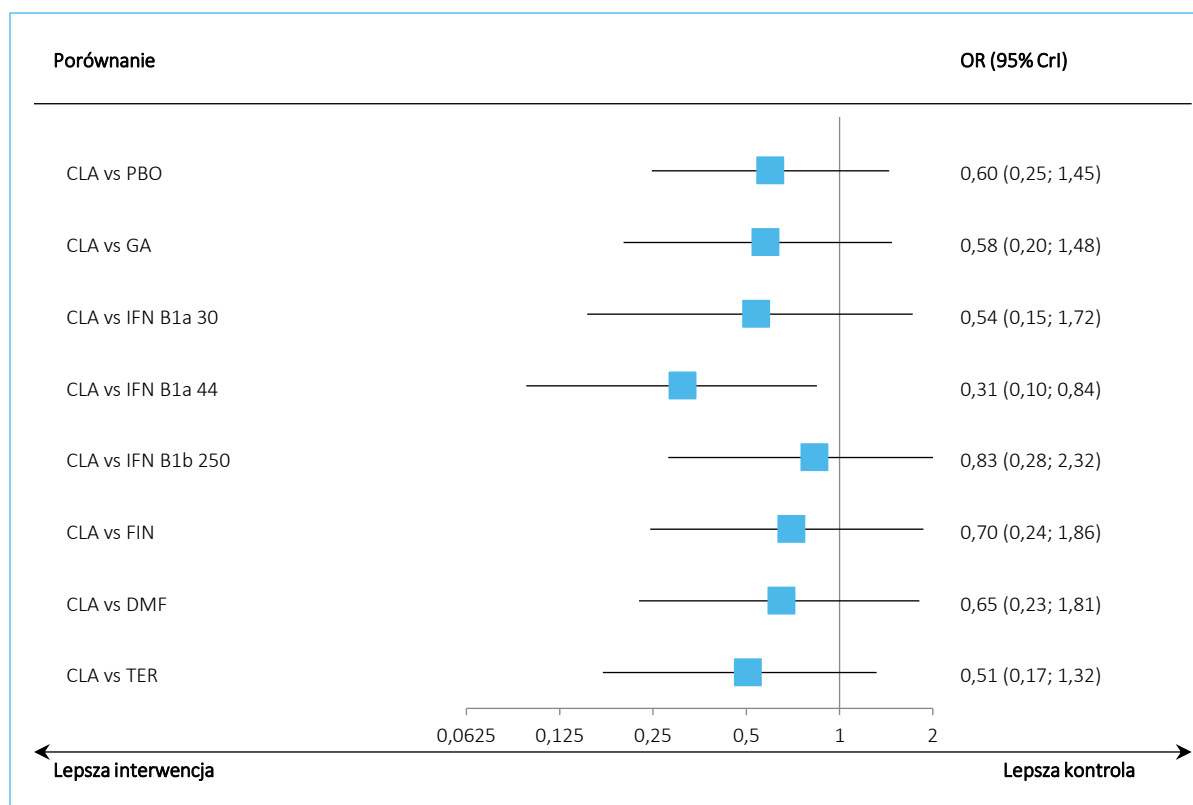
Porównanie	Średnia OR (95% CrI)	
	Model fixed DIC = 299,928	Model random DIC = 293,669
CLA vs PBO	<b>0,60 (0,39; 0,92)</b>	0,60 (0,25; 1,45)
CLA vs GA	0,71 (0,44; 1,15)	0,58 (0,20; 1,48)
CLA vs IFN B1a 30	0,62 (0,34; 1,14)	0,54 (0,15; 1,72)
CLA vs IFN B1a 44	<b>0,41 (0,24; 0,72)</b>	<b>0,31 (0,10; 0,84)</b>



Porównanie	Średnia OR (95% CrI)	
	Model fixed DIC = 299,928	Model random DIC = 293,669
CLA vs IFN B1b 250	0,96 (0,56; 1,63)	0,83 (0,28; 2,32)
CLA vs FIN	0,77 (0,47; 1,24)	0,70 (0,24; 1,86)
CLA vs DMF	0,70 (0,43; 1,12)	0,65 (0,23; 1,81)
CLA vs TER	<b>0,59 (0,36; 0,94)</b>	0,51 (0,17; 1,32)

W populacji ITT, nie wykazano istotnych statystycznie różnic w szansie zakończenia leczenia bez względu na przyczynę w większości przeprowadzonych porównań. Jedyne istotne różnice stwierdzono w porównaniu kladrybiny w tabletkach z interferonem beta-1a 44 µg: szansa wystąpienia tego punktu końcowego była o 68% mniejsza w grupie kladrybiny w tabletkach: OR = 0,31 (95% CrI: 0,10; 0,84), co było znamienym statystycznie wynikiem.

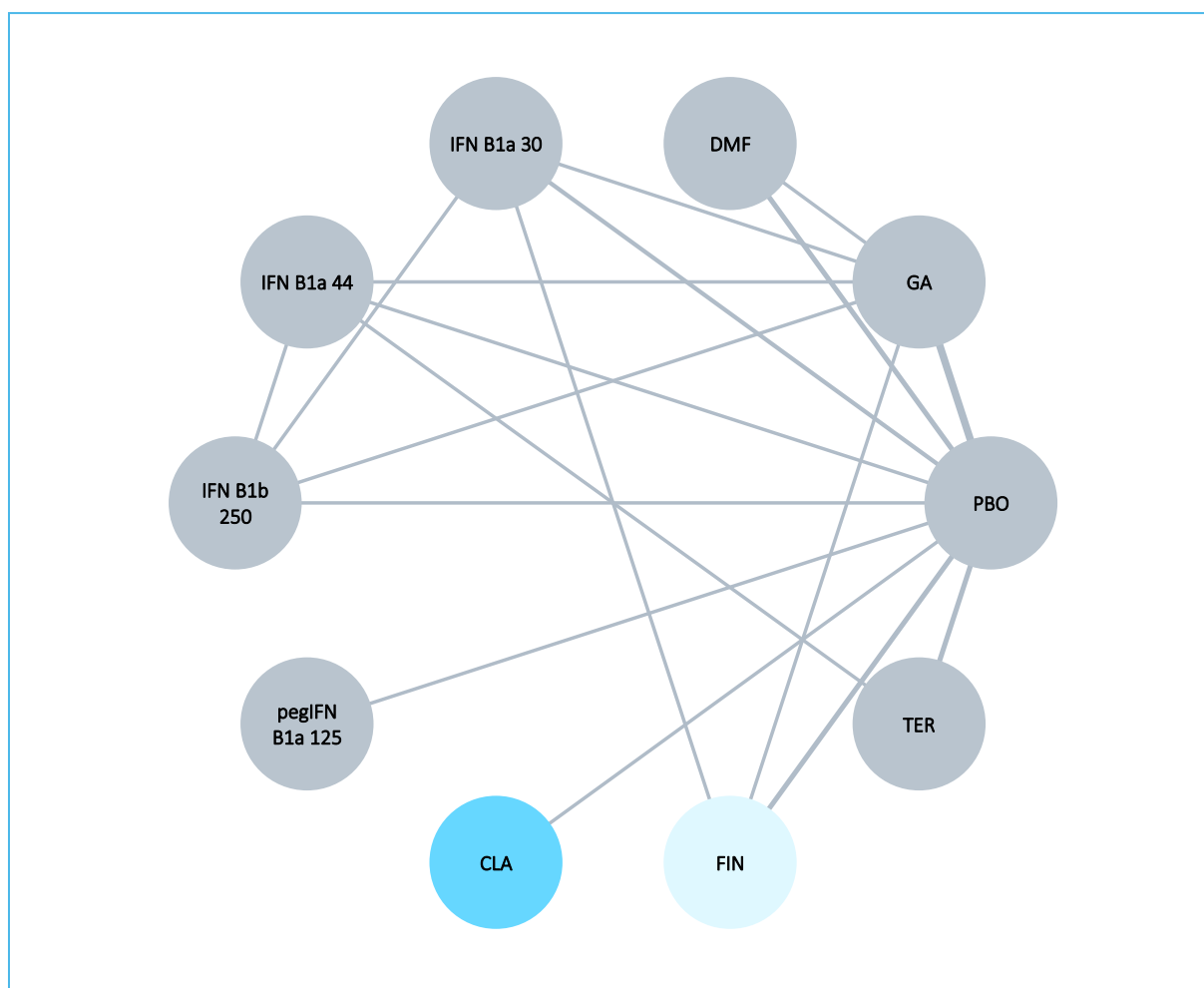
Wykres 64. Iloraz szans zakończenia leczenia bez względu na przyczynę; populacja ITT; wyniki porównania pośredniego.



### 8.12.21 Zakończenie leczenia z powodu AEs

Dane dla odsetka chorych kończących leczenie z powodu AEs pochodziły z 28 badań. Sieć zależności między poszczególnymi próbami przedstawiono na wykresie poniżej.

Wykres 65. Sieć zależności pomiędzy interwencjami dla oceny zakończenia leczenia z powodu AEs; populacja ITT.



Dane wyjściowe, wykorzystane w porównaniu pośrednim dla tego punktu końcowego – liczby chorych ze zdarzeniem – zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 208. Częstość zakończenia leczenia z powodu AEs; populacja ITT; dane wykorzystane w porównaniu pośrednim.

Badanie	Porównanie (Interwencja vs Kontrola)	Interwencja n/N (%)	Kontrola n/N (%)
<i>Copolymer 1</i>	GA vs PBO	4/125 (3,20%)	1/126 (0,79%)
<i>ECGT</i>	GA vs PBO	3/119 (2,52%)	2/120 (1,67%)

Badanie	Porównanie (Interwencja vs Kontrola)	Interwencja n/N (%)	Kontrola n/N (%)
GALA	GA vs PBO	29/943 (3,08%)	6/461 (1,30%)
Boiko 2018	GA vs PBO	2,5/124,5 (2,01%)	0/31 (0,00%)
GATE	GA vs PBO	16/712 (2,25%)	2/84 (2,38%)
CONFIRM	GA vs PBO	35/360 (9,72%)	38/363 (10,47%)
	DMF vs PBO	44/362 (12,15%)	
Kappos 2011	IFN B1a 30 vs PBO	1/55 (1,82%)	0/54 (0,0%)
MSCRG	IFN B1a 30 vs PBO	7/158 (4,43%)	2/143 (1,40%)
PRISMS	IFN B1a 44 vs PBO	7/184 (3,80%)	1/187 (0,53%)
IFNB MS	IFN B1b 250 vs PBO	10/124 (8,06%)	1/123 (0,81%)
ADVANCE	pegIFN B1a 125 vs PBO	25/515 (4,85%)	7/500 (1,40%)
CLARITY	CLA vs PBO	15/433 (3,46%)	9/437 (2,06%)
FREEDOMS	FIN vs PBO	35/425 (8,24%)	32/418 (7,66%)
FREEDOMS II	FIN vs PBO	35/358 (9,78%)	27/355 (7,61%)
Saida 2012	FIN vs PBO	6/57 (10,53%)	3/57 (5,26%)
DEFINE	DMF vs PBO	61/411 (14,84%)	22/410 (5,37%)
APEX	DMF vs PBO	1/111 ()	2/113 ()
O'Connor 2006	TER vs PBO	8/57 (14,04%)	4/61 (6,56%)
TEMPO	TER vs PBO	39/359 (10,86%)	29/363 (7,99%)
TOWER	TER vs PBO	58/372 (15,59%)	24/389 (6,17%)
CombiRx	IFN B1a 30 vs GA	17/250 (6,80%)	11/259 (4,25%)
REGARD	IFN B1a 44 vs GA	23/386 (5,96%)	19/378 (5,03%)
BEYOND	IFN B1b 250 vs GA	13/897 (1,45%)	8/448 (1,79%)
ASSESS	FIN vs GA	32/345 (9,28%)	45/324 (13,89%)
INCOMIN	IFN B1a 30 vs IFN B1b 250	1/92 (1,09%)	5/96 (5,21%)
TRANSFORMS	FIN vs IFN B1a 30	24/431 (5,57%)	16/435 (3,68%)
REFORMS	IFN B1a 44 vs IFN B1b 250	6/65 (9,23%)	0/64 (0,00%)
TENERE	TER vs IFN B1a 44	12/111 (10,81%)	22/104 (21,15%)

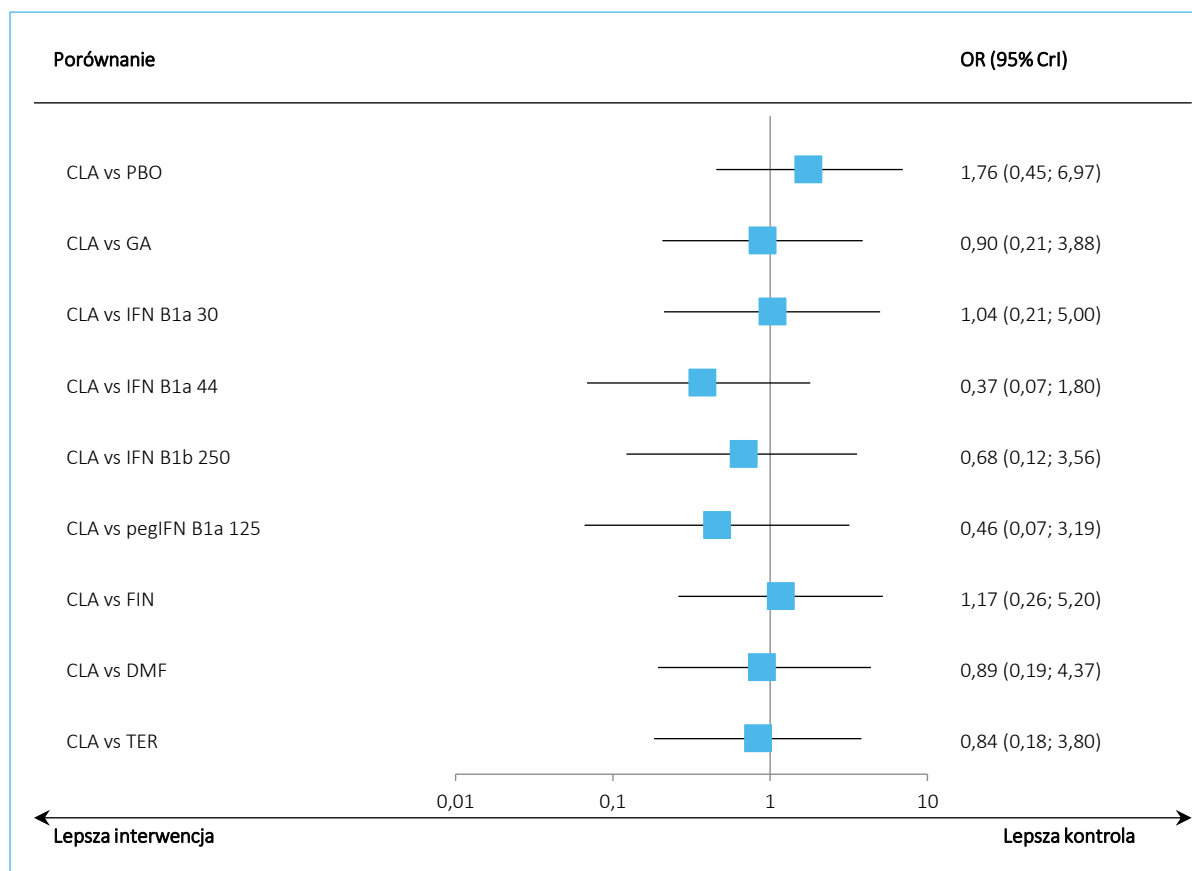
Wyniki porównania pośredniego kładrybiny w tabletkach z dostępnymi komparatorami dla oceny ryzyka zakończenia leczenia z powodu AEs zawiera poniższa tabela, ponadto graficznie przedstawiono je na wykresie. Jako lepiej dopasowany wybrano model efektów losowych (*random*).

Tabela 209. Iloraz szans zakończenia leczenia z powodu AEs; populacja ITT; wyniki porównania pośredniego.

Porównanie	Średnia OR (95% CrI)	
	Model fixed DIC = 336,934	Model random DIC = 325,989
CLA vs PBO	1,76 (0,76; 4,21)	1,76 (0,45; 6,97)
CLA vs GA	1,02 (0,42; 2,56)	0,90 (0,21; 3,88)
CLA vs IFN B1a 30	1,23 (0,47; 3,36)	1,04 (0,21; 5,00)
CLA vs IFN B1a 44	0,51 (0,19; 1,40)	0,37 (0,07; 1,80)
CLA vs IFN B1b 250	0,83 (0,28; 2,48)	0,68 (0,12; 3,56)
CLA vs pegIFN B1a 125	0,46 (0,13; 1,56)	0,46 (0,07; 3,19)
CLA vs FIN	1,34 (0,55; 3,38)	1,17 (0,26; 5,20)
CLA vs DMF	0,85 (0,35; 2,17)	0,89 (0,19; 4,37)
CLA vs TER	0,90 (0,36; 2,28)	0,84 (0,18; 3,80)

Szansa zakończenia leczenia z powodu AEs nie różniła się istotnie statystycznie pomiędzy kładrybiną w tabletkach a pozostałymi komparatorami.

Wykres 66. Iloraz szans zakończenia leczenia z powodu AEs; populacja ITT; wyniki porównania pośredniego.



### 8.13 Zestawienie wyników porównania pośredniego; populacja ITT

Tabela 210. Zestawienie wyników porównania pośredniego skuteczności klinicznej kladrybiny w tabletkach; populacja ITT.

CLA vs	ARR	3mCDP po 24 mies.	6mCDP po 24 mies.	RF po 24 mies.	Zmiana wyniku EQ-5D po 24 mies.	Zmiana wyniku EQ-5D VAS po 12 mies.	Zmiana wyniku EQ-5D VAS po 24 mies.	NEDA po 24 mies.
TER	↑	↔	↔	↑	×	×	×	↑
DMF	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑
GA	↑	↔	↔	↔	↔	×	↔	↑
PBO	↑	↑	↑	↑	↔	↔	↔	↑
IFN B1a 30	↑	↔	↔	↑	×	×	×	×
IFN B1a 44	↑	↔	↔	↔	×	×	×	×
IFN B1b 250	↑	↔	↔	↔	×	×	×	×
pegIFN B1a 125	↑	×	×	×	×	×	×	↑

↑ wynik istotny statystycznie na korzyść kladrybiny w tabletkach;

↓ wynik istotny statystycznie na korzyść komparatora;

↔ wynik nieistotny statystycznie;

× brak możliwości wykonania porównania pośredniego.

Tabela 211. Zestawienie wyników porównania pośredniego bezpieczeństwa kladrybiny w tabletkach; populacja ITT.

CLA vs	AEs ogółem	SAEs	Zakażenia	Depresja	Zwiększona aktywność ALT	TRAEs	CVS AEs	AEs w 3. lub 4. stopniu ciężkości	Wycofanie z badania bez względu na przyczynę	Wycofanie z badania z powodu AEs	Zakończenie leczenia bez względu na przyczynę	Zakończenie leczenia z powodu AEs
DMF	↔	↔	↔	↔	↔	×	↔	×	↔	↔	↔	↔

MAVENCLAD®  
(kladrybina w tabletkach)

w leczeniu rzutowej postaci stwardnienia rozsianego

CLA vs	AEs ogółem	SAEs	Zakażenia	Depresja	Zwiększona aktywność ALT	TRAEs	CVS AEs	AEs w 3. lub 4. stopniu ciężkości	Wycofanie z badania bez względu na przyczynę	Wycofanie z badania z powodu AEs	Zakończenie leczenia bez względu na przyczynę	Zakończenie leczenia z powodu AEs
TER	↔	↔	↓	×	↔	×	×	×	↔	↔	↔	↔
GA	↔	↔	↓	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔
PBO	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
IFN B1a 30	↔	↔	↓	↔	↔	↔	↔	×	↑	↔	↔	↔
IFN B1a 44	↔x	↔	↓	↔	↑	×	×	×	↑	↔	↑	↔
IFN B1b 250	↔	↔	↔	↔	↑	×	×	×	↔	↔	↔	↔
pegIFN B1a 125	↔	↔	×	×	↑	↔	×	↔	↑	↔	×	↔

↑ wynik istotny statystycznie na korzyść kladrybiny w tabletkach;

↓ wynik istotny statystycznie na korzyść komparatora;

↔ wynik nieistotny statystycznie;

× brak możliwości wykonania porównania pośredniego;

## 9 Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego

### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa stosowania

---

Działaniami niepożądanymi o największym znaczeniu klinicznym, zgłaszanymi u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym, otrzymujących kładrybinę w zalecanej dawce całkowitej 3,5 mg/kg przez 2 lata w badaniach klinicznych, były limfopenia i półpasiec. Częstość występowania półpaśca była większa podczas okresu limfopenii stopnia 3 lub 4 ( $<500$  do  $200$  komórek/ $\text{mm}^3$  lub  $<200$  komórek/ $\text{mm}^3$ ), w porównaniu do czasu, gdy u pacjentów nie występowała limfopenia stopnia 3 lub 4.

### Wykaz działań niepożądanych

---

Działania niepożądane przedstawione poniżej pochodzą z danych zbiorczych, uzyskanych w trakcie badań klinicznych w leczeniu stwardnienia rozsianego, w których kładrybina była stosowana doustnie w monoterapii w dawce całkowitej 3,5 mg/kg. Baza danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania uzyskanych z tych badań obejmuje 923 pacjentów. Częstości występowania zdefiniowano następująco:

- Bardzo często ( $\geq 1/10$ )
- Często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ )
- Niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ )
- Rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ )
- Bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ )
- Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

### Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

- Często: opryszczka wargowa, półpasiec skórny;
- Bardzo rzadko: gruźlica.

### Zaburzenia krwi i układu chłonnego

- Bardzo często: limfopenia;
- Często: zmniejszenie liczby neutrofilii.



## Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Często: wysypka, łysienie

## Opis wybranych działań niepożądanych

### Limfopenia

W badaniach klinicznych, u 20%-25% pacjentów leczonych całkowitą dawką kładrybiny 3,5 mg/kg przez 2 lata w monoterapii wystąpiła przemijająca limfopenia stopnia 3, lub 4. Limfopenię stopnia 4, obserwowano u mniej niż 1% pacjentów. Największy odsetek pacjentów z limfopenią stopnia 3. lub 4. obserwowano 2 miesiące po zastosowaniu pierwszej dawki kładrybiny w każdym roku (4,0% i 11,3% pacjentów z limfopenią stopnia 3. w roku 1. i roku 2. oraz 0% i 0,4% pacjentów z limfopenią stopnia 4. w roku 1. i roku 2.). Oczekuje się, że u większości pacjentów liczba limfocytów powróci do normy lub limfopenii stopnia 1. w ciągu 9 miesięcy. W celu zmniejszenia ryzyka ciężkiej limfopenii konieczne jest oznaczenie liczby limfocytów przed, w czasie i po leczeniu kładrybiną oraz ścisłe przestrzeganie kryteriów rozpoczęcia i kontynuacji leczenia kładrybiną.

### Nowotwory złośliwe

W badaniach klinicznych i podczas długoterminowej obserwacji pacjentów leczonych kładrybiną w całkowitej dawce doustnej wynoszącej 3,5 mg na kg masy ciała, nowotwory złośliwe obserwowano częściej u pacjentów leczonych kładrybiną (10 przypadków na 3 414 pacjento-lat [0,29 przypadku na 100 pacjento-lat]) w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo (3 przypadki na 2 022 pacjento-lat [0,15 przypadku na 100 pacjento-lat]).

Opis opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego dla produktu MAVENCLAD z dnia 23 kwietnia 2021 roku (*ChPL MAVENCLAD® 2021*).

## 10 Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie informacji URPL, EMA oraz FDA

W celu odnalezienia dodatkowych informacji na temat bezpieczeństwa stosowania kładrybiny (Mavenc-lad), przeprowadzono wyszukiwanie na stronach internetowych 3 agencji rządowych zajmujących się wydawaniem zezwoleń na dopuszczenie leków do obrotu: polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Lecz-nicznych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA, z ang. *European Medicines Agency*) oraz amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA, z ang. *Food and Drug Administration*).

Na stronach internetowych polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych nie odnaleziono żadnych dokumentów związanych z bezpieczeństwem stosowania ocenianej interwencji (URPL 2021).

Na stronach *European Medicines Agency* (EMA) odnaleziono jedynie krótkie podsumowanie bezpieczeń-stwa preparatu Mavenc-lad, opracowane na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego dla tego leku. Najczęściej obserwowanym zdarzeniem niepożądanym u więcej niż u 1 na 10 pacjentów jest lim-pofenia (zmniejszenie liczby limfocytów). Innym, częstym zdarzeniem niepożądanym (o częstości do 1 na 10 pacjentów) jest zakażenie wirusem półpaśca (z ang. *herpes zoster virus*). Do kolejnych zdarzeń niepożądanych o mniejszej częstotliwości (o częstotliwości nie więcej niż u 1 na 10 pacjentów) zaliczono: wysypkę, wypadanie włosów oraz zmniejszenie liczby innych typów białych krwinek – neutrofilii (EMA 2021).

Dodatkowo przejrano również sprawozdania komisji PRAC. Nie odnaleziono żadnych doniesień związa-nych z bezpieczeństwem stosowania ocenianej interwencji (PRAC 2021).

Na portalu *Food and Drug Administration* nie odnaleziono żadnych doniesień związanych z bezpieczeń-stwem stosowania ocenianej interwencji (FDA 2021).

W *European database of suspected adverse drug reaction report*, publikującym informacje z systemu *EudraVigilance* prowadzonego przez EMA, odnaleziono informację na temat 1505 pacjentów ze zdarze-niami niepożądanymi raportowanymi w związku ze stosowaniem preparatu Mavenc-lad (dane do 8 maja 2021 r.). Do najczęstszych (przedstawiono 5 najczęstszych kategorii) należały: zaburzenia układu nerwo-wego (n = 468; 31,1%), zakażenia i zakażenia pasożytnicze (n = 373; 24,8%), badania diagnostyczne (n = 306; 20,3%), zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (n = 272; 18,1%) oraz zaburzenia skóry i tkani podskórnej (n = 234; 15,5%) (*EudraVigilance* 2021).

W bazie VigiAccess™, prowadzonej przez WHO Uppsala Monitoring Centre zgromadzono zgłoszenia o działaniach niepożądanych dla produktu Mavenclad. Odnotowano zdarzenia u łącznie 6945 osób. Najwięcej zgłoszeń odnotowano w kategoriach (przedstawiono 5 najczęstszych): zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (n = 2224; 32,0%), zaburzenia układu nerwowego (n = 2153; 31,0%), zakażenia i zakażenia pasożytnicze (n = 1681; 24,2%), badania diagnostyczne (n = 1186; 17,1%), zaburzenia żołądka i jelit (n = 1051; 15,1%) (VigiAccess 2021).

W bazie FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) poszukiwano zdarzeń niepożądanych dla preparatu Mavenclad i odnotowano łącznie 1492 przypadków zdarzeń niepożądanych, w tym 858 (57,5%) przypadków ciężkich (*serious*) zdarzeń niepożądanych (w tym zgonów) oraz 35 (2,3%) przypadków zgonów (stan na dzień 31 marca 2021). Do pięciu najczęstszych kategorii, które obejmowały zdarzenia występujące po podaniu preparatu Mavenclad, należały: zmęczenie (n = 189; 12,7%), ból głowy (n = 158; 10,6%), zmniejszenie liczby limfocytów (n = 134; 9,0%), nawrót stwardnienia rozsianego (n = 129; 8,6%) oraz nudności (n = 116; 7,8%) (FDA 2021a).

Przedstawioną powyżej ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono z datą wyszukiwania 13 maja 2021 roku.

## 11 Badania w toku

W celu identyfikacji trwających aktualnie badań oceniających kladrybinę w tabletkach (Mavenclad) w dniu 18 maja 2021 roku przeprowadzono wyszukiwanie w bazach *clinicaltrials.gov* oraz *clinicaltrialsregister.eu*. W celu znalezienia aktualnie trwających badań wpisano kwerendę (*cladribine OR Mavenclad*) AND (*Multiple Sclerosis OR Relapse-remitting OR RRMS OR relapsing*). W bazie *clinicaltrials.gov* uzyskano 97 trafień, natomiast w bazie *clinicaltrialsregister.eu* uzyskano 17 trafień.

Poszukiwano badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo kladrybiny podawanej w postaci tabletek, u dorosłych pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego. Włączano badania w toku lub próby zakończone, ale bez opublikowanych wyników. Z wyszukiwania wykluczono badania I fazy (w tym również te określane w bazie *clinicaltrials.gov* jako wczesne badania I fazy) oraz wykluczano badania przedwcześnie zakończone (przerwana dalsza rekrutacja lub leczenie chorych) (ang. *terminated*), badania przerwane przed włączeniem pierwszego pacjenta (ang. *withdrawn*), badania, w których zawieszono rekrutację pacjentów krótko po jego rozpoczęciu, jednak rekrutacja może być wznowiona (ang. *suspended*), próby których status oznaczono jako „nieznany” (ang. *unknown*), a także badania, dla których podano informację o końcowych wynikach (ang. *has results*).

Ostatecznie włączono 7 badań spełniających kryteria włączenia, które zostały opisane w niniejszej analizie (w tym 6 badań, które było zduplikowane w obu porównywanych bazach). Charakterystykę włączonych próby zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 212. Badania w toku oceniające kladrybinę w tabletkach.

Numer identyfikacyjny	Tytuł	Metodyka/Cel	Data rozpoczęcia /planowana rekrutacja
NCT04695080 (Eudra CT: 2018-005038-39)	ChariotMS - A National (UK) Phase IIb, Multi-centre, Randomised, Double-blind, Placebo Controlled (1:1) Efficacy Trial With Cost-utility Analysis of Cladribine Tablets (3.5mg/kg Over Two Years) in People With Advanced Multiple Sclerosis. Is Cladribine Superior to Placebo in Protecting Upper Limb Function?	<b>Metodyka:</b> wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie, badanie kliniczne II fazy, z równoległą grupą kontrolną <b>Cel:</b> Głównym celem jest ocena skuteczności kladrybiny podawanej w tabletkach vs placebo w zmniejszaniu ograniczeń związanych z funkcjonowaniem kończyn górnych u pacjentów z pwAMS ( z.ang. <i>advanced MS</i> )	<b>Rozpoczęcie:</b> szacowana data – 31 maj 2021 <b>Zakończenie:</b> 4 lipiec 2024 <b>Liczba uczestników:</b> 200 <b>Sponsor:</b> Queen Mary University of London Nie rozpoczęto rekrutacji pacjentów
NCT03369665 (Eudra CT: 2017-002632-172017-002632-17)	A 2-Year Prospective Study to Assess Health-related Quality of Life In Subjects With Highly-	<b>Metodyka:</b> wieloośrodkowe, jednoramienne badanie kliniczne IV fazy <b>Cel:</b> Głównym celem jest ocena jakości życia uwarunkowanej stanem zdrowia (HRQoL z.ang., <i>health related quality of life</i> )za pomocą	<b>Rozpoczęcie:</b> 20 czerwiec 2018 <b>Zakończenie:</b> 15 listopad 2021

Numer identyfikacyjny	Tytuł	Metodyka/Cel	Data rozpoczęcia /planowana rekrutacja
	Active Relapsing Multiple Sclerosis Treated With Mavenclad	kwestionariusza jakości życia MSQOL-54 u pacjentów z wysoko aktywną postacią RMS (z.ang. <i>relapsing multiple sclerosis</i> ) leczonych kładrybiną (produktem Mavenclad) przez 2 lata	<b>Liczba uczestników: 485</b> <b>Sponsor:</b> Merck KGaA, Darmstadt, Niemcy Badanie aktywne, aktualnie, brak rekrutacji pacjentów
NCT04121403 (Eudra CT: 2019-001505-24)	Norwegian Study of Oral Cladribine and Rituximab in Multiple Sclerosis (NOR-MS) A Prospective Randomized Open-label Blinded Endpoint (PROBE) Multicenter Non-inferiority Study	<b>Metodyka:</b> wieloośrodkowe, randomizowane badanie kliniczne, III fazy z równoległą grupą kontrolną, bez zaślepienia (pacjent, badacz), natomiast zaślepieni są radiolodzy oceniający obrazy radiologiczne dla głównego punktu końcowego <b>Cel:</b> Głównym celem jest ocena skuteczności (ocena nie mniejszej skuteczności rytuksymabu względem kładrybiny z ang. <i>non-inferiority</i> ) w leczeniu RMS. Dodatkowo starano się zidentyfikować czynniki predykcyjne (biomarkery krwi i parametry MRI) oraz aspekty ekonomiczne obu terapii	<b>Rozpoczęcie:</b> 16 październik 2019 <b>Zakończenie:</b> grudzień 2023 (zakończenie zbierania danych dla głównego punktu końcowego: lipiec 2023) <b>Liczba uczestników: 264</b> <b>Sponsor:</b> Oslo University Hospital Badanie aktywne, aktualnie rekrutuje pacjentów
NCT04776213 (Eudra CT: 2020-003874-30)	A 2-year Follow-up Study to Assess Cognition and Health-related Quality of Life in Participants With Highly-active Relapsing Multiple Sclerosis, Having Participated in the CLARIFY MS Trial (CLARIFY MS Extension)	<b>Metodyka:</b> wieloośrodkowe, jednoramienne, badanie kliniczne IV fazy <b>Cel:</b> Głównym celem jest ocena efektów leczenia RMS. Mające na celu ocenę upośledzenia funkcji poznawczych i jakości życia uwarunkowanej stanem zdrowia (HRQoL) Pacjenci będą obserwowani przez dodatkowe 2 lata (do 4 lat od podania Mavencladu doustnie). Badanie stanowi rozszerzenie do badania CLARIFY MS: o numerze: NCT03369665	<b>Rozpoczęcie:</b> 21 luty 2021 <b>Zakończenie:</b> 29 grudzień 2023 <b>Liczba uczestników: 320</b> <b>Sponsor:</b> Merck KGaA, Darmstadt, Niemcy Badanie aktywne, aktualnie rekrutuje pacjentów
NCT03961204 Eudra CT 2019-000069-19)	Evaluating the Long-Term Outcomes and Durability of Effect Following Treatment With Cladribine Tablets for MS: An Exploratory Phase IV Ambispective Study of Patients Who Previously Participated in the CLARITY/CLARITY-EXT and ORACLE MS Clinical Trials (CLASSIC-MS)	<b>Metodyka:</b> wieloośrodkowe, jednoramienne, badanie kliniczne IV fazy. <b>Cel:</b> Głównym celem jest ocena długoterminowych wyników dotyczących skuteczności leczenia kładrybiną i czasu utrzymywania się tej skuteczności oraz oceny stosowania kładrybiny w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej u pacjentów wcześniej biorących wcześniej udział w badaniach dotyczących kładrybiny podawanej doustnie	<b>Rozpoczęcie:</b> 15 sierpień 2019 <b>Zakończenie:</b> 30 września 2021 (zakończenie zbierania danych dla głównego punktu końcowego: 27 luty 2021) <b>Liczba uczestników: 675</b> <b>Sponsor:</b> EMD Serono Research & Development Institute, Inc. oraz Merck KGaA, Darmstadt, Niemcy Badanie aktywne, aktualnie, brak rekrutacji pacjentów

Numer identyfikacyjny	Tytuł	Metodyka/Cel	Data rozpoczęcia /planowana rekrutacja
NCT04783935 (Eudra CT: 2020-003995-42)	A 2-year Extension Study to Evaluate Long-term Effectiveness of Mavenclad® in Participants Who Have Completed Trial MS700568_0022 (MAGNIFY MS) (Magnify MS Extension)	<p><b>Metodyka:</b> wieloośrodkowe, jednoramienne, badanie kliniczne IV fazy</p> <p><b>Cel:</b> Głównym celem badania jest ocena długoterminowej skuteczności produktu Mavenclad w tabletkach pod względem oceny skuteczności i bezpieczeństwa u pacjentów z wysoko aktywną postacią RMS, którzy wcześniej uczestniczyli w badaniu MAGNIFY MS MS700568_0022 (numer:NCT03364036)</p>	<p><b>Rozpoczęcie:</b> 10 marca 2021</p> <p><b>Zakończenie:</b> 30 listopad 2023 (zakończenie zbierania danych dla głównego punktu końcowego: 31 październik 2023)</p> <p><b>Liczba uczestników: 256</b></p> <p><b>Sponsor:</b> Merck Healthcare KGaA, Darmstadt, Niemcy</p> <p>Badanie aktywne, aktualnie rekrutuje pacjentów</p>
Eudra CT: 2017-001362-25	Randomized autologous hematopoietic stem cell transplantation versus alemtuzumab, cladribine or ocrelizumab for patients with relapsing remitting Multiple Sclerosis	<p><b>Metodyka:</b> wieloośrodkowe, randomizowane badanie kliniczne III fazy, z równoległą grupą kontrolną, bez zaślepienia</p> <p><b>Cel:</b> Głównym celem jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa HSCT (z ang. <i>hematopoietic stem cell transplantation</i>) vs terapii: alemtuzumabem, kladrybiną i okrelizumabem u pacjentów z RRMS.</p>	<p><b>Rozpoczęcie:</b> 27 czerwca 2018</p> <p><b>Zakończenie:</b> brak danych</p> <p>Liczba uczestników:</p> <p><b>Liczba uczestników: 100</b></p> <p>Badanie aktywne - trwające</p>

## 12 Wyniki

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 3 przeglądy systematyczne z metaanalizą sieciową (*Bartosik-Psujek 2021*, *Lucchetta 2019* i *Siddiqui 2018*) i 3 przeglądy systematyczne bez metaanalizy (*Deeks 2018*, *Lebrun 2018* i *Pakpoor 2015*). W opracowaniu *Bartosik-Psujek 2021* z metaanalizą sieciową obejmującą randomizowane i nierandomizowane badania wykazano, że zastosowanie kladrybiny w tabletkach u chorych z RRMS prowadzi do istotnie większej szansy uzyskania NEDA ogółem w odniesieniu do DMF i TER. Podobnie było w przypadku oceny NEDA radiologicznej, natomiast dla oceny NEDA klinicznej nie stwierdzono znamienych różnic między CLA, a DMF i TER. Obserwacje na temat efektywności klinicznej kladrybiny w tabletkach potwierdziło opracowanie *Siddiqui 2018*, w którym wykazano istotną redukcję ARR po 24 mies. w odniesieniu do pegIFN B1a 125, IFN B1a 44, IFN B1b 250, IFN B1a 30, TER i GA. Korzystny efekt kladrybiny w tabletkach odnotowano również w podgrupie z dużą aktywnością choroby. W ramach oceny bezpieczeństwa (*Lucchetta 2019*) na podstawie przeprowadzonych metaanaliz w większości analizowanych przypadków nie stwierdzono istotnych różnic między CLA a komparatorami wybranymi do niniejszej analizy – tylko w porównaniu z IFN B1a 30 stwierdzono istotnie niższe ryzyko wystąpienia ciężkich AEs i spadku liczby neutrofilów. W przeglądzie bez metaanalizy *Pakpoor 2015* podano, że kladrybina stosowana w dawkach z badania *CLARITY* nie zwiększa ryzyka raka u pacjentów chorych na RMS w ciągu 2 lat stosowania. Podobne wnioski wyciągnięto także w opracowaniu *Lebrun 2018*, wskazując, że nie ma dowodów na zwiększone ryzyko występowania nowotworzenia u pacjentów z MS leczonych CLA w odniesieniu do leków immunosupresyjnych i immunomodulujących, w tym względem fumaranu dimetylu, fingolimodu, natalizumabu, alemtuzumabu i terifludomidu. Z kolei autorzy przeglądu *Deeks 2018* podkreślili, że CLA ma akceptowalny profil bezpieczeństwa, bez zwiększonego ryzyka ogólnego zakażenia, jak i wystąpienia nowotworu w porównaniu z dopasowanymi populacjami referencyjnymi.

Odnalezione przeglądy systematyczne potwierdziły trafność strategii wyszukiwania zastosowanej w niniejszej analizie – w ramach opisanych opracowań wtórnych nie uwzględniono żadnych badań, które spełniłyby kryteria włączenia do niniejszej analizy, a zostałyby pominięte.

### **Kladrybina vs placebo – badanie z randomizacją *CLARITY* i jego faza wydłużona *CLARITY EXTENSION***

Do analizy włączono jedno badanie kliniczne z randomizacją i podwójnym zaślepieniem: *CLARITY (the Cladribine Tablets Treating Multiple Sclerosis Orally study)*, w którym w populacji z rzutowo-remisyjną

postaci stwardnienia rozlanego (ITT) oceniano efektywność kliniczną kladrybiny w tabletkach w skumulowanej dawce 3,5 mg/kg mc. w monoterapii u 433 pacjentów, w porównaniu do placebo (437 chorych). Wyniki opisano w 8 publikacjach: *Giovannoni 2010* (publikacja podstawowa), *Giovannoni 2011* (brak aktywności choroby w ocenie klinicznej i rezonansowej), *Comi 2013* (szczegółowe wyniki obrazowania MRI), *Cook 2011* (bezpieczeństwo), *Rammohan 2012* (dodatkowa ocena w podgrupach), *Giovannoni 2019* (ocena w podgrupach wyróżnionych ze względu na dużą aktywność choroby), *Afolabi 2018* (jakość życia), *De Stefano 2018* (ocena utraty objętości tkanki mózgowej), *Ali 2012* (zużycie zasobów medycznych i obciążenia społeczne) oraz doniesieniach konferencyjnym *Cook 2016* (6-miesięczna potwierdzona progresja w EDSS), *Vermersch 2019* (dodatkowe wyniki w podgrupie chorych wcześniej leczonych DMD), *Battaglini 2020* (dalsze wyniki oceny utraty objętości tkanki mózgowej), *Vermersch 2019a* i *Vermersch 2020* (analiza *post hoc* związku pomiędzy wartością wyjściowego wyniku EDSS i ryzykiem progresji choroby do postaci wtórnie postępującej SPMS lub uzyskania EDSS  $\geq 6,0$ ). W analizie *post hoc* wyróżniono podgrupę pacjentów z dużą aktywnością choroby (HDA), która stanowiła ok. 33% populacji. Dodatkowo wykorzystano ogólnodostępne materiały *The National Institute for Health and Care Excellence (NICE)* prezentujące wyniki prac komisji rozpatrującej wnioski firmy Merck o refundację kladrybiny w tabletkach, gdzie podano dodatkowe wyniki dla chorych z dużą aktywnością choroby (populacja HDA oraz podgrupy RES i SOT), a także informacje uzupełniające opublikowane dane.

Pacjenci uczestniczący w badaniu *CLARITY*, po ukończeniu 96-tygodniowego okresu obserwacji (obejmującego dwa krótkie kursy aktywnego leczenia – maksymalnie 20 dni), podlegali włączeniu i powtórnej randomizacji w ramach badania *CLARITY EXTENSION* (kolejne 96 tyg. obserwacji), które przedstawia publikacja *Giovannoni 2018*, publikacja *Comi 2018* oraz doniesienia konferencyjne *Comi 2016* (ocena MRI), *Vermersch 2018* i *Vermersch 2019b* (analizy *post hoc* w *CLARITY EXTENSION* w różnych podgrupach HDA), *Freedman 2020* (analizy *post hoc* po 96 tygodniach badania *CLARITY EXTENSION* u pacjentów w wieku  $\leq 30$  lat i  $> 30$  lat), *Giovannoni 2018b* (wyniki w podgrupach pacjentów w wieku  $\leq 50$  lat i  $> 50$  lat), *Sormani 2020* (ocena utrzymującej się poprawy niepełnosprawności, porównanie chorych wcześniej leczonych vs później leczonych), *Giovannoni 2020a* i *Giovannoni 2020b* (stabilność choroby na podstawie wyniku EDSS po leczeniu kladrybiną w 5-letnim okresie obserwacji), *Giovannoni 2018a* (odsetek chorych, którzy osiągnęli poszczególne składowe NEDA w podgrupach Y3-4 i Y4-5), *Giovannoni 2019a* (utrzymywanie się statusu NEDA w dłuższym okresie obserwacji), *Giovannoni 2020* (wyniki analizy skumulowanej częstości rzutów choroby w całym 5-letnim okresie *CLARITY* i *CLARITY/EXTENSION*), a w doniesieniach konferencyjnych *Cook 2018* i *Cook 2019b* przedstawiono wyniki analizy dotyczącej limfopenii w trakcie *CLARITY EXTENSION* w podziale na różne podgrupy HDA u pacjentów otrzymujących kladrybinę w dawce



3,5 mg/kg. Wyniki badania *CLARITY EXTENSION* pozwoliły ocenić utrzymywanie się efektu terapeutycznego w kolejnych dwóch latach obserwacji bez aktywnego leczenia w odniesieniu do pacjentów aktywnie leczonych w tym okresie (rozpoczynających terapię lub kontynuujących leczenie).

Dodatkowo odnaleziono też publikacje przedstawiające analizy oparte zarówno na próbie *CLARITY*, jak i *CLARITY EXTENSION: De Stefano 2021* (dodatkowa analiza częstości i ciężkości rzutów choroby) oraz *Bell Gorrod 2019* i *Bell Gorrod 2020* (dodatkowe analizy oceniające skuteczność kladrybiny względem hipotetycznej, wymodelowanej grupy chorych kontynuujących placebo w ramach badania *CLARITY EXTENSION*).

### Skuteczność kliniczna

**Roczny wskaźnik rzutów (ARR, Annualized Relapse Rate)** uległ istotnemu zmniejszeniu o 57,6% (względna redukcja) w grupie CLA 3,5 mg/kg mc. w stosunku do grupy placebo: RR = 0,42 (95% CI: 0,33; 0,53),  $p < 0,001$  – badanie *CLARITY*. Efekt terapeutyczny kladrybiny w tabletkach w okresie kolejnych dwóch lat obserwacji utrzymywał się na podobnym poziomie, co w przypadku pacjentów aktywnie leczonych – *CLARITY EXTENSION*.

Wśród pacjentów z **dużą aktywnością choroby (HDA)** efekt był silniejszy, względna redukcja wyniosła około 65%, a wynik był znamieny statystycznie: RR = 0,33 (95% CI: 0,23; 0,48),  $p < 0,0001$ . Efekt terapeutyczny utrzymywał się w okresie 2 lat fazy wydłużonej. Podobnie, silniejszy efekt odnotowano w podgrupie **HRA**: RR = 0,32 (95% CI: 0,22; 0,47),  $p < 0,0001$  (*Giovannoni 2019*), co potwierdzono także w innych, różnie definiowanych podgrupach o dużej aktywności choroby (*Rammohan 2012*).

**U pacjentów z dużą aktywnością choroby wcześniej nieleczonych DMD efekt leczenia był większy niż u pacjentów z dużą aktywnością choroby leczonych wcześniej DMD**, względne zmniejszenie częstości rocznych rzutów wyniosło odpowiednio 74% vs 45%, a wyniki były istotne statystycznie w obydwu podgrupach: u chorych z **HDA** wcześniej nieleczonych DMD RR = 0,26 (95% CI: 0,16; 0,42), a u chorych z **HDA** leczonych wcześniej DMD RR = 0,55 (95% CI: 0,32; 0,95).

Po 96 tygodniach badania istotnie więcej chorych w grupie kladrybiny w tabletkach niż w placebo (ITT) było **wolnych od rzutów choroby** (RF, z ang. *Relapse Free*): 79,7% vs 60,9%, RB = 1,31 (95% CI: 1,20; 1,43), NNT = 6 (95% CI: 5; 8),  $p < 0,0001$ . Natomiast w populacji **HDA** korzyść kliniczna była jeszcze większa: 72,1% vs 46,3%, RB = 1,56 (95% CI: 1,27; 1,91), NNT = 4 (95% CI: 3; 7),  $p < 0,0001$ . Korzystny efekt leczenia kladrybiną utrzymywał się w fazie wydłużonej, bez aktywnego leczenia.

Odnotowano znaczne wydłużenie czasu do pojawienia się pierwszego rzutu choroby w przypadku zastosowania kladrybiny w tabletkach w porównaniu do placebo (ITT); **ryzyko wystąpienia rzutu choroby** w danym okresie było istotnie mniejsze w grupie kladrybiny w tabletkach: HR = 0,44 (95% CI: 0,34; 0,58),  $p < 0,001$ . Efekt ten był wyraźniejszy w populacji **HDA**, gdzie terapia kladrybiną znamienne zmniejszała **ryzyko rzutu choroby** w danym czasie o około 60%: HR = 0,40 (95% CI: 0,26; 0,61),  $p < 0,0001$ . U chorych z HDA wcześniej nieleczonych DMD ryzyko rzutu choroby w danym czasie było istotnie statystycznie (o ponad 60%) mniejsze u chorych otrzymujących kladrybinę w tabletkach w porównaniu do placebo, HR = 0,36 (95% CI: 0,21; 0,62),  $p = 0,0002$ . Również u chorych z **HDA** leczonych wcześniej DMD ryzyko rzutu choroby było o połowę mniejsze u chorych otrzymujących kladrybinę w tabletkach w porównaniu do placebo, HR = 0,50 (95% CI: 0,24; 1,02), jednak wynik nie był istotny statystycznie,  $p = 0,0557$ .

Odsetek chorych wymagających **leczenia ratunkowego** (z powodu wielu rzutów lub utrzymującej się progresji niepełnosprawności w EDSS) był istotnie mniejszy w przypadku zastosowania kladrybiny w tabletkach, w porównaniu do placebo (ITT): 2,5% vs 6,2%, RR = 0,41 (95% CI: 0,21; 0,82), NNT = 28 (95% CI: 16; 107),  $p = 0,0114$ . Wyniki te potwierdzono w populacji **HDA**: 0,7% vs 9,4%, RR = 0,08 (95% CI: 0,01; 0,57), NNT = 12 (95% CI: 8; 27),  $p = 0,0122$ .

**Brak 3-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności w EDSS** w okresie 96 tygodni odnotowano istotnie częściej w grupie kladrybiny w tabletkach w porównaniu do placebo (ITT): 85,7% vs 79,4%, RB = 1,08 (95% CI: 1,01; 1,15),  $p = 0,0151$ , NNT = 16 (95% CI: 9; 80). Ryzyko wystąpienia **3-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności w EDSS (3mCDP)** po 96 tyg. obserwacji było mniejsze o 33% po zastosowaniu kladrybiny w tabletkach w porównaniu do placebo (ITT): HR = 0,67 (95% CI: 0,48; 0,93),  $p = 0,02$ . Podobnie, **brak 6-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności w EDSS** w okresie 96 tygodni odnotowano istotnie częściej w grupie kladrybiny w tabletkach w porównaniu do placebo (ITT): 91,0% vs 84,2%, RB = 1,08 (95% CI: 1,03; 1,14),  $p = 0,0025$ , NNT = 15 (95% CI: 9; 42). Ryzyko wystąpienia **6-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności w EDSS (6mCDP)** po 96 tyg. obserwacji było istotnie mniejsze w grupie kladrybiny w tabletkach w porównaniu do placebo (ITT): HR = 0,53 (95% CI: 0,36; 0,79),  $p = 0,0016$ .

W populacji **HDA** wyniki wskazywały na wyższą skuteczność kladrybiny w tabletkach niż w populacji ogólnej. **Brak 3-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności w EDSS** w okresie 96 tygodni odnotowano istotnie częściej w grupie kladrybiny w tabletkach w porównaniu do placebo: 91,4% vs 73,8%, RB = 1,24 (95% CI: 1,11; 1,38),  $p = 0,0001$ , NNT = 6 (95% CI: 4; 11). Ryzyko wystąpienia **3-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności w EDSS (3mCDP)** po 96 tyg. obserwacji było istotnie

mniejsze po zastosowaniu kladrybiny w tabletkach w porównaniu do placebo, HR = 0,28 (95% CI: 0,15; 0,54), p = 0,0001. Wyniki były zbieżne również w podgrupie chorych z HDA wcześniej nieleczonych DMD, HR = 0,29 (95% CI: 0,14; 0,63), p = 0,0016, oraz w podgrupie chorych z HDA wcześniej leczonych DMD, HR = 0,25 (95% CI: 0,07; 0,89), p = 0,0322. Natomiast **brak 6-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności w EDSS** w okresie 96 tygodni odnotowano istotnie częściej w grupie kladrybiny w tabletkach w porównaniu do placebo: 95,7% vs 79,2%, RB = 1,21 (95% CI: 1,11; 1,32), p < 0,0001, NNT = 7 (95% CI: 5; 11). Ryzyko wystąpienia **6-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności w EDSS (6mCDP)** po 96 tyg. obserwacji było istotnie mniejsze w grupie kladrybiny w tabletkach w porównaniu do placebo, HR = 0,18 (95% CI: 0,07; 0,43), p = 0,0001. Podobnie w podgrupie chorych z HDA wcześniej nieleczonych DMD ryzyko wystąpienia 6mCDP było istotnie mniejsze w grupie kladrybiny w tabletkach vs placebo, HR = 0,17 (95% CI: 0,06; 0,51); p = 0,0015. W podgrupie chorych z HDA wcześniej leczonych DMD uzyskano podobne wyniki, HR = 0,50 (95% CI: 0,04; 0,51); p = 0,0015.

Efekt terapeutyczny kladrybiny w tabletkach w kolejnych 96 tygodniach obserwacji fazy wydłużonej utrzymywał się w populacji ITT i HDA zarówno w ocenie 3- jak i 6-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności. U mniej niż 30% chorych wystąpiła 3- lub 6-miesięczna potwierdzona progresja EDSS w piątym roku obserwacji (*Giovannoni 2020a, Giovannoni 2020b*).

**Brak aktywności choroby w ocenie klinicznej i rezonansowej (NEDA, no evidence of disease activity)** jest złożonym punktem końcowym obejmującym wszystkie cele terapeutyczne leczenia RRMS, czyli brak rzutów choroby, brak utrzymującej się progresji niepełnosprawności (3-miesięcznej lub dodatkowo 6-miesięcznej – NEDA-6) oraz brak aktywnych zmian w MRI. Prawdopodobieństwo **NEDA** w okresie 96 tygodni było istotnie statystycznie większe w grupie kladrybiny w tabletkach niż w placebo (populacja ITT): 40,1% vs 12,6%, RB = 3,19 (95% CI: 2,43; 4,19), p < 0,0001, NNT = 4 (95% CI: 4; 5). Wyniki potwierdzono w populacji *per protocol*: RB = 2,80 (95% CI: 2,16; 3,62); NNT = 4 (95% CI: 3; 5); p < 0,0001 oraz dla **NEDA-6 (per protocol)**: RB = 2,70 (95% CI: 2,10; 3,46); NNT = 4 (95% CI: 3; 5); p < 0,0001, a także w szerokiej analizie wrażliwości oceniając różne podgrupy.

W populacji **HDA** efekt terapeutyczny kladrybiny w tabletkach był silniej wyrażony, prawdopodobieństwo braku aktywności klinicznej i rezonansowej choroby - osiągnięcia NEDA było 6,5 razy większe niż w kontroli: 43,7% vs 6,9%, RB = 6,49 (95% CI: 3,47; 12,16), p < 0,0001, NNT = 3 (95% CI: 3; 4) (OR podany przez autorów publikacji *Giovannoni 2019* wyniósł 7,82 [95% CI: 3,18; 6,26]); podobnie wyższą skuteczność zaobserwowano w podgrupie **HRA**: OR = 8,02 (95% CI: 3,93; 16,35).

Prawdopodobieństwo utrzymywania statusu NEDA w okresie 96 tygodni było ponad dwukrotnie większe w grupie kladrybiny w tabletkach, niż w grupie placebo, zarówno w populacji ogólnej: HR = 2,21 (95% CI: 1,88; 2,61), jak i w populacji HDA: HR = 2,86 (95% CI: 2,14; 3,81). W obu przypadkach obserwowane wyniki były znamienne statystycznie ( $p < 0,0001$ ). Efekt terapeutyczny kladrybiny w tabletkach w kolejnych 96 tygodniach obserwacji, w fazie wydłużonej utrzymywał się w populacji ITT i HDA, bez aktywnego leczenia kladrybiną w tabletkach.

**Stabilność choroby na podstawie wyniku EDSS.** W grupie pacjentów leczonych 2 lata kladrybiną w tabletkach mediana EDSS po 5 latach pozostawała stabilna i wyniosła 2,5 (95%CI: 2,0; 3,5) w porównaniu do wartości wyjściowej 3,0 (95%CI: 2,5; 3,5). W każdym z 12 miesięcznych okresów stabilny wynik EDSS był obserwowany u >50% chorych oraz u 53,9% w 5 roku obserwacji roku (*Giovannoni 2020a, Giovannoni 2020b*).

**Ocena progresji choroby do postaci SPMS** została przedstawiona w doniesieniu konferencyjnym *Verwersch 2020* w ramach analizy eksploracyjnej *post hoc* związku pomiędzy wartością wyjściowego wyniku EDSS i ryzykiem progresji choroby do postaci wtórnie postępującej (SPMS) lub uzyskania EDSS  $\geq 6,0$  w badaniu *CLARITY*. Ogółem progresję do postaci SPMS stwierdzono u 6,7% pacjentów otrzymujących kladrybinę w dawce 3,5 mg/kg w porównaniu do 13,5% chorych z grupy placebo, OR = 0,46,  $p = 0,0024$ . W podgrupie pacjentów z EDSS  $\leq 3,0$  progresję do SPMS stwierdzono u znamienne mniejszego odsetka chorych z grupy kladrybiny w dawce 3,5 mg/kg niż placebo, odpowiednio 3,7% vs 7,7%, OR = 0,44,  $p = 0,0471$ . W podgrupie pacjentów z EDSS  $\geq 3,5$  progresję do SPMS stwierdzono u znamienne mniejszego odsetka chorych z grupy kladrybiny w dawce 3,5 mg/kg niż placebo, odpowiednio 12,2% vs 22,4%, OR = 0,48,  $p = 0,0212$ . Odsetek pacjentów z  $\geq 1$  wynikiem EDSS  $\geq 6,0$  po rozpoczęciu badania był istotnie mniejszy u chorych z grupy kladrybiny w dawce 3,5 mg/kg niż placebo, odpowiednio 6,4% vs 14,5%, OR = 0,4,  $p = 0,0004$ . Również w zakresie analizy poszczególnych składowych stwierdzenia SPMS ryzyko było istotnie niższe u pacjentów z grupy kladrybiny w dawce 3,5 mg/kg niż placebo.

**Ocena aktywności choroby w obrazowaniu rezonansem magnetycznym MRI** wykazała znamienne zmniejszenie liczby zmian w grupie kladrybiny w tabletkach w porównaniu do placebo dla każdej z kategorii (ITT):

- zmiany T1 Gd+, względne zmniejszenie liczby zmian wobec placebo o 85,7%,  $p < 0,001$ , MD = -0,78 (95% CI: -0,92; -0,65);

- aktywne zmiany T2, względne zmniejszenie liczby zmian wobec placebo o 73,4%,  $p < 0,001$ , MD = -1,05 (95% CI: -1,22; -0,87);
- łącznie, niepowtarzalne nowe zmiany T1 Gd+ i/lub nowe T2, względne zmniejszenie liczby zmian wobec placebo o 74,4%;  $p < 0,001$ , MD = -1,28 (95% CI: -1,49; -1,08).

**Odsetek chorych wolnych od aktywnych zmian w obrazie MRI** był istotnie większy w grupie kladrybiny w tabletkach w porównaniu do placebo dla każdej z kategorii (ITT):

- chorzy bez zmian T1 Gd+: 86,8% vs 48,3%, RB = 1,80 (95% CI: 1,62; 2,00), NNT = 3 (95% CI: 3; 4),  $p < 0,0001$ ;
- chorzy bez aktywnych zmian T2: 61,7% vs 28,4%, RB = 2,17 (95% CI: 1,84; 2,57), NNT = 4 (95% CI: 3; 4),  $p < 0,0001$ ;
- chorzy bez łącznie niepowtarzalnych nowych zmian T1 Gd+ i/lub nowych T2: 59,6% vs 26,1%, RB = 2,28 (95% CI: 1,92; 2,72), NNT = 3 (95% CI: 3; 4),  $p < 0,001$ .

**Ocena aktywności choroby w obrazowaniu rezonansem magnetycznym MRI** wykazała znamienne zmniejszenie liczby zmian (liczbowo większe niż w populacji ogólnej) we wszystkich parametrach w grupie kladrybiny w tabletkach w porównaniu do placebo dla każdej z wyróżnionych podgrup świadczących o dużej aktywności choroby.

**W populacji HDA u chorych wcześniej nieleczonych DMD** leczenie kladrybiną w tabletkach w porównaniu do placebo powodowało istotne zmniejszenie ryzyka wystąpienia nowych zmian T1 Gd+, stosunek częstości równy (*rate ratio*) 0,11 (95% CI: 0,06; 0,20);  $p < 0,0001$ , aktywnych zmian w T2, *rate ratio* = 0,22 (95% CI: 0,14; 0,34);  $p < 0,0001$ , łącznej liczby nowych, niepowtarzalnych zmian, *rate ratio* = 0,19 (95% CI: 0,12; 0,31);  $p < 0,0001$ , oraz nowych zmian hipotensywnych w T1, *rate ratio* = 0,21 (95% CI: 0,12; 0,35);  $p < 0,0001$ . Podobne wyniki uzyskano **w podgrupie chorych z HDA wcześniej leczonych DMD** – stosowanie kladrybiny w tabletkach skutkowało istotnym zmniejszeniem ryzyka wystąpienia nowych zmian T1 Gd+, *rate ratio* = 0,07 (95% CI: 0,03; 0,16);  $p < 0,0001$ , aktywnych zmian w T2, *rate ratio* = 0,24 (95% CI: 0,12; 0,48);  $p < 0,0001$ , łącznej liczby nowych, niepowtarzalnych zmian, *rate ratio* = 0,22 (95% CI: 0,13; 0,39);  $p < 0,0001$ , oraz nowych zmian hipotensywnych w T1, *rate ratio* = 0,13 (95% CI: 0,05; 0,32);  $p < 0,0001$ , w porównaniu do placebo.

W populacji HDA **odsetek chorych wolnych od aktywnych zmian w obrazie MRI** był istotnie większy w grupie kladrybiny w tabletkach w porównaniu do placebo dla każdej z kategorii, a parametry względne wskazywały na wyższą skuteczność niż w populacji ogólnej:

- chorzy bez zmian T1 Gd+: 84,6% vs 38,2%, RB = 2,22 (95% CI: 1,76; 2,79), NNT = 3 (95% CI: 2; 3),  $p < 0,0001$ ;
- chorzy bez aktywnych zmian T2: 62,3% vs 26,0%, RB = 2,40 (95% CI: 1,75; 3,30), NNT = 3 (95% CI: 3; 4),  $p < 0,0001$ ;
- chorzy bez zmian łącznie niepowtarzalnych nowych zmian T1 Gd+ i/lub nowych T2: 61,5% vs 23,7%, RB = 2,60 (95% CI: 1,86; 3,64), NNT = 3 (95% CI: 3; 4),  $p < 0,001$ .

W grupie otrzymującej kladrybinę w dawce 3,5 mg/kg obserwowano istotnie statystycznie mniejszą procentową **redukcję objętości mózgu** niż u chorych z grupy placebo (ITT): -0,77% (SD: 0,94%) vs -0,95% (SD: 1,06%),  $p = 0,02$ .

Wyniki oceny **jakości życia** w badaniu *CLARITY* (ITT) wstępnie opisano w materiałach NICE przez zespół ERGR (ang. *Evidence Review Group Report*), gdzie podano, że nie stwierdzono różnic pomiędzy analizowanymi grupami w wyniku MSQoL-54 (w żadnej z jego domen), odnotowano jednak statystycznie **istotną poprawę** w zakresie kwestionariusza **EQ-5D VAS** ( $p = 0,001$ ) oraz **EQ-5D-3L** ( $p < 0,001$ ). Dalsze dane odnośnie jakości życia przedstawiono w publikacji *Afolabi 2018*. Analiza wykonana w ramach publikacji była niezależną oceną jakości życia z badania *CLARITY* – autorzy zwrócili się do EMA o udostępnienie wyników tego badania w ramach publicznego dostępu do informacji i uzyskane surowe wyniki dotyczące jakości życia zostały następnie opracowane statystycznie w ramach publikacji.

U pacjentów otrzymujących kladrybinę po 96 tygodniach odnotowano poprawę jakości życia według wskaźnika **EQ-5D Index**, podczas gdy w grupie placebo obserwowano pogorszenie: 0,01 (SD: 0,25) vs -0,05 (SD: 0,33) punktów. Różnice te były istotne statystycznie, MD = 0,05 (95% CI: 0,01; 0,09),  $p = 0,0069$ . Zaznaczyć należy, że istotne różnice odnotowano już w 24 tygodniu badania i pozostawały istotne w każdym kolejnym punkcie oceny.

W obrębie poszczególnych domen kwestionariusza EQ-5D odnotowano poprawę jakości życia wśród chorych otrzymujących kladrybinę w tabletkach, podczas gdy w grupie placebo zmian nie było lub następowało pogorszenie. Różnice istotne statystycznie stwierdzono w domenie oceniającej zdolność

pacjenta do poruszania się ( $p = 0,0023$ ), zdolność do samoopieki ( $p = 0,0016$ ) oraz w domenie oceniającej niepokój lub przygnębienie ( $p = 0,0095$ ).

Odsetek chorych, którzy uzyskali **klinicznie istotną poprawę jakości życia** (wzrost EQ-5D Index  $\geq 0,08$  punktu) był liczbowo wyższy u chorych otrzymujących kładrybinę w tabletkach, w porównaniu do placebo (19,4% vs 14,6%), ale różnice nie osiągnęły znamienności statystycznej: RR = 1,32 (95% CI: 0,98; 1,78),  $p = 0,0634$ .

Ocena średnich różnic zmian punktacji po 96 tygodniach obserwacji także wskazywała na znamienne większą poprawę jakości życia u chorych leczonych kładrybiną w tabletkach w porównaniu do placebo w przypadku kwestionariusza **EQ-5D**: MD = 0,07 (95% CI: 0,03; 0,11),  $p = 0,0001$  oraz **EQ-5D VAS**, MD = 5,60 (95% CI: 2,44; 8,76),  $p = 0,0005$ . W obrębie kwestionariusza **MSQL-54** wyniki liczbowe przemawiały na korzyść kładrybiny w tabletkach, ale nie osiągnęły znamienności statystycznej, co mogło wynikać z dużo mniejszej liczby chorych, którzy wypełnili ten kwestionariusz (65 pacjentów w każdej z grup).

**W ocenie zużycia zasobów z perspektywy medycznej** odnotowano niższe wartości w grupie leczonych kładrybiną w tabletkach i dla większości parametrów wykazano znamienne różnice na korzyść kładrybiny. Średnia liczba dni hospitalizacji była istotnie statystycznie mniejsza w grupie CLA 3,5 mg/kg vs PBO o 3,19 dni,  $p < 0,01$  (ITT). Również średnia liczba wizyt na SOR, u lekarza (ogólnego lub specjalisty) oraz wizyt domowych była istotnie mniejsza u chorych otrzymujących CLA 3,5 mg/kg vs PBO: -0,68,  $p \leq 0,01$  (ITT).

**Redukcja średniej liczby dni hospitalizacji w każdej z wyróżnionych podgrup chorych zbliżonych do definicji dużej aktywności choroby** była istotnie statystycznie większa u chorych otrzymujących kładrybinę w dawce 3,5 mg/kg w porównaniu do placebo. Ogólnie, wśród chorych z dużą aktywnością choroby wyniki wskazywały na wyższą skuteczność kładrybiny w tabletkach w porównaniu do populacji ogólnej. W podgrupie RES redukcja dni hospitalizacji wyniosła - 8,23 ( $p < 0,01$ ) dni.

**Ocena zużycia zasobów z perspektywy społecznej** także wykazywała mniejsze wartości po stronie kładrybiny w tabletkach (ITT). Analiza średniej liczby dni pracy opuszczonych przez chorego wskazała na istotne statystycznie ich zmniejszenie w grupie CLA 3,5 mg/kg wobec PBO,  $p < 0,01$ . Podobnie, oszacowana przez chorych produktywność wskazała na istotną korzyść ze stosowania kładrybiny w tabletkach.

W publikacji *De Stefano 2021* przedstawiono dodatkową (*post-hoc*) ocenę wpływu leczenia CLA 3,5 mg/kg mc. na częstość i ciężkość rzutów w badaniu *CLARITY* (w porównaniu z PBO) oraz utrzymywania



się efektu 2-letniej terapii CLA 3,5 mg/kg mc. po dodatkowych 2 latach obserwacji bez leczenia (*CLARITY EXTENSION*). W porównaniu do wcześniej opublikowanych prac uwzględniono dodatkowe kategorie rzutów choroby.

W 2-letnim okresie obserwacji **roczny wskaźnik rzutów (ARR, Annualized Relapse Rate)** uległ istotnemu zmniejszeniu w grupie CLA 3,5 mg/kg mc. w stosunku do grupy placebo zarówno dla **rzutów „kwalifikowanych”** (uwzględnionych we wcześniejszych publikacjach z badania *CLARITY*), jak i **dla wszystkich rzutów zgłoszonych w badaniu**; odpowiednio o 58,0% (0,15 vs 0,35; iloraz ARR = 0,42 [95% CI: 0,34; 0,53],  $p < 0,0001$ ) i o 57,0% (0,27 vs 0,63; iloraz ARR = 0,43 [95% CI: 0,37; 0,51],  $p < 0,0001$ ). Oceniana terapia istotnie zredukowała ryzyko wystąpienia rzutu, zarówno w odniesieniu do **rzutów „kwalifikowanych”**, jak i **wszystkich rzutów zgłoszonych w badaniu**; odpowiednio 19,6% vs 34,9% (RR = 0,56 [95% CI: 0,45; 0,71]; NNT = 7 (95% CI: 5; 11)) i 31,2% vs 50,5% (RR = 0,62 (95% CI: 0,52; 0,73); NNT = 6 (95% CI: 4; 8)). Wysoce zbliżone, istotne statystycznie wyniki uzyskano także w krótszych okresach obserwacji, 6-cio miesięcznym i rocznym, co wskazuje na uzyskiwanie pełnych korzyści klinicznych w postaci redukcji częstości i ryzyka wystąpienia rzutu choroby już po pierwszym, 2-tygodniowym kursie leczenia – badanie *CLARITY*.

Ponadto, w 2-letnim okresie obserwacji istotnemu zmniejszeniu w grupie CLA 3,5 mg/kg mc. w stosunku do grupy placebo uległ **roczny wskaźnik rzutów (ARR) ciężkich** – wymagających leczenia steroidami, zarówno w odniesieniu do rzutów „kwalifikowanych”, jak i dla wszystkich rzutów zgłoszonych w badaniu; odpowiednio o 59,0% (0,12 vs 0,28; iloraz ARR = 0,41 [95% CI: 0,32; 0,53],  $p < 0,0001$ ) i o 62,0% (0,19 vs 0,50; iloraz ARR = 0,38 [95% CI: 0,31; 0,46],  $p < 0,0001$ ). Istotnie zredukowany został także **ARR rzutów ciężkich – wymagających hospitalizacji**, zarówno w odniesieniu do rzutów „kwalifikowanych”, jak i dla wszystkich rzutów zgłoszonych w badaniu; odpowiednio o 59,0% (0,06 vs 0,16; iloraz ARR = 0,41 [95% CI: 0,29; 0,57],  $p < 0,0001$ ) i o 63,0% (0,10 vs 0,27; iloraz ARR = 0,37 [95% CI: 0,29; 0,48];  $p < 0,0001$ ). Zbliżone, istotne statystycznie wyniki uzyskano także w krótszych okresach obserwacji, 6-cio miesięcznym i rocznym, co wskazuje na uzyskiwanie pełnych korzyści klinicznych w postaci redukcji częstości ciężkich rzutów SM już po pierwszym, 2-tygodniowym kursie leczenia – badanie *CLARITY*.

W przypadku każdej z wyróżnionych kategorii rzutów (rzuty „kwalifikowane” i wszystkie zgłaszane; ciężkie – wymagające leczenia steroidami; ciężkie – wymagające hospitalizacji) **różnica ARR** uzyskana w 2-letniej terapii kladrybiną 3,5 mg/kg mc. względem placebo **utrzymywała się przez kolejne 2 lata** bez leczenia – *CLARITY EXTENSION*.



W odniesieniu do rzutów „kwalifikowanych” ogółem, po 2 latach leczenia CLA 3,5 mg/kg mc. i kolejnych 2 latach obserwacji (placebo) **wolnych od rzutów** pozostawało 84,7% pacjentów, 86,7% – **wolnych od ciężkich rzutów wymagających leczenia steroidami** i 93,9% – **wolnych od ciężkich rzutów wymagających hospitalizacji**. Podobnie wysokie pozostawały odsetki chorych wolnych od rzutu SM w przypadku uwzględnienia w ocenie wszystkich rzutów zgłaszanych w badaniu (także „niekwalifikowanych”) – *CLARITY EXTENSION*.

## Bezpieczeństwo

Ocena bezpieczeństwa została przeprowadzona w populacji pacjentów, którzy przyjęli  $\geq 1$  dawkę ocenianego leku oraz dla których dostępna była ocena bezpieczeństwa w okresie obserwacji.

**Zdarzenia niepożądane ogółem (AEs)** raportowano istotnie częściej w grupie kladrybiny w tabletkach niż w placebo: 80,7% vs 73,3%, RR = 1,10 (95% CI: 1,02; 1,18), p = 0,0103, NNH = 14 (95% CI: 8; 57).

W grupie CLA 3,5 mg/kg mc. w porównaniu do placebo wykazano istotnie statystycznie większe ryzyko wystąpienia następujących AEs:

- ból głowy: RR = 1,40 (95% CI: 1,08; 1,83), NNH = 15 (95% CI: 9; 65), p = 0,0124;
- limfopenia: RR = 11,76 (95% CI: 5,78; 23,91), NNH = 6 (95% CI: 5; 7), p < 0,0001;
- leukopenia: RR = 8,09 (95% CI: 2,46; 26,68), NNH = 21 (95% CI: 14; 39), p = 0,0006;
- zmniejszenie liczby limfocytów: 27,31 (95% CI: 1,63; 458,01), NNH = 34 (95% CI: 22; 75), p = 0,0215;
- łysienie: RR = 3,03 (95% CI: 1,11; 8,28), NNH = 43 (95% CI: 24; 298), p = 0,0301;
- alergiczne zapalenie skóry: RR = 4,05 (95% CI: 1,15; 14,24), NNH = 48 (95% CI: 27; 278), p = 0,0294;
- zakażenie pochwy: RR = 8,09 (95% CI: 1,02; 64,43), NNH = 62 (95% CI: 34; 362), p = 0,0482.

**Zmiany wyników parametrów laboratoryjnych** były charakterystyczne dla mechanizmu działania leku, natomiast biorąc pod uwagę selektywny mechanizm działania kladrybiny w tabletkach i brak wywołania ciągłej immunosupresji (charakterystycznej dla innych leków immunosupresyjnych), nie

przekładało się to na znamienne zwiększenie częstości zakażeń i wzrost ryzyka nowotworów. Ryzyko wystąpienia **redukcji liczby neutrofilii 1 i 2 stopnia** było znamienne wyższe w grupie CLA 3,5 mg/kg w porównaniu do placebo, RR = 1,55 (95% CI: 1,03; 2,33), NNH = 24 (95% CI: 13; 340), p = 0,0375 i RR = 2,14 (95% CI: 1,24; 3,68), NNH = 22 (95% CI: 13; 71), p = 0,0063. Redukcja o nasileniu stopnia 3 lub 4 odnotowana u porównywalnego odsetka chorych w obu grupach (mniej niż 3% pacjentów).

W grupie kładrybiny w tabletkach **obniżenie liczby limfocytów** raportowano istotnie częściej niż w grupie placebo. Różnice istotne statystycznie stwierdzono dla:

- redukcji stopnia 1: 26,3% vs 11,7%, RR = 2,24 (95% CI: 1,66; 3,03), NNH = 7 (95% CI: 6; 11), p < 0,0001,
- redukcji stopnia 2: 37,7% vs 4,6%, RR = 8,19 (95% CI: 5,25; 12,79), NNH = 4 (95% CI: 3; 4), p < 0,0001,
- redukcji stopnia 3: 24,9% vs 0,5%, 54,12 (95% CI: 13,45; 217,82), NNH = 5 (95% CI: 4; 5), p < 0,0001.

Limfopenię o nasileniu stopnia 4 odnotowano tylko w grupie kładrybiny w tabletkach u 3 chorych (0,7%); różnica wobec placebo nieistotna statystycznie (limfopenia jest charakterystycznym AEs dla kładrybiny wynikającym z mechanizmu jej działania, jednak większość przypadków ma charakter łagodny lub umiarkowany, o czym pośrednio świadczy ten wynik).

W przypadku **płytek krwi, zmniejszenie ich liczby o nasileniu stopnia 1** raportowano u 10,2% vs 3,7% chorych (CLA vs PBO), różnica była istotna statystycznie: RR = 2,78 (95% CI: 1,59; 4,85), NNH = 16 (95% CI: 11; 32), p = 0,0003. Redukcja stopnia 2 lub 3 wystąpiła u pojedynczych pacjentów, a redukcji o nasileniu stopnia 4 nie stwierdzono w ogóle. Redukcja liczby leukocytów o nasileniu stopnia 3 lub 4 odnotowana u pojedynczych pacjentów; brak istotnych różnic między grupami.

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w odsetku chorych z **obniżonym stężeniem hemoglobiny** u pacjentów leczonych kładrybiną w tabletkach względem otrzymujących placebo.

W przypadku zmiany wyników pozostałych parametrów laboratoryjnych (fosfataza alkaliczna, ALT, AST, bilirubina, kreatynina) o nasileniu stopnia 3 lub 4 nie wykazano istotnych statystycznie różnic między grupami.

**Zakażenia** odnotowano u porównywalnego odsetka chorych w obydwu grupach (powyżej 40%). Ryzyko ich wystąpienia nie różniło się znamienne w grupie CLA 3,5 mg/kg mc. wobec placebo. Najczęstszym w grupie kładrybiny w tabletkach było zakażenie **półpaścem**, 8 chorych (1,9%) w porównaniu do 0,0% w placebo. Pierwotne zarażenie ospą wietrzną wystąpiło u 0,2% chorych, po 1 przypadku w obu grupach. Łagodne zakażenia raportowano u ponad 30%, umiarkowane u ponad 20%, a ciężkie u mniej niż 1% chorych.

**Ciężkie (*serious*) AEs (SAEs)** stwierdzono u 36 (8,4%) chorych w grupie CLA 3,5 mg/kg mc. i 28 (6,4%) chorych z placebo; nie wykazano znamiennej różnicy w ryzyku wystąpienia SAEs pomiędzy grupami.

Leczenie kładrybiną nie było związane z istotnymi zmianami parametrów kardiologicznych – nie stwierdzono istotnej zmiany tętna podczas leczenia kładrybiną w porównaniu do placebo (różnica wynosiła - 1,6 uderzeń/minutę). Podobnie, nie zaobserwowano znaczących odchyłeń wartości tętna w zakresie bradykardii i tachykardii, oraz nie stwierdzono znaczących odchyłeń od normy w czasie trwania odstępów PR oraz QRS, a także istotnych zmian tych parametrów w porównaniu z wartościami początkowymi i względem placebo. Również ocena średniej wartości zmian odstępu QTcF wskazywała na podobne różnice względem grupy otrzymującej placebo.

Nie wykazano znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami w częstości występowania **nowotworów łagodnych i nowotworów złośliwych**. W grupie CLA 3,5 mg/kg mc. stwierdzono 5 przypadków łagodnego mięśniaka gładkokomórkowego macicy (1,2% chorych) i 1 w grupie placebo (0,2% chorych). Nowotwory złośliwe odnotowano u 3 chorych tylko w grupie kładrybiny w tabletkach (pojedyncze przypadki odpowiednio czerniaka, rak trzustki, oraz raka jajnika).

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w **ryzyku zakończenia leczenia z powodu AEs (*treatment discontinuation*)** pomiędzy CLA 3,5 mg/kg mc. i placebo, 3,5% vs 2,1%, ani w **ryzyku wycofania z badania z powodu AEs (*study withdrawal*)**, 1,2% vs 1,1%. W badaniu *CLARITY* wystąpiły łącznie 4 **zgony**, po 2 w obu grupach.

**Ocena bezpieczeństwa w fazie wydłużonej, *CLARITY EXTENSION*** była porównywalna z wynikami uzyskanymi w badaniu *CLARITY*. Zdarzenia niepożądane raportowano u około 80% chorych w każdej z grup, a większość z nich była łagodna lub umiarkowana.

W publikacji *De Stefano 2021*, prezentującej dodatkowe analizy post-hoc do badania *CLARITY* oraz *CLARITY EXTENSION*, ryzyko wystąpienia zdarzenia niepożądanego ogółem oraz zaburzeń krwi i układu chłonnego w trakcie 2-letniej terapii kładrybiną w tabletkach 3,5 mg/kg mc. było zbliżone u chorych

jednocześnie leczonych i nieleczonych steroidami. Ryzyko wystąpienia zakażenia wśród chorych leczonych steroidami i kladrybiną w tabletkach 3,5 mg/kg było bardzo zbliżone do ryzyka tego zdarzenia niepożądanego u chorych leczonych steroidami w grupie placebo.

Dwie publikacje (*Bell Gorrod 2019, Bell Gorrod 2020*) prezentowały dodatkową analizę skuteczności kladrybiny względem placebo, na podstawie danych z badań CLARITY oraz CLARITY EXTENSION, w której wykorzystano metody standardowo stosowane w celu korekcji wyniku oceny parametrów typu czas do zdarzenia o przechodzenie pacjentów z grupy kontrolnej na grupę interwencji w celu obliczenia efektu w grupie chorych otrzymujących kladrybinę w ramach CLARITY oraz placebo w ramach CLARITY EXTENSION względem grupy placebo, która obecna byłaby w dalszym okresie obserwacji, gdyby pacjenci uwzględnieni w tej grupie nie przechodzili w ramach CLARITY EXTENSION na kladrybinę. Niezależnie od wykorzystanego modelu analitycznego, a podobnie jak w wyniku tradycyjnej analizy przeprowadzonej w ramach badań CLARITY oraz CLARITY EXTENSION, kladrybina istotnie zmniejszała ryzyko progresji niepełnosprawności (zarówno 3, jak i 6 miesięcznej) oraz rzutów choroby.

### Skuteczność kladrybiny w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej – badanie rejestrowe *Lizak 2021*

---

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 1 badanie, w którym przedstawiono informacje na temat 90 chorych na rzutową postać stwardnienia rozsianego (RMS, z ang. *Relapsing Multiple Sclerosis*), leczonych doustnie kladrybiną w Australii w ramach programu *Patient Familiarisation Program* (PFP), których dane były zbierane w rejestrze Australian MS, stanowiącym część międzynarodowego obserwacyjnego rejestru MSBase: *Lizak 2021*.

Mediana okresu obserwacji w całej populacji badania wyniosła 7 lat, w tym 3,5 roku po otrzymaniu kladrybiny. Mediana liczby wizyt (dla  $n = 68$ ) wynosiła 5 (IQR: 1; 7,5), z medianą wizyt na rok wynoszącą 1,5 (IQR: 1; 2,4).

Wśród 86 pacjentów, którzy posiadali pomiar EDSS po wdrożeniu terapii kladrybiną, dla 20 chorych nie dysponowano pomiarem wyjściowym. Dlatego do analizy EDSS z co najmniej 2 pomiarami EDSS, w tym wyjściowym, włączono 66 pacjentów. Około 80% tych pacjentów było obserwowanych po 2 latach od otrzymania kladrybiny.

### Skuteczność kliniczna

W kohorcie pacjentów z RRMS i wystarczającymi danymi z obserwacji (n = 51) **średni roczny wskaźnik rzutów** (ARR, z ang. *annualised relapse rate*) wyniósł 1,8 (SD: 1,7) przed leczeniem kladrybiną i 0,31 (SD: 0,52) po zastosowaniu tej terapii. Autorzy wskazali, że ARR został obliczony z wykorzystaniem całego dostępnego okresu obserwacji po rozpoczęciu terapii kladrybiną i dlatego mógł być obciążony krótkim okresem obserwacji.

W populacji ogólnej badania z wystarczającymi danymi z obserwacji (n = 66) **wolnych od progresji EDSS** 2 lata po leczeniu kladrybiną było około 80% pacjentów.

Wśród pacjentów z RRMS 47 (67%) chorych **otrzymało inny DMD po terapii kladrybiną** w okresie obserwacji. U 35 (74%) z nich zmiana terapii nastąpiła bez wystąpienia rzutu. Mediana czasu do wdrożenia leczeniem kolejnym DMD wyniosła 1,16 (95% CI: 1,06; 1,79) roku. Łączny odsetek pacjentów z RRMS, którzy rozpoczęli terapię kolejnym DMD wyniósł 23% w pierwszym roku, 69% w drugim i 97% w trzecim.

### Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania kladrybiny w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej – badanie Pfeuffer 2021

W ramach badania Pfeuffer 2021 poddano ocenie prospektywną kohortę pacjentów ze stwardnieniem rozсіяnym leczonych kladrybiną w 2 ośrodkach niemieckich w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej. Przedstawiono opisowo wyniki oceny skuteczności i bezpieczeństwa kladrybiny, prezentując je w odniesieniu do wartości przed leczeniem tym lekiem. Mediana okresu obserwacji obserwowanej kohorty wynosiła 25 miesięcy. Cała kohorta uwzględniona w analizie liczyła 270 pacjentów, przy czym 97 (35,9%) nie otrzymywało wcześniej innych DMD. Mediana wieku pacjentów uwzględnionych w badaniu wynosiła 39 (IQR: 32; 44) lat, a mężczyźni stanowili 39% całej ocenianej grupy. Pacjenci charakteryzowali się łagodnym stopniem niepełnosprawności – mediana wyjściowego wyniku EDSS wynosiła 2,0 (IQR: 1,5; 3,0) punktu, natomiast mediana wyjściowej rocznej częstości rzutów choroby wynosiła 1 (IQR: 0; 2). Mediana liczby stosowanych wcześniej DMD w całej populacji wyniosła 1 (IQR: 0; 2), a mediana czasu wymywania ostatnio stosowanego DMD wynosiła 39 (IQR: 13,5; 72) dni.

### Skuteczność kliniczna

- Częstość rzutów choroby:

- Leczenie kladrybiną: 85 rzutów u 69 (25,6%\*) pacjentów
- Okres przed leczeniem kladrybiną: 279 rzutów u 191 (70,7%\*) chorych w ciągu roku (w tym 132 rzuty w ciągu 6 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia kladrybiną)
- Mediana czasu do wystąpienia pierwszego rzutu choroby wynosiła 9 miesięcy i 40 (14,8%) chorych miało rzut w ciągu 1 roku leczenia kladrybiną
- Potwierdzone upośledzenie niepełnosprawności:
  - Upośledzenie niepełnosprawności potwierdzono u 65 (24,1%) pacjentów
- Nowe zmiany lub powiększenie istniejących w obrazie T2:
  - Odnotowano 218 nowych lub powiększających się zmian w obrazie T2 u 104 (38,5%\*) pacjentów
- Parametry wyjściowe istotnie wpływające na skuteczność kladrybiny w zakresie ryzyka wystąpienia rzutu choroby:
  - Wcześniejsze leczenie natalizumabem vs brak leczenia natalizumabem: HR = 4,771 (95% CI: 2,074; 10,972),  $p < 0,001$
  - Płeć męska vs żeńska: HR = 0,473 (95% CI: 0,251; 0,889),  $p = 0,020$
- Parametry wyjściowe istotnie wpływające na skuteczność kladrybiny w zakresie ryzyka progresji upośledzenia niepełnosprawności:
  - Wcześniejsze leczenie natalizumabem vs brak leczenia natalizumabem: HR = 8,582 (95% CI: 3,583; 20,555),  $p < 0,001$
- Parametry wyjściowe istotnie wpływające na skuteczność kladrybiny w zakresie ryzyka pojawienia się nowych/powiększenia się istniejących zmian w obrazie T2:
  - Wcześniejsze leczenie natalizumabem vs brak leczenia natalizumabem: HR = 5,168 (95% CI: 2,406; 11,102),  $p < 0,001$
- Parametry wyjściowe istotnie wpływające na skuteczność kladrybiny w zakresie ryzyka utraty statusu NEDA3:
  - Wcześniejsze leczenie natalizumabem vs brak leczenia natalizumabem: HR = 5,162 (95% CI: 2,646; 10,070),  $p < 0,001$

## Bezpieczeństwo

- Limfopenia 1-2 stopnia nasilenia, n (%): 216 (80%) pacjentów
- Limfopenia 3 stopnia nasilenia, n (%): 48 (17,8%) pacjentów
- Limfopenia 4 stopnia nasilenia, n (%): 3 (1,1%) pacjentów

- Czynniki wyjściowe istotnie związane z ryzykiem wystąpienia limfopenii 3 lub 4 stopnia:
  - Wcześniejsze leczenie DMF vs brak wcześniejszego leczenia DMF: 21 (50%) vs 29 (13%), OR = 5,037 (95% CI: 2,108; 12,034),  $p < 0,001$
  - Wyjściowy wynik EDSS > 3 vs ≤ 3: OR = 2,761 (95% CI: 1,255; 6,075),  $p = 0,007$
- Przynajmniej 1 przypadek zakażenia herpeswirusem: 33 (13,6%) pacjentów, w tym: 23 (69,7%\*) przypadki zakażenia wirusem opryszczki zwykłej oraz 22 (66,7%\*) przypadki objawów półpaśca (w tym 2 przypadki objawów ze strony nerwów czaszkowych oraz po 1 przypadku półpaśca ocznego i półpaśca usznego)
- Opóźnienie kolejnego podania kladrybiny: u 9 (21%) pacjentów, od 2 do 8 miesięcy opóźnienia

### Ocena ryzyka nowotworów po wprowadzeniu leku do obrotu (*Stamatellos 2021*)

Badanie *Stamatellos 2021* było obserwacyjnym badaniem typu *case/non-case*, przeprowadzonym na podstawie zgłoszeń do bazy *Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System* (FAERS) w celu oceny związku pomiędzy stosowaniem terapii modyfikujących przebieg choroby (DMDs) a zgłoszeniem zdarzenia niepożądanego w postaci nowotworu, złośliwego lub o nieokreślonej złośliwości. analiza polegała na ocenie dysproporcji (ang. *disproportionality analysis*) w liczbie zgłoszeń dotyczących nowotworów w stosunku do zgłoszeń dotyczących innych zdarzeń niepożądanych u chorych eksponowanych na poszczególne DMD, tj. potencjalnego „sygnału” dotyczącego bezpieczeństwa w odniesieniu do nowotworu (ang. *potential safety signal*). Do analizy włączono 229 zgłoszeń dotyczących leczenia kladrybiną i 99 255 zgłoszeń dotyczących jednego z komparatorów wskazanych w niniejszej analizie (IFN B1a, IFN B1b, pegIFN B1a, DMF, GA lub TER).

W analizie dysproporcji zgłaszania **nowotworów złośliwych lub o nieokreślonej złośliwości** nie wykryto „sygnału bezpieczeństwa” dla żadnej z analizowanych DMD. Każda z ocenionych terapii była związana z istotnie statystycznie niższą szansą zgłoszenia nowotworu złośliwego lub o nieokreślonej złośliwości niż referencyjna terapia interferonem beta-1a. Skorygowany iloraz szans zgłoszenia (aROR, ang. *adjusted Reporting Odds Ratio*) nowotworu złośliwego lub o nieokreślonej złośliwości w przypadku kladrybiny (vs IFN B1a) wyniósł 0,46 (95% CI: 0,18; 0,95),  $p = 0,064$ . Dla innych DMD stosowanych w Polsce we wnioskowanym wskazaniu (DMF, GA, IFN B1b, pegIFN B1a, TER – w każdym przypadku vs IFN B1a) wartości aROR kształtowały się w zakresie od 0,25 dla TER do 0,50 dla GA i również były istotne statystycznie. W wariacie analizie wrażliwości, w którym uwzględniono wskazania inne niż SM (i nieokreślone) szansa zgłoszenia analizowanego AE u leczonych kladrybiną była liczbowo wyższa w porównaniu

do tej szansy dla IFN B1a; aROR = 1,10 (95% CI: 0,73; 1,61),  $p = 0,576$ . Wynik ten nie był istotny statystycznie, ponadto wariant ten mógł, poprzez poszerzenie wskazań, uwzględniać terapię kładrybiną w postaci do podań dożylnych, stosowaną u chorych na nowotwory (*selection bias* na niekorzyść kładrybiny). W analizie wrażliwości w wariancie ze zmianą terapii referencyjnej leczenie interferonami beta-1a (IFN B1a i pegIFN B1a analizowane łącznie) związane było z istotnie zwiększoną szansą raportowania nowotworu złośliwego lub o nieokreślonej złośliwości w porównaniu z pozostałymi DMD; aROR = 2,60 (95% CI: 2,47; 2,74),  $p < 0,001$ ; wg autorów badania konieczna jest dalsza obserwacja dla weryfikacji tej zależności, która może być wynikiem najdłuższej obecności tego leku w praktyce klinicznej. Analizy przeprowadzone w podziale na **nowotwory hematologiczne i niehematologiczne** nie zmieniły wnioskowania w odniesieniu do kładrybiny: w obu przypadkach aROR wystąpienia zdarzenia względem IFN B1a był < 1. W odniesieniu do komparatorów w przypadku GA szansa zgłoszenia hematologicznego nowotworu złośliwego lub o nieokreślonej złośliwości była wyższa, niż w przypadku IFN B1a, ale różnica nie była istotna statystycznie; aROR = 1,10 (95 CI: 0,76; 1,53),  $p = 0,609$ .

### Ocena ryzyka skórnych zdarzeń niepożądanych (*Rolfes 2021*)

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono prospektywne, wieloośrodkowe badanie obserwacyjne, prowadzone w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej – *Rolfes 2021*. Badanie było prowadzone przez 2 niemieckie ośrodki – Szpital Uniwersytecki w Essen oraz Szpital Uniwersytecki w Münster. Mediana czasu trwania obserwacji wynosiła 23,7 (IQR: 16,2; 29,5) miesiąca.

Do badania włączono 239 pacjentów, z czego niespełna 40 % stanowili mężczyźni. Mediana wieku wynosiła 40 (IQR: 33; 46) lat. Mediana czasu od wystąpienia RMS wynosiła 4,2 (IQR: 0,9; 9) lat. Pacjentów oceniono także w rozszerzonej skali niepełnosprawności ruchowej – EDSS: mediana tej oceny wynosiła 2 (IQR: 1,5; 3) punkty. W zakresie średniorocznej częstości rzutów choroby (ARR z ang. *Annualized Relapse Rate*), pacjenci biorący udział w badaniu *Rolfes 2021* mieli przeciętnie 1 rzut choroby w ciągu roku - mediana 1 (IQR: 0; 2). W badaniu uwzględniono zarówno pacjentów wcześniej nieleczonych ( $n = 72$  [30%]), jak również chorych otrzymujących wcześniej terapię DMD (167 [70%]) – w tym przypadku mediana liczby stosowanych wcześniej DMD wynosiła 1 (IQR: 0; 2).

#### Bezpieczeństwo

Spośród 239 pacjentów włączonych do badania, w 77 przypadkach (32,2%) odnotowano przynajmniej jedną reakcję skutną: mediana liczby tych reakcji wyniosła 1,5 (zakres: 1-6). Oceniane reakcje skórne



zostały podzielone na ostre reakcje skórne ( $\leq 3$  miesięcy po cyklu leczenia kladrybiną) oraz opóźnione reakcje skórne ( $> 3$  miesięcy po leczeniu kladrybiną).

Ostre reakcje skórne wystąpiły u 54 (22,6%) pacjentów. W tej podgrupie najwięcej przypadków odnotowano dla reakcji skórnej - przerzedzenie włosów -  $n = 28$  (11,7%) pacjentów, natomiast najmniej przypadków odnotowano dla reakcji skórnej - wyprysk pieniążkowaty -  $n = 2$  (0,8%) pacjentów. Do innych ostrych reakcji skórnych zaliczono: rumień rozlany -  $n = 13$  (5,4%), wysypkę trądzikopodobną -  $n = 5$  (2,1%) (klasyfikowane w kategorii wysypki skórnej), zapalenie błony śluzowej -  $n = 13$  (5,4%) oraz świąd -  $n = 6$  (2,5%).

Opóźnione reakcje skórne wystąpiły u 7 (2,9%) pacjentów. W tej podgrupie najczęstszą reakcją była wysypka trądzikopodobna, która wystąpiła u 3 chorych (1,3%), natomiast najrzadziej występowały przerzedzenie włosów i leukocytoklastyczne zapalenie naczyń (w obu przypadkach odnotowano je u 1 pacjenta – 0,4%). Inną zauważoną opóźnioną reakcją skórą było łysienie plackowate –  $n = 2$  (0,8%).

Zakażenia skóry wystąpiły u 35 (14,6%) pacjentów: 19 (7,9%) pacjentów zakażyło się opryszczką zwykłą, natomiast 16 (6,7%) pacjentów zachorowało na półpaśca. Odnotowano także przypadki zmian przednowotworowych/nowotworowych u 2 (0,8%) pacjentów: u obu odnotowano rogowacenie starcze, inaczej nazywane słonecznym (z. ang. *actinic keratosis*) –  $n = 2$  (0,8%), natomiast w pojedynczych przypadkach odnotowano leukoplakię zwykłą -  $n = 1$  (0,4%) oraz raka kolczystokomórkowego -  $n = 1$  (0,4%).

## Zintegrowana analiza bezpieczeństwa kladrybiny

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano 3 badania prezentujące analizy zintegrowane – w jednym z nich, *Comi 2019*, połączono dane z badania *CLARITY*, jego fazy wydłużonej (*CLARITY EXTENSION*) oraz rejestru *PREMIERE* (prospektywny, obserwacyjny rejestr, który działał od listopada 2009 r. do października 2018 r. i uwzględniał pacjentów, którzy uczestniczyli w co najmniej jednym z badań III fazy dotyczących kladrybiny w tabletkach w dawce 3,5 mg/kg, czyli *CLARITY*, jego fazy wydłużonej oraz *ORACLE-MS*) – tą analizę nazwano *long-term CLARITY cohort*, a na potrzeby niniejszego rozdziału zastosowano dla niej skrót ItCc. Natomiast w pozostałych dwóch *Cook 2019* i *Leist 2020* do wymienionych badań dołączono jeszcze próbę *ORACLE-MS* (czyli 96-tygodniowe badanie III fazy z randomizacją i podwójnym zaślepieniem, w którym oceniano bezpieczeństwo i skuteczność 2 dawek CLA [3,5 i 5,25 mg/kg] u chorych z pierwszym klinicznym zdarzeniem demielinizacyjnym, włączając pacjentów, u

których później stwierdzono spełnienie kryteriów McDonalda z 2010 r.) – tą analizę nazwano *Monotherapy Oral cohort*, a na potrzeby niniejszego rozdziału została ona oznaczona skrótem MOc.

W badaniach *Cook 2019* i *Leist 2020* podano, że wszystkie oceny w kohorcie MOc przeprowadzono w populacji analizy bezpieczeństwa, na którą składali się pacjenci, którzy otrzymali co najmniej raz CLA jako monoterapię doustną. W ocenie zdarzeń niepożądanych stosowano głównie wskaźnik częstości skorygowany o obserwację, w tym wskaźnik/100 pacjento-lat, który można interpretować jako liczbę zdarzeń występujących w ciągu 100 pacjento-lat, liczony jako  $100 \times (\text{liczba pacjentów z } \geq 1 \text{ AEs}) / (\text{suma czasu obserwacji w dniach wśród pacjentów z początkowym ryzykiem wystąpienia AEs lub czas trwania badania} / 365,25)$ . W badaniu *Comi 2019* ALC oznaczano u pacjentów jako część pełnej morfologii krwi wykonanej przez laboratorium centralne z oznaczeniem liczby CD19+ B, CD4+ T i CD8+ T, z użyciem cytometrii przepływowej, jako części analizy markerów powierzchni limfocytów

## Bezpieczeństwo

W badaniach *Cook 2019* i *Leist 2020* wykazano, że profil bezpieczeństwa dla kladrybiny w tabletkach w dawce 3,5 mg/kg został dobrze zbadany. **Jakiegokolwiek TEAEs** występowały z częstością 103,29/100 pacjento-lat w grupie CLA i 94,26/100 pacjento-lat w grupie PBO, natomiast TEAEs związane z leczeniem odpowiednio 33,76 i 25,03. Znacznie rzadsze były **jakiegokolwiek ciężkie TEAEs** (odpowiednio 3,80 vs 3,05), **TEAEs prowadzące do zakończenia leczenia** (2,07 vs 1,05) oraz **TEAEs prowadzące do zgonu** (0,26 vs 0,25). Do najczęściej występujących TEAEs podczas terapii CLA pod względem kategorii należały zaburzenia układu nerwowego (13,93/100 pacjento-lat), zaburzenia żołądka i jelit (11,20) oraz zaburzenia krwi i układu limfatycznego (10,85). Z kolei rozważając poszczególne TEAEs wśród pacjentów otrzymujących kladrybinę w tabletkach najczęstszymi były: ból głowy (8,71/100 pacjento-lat), limfopenia (7,94) i ból pleców (3,27). W grupie CLA najczęstszymi ciężkimi TEAEs były zwiększona aktywność fosfokinazy kreatynowej we krwi (0,21/100 pacjento-lat), zapalenie płuc (0,18) i mięśniak gładkokomórkowy macicy (0,15). Podobną częstość tych zdarzeń stwierdzono w grupie kontrolnej, odpowiednio 0,20, 0,15 i 0,10.

Wśród najczęstszych STEAEs specjalnego zainteresowania w grupie CLA wyróżnić można: zakażenia i zarażenia (dopasowany wskaźnik częstości/100 pacjento-lat: 0,60), zaburzenia krwi i układu limfatycznego (0,26), zapalenie płuc (0,15), limfopenia (0,10) i zakażenie dróg moczowych (0,10). Z kolei w grupie PBO były to: zakażenia i zarażenia (0,42) oraz zapalenie płuc (0,12). W grupie kontrolnej nie stwierdzono żadnego przypadku limfopenii oraz zaburzeń krwi i układu limfatycznego.

Spodziewanym AE jest limfopenia z uwagi na sposób działania analizowanego leku, a odpowiednie wytyczne redukują częstość ciężkich i trwających długo limfopenii, przy jednoczesnym zachowaniu skuteczności terapii.

Nie stwierdzono zwiększonego ryzyka zakażeń podczas terapii CLA, z wyjątkiem większej częstości występowania półpaśca. Występował on częściej w okresach pojawienia się limfopenii 3 lub 4 stopnia (4,15/100 pacjento-lat w grupie CLA i 0,64/100 pacjento-lat w grupie PBO). Ponadto zaobserwowanie poważnej limfopenia wiązało się ze wzrostem częstości zakażeń, ale ich profil był podobny, jak w okresie, bez takiego rodzaju limfopenii.

Nie odnotowano również zwiększonego ryzyka występowania nowotworów złośliwych podczas terapii kładrybiną w tabletkach w odniesieniu do placebo – wskaźnik na 100 pacjento-lat wyniósł odpowiednio 0,26 i 0,12, ale różnice między grupami nie były istotne statystycznie, RR = 2,0540 (95% CI: 0,5653; 7,4632). Badacze przeprowadzili także porównanie z referencyjną populacją GLOBOCAN w zakresie częstości występowania nowotworów złośliwych. Wskaźnik SIR względem dopasowanej populacji wyniósł 0,88 (95% CI: 0,44; 1,69) (dla analiz z publikacji *Cook 2019*, która przedstawiała dane z krótszego okresu obserwacji SIR wyniósł 0,97 [95% CI: 0,44; 1,85]), natomiast względem grupy PBO 0,42 (95% CI: 0,12; 1,33).

Wydłużony czas obserwacji z próby *Leist 2020* nie zmienił wniosków wcześniejszej analizy bezpieczeństwa z próby *Cook 2019*.

Natomiast w próbie *Comi 2019* wykazano, że terapia CLA powoduje selektywne zmniejszenie liczby limfocytów B i T, ale ich regeneracja rozpoczyna się wkrótce po wdrożeniu tego leczenia zarówno 1, jak i 2 roku terapii. Mediana ALC i CD19+ B wróciła do wartości mieszczących się w granicach normy około 84 tygodnia i 30 tygodni po ostatniej dawce CLA, natomiast dla liczby CD4+ T czas ten wyniósł odpowiednio około 96 i 43 tygodnie. Mediana liczby limfocytów SD8+ T nigdy nie spadła poniżej przyjętych wartości progowych.

## Analiza porównawcza kladrybiny oraz innych DMD na podstawie badań z dopasowaniem grup pacjentów (*propensity score matching*)

### Badanie *Kalincik 2018*

Odnaleziono jedno wieloośrodkowe, obserwacyjne badanie kohortowe bez randomizacji – próbę *Kalincik 2018*, w którym porównano kladrybinę z interferonem beta -1a w obrębie dopasowanych par rekordów (ang. *propensity-score-matched analysis*), uwzględniając 37 rekordów dotyczących chorych leczonych kladrybiną w tabletkach, oraz 1940 dla interferonu beta-1a (w dawce 44 µg), stosujących leczenie w okresie 1 roku. W badaniu uwzględniono głównie pacjentów z RRMS, ale objęło ono również chorych na SPMS (kladrybina podawana w tabletkach vs interferon beta 1-a: 14% vs 10%), ponadto nie można było wyróżnić wyników dla populacji HDA, co stanowi ograniczenie wnioskowania. Kolejnym ograniczeniem analizy jest fakt, że ocenę wykonano po roku od podania leku, a więc w momencie gdy pacjenci nie otrzymali jeszcze drugiej dawki kladrybiny – w związku z czym wyniki analizy należy traktować jako konserwatywne, gdyż chorzy nie otrzymali pełnej zalecanej dawki leku.

Pomimo zastosowania niepełnej dawki kladrybiny, odnotowano istotnie wyższe prawdopodobieństwo pozostania **wolnym od rzutu choroby** kladrybiny podawanej w tabletkach w porównaniu z interferonem beta-1a: RB = 1,23 (95% CI: 1,02; 1,50), p = 0,0340, NNT = 7 (95% CI: 4; 271).

Analiza hazardu wystąpienia progresji w czasie pierwszego roku po otrzymaniu pierwszej dawki leku wykazała znamiennej różnicę statystyczną względem interferonu beta 1-a, świadcząca o niższym ryzyku progresji choroby: HR = 0,60 (95% CI: 0,38; 0,95), p = 0,05, należy jednak pamiętać, że chorzy nie otrzymali drugiej dawki kladrybiny w momencie przeprowadzania oceny.

Nie stwierdzono również znamienych różnic między kladrybiną, a interferonem w **ryzyku wystąpienia 6-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności**: HR = 0,61 (95% CI: 0,20; 1,82), p = 0,37 – należy mieć jednak na uwadze, że jest to konserwatywna analiza, w której chorzy otrzymali dopiero jedną z dwóch przewidzianych dawek kladrybiny.

Kladrybina podawana w tabletkach, w porównaniu z interferonem beta-1a w dawce 44 µg, istotnie, piętnastokrotnie zwiększała prawdopodobieństwo uzyskania **poprawy wyniku EDSS**: HR = 15 (95% CI: 3,6; 59), p = 0,00017.

## Badanie Signori 2020

Badanie *Signori 2020* było retrospektywnym badaniem z grupą kontrolną, w którym połączono dane pochodzące z badania klinicznego z randomizacją *CLARITY* (pacjenci leczeni kladrybiną lub otrzymujący placebo) z danymi obserwacyjnymi – pochodzącymi z rzeczywistej praktyki klinicznej – zebranymi w ramach włoskiej bazy i-MuST, w celu oceny skuteczności kladrybiny względem innych leków modyfikujących przebieg choroby. W badaniu leczenie kladrybiną 3,5 w tabletkach 3,5 mg/kg porównano z interferonem beta (beta-1a, beta-1a do podań podskórnych, beta-1b – oceniane łącznie), octanem glatirameru i fumaranem dimetylu; z uwagi na małą liczbę leczonych pacjentów autorzy badania odstąpili od planowanego porównania z teryflunomidem. Analizę przeprowadzono w populacji pacjentów z rozpoznaniem RRMS, po przebyciu co najmniej 1 rzutu choroby w ciągu 12 mies. przed włączeniem do badania i stopniem niesprawności  $\leq 5,5$  pkt w skali EDSS oraz brakiem wcześniejszego leczenia modyfikującego przebieg choroby (pacjenci kwalifikowani do I linii leczenia modyfikującego chorobę). Wyróżniono subpopulację chorych z dużą aktywnością choroby, zdefiniowaną jako pacjentów, u których doszło do  $\geq 2$  rzutów choroby w roku poprzedzającym włączenie do badania, co odpowiada populacji HRA. Analizowana populacja obejmowała 322 chorych leczonych kladrybiną w tabletkach w skumulowanej dawce 3,5 mg/kg i łącznie 1942 chorych leczonych w/w komparatorami. Porównywane grupy (leczeni CLA – z badania *CLARITY* vs leczeni innymi DMD z bazy i-MuST) zostały dopasowane na poziomie indywidualnych pacjentów, na podstawie wskaźnika prawdopodobieństwa otrzymania leczenia przez chorego o określonych, wyjściowych charakterystykach klinicznych, a w dodatkowym wariancie – także MRI (ang. *propensity score-matched analysis, inverse probability weighting*).

**Roczny wskaźnik rzutów (ARR, Annualized Relapse Rate).** W całej populacji badania leczenie kladrybiną w tabletkach 3,5 mg/kg, związane było z istotną statystycznie redukcją ARR w okresie 2 lat, o odpowiednio 51,1%, 51,1% i 40,0% w porównaniu do leczenia interferonami beta (iloraz ARR = 0,489 [95% CI: 0,392; 0,609];  $p < 0,001$ ), octanem glatirameru (iloraz ARR = 0,489 [95% CI: 0,337; 0,710];  $p < 0,001$ ) i fumaranem dimetylu (iloraz ARR = 0,600 [95% CI: 0,390; 0,940];  $p = 0,024$ ). Bardzo zbliżone, również statystycznie istotne wyniki uzyskano w analizie z dopasowaniem grup dodatkowo pod względem aktywności MRI. W populacji chorych z wysoką aktywnością choroby (HRA) leczenie kladrybiną w tabletkach, w skumulowanej dawce 3,5 mg/kg, również związane było z istotną statystycznie redukcją ARR, o odpowiednio 68,0%, 66,0% i 70,0% w porównaniu do leczenia interferonami beta (iloraz ARR = 0,32 [95% CI: 0,22; 0,47];  $p < 0,001$ ), octanem glatirameru (iloraz ARR = 0,34 [95% CI: 0,19; 0,61];  $p < 0,001$ ) i fumaranem dimetylu (iloraz ARR = 0,30 [95% CI: 0,12; 0,70];  $p = 0,006$ ). Korzystny wpływ kladrybiny w postaci redukcji częstości rzutów był w populacji HDA nasilony bardziej niż w całej populacji badania.

**Czas do wystąpienia utrwalonej 24-tygodniowej progresji niepełnosprawności.** W całej populacji badania leczenie kladrybiną w tabletkach 3,5 mg/kg, związane było z istotną statystycznie redukcją ryzyka czasu do wystąpienia utrwalonej 24-tygodniowej progresji niepełnosprawności w okresie 2 lat, o 41,0% w porównaniu do leczenia octanem glatirameru (HR = 0,59 [95% CI: 0,35; 0,99]; p=0,045). Porównania z interferonami beta i fumaranem dimetylu również wskazywały liczbowo na korzyść z zastosowania kladrybiny, jednak różnice były mniejsze i nie uzyskały istotności statystycznej (HR równe, odpowiednio, 0,77 [95% CI: 0,56; 1,06] i 0,95 [95% CI: 0,49; 1,84]). W analizie powtórzonej w subpopulacji pacjentów z wyjściowo dostępnymi wynikami MRI (z dopasowaniem grup także pod względem wyjściowej aktywności zmian w MRI) uzyskano bardzo zbliżone wyniki. W populacji chorych z wysoką aktywnością choroby (HRA) leczenie kladrybiną w tabletkach 3,5 mg/kg związane było z istotną statystycznie redukcją ryzyka czasu do wystąpienia utrwalonej 24-tygodniowej progresji niepełnosprawności, o 69% w porównaniu do leczenia interferonami beta (HR = 0,31 [95% CI: 0,15; 0,67]; p = 0,003). Różnice względem octanu glatirameru i fumaranu dimetylu zostały oszacowane przy niskich liczebnościach pacjentów w grupach komparatorów i nie były istotne statystycznie (HR równe, odpowiednio, 0,41 [95% CI: 0,11; 1,55] i 1,52 [95% CI: 0,14; 16]).

## Porównanie pośrednie

Porównanie pośrednie kladrybiny w tabletkach stosowanej w leczeniu chorych na RRMS z komparatorami uwzględnionymi w niniejszym raporcie – teryflunomidem, fumaranem dimetylu, octanem glatirameru oraz interferonami (beta-1a, beta-1b oraz pegylowanym beta-1a) przeprowadzono z uwagi na brak badań bezpośrednio porównujących oceniane interwencje. Wspólny komparator łączący badania w sieci stanowiło placebo, które stanowiło bezpośredni komparator dla kladrybiny w tabletkach w odnalezionym badaniu RCT (*CLARITY*), dodatkowo uwzględniono badania porównujące fingolimod (wykorzystany jako element pośredni) z placebo oraz interferonem beta-1a. Obliczenia wykonano metodą metaanalizy sieciowej (NMA, ang. *Network Meta-Analysis*), która pozwala w ramach jednego modelu porównywać różne interwencje, uwzględniając zarówno bezpośrednie jak i pośrednie relacje między nimi. Analizę wykonano przez adaptację i aktualizację szerszej NMA przeprowadzonej przez Podmiot Odpowiedzialny na potrzeby wniosku do NICE, skąd pochodziły też dane wejściowe do modelu, której częściowe wyniki zostały następnie opublikowane w ramach przeglądu systematycznego *Siddiqui 2018*.

Ocena w ramach porównania pośredniego efektywności klinicznej kladrybiny w tabletkach była możliwa w populacji chorych z dużą aktywnością choroby (HDA), [REDACTED]

oraz w szczegółowo zdefiniowanych podgrupach RES i SOT, wskazanych w ocenie NICE. Przedstawiono również wyniki w populacji ogólnej RRMS (ITT), w której możliwa była także ocena bezpieczeństwa w ramach porównania pośredniego (z uwagi na brak odpowiednich danych, porównania pośredniego dla bezpieczeństwa nie wykonano dla populacji z dużą aktywnością choroby i podgrup RES i SOT).

### Duża aktywność choroby – HDA

Podgrupa chorych na RRMS z dużą aktywnością choroby (HDA), definiowana była jako obecność  $\geq 2$  rzutów w poprzednim roku, bez względu na stosowanie leków modyfikujących przebieg choroby lub obecność  $\geq 1$  rzutu w poprzednim roku w trakcie terapii lekami modyfikującymi przebieg choroby i obecność  $\geq 1$  zmiany T1 GD+ lub  $\geq 9$  zmian T2.

**Kładrybina w porównaniu do teryflunomidu charakteryzuje się:**



**Kładrybina w porównaniu do fumaranu dimetylu (DMF) charakteryzuje się:**

- znamiennie niższym (wynik zbliżał się do granicy istotności) ryzykiem wystąpienia rzutu choroby w ciągu roku: HR = 0,621 (95% CrI: 0,385; 0,999)
- znamiennie niższym ryzykiem wystąpienia 3-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności po 24 miesiącach obserwacji: HR = 0,43 (95% CrI: 0,20; 0,94)
- podobną szansą uzyskania braku rzutów choroby w ciągu 24 miesięcy obserwacji (brak istotnych statystycznie różnic): HR = 1,51 (95% CrI: 0,82; 2,81)

**Kładrybina w porównaniu do octanu glatirameru (GA) charakteryzuje się:**

- znamiennie niższym ryzykiem wystąpienia rzutu choroby w ciągu roku: HR = 0,46 (95% CrI: 0,27; 0,78)
- podobnym ryzykiem wystąpienia 3-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności oraz podobną szansą uzyskania braku rzutów choroby w ciągu 24 miesięcy obserwacji: HR = 0,62 (95% CrI: 0,24; 1,61) oraz OR = 1,90 (95% CrI: 0,95; 3,82)

**Kladrybina w porównaniu do interferonu beta-1a charakteryzuje się:**

- znamiennie niższym ryzykiem wystąpienia rzutu choroby w ciągu roku: HR = 0,46 (95% CrI: 0,26; 0,84) oraz HR = 0,46 (95% CrI: 0,29; 0,73), odpowiednio dla leku w dawce 30 i 44 µg;
- znamiennie niższym ryzykiem wystąpienia 6-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności po 24 miesiącach leczenia (ocena dla dawki 44 µg): HR = 0,32 (95% CrI: 0,12; 0,87);

**Szybko rozwijającą się, ciężką postać choroby – RES**

Podgrupa chorych na RRMS z szybko rozwijającą się, ciężką postacią choroby (RES, z ang. *Rapidly Evolving Severe*), definiowana jako obecność  $\geq 2$  rzutów w poprzednim roku, bez względu na stosowanie leczenia modyfikującego przebieg choroby (DMD, z ang. *Disease Modifying Drug*) oraz  $\geq 1$  zmiana w MRI w sekwencji T1 Gd+.

**Kladrybina w porównaniu do teryflunomidu charakteryzuje się:**

- znamiennie niższym ryzykiem wystąpienia rzutu choroby w ciągu roku: HR = 0,38 (95% CrI: 0,19; 0,78)
- porównywalną skutecznością w ocenie ryzyka 3-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności, HR = 1,18 (95% CrI: 0,35; 4,00, oraz szansy pozostania wolnym od rzutu choroby po 12 miesiącach terapii: OR = 1,29 (95% CrI: 0,89; 1,88)

**Kladrybina w porównaniu do fumaranu dimetylu (DMF) charakteryzuje się:**

- podobną szansą uzyskania braku rzutów choroby po 12 miesiącach terapii (brak istotnych statystycznie różnic): OR = 0,98 (95% CrI: 0,67; 1,46)

**Kladrybina w porównaniu do octanu glatirameru (GA) charakteryzuje się:**

- podobną szansą uzyskania braku rzutów choroby po 12 miesiącach terapii (brak istotnych statystycznie różnic): OR = 1,21 (95% CrI: 0,84; 1,75)



Kladrybina w porównaniu do interferonu beta-1a, beta-1b oraz pegylowanego interferonu beta-1a charakteryzuje się:

- podobnym ryzykiem wystąpienia rzutu choroby w ciągu roku (porównanie z interferonami beta-1a): HR = 0,40 (95% CrI: 0,15; 1,06) vs IFN B1a 30 oraz HR = 0,70 (95% CrI: 0,28; 1,75) vs IFN B1a 44
- podobnym ryzykiem wystąpienia 6-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności po 24 miesiącach oraz w całym okresie obserwacji (ocena dla interferonu beta-1a w dawce 44 µg): HR = 0,84 (95% CrI: 0,20; 3,51)
- podobną szansą uzyskania braku rzutów choroby po 12 miesiącach terapii: HR = 1,48 (95% CrI: 0,96; 2,30) vs IFN B1a 30, HR = 0,88 (95% CrI: 0,57; 1,36) vs IFN B1a 44, HR = 1,18 (95% CrI: 0,39; 3,49) vs IFN B1b 250, oraz HR = 1,09 (95% CrI: 0,70; 1,67) vs pegIFN B1a 125

#### Brak odpowiedzi na leczenie – SOT

Podgrupa chorych na RRMS z dużą aktywnością choroby pomimo leczenia/brakiem odpowiedzi na leczenie (SOT) definiowana jest jako: obecność  $\geq 1$  rzutu w poprzednim roku w trakcie terapii lekami modyfikującymi przebieg choroby i  $\geq 1$  zmiany T1 GD+ lub 9 zmian T2. Wyniki w takiej podgrupie dostępne były dla 3 badań: *CLARITY*, *FREEDOMS* oraz *TRANSFORMS*, tylko dla oceny rocznego wskaźnika rzutów (ARR).

W podgrupie SOT wykazano liczbowo większą redukcję rocznej częstości rzutów (ARR) w grupie kladrybiny w tabletkach w porównaniu do placebo oraz do IFN B1a 30, odpowiednio HR = 0,48 (95% CrI: 0,20; 1,13) oraz 0,51 (95% CrI: 0,18; 1,43). Żaden z wyników nie był istotny statystycznie (prawdopodobnie ze względu na małą liczebność podgrupy SOT w badaniu *CLARITY*).

#### Populacja ITT

Populacja ITT definiowana była na wejściu do włączonych badań klinicznych jako obecność  $\geq 1$  rzutu w poprzednim roku lub  $\geq 2$  rzutów w poprzednich 2 latach. Dane w populacji ITT pozwoliły na ocenę zarówno skuteczności klinicznej, jak również bezpieczeństwa.

**Kladrybina w porównaniu do teryflunomidu charakteryzuje się:**

- porównywalną skutecznością – nie wykazano istotnych statystycznie różnic w ryzyku wystąpienia 3-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności (3mCDP) po 24 miesiącach oraz ryzyku wystąpienia 6-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności (6mCDP) po 24 miesiącach
- znamienne niższym ryzykiem wystąpienia rzutu choroby w ciągu roku: HR = 0,62 (95% CrI: 0,48; 0,80)
- znamienne wyższą szansą pozostania wolnym od rzutu choroby po 24 miesiącach terapii: OR = 1,71 (95% CrI: 1,20; 2,44);
- znamienne wyższą szansą uzyskania statusu NEDA: OR = 2,00 (95% CrI: 1,21; 3,31);
- porównywalnym bezpieczeństwem stosowania – nie wykazano istotnych statystycznie różnic w częstości występowania AEs ogółem, SAEs, ciężkich zakażeń, zwiększonej aktywności ALT
- znamienne większą szansą wystąpienia zakażeń, OR = 1,51 (95% CrI: 1,05; 2,18)
- brakiem istotnych różnic w wycofaniu z badania ogółem i z powodu AEs oraz zakończeniu leczenia ogółem i z powodu AEs.

**Kladrybina w porównaniu do fumaranu dimetylu (DMF) charakteryzuje się:**

- porównywalną skutecznością – nie wykazano istotnych statystycznie różnic w ryzyku wystąpienia 3-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności (3mCDP) po 24 miesiącach oraz ryzyku wystąpienia 6-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności (6mCDP) po 24 miesiącach, odsetku chorych wolnych od rzutów choroby (RF) w okresie 24 miesięcy oraz wyniku oceny jakości życia według skali EQ-5D;
- znamienne niższą roczną częstością rzutu choroby (wynik na granicy istotności): HR = 0,762 (95% CrI: 0,583; 0,995)
- znamienne wyższą szansą uzyskania statusu NEDA: OR = 2,73 (95% CrI: 1,77; 4,21);
- porównywalnym bezpieczeństwem stosowania – nie wykazano istotnych statystycznie różnic w częstości występowania AEs ogółem, SAEs, zakażeń, depresji, zwiększonej aktywności ALT
- brakiem istotnych różnic w wycofaniu z badania ogółem i z powodu AEs oraz zakończeniu leczenia ogółem i z powodu AEs.

**Kladrybina w porównaniu do octanu glatirameru (GA) charakteryzuje się:**

- porównywalną skutecznością – nie wykazano istotnych statystycznie różnic w ryzyku wystąpienia 3-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności (3mCDP) po 24 miesiącach oraz ryzyku wystąpienia 6-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności (6mCDP) po 24 miesiącach, odsetku chorych wolnych od rzutów choroby (RF) w okresie 24 miesięcy oraz wyniku oceny jakości życia według skali EQ-5D;
- znamienne niższym ryzykiem wystąpienia rzutu choroby w ciągu roku: HR = 0,63 (95% CrI: 0,49; 0,79)
- znamienne wyższą szansą uzyskania statusu NEDA: OR = 3,40 (95% CrI: 2,17; 5,34);
- porównywalnym bezpieczeństwem stosowania – nie wykazano istotnych statystycznie różnic w częstości występowania AEs ogółem, SAEs, depresji, zwiększonej aktywności ALT, w częstości występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, oraz zdarzeń sercowo-naczyniowych;
- istotnie większą szansą wystąpienia zakażeń, OR = 1,45 (95% CrI: 1,02; 2,04)
- brakiem istotnych różnic w wycofaniu z badania ogółem i z powodu AEs oraz zakończeniu leczenia ogółem i z powodu AEs.

**Kladrybina w porównaniu do interferonu beta-1a, beta-1b oraz pegylowanego interferonu beta-1a charakteryzuje się:**

- porównywalną skutecznością – nie wykazano istotnych statystycznie różnic w ryzyku wystąpienia 3-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności (3mCDP) po 24 miesiącach oraz ryzyku wystąpienia 6-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności (6mCDP) po 24 miesiącach, odsetku chorych wolnych od rzutów choroby (RF) w okresie 24 miesięcy (dla interferonu beta-1a w dawce 44 µg oraz interferonu beta-1b);
- znamienne niższym ryzykiem wystąpienia rzutu choroby w ciągu roku: HR od 0,52 do 0,64 w zależności od rodzaju interferonu;
- znamienne większą szansą pozostania wolnym od rzutu choroby w ciągu 24 miesięcy leczenia w porównaniu do interferonu beta-1a w dawce 30 µg: OR = 2,02 (95% CrI: 1,40; 2,91);
- znamienne wyższą szansą uzyskania statusu NEDA w porównaniu do pegylowanego interferonu beta-1a: OR = 1,62 (95% CrI: 1,02; 2,60);
- porównywalnym bezpieczeństwem stosowania – nie wykazano istotnych statystycznie różnic w częstości występowania AEs ogółem, SAEs, zakażeń (w porównaniu z interferonem beta-1b),

ciężkich zakażeń (w porównaniu z interferonami beta-1a) depresji, zwiększonej aktywności ALT, w częstości występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (interferon beta-1a 30 µg oraz pegylowany interferon beta-1a), zdarzeń sercowo-naczyniowych (interferon beta-1a 30 µg), zdarzeń niepożądanych w 3. lub 4. stopniu nasilenia (porównanie z pegylowanym interferonem beta-1a)

- istotnie większą szansą wystąpienia zakażeń: OR = 1,76 (95% CrI: 1,09; 2,84) w porównaniu z interferonem beta-1a w dawce 30 µg oraz OR = 2,06 (95% CrI: 1,08; 3,78) w porównaniu z interferonem beta-1a w dawce 44 µg;
- znamienne niższą szansą wystąpienia zwiększonej aktywności ALT: OR od 0,08 do 0,16 w zależności od rodzaju interferonu;
- znamienne niższą szansą wycofania z badania ogółem w porównaniu do interferonów beta-1a oraz pegylowanego interferonu beta-1a, OR w zakresie od 0,33 do 0,48;
- podobną szansą wycofania z badania z powodu AEs;
- istotnie mniejszą szansą zakończenia leczenia ogółem w porównaniu z interferonem beta-1a 44 µg, OR = 0,31 (95% CrI: 0,10; 0,84);
- podobną szansą zakończenia leczenia z powodu AEs.

Tabela 213. Zestawienie wyników porównania pośredniego analizy skuteczności stosowania kladrybiny w tabletkach w porównaniu do komparatorów; populacja HDA.

CLA vs	ARR	3mCDP po 24 mies.	6mCDP po 24 mies.	RF po 24 mies.
DMF	↑	↑	×	↔
TER	↔	×	×	×
GA	↑	↔	×	↔
PBO	↑	↑	↑	↑
IFN B1a 30	↑	×	×	×
IFN B1a 44	↑	×	↑	×

↑ wynik istotny statystycznie na korzyść kladrybiny w tabletkach;

↓ wynik istotny statystycznie na korzyść komparatora;

↔ wynik nieistotny statystycznie;

× brak możliwości wykonania porównania pośredniego.

Tabela 214. Zestawienie wyników porównania pośredniego analizy skuteczności stosowania kladrybiny w tabletkach w porównaniu do komparatorów; podgrupy SOT i RES.

CLA vs	SOT	RES			
	ARR	ARR	3mCDP po 24 mies.	6mCDP po 24 mies.	RF po 12 mies.
DMF	×	×	×	×	↔
TER	×	↑	↔	×	↔
PBO	↔	↑	↔	↔	↑
IFN B1a 30	↔	↔	×	×	↔
IFN B1a 44	×	↔	×	↔	↔
IFN B1b 250	×	×	×	×	↔
pegIFN B1a 125	×	×	×	×	↔

↑ wynik istotny statystycznie na korzyść kladrybiny w tabletkach;

↓ wynik istotny statystycznie na korzyść komparatora;

↔ wynik nieistotny statystycznie;

× brak możliwości wykonania porównania pośredniego.

Tabela 215. Zestawienie wyników porównania pośredniego analizy skuteczności stosowania kladrybiny w tabletkach w porównaniu do komparatorów; populacja ITT.

CLA vs	ARR	3mCDP po 24 mies.	6mCDP po 24 mies.	RF po 24 mies.	Zmiana wyniku EQ-5D po 24 mies.	Zmiana wyniku EQ-5D VAS po 12 mies.	Zmiana wyniku EQ-5D VAS po 24 mies.	NEDA po 24 mies.
TER	↑	↔	↔	↑	×	×	×	↑
DMF	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑
GA	↑	↔	↔	↔	↔	×	↔	↑

MAVENCLAD®  
(kladrybina w tabletkach)

w leczeniu rzutowej postaci stwardnienia rozsianego

CLA vs	ARR	3mCDP po 24 mies.	6mCDP po 24 mies.	RF po 24 mies.	Zmiana wyniku EQ-5D po 24 mies.	Zmiana wyniku EQ-5D VAS po 12 mies.	Zmiana wyniku EQ-5D VAS po 24 mies.	NEDA po 24 mies.
PBO	↑	↑	↑	↑	↔	↔	↔	↑
IFN B1a 30	↑	↔	↔	↑	×	×	×	×
IFN B1a 44	↑	↔	↔	↔	×	×	×	×
IFN B1b 250	↑	↔	↔	↔	×	×	×	×
pegIFN B1a 125	↑	×	×	×	×	×	×	↑

↑ wynik istotny statystycznie na korzyść kladrybiny w tabletkach;

↓ wynik istotny statystycznie na korzyść komparatora;

↔ wynik nieistotny statystycznie;

× brak możliwości wykonania porównania pośredniego.

Tabela 216. Zestawienie wyników porównania pośredniego analizy bezpieczeństwa stosowania kladrybiny w tabletkach w porównaniu do komparatorów; populacja ITT.

CLA vs	AEs ogółem	SAEs	Zakażenia	Depresja	Zwiększona aktywność ALT	TRAEs	CVS AEs	AEs w 3. lub 4. stopniu ciężkości	Wycofanie z badania bez względu na przyczynę	Wycofanie z badania z powodu AEs	Zakończenie leczenia bez względu na przyczynę	Zakończenie leczenia z powodu AEs
DMF	↔	↔	↔	↔	↔	×	×	×	↔	↔	↔	↔
TER	↔	↔	↓	×	↔	×	×	×	↔	↔	↔	↔
GA	↔	↔	↓	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔
PBO	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
IFN B1a 30	↔	↔	↓	↔	↔	↔	↔	×	↑	↔	↔	↔

MAVENCLAD®  
(kladrybina w tabletkach)

w leczeniu rzutowej postaci stwardnienia rozsianego

CLA vs	AEs ogółem	SAEs	Zakażenia	Depresja	Zwiększona aktywność ALT	TRAEs	CVS AEs	AEs w 3. lub 4. stopniu ciężkości	Wycofanie z badania bez względu na przyczynę	Wycofanie z badania z powodu AEs	Zakończenie leczenia bez względu na przyczynę	Zakończenie leczenia z powodu AEs
IFN B1a 44	↔x	↔	↓	↔	↑	x	x	x	↑	↔	↑	↔
IFN B1b 250	↔	↔	↔	↔	↑	x	x	x	↔	↔	↔	↔
pegIFN B1a 125	↔	↔	x	x	↑	↔	x	↔	↑	↔	x	↔

↑ wynik istotny statystycznie na korzyść kladrybiny w tabletkach;

↓ wynik istotny statystycznie na korzyść komparatora;

↔ wynik nieistotny statystycznie;

x brak możliwości wykonania porównania pośredniego;



## 13 Dyskusja

Stwardnienie rozsiane to przewlekła choroba demielinizacyjna ośrodkowego układu nerwowego (OUN) o nieznannej etiologii, u podłoża której leży ostry proces zapalny, spowodowany patologiczną, autoimmunologiczną aktywacją limfocytów T (CD4+ oraz CD8+) przechodzących przez barierę krew-mózg i produkujących przeciwciała skierowane przeciw białkom mieliny, co z kolei aktywuje szereg procesów w wyniku których osłonki mielinowe neuronów są aktywnie niszczone. Leczenie choroby jest złożone i polega głównie na stosowaniu tzw. leków modyfikujących przebieg choroby (DMD), które mają na celu zmniejszenie rocznej liczby rzutów choroby i opóźnienie postępu niepełnosprawności. W związku z faktem, że podłoże choroby jest autoimmunologiczne, do leków modyfikujących przebieg choroby najczęściej włączane są leki immunosupresyjne lub modyfikujące odpowiedź układu odpornościowego.

W praktyce klinicznej, uwzględniając występującą sekwencję objawów i przebieg kliniczny, wyróżnia się **postać rzutowo-remisyjną (RRMS, z ang. Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis)**, dotyczącą 85-90% chorych na początku choroby, **postać pierwotnie postępującą**, występuje u około 10% pacjentów na początku choroby (**PPMS, z ang. Primary Progressive Multiple Sclerosis**) i **postać wtórnie postępującą**, poprzedzona RRMS, przejście w tą postać następuje po około 10-20 latach (**SPMS, z ang. Secondary Progressive Multiple Sclerosis**).

MAVENCLAD® (kladrybina w tabletkach) jest doustnym lekiem stosowanym w leczeniu stwardnienia rozsianego. Lek ten wyróżnia się na tle innych leków modyfikujących przebieg choroby unikalnym połączeniem sposobu podania (doustna tabletką, zamiast wlewu dożylnego stosowanego w większości DMD), czasu podania (tylko 1 dwutygodniowy cykl leczenia w roku w okresie pierwszych dwóch lat – maksymalnie 20 dni terapii i kolejne dwa lata obserwacji bez leczenia) oraz mechanizmu działania – lek jest selektywnie immunosupresyjny (nowy mechanizm działania – SIRT), przez co nie zwiększa ryzyka powikłań wynikających z obniżenia mechanizmów odporności, takich jak zakażeń oraz nie zwiększa ryzyka nowotworów.

Zgodnie z zapisami rejestracyjnymi MAVENCLAD® jest przeznaczony do stosowania u dorosłych osób z rozpoznaniem **rzutowej** postaci stwardnienia rozsianego (**RMS**) o dużej aktywności, potwierdzonej objawami klinicznymi lub wynikami diagnostyki obrazowej (MRI). Postać rzutowa SM charakteryzuje się występowaniem rzutów choroby manifestujących się objawami klinicznymi (*NICE 2017a*). Jej zastosowanie w proponowanym programie lekowym dotyczy najczęstszej postaci – rzutowej.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Celem niniejszego raportu była ocena skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa kladrybiny w porównaniu z placebo, oraz z wybranymi jako komparatory lekami z grupy DMD, które są obecnie refundowane w Polsce u chorych ze stwardnieniem rozsiałym i stosowane w ramach programu lekowego [Redacted]: teryflunomidem, octanem glatirameru, fumaranem dimetylu i interferonami: beta-1a, beta-1b oraz pegylowanym interferonem beta-1a. W toku analizy problemu decyzyjnego ustalono, że obecnie opublikowano badanie z randomizacją i podwójnym zaślepieniem, które porównywało kladrybinę z placebo

(CLARITY oraz jego dodatkowa faza, CLARITY EXTENSION), natomiast w przypadku wybranych komparatorów dostępne były badania porównujące je z placebo lub z interferonem beta. Dlatego wykonano przegląd systematyczny mający na celu identyfikację opracowań wtórnych dotyczących kładrybiny w tabletkach w ocenianej populacji oraz pierwotnych badań klinicznych z randomizacją pozwalających ocenić skuteczność i bezpieczeństwo kładrybiny w tabletkach wobec placebo, oraz pośrednio (przez placebo lub interferon beta) z wybranymi komparatorami (przy czym dopuszczono obecność innych interwencji tworzących węzły umożliwiające przeprowadzenie porównania pośredniego). Z uwagi na konieczność pośredniego porównania kładrybiny w tabletkach oraz licznych komparatorów, zdecydowano się przeprowadzić metaanalizę sieciową (NMA, z ang. *Network Meta Analysis*), umożliwiającą w jednej sieci porównania uwzględnić zarówno pośrednie, jak i bezpośrednie dowody wzajemnej skuteczności danych leków.

Podmiot Odpowiedzialny zlecił wcześniej analizę sieciową uwzględniającą wszystkie zarejestrowane w USA oraz Europie leki DMD. Analizę tą wykonano w ramach wniosku o refundację złożonego przez firmę Merck do NICE i uwzględniała ona wszystkie porównania kładrybiny w tabletkach z zakładanymi w niniejszej analizie komparatorami. Analiza ta została następnie opublikowana w formie przeglądu systematycznego (*Siddiqui 2018*), w którym przedstawiono wyniki dla wybranych punktów końcowych, zarówno w populacji ITT, jak i w populacji chorych z dużą aktywnością choroby (HDA). Biorąc pod uwagę trudności związane z ekstrakcją danych (brak dostępności odpowiednich wyników w opublikowanych materiałach, szczególnie w podgrupach chorych z dużą aktywnością choroby), w niniejszej analizie przeprowadzono adaptację oraz aktualizację sieci porównania pośredniego adekwatnie do wnioskowanego problemu, wykorzystując materiały dostarczone przez Podmiot Odpowiedzialny. Zaznaczyć należy, że w ramach metaanalizy sieciowej autorzy przeprowadzili dodatkowe analizy *post-hoc* dla badań CLARITY oraz PRISMS, dzięki czemu możliwe było domknięcie sieci w ramach niektórych punktów końcowych oraz podgrup. Ponieważ obliczenia porównania pośredniego oparto na danych przedstawionych przez Podmiot Odpowiedzialny, przegląd systematyczny wykonany w ramach niniejszego opracowania (w zakresie porównania pośredniego) miał na celu weryfikację poprawności i aktualności wyszukiwania i obliczeń dostarczonych przez Podmiot Odpowiedzialny, oraz ewentualną identyfikację nowych prób klinicznych, które mogły zostać włączone do opracowania – zidentyfikowano cztery nowe badania (próbę ASSESS opisaną w publikacji *Cree 2021*, próbę APEX opisaną w publikacji *Saida 2019*, próbę GOLDEN opisaną w publikacji *Comi 2017* oraz próbę Boiko 2018) uzupełniające sieć porównania pośredniego.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono dwa badania kliniczne oceniające kładrybinę w tabletkach w porównaniu do placebo – *CLARITY* oraz *CLARITY EXTENSION* (które stanowiło randomizowaną fazę dodatkową do próby *CLARITY*). *CLARITY* było badaniem klinicznym z randomizacją, przeprowadzonym w populacji chorych z RRMS według kryteriów McDonald’a z 2001 (choć w dodatkowej publikacji *Comi 2013* zaznaczono, że analizowana populacja spełniała również zaktualizowane kryteria McDonald’a z 2005 roku), z  $\geq 1$  rzutem w ciągu 12 miesięcy przed włączeniem do badania i wyjściowym wynikiem EDSS  $\leq 5,5$  punktów, które porównywało kładrybinę w tabletkach z placebo. Badanie trwało 96 tygodni i po jego zakończeniu chorzy mogli wziąć udział w fazie dodatkowej *CLARITY EXTENSION*, gdzie chorych z grup kładrybiny w tabletkach ponownie randomizowano do kontynuacji kładrybiny w tabletkach lub leczenia placebo, natomiast chorych otrzymujących placebo w ramach badania *CLARITY* przydzielono do leczenia kładrybiną i obserwowano przez kolejne 96 tygodni. Obecnie opublikowane doniesienia konferencyjne obejmują wyniki z okresu piątego roku obserwacji w tej próbie klinicznej.

W próbie *CLARITY* oceniano dwie dawki kładrybiny w tabletkach – skumulowaną dawkę 3,5 mg/kg mc. oraz skumulowaną dawkę 5,25 mg/kg mc. Obecnie zalecaną dawkę według Charakterystyki Produktu Leczniczego jest skumulowana dawka 3,5 mg/kg i to ta dawka została uwzględniona w ramach niniejszej analizy, natomiast wyników dla dawki 5,25 mg/kg nie przedstawiono. W odnalezionych publikacjach zaprezentowano wyniki dla całej analizowanej populacji badania, oraz dla podgrup zbliżonych względem definicji do poszukiwanej populacji z dużą aktywnością choroby (HDA), nie przedstawiono jednak wyników dla wszystkich populacji zdefiniowanych jak w kryteriach niniejszego raportu. Dlatego, w opisie badania *CLARITY* wykorzystano również dodatkowe dane opublikowane przez NICE, gdzie dostępne były wyniki dla populacji HDA, które uzupełniały dane prezentowane w publikacjach do tej próby.

Wyniki badania *CLARITY* wskazują na znamienny, korzystny efekt kładrybiny w tabletkach w leczeniu chorych ze stwardnieniem rozsianym. Lek ten zmniejszał ryzyko pojawienia się rzutu choroby o ponad połowę (57,6%) i znamienne wydłużał czas do wystąpienia rzutu. Lek wykazywał też istotnie wyższą skuteczność niż placebo w wydłużaniu czasu bez potwierdzonej progresji niepełnosprawności w ocenie EDSS, zarówno progresji potwierdzonej w 3, jak i w 6-miesięcznym okresie. Skuteczność kładrybiny w tabletkach w zakresie zmniejszania aktywności choroby została potwierdzona również w złożonym punkcie końcowym – NEDA, określającym brak aktywności choroby w ocenie klinicznej i rezonansowej i zdefiniowanym przez brak rzutów, brak utrzymującej się progresji niepełnosprawności, oraz brak zmian w obrazie MRI. Zarówno w obrębie poszczególnych składowych NEDA, jak i całego złożonego punktu

końcowego, wykazano istotnie wyższą skuteczność kladrybiny w tabletkach wobec placebo w zmniejszeniu aktywności choroby. W badaniu wykazano dodatkowo, że kladrybina w tabletkach istotnie zmniejszała konieczność stosowania leczenia ratunkowego u ocenianych pacjentów i przyczyniała się do istotnego zmniejszenia konieczności hospitalizacji, wizyty na SOR czy konsultacji lekarskich. Wykazano także korzystny wpływ na jakość życia i poprawę produktywności chorych.

Ogółem zdarzenia niepożądane obserwowano istotnie częściej w grupie kladrybiny w tabletkach, z czego najczęściej stwierdzano ból głowy oraz limfopenię (której ryzyko wystąpienia było ponad 11-krotnie wyższe w grupie kladrybiny w tabletkach), co jednak było spodziewanym wynikiem z uwagi na mechanizm działania leku. Zaznaczyć należy, że dla ciężkich zdarzeń niepożądanych, ryzyka przerwania leczenia z powodu AEs czy zgonów nie stwierdzono znamienych różnic wobec placebo w częstości ich występowania. Również zakażenia i zarażenia pasożytnicze, które często pojawiają się w terapii lekami immunomodulującymi, występowały z podobną częstością w grupie kladrybiny w tabletkach i placebo. Nie stwierdzono również znamienych różnic w częstości pojawiania się nowotworów między grupą kladrybiny w tabletkach a placebo. Biorąc pod uwagę powyższe wyniki, profil bezpieczeństwa kladrybiny w tabletkach można uznać za akceptowalny.

W populacji chorych z dużą aktywnością choroby (HDA) potwierdzono wyniki analizy z całej populacji, przy czym liczbowo stwierdzano większy efekt kladrybiny w tabletkach względem placebo niż w populacji ogólnej, co potwierdza wysoką skuteczność leczenia wśród chorych z dużą aktywnością RRMS. Brak opublikowanych szczegółowych danych z *CLARITY* nie pozwolił na ocenę dodatkowo w podgrupach określanych jako SOT oraz RES, jednak mając na uwadze, że podgrupy te w znacznym stopniu stanowią populację HDA, należy spodziewać się wysokiej skuteczności leczenia również w tych podgrupach. Podobnie, rekomendacje NICE wydane dla szczegółowo określonych podgrup RES i SOT bazowały w zakresie dowodów klinicznych głównie na wynikach w szerszej zdefiniowanej grupie HDA, umożliwiającą pełniejszą ocenę w większej liczbowo populacji oraz wykonanie porównania pośredniego.

Dodatkowe badanie *CLARITY EXTENSION* pozwoliło na ocenę efektywności różnego dawkowania kladrybiny w tabletkach łącznie w czteroletnim okresie obserwacji – w szczególności, umożliwiło porównanie czteroletniej efektywności leczenia przy podaniu leku tylko w pierwszych dwóch latach takiego cyklu, ze schematem gdy lek podawano przez całe cztery lata, lub gdy leczenie następowało po dwóch latach podawania placebo. Wyniki badania wskazują, że dwuletnia terapia kladrybiną w tabletkach nie tylko skutecznie zmniejsza aktywność choroby w okresie leczenia, ale też zapewnia ochronę przed wzrostem aktywności w kolejnych dwóch latach po zaprzestaniu podawania leku – skuteczność terapii była

podobna wśród chorych otrzymujących kładrybinę w fazie podstawowej badania oraz placebo w fazie dodatkowej, co skuteczność terapii u chorych, którzy otrzymywali aktywne leczenie jedynie w fazie dodatkowej. Ponadto, wykazano, że stosowanie leku w całym czteroletnim okresie nie przynosi dodatkowych korzyści klinicznych w porównaniu ze schematem, gdy lek jest podawany tylko przez pierwsze dwa lata czteroletniego okresu. W zakresie bezpieczeństwa terapii, w większości przypadków obserwowano podobny profil w grupie otrzymującej wcześniej placebo i kładrybinę w tabletkach w fazie dodatkowej badania, a grupą leczoną wcześniej kładrybiną w tabletkach i otrzymującą placebo w fazie dodatkowej. Niemniej jednak, takie zdarzenia jak limfopenia (w tym limfopenia w stopnia 3 lub 4) czy przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych występowały znamienne częściej u chorych otrzymujących leczenie kładrybiną w tabletkach w fazie dodatkowej badania, co wskazywało na bardziej korzystny profil bezpieczeństwa schematu, gdzie w czteroletnim cyklu kładrybina w tabletkach podawana była tylko przez pierwsze dwa lata (przy zbliżonym profilu skuteczności).

Dane udostępnione przez Zleceniodawcę pozwoliły na adaptację i aktualizację modelu metaanalizy sieciowej w ramach niniejszej analizy, umożliwiając porównanie kładrybiny w tabletkach z teryflunomidem, octanem glatirameru, fumaranem dimetylu i interferonami: beta-1a, beta-1b oraz pegylowanym interferonem beta-1a, zarówno w populacji ITT, jak również w populacji HDA oraz podgrupach RES oraz w niewielkim zakresie – SOT.

W porównaniu do placebo oraz pozostałych DMD, stosowanych w szerokim zakresie w leczeniu chorych z RRMS (octan glatirameru, interferony, teryflunomid, fumaran dimetylu) obserwowano znamienne wyższą skuteczność kładrybiny w tabletkach w większości rozpatrywanych punktów końcowych (w szczególności, ARR oraz NEDA), zarówno w populacji HDA, jak i w całej populacji ITT. W przypadku punktów końcowych, gdzie nie wykazano różnic, w znacznej większości trend wskazywał na lepszy efekt kładrybiny w tabletkach, co sugeruje, że brak istotnego efektu wynikał głównie z ograniczonej liczby danych dla danego porównania.

Ogólnie, kładrybina w tabletkach jest skutecznym lekiem w zwiększaniu prawdopodobieństwa brak aktywności choroby w ocenie klinicznej i rezonansowej oraz zapobieganiu progresji niepełnosprawności u chorych na RRMS, o dobrym profilu bezpieczeństwa, a efekt terapeutyczny jest większy wśród chorych z dużą aktywnością choroby.

Przy podobnym profilu skuteczności oraz bezpieczeństwa, kładrybina w tabletkach wyróżnia się na tle pozostałych DMD stosowanych w HDA unikatową kombinacją sposobu podania i czasu leczenia – obok



## 14 Ograniczenia przeprowadzonej analizy

### Ograniczenia analizy ogółem

- W ramach analizy skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa zidentyfikowano tylko jedno badanie kliniczne z randomizacją – próbę *CLARITY*, więc wnioskowanie oparte jest na wynikach tylko tego badania; niemniej jednak, była to poprawnie zaprojektowana próba kliniczna o wysokiej jakości; dodatkowo, w ramach analizy kohorty tego badania wykonano szereg dodatkowych analiz, w tym analizy w podgrupach zbliżonych do populacji docelowej niniejszego raportu, a także prowadzono długoterminową obserwację w ramach badania *CLARITY EXTENSION*; dodatkowe informacje o skuteczności i bezpieczeństwie kladrybiny odnaleziono również w kilku badaniach prowadzonych w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej, i ich wyniki były zgodne z tymi obserwowanymi w próbie *CLARITY*;
- Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących kladrybinę z wybranymi komparatorami, dlatego konieczne było wykonanie porównania pośredniego, które z uwagi na dużą liczbę komparatorów oraz sieć powiązań między nimi wykonano metodą metaanalizy sieciowej; porównania tego typu wymagają szeregu założeń odnośnie zgodności populacji analizowanych badań, co może stanowić pewne ograniczenie – przeprowadzono jednak ocenę heterogeniczności badań uwzględnionych w obliczeniach, a w uzasadnionych przypadkach wykonywano analizy wrażliwości, pozwalające ocenić wpływ uwzględnienia w sieci różnych badań; zaznaczyć również należy, że wiele opracowań wtórnych przedstawia również metaanalizy sieciowe badań oceniających poszczególne DMD w ramach leczenia RRMS, w większości uwzględniające te same badania które zostały wykorzystane w niniejszej analizie sieciowej – autorzy tych opracowań zgodnie stwierdzają, że prowadzenie takiej analizy jest uzasadnione, a poszczególne badania, pomimo drobnych różnic, oceniają zbliżone względem najważniejszych cech populacje;
- Przedstawiona w ramach niniejszego opracowania metaanaliza sieciowa była adaptacją większej analizy wykonanej przez Zleceniodawcę i została zaadaptowana w celu oceny skuteczności kladrybiny względem obecnie wybranych komparatorów, w obecnie wnioskowanej populacji – w związku z tym, w obliczeniach wykorzystano dane liczbowe dostarczone przez Zleceniodawcę (uzupełnione o wyniki nowych badań zidentyfikowanych w ramach własnego przeglądu systematycznego) i w niektórych przypadkach weryfikacja użytych w obliczeniach wartości była utrudniona – niemniej jednak, wyniki oceny skuteczności i bezpieczeństwa kladrybiny względem



poszczególnych komparatorów uzyskane w ramach sieci porównania pośredniego były zgodne z takimi wynikami prezentowanymi w opublikowanych metaanalizach sieciowych, co wskazuje na poprawność wykorzystanych danych;

#### Ograniczenia badania *CLARITY*:

- Badanie *CLARITY* zostało przeprowadzone w ogólnej populacji pacjentów z RRMS, ocena w podgrupach o dużej aktywności nie była predefiniowana w protokole. Podgrupy HDA, RES i SOT(DAT) w badaniu *CLARITY* były wyróżnione post-hoc, w związku z czym liczebność tych podgrup stanowiła tylko niewielką część całej włączonej populacji (odpowiednio 33%, 10% i 5%); prawdopodobnie chorych spełniających kryteria tak zdefiniowanych podgrup było w badaniu *CLARITY* więcej, jednak nie byli możliwi do zidentyfikowania;
- Wyniki w różnie definiowanych podgrupach o dużej aktywności były dostępne w publikacjach do badania *CLARITY*, natomiast większość wyników dla populacji HDA pochodziła z materiałów NICE lub doniesień konferencyjnych, należy jednak pokreślić, że w każdym przypadku wyniki w populacji o dużej aktywności bez względu na definicję wskazywały na wyższą skuteczność kładrybiny w tabletkach niż w populacji ogólnej. Pozwoliło to agencji NICE wydać rekomendacje w ściślej definiowanych podgrupach RES i SOT bazując głównie na wynikach w ogólnej populacji HDA oraz ogólnej populacji RRMS w badaniu *CLARITY*;
- Ocena w 4-letnim okresie obserwacji obejmująca zastosowanie krótkich cykli leczenia w dwóch pierwszych latach i kolejne dwa lata obserwacji bez leczenia możliwa była dzięki wynikom badania *CLARITY EXTENSION*. Nie była możliwa ocena w ostatnich dwóch latach w porównaniu z grupą niestosującą wcześniej leczenia kładrybiną w tabletkach, jedynie odniesienie wyników chorych obserwowanych po pierwszych dwóch cyklach do grupy kontynuującej leczenie lub je rozpoczynających. Dostępne porównania umożliwiły jednak wykazanie, że w grupie poddanej obserwacji po dwóch latach leczenia skuteczność kładrybiny w tabletkach nie jest różna od grupy kontynuującej leczenie lub je rozpoczynającej, a postępowanie takie zapewnia lepsze bezpieczeństwo. Niemniej w ten sposób potwierdzono utrzymywanie się efektu terapeutycznego w kolejnych dwóch latach obserwacji. Najnowsze doniesienia konferencyjne wskazują także na utrzymywanie się tego efektu w piątym roku obserwacji.

### Ograniczenia badań bez randomizacji

- Próba *Kalincik 2018* oceniała pacjentów jedynie w pierwszym roku po otrzymaniu pierwszej dawki leku – oznacza to, że w przypadku kladrybiny w tabletkach ocenę wykonano przed podaniem drugiej dawki, więc nie osiągnęła ona skumulowanego poziomu 3,5 mg/kg. W związku z tym, analizę należy traktować jako konserwatywną i mieć na uwadze niepełny potencjał leczniczy kladrybiny w tabletkach w pierwszym roku leczenia przy porównaniu wyników z ocenianymi komparatorami;
- W badaniach prowadzonych w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej (*Lizak 2021, Pfeuffer 2021, Rolfes 2021*) nie przedstawiono szczegółów dotyczących schematu stosowania kladrybiny, powołując się tylko na aktualne zapisy Charakterystyki Produktu Leczniczego – założono więc, że pacjenci otrzymywali lek w postaci tabletek doustnych, w dawce 3,5 mg/kg masy ciała;
- Badania bez randomizacji oceniały kladrybinę w ograniczonym zakresie: w próbie *Lizak 2021* oceniono jedynie skuteczność kliniczną, podczas gdy w próbach *Rolfes 2021* oraz *Stamatellos 2021* przedstawiono jedynie wyniki oceny bezpieczeństwa, choć analizowano istotne z punktu widzenia klinicznego zdarzenia niepożądane mogące pojawić się podczas terapii kladrybiną (ryzyko zdarzeń skórnych oraz ryzyko nowotworzenia);
- W badaniu rejestrowym *Lizak 2021* u 18 chorych rozpoznano retrospektywnie wtórnie postępujące stwardnienie rozsiane, ale w publikacji do próby przedstawiono część wyników osobno dla populacji RRMS, a nie tylko w populacji ogólnej badania; w opisywanym badaniu nie podano także szczegółów na temat stosowanej interwencji, a badacze wskazali jedynie, że chorzy otrzymywali doustnie kladrybinę w tabletkach (z wyjątkiem jednego, który otrzymał ten lek dożylnie) – 87 pacjentów otrzymywało kladrybinę w ramach programu PFP, a 3 chorych otrzymało ten lek poza wskazaniami w ramach programu rozszerzonej dostępności leku (*compassionate grounds*); autorzy publikacji do badania podali, że dla tych chorych nie była znana dawka stosowanego leczenia, jednak nie podali również takiej informacji dla pozostałych pacjentów

### Ograniczenia porównania pośredniego:

- Nie odnaleziono badań z randomizacją umożliwiających bezpośrednio, najbardziej wiarygodne porównanie kladrybiny w tabletkach z wybranymi komparatorami, przez co konieczne było wykonanie porównania pośredniego;

- Wyniki raportu powinny być interpretowane z ostrożnością z powodu szeregu ograniczeń; podobnie jak w przypadku prostej metaanalizy badań *head-to-head*, metaanaliza sieciowa jest wykonywana przy założeniach podobieństwa badań w celu wygenerowania wymiernych efektów leczenia. Badania włączone do porównania były opublikowane na przestrzeni 22 lat (1995 do 2017), co ograniczało możliwość wnioskowania o podobieństwie badań: badania różniły się pod względem metodyki (różne kryteria diagnostyczne na przestrzeni lat, obecność lub brak zaślepienia w poszczególnych próbach), charakterystyki włączonej populacji (średnia liczba rzutów w poprzednim roku, czas trwania choroby, wcześniejsze leczenie – rodzaj stosowanej terapii lub w ogóle brak leczenia) oraz definicji punktów końcowych;
- Obecność małej liczby badań lub badań oceniających małą liczebność populacji mogą zaburzać wyniki metaanalizy sieciowej (słaba zbieżność modelu), co przekłada się na szerokie przedziały wiarygodności wokół szacowanych wartości, utrudniające interpretację wyników;
- Wystąpiły niewielkie różnice w definicji potwierdzonej progresji niepełnosprawności w skali EDSS (3mCDP i 6mCDP);
- W analizach uwzględniono dane dostarczone przez Podmiot Odpowiedzialny – wykonano adaptację oraz aktualizację szerszej NMA przeprowadzonej przez Zleceniodawcę na potrzeby wniosku dla NICE, która w części została następnie opublikowana w formie przeglądu systematycznego *Siddiqui 2018*;
- Dane dotyczące populacji chorych z HDA były ograniczone, ponieważ nie w każdym z badań prezentowano wyniki w takiej populacji. W badaniu *CLARITY* populacja HDA składała się z dwóch definicji: SOT i HRA i chorzy spełniający kryteria jednej z podgrup byli kwalifikowani ogółem do grupy HDA. Żadne z badań dla komparatorów nie spełniało łącznie kryteriów definicji podgrupy SOT i HRA, więc populacja HDA z badania *CLARITY* była szersza niż w pozostałych badaniach;
- Dane dla podgrup RES i SOT były bardzo ograniczone – dla podgrupy SOT możliwe było wykonanie porównania pośredniego tylko dla oceny ARR;
- Brak możliwości porównania bezpieczeństwa poszczególnych leków pod względem specyficznych zdarzeń niepożądanych, np. w przypadku leków podawanych pozajelitowo (interferon beta, peginterferon beta-1a, octan glatirameru, teryflunomid) występują zdarzenia niepożądane związane ze sposobem i miejscem podania leku (np. ból, zaczerwienienia, wylewy krwawe, obrzęki), których w przypadku leków podawanych doustnie (kladrybina, fumaran dimetylu, teryflunomid) nie należy oczekiwać.

## 15 Wnioski końcowe

Kladrybina w tabletkach wywiera długotrwały efekt immunomodulujący poprzez selektywny wpływ na odporność nabytą, poprzez redukcję limfocytów B (CD19+) i T (CD4+ i CD8+), które następnie ulegają selektywnej rekonstytucji. Taki mechanizm działania umożliwia równocześnie uniknięcie ciągłej immunosupresji, co odróżnia powyższą terapię od obecnie stosowanych metod leczniczych. Dodatkowo, ma działanie oszczędzające dla podtypów komórek odpowiedzialnych za utrzymanie odporności immunologicznej zapewniającej ochronę przed zakażeniami. Dla innowacyjnego mechanizmu działania MAVENCLAD® wprowadzono nowy termin tzw. SIRT, z ang. *Selective Immune Reconstitution Therapy*, tj. terapia selektywnej rekonstytucji immunologicznej. Cząsteczki kladrybiny w tabletkach mają również zdolność do penetracji przez barierę krew-mózg docierając dzięki temu do płynu mózgowo-rdzeniowego. Jej dodatkową korzyścią w stosunku do większości innych leków modyfikujących przebieg choroby jest stosowanie doustne, w postaci dwóch krótkich cykli w okresie 2 pierwszych lat – maksymalnie 20 dni terapii oraz brak konieczności leczenia w okresie dwóch kolejnych lat obserwacji.

W dużej, wiarygodnej próbie klinicznej z randomizacją i podwójnym zaślepieniem wśród pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego wykazano istotnie wyższą skuteczność kladrybiny w tabletkach w porównaniu do placebo w zmniejszaniu rocznego wskaźnika rzutów, wystąpienia utrzymującej się progresji niepełnosprawności w EDSS, liczby zmian aktywnych w obrazowaniu rezonansem magnetycznym, konieczności zastosowania leczenia ratunkowego. Łącznie przekładało się to na znamienne zwiększenie prawdopodobieństwa braku aktywności choroby w ocenie klinicznej i rezonansowej (NEDA – *No Evidence Of Disease Activity*), złożonego punktu końcowego obejmującego wszystkie cele terapeutyczne leczenia RRMS, a wystąpienie NEDA stwierdzano u niemal 1 na 2 pacjentów leczonych kladrybiną w tabletkach.

Potwierdzono ponadto wśród chorych leczonych kladrybiną w tabletkach korzystny wpływ na jakość życia, a także zmniejszenie zużycia zasobów medycznych i zwiększoną produktywność. Profil

bezpieczeństwa był akceptowalny, limfopenia będąca jednym z najczęściej obserwowanych zdarzeń niepożądanych wiąże się z mechanizmem działania leku, przy czym biorąc pod uwagę selektywny mechanizm działania kladrybiny w tabletkach i brak wywoływania ciągłej immunosupresji (charakterystycznej dla innych leków immunosupresyjnych), nie przekładało się to na znamienne zwiększenie częstości zakażeń i wzrost ryzyka nowotworów.

W podgrupie chorych o dużej aktywności choroby [REDAKTOWANE] potwierdzono co najmniej podobną efektywność kladrybiny w tabletkach jak w populacji ogólnej, a generalnie wyniki wskazują na wyższą skuteczność w tej grupie pacjentów. Ocena z innymi lekami modyfikującymi przebieg choroby jest utrudniona ze względu na brak bezpośrednich badań z randomizacją. Szeroka sieć porównania pośredniego wskazuje na wyższość kladrybiny w porównaniu z interferonem beta, peginterferonem beta-1a, octanem glatirameru, fumaranem dimetylu i teryflunomidem przynajmniej w zakresie części punktów końcowych.

## 16 Załączniki

### 16.1 Analiza zakażeń i zarażeń specjalnego zainteresowania z badania Cook 2019

Tabela 217. Zakażenia i zarażenia specjalnego zainteresowania, kohorta MOc, badanie Cook 2019.

Poszczególne najczęstsze STEAEs	CLA 3,5 mg/kg (N = 923)			PBO (N = 641)		
	n	Pacjento-lata	Dopasowany wskaźnik częstości AEs/100 pacjento-lat	n	Pacjento-lata	Dopasowany wskaźnik częstości AEs/100 pacjento-lat
<b>Ciężkie zakażenie specjalnego zainteresowania</b>	28	3336,2	0,84	17	1983,4	0,86
Zapalenie płuc	6	3403,4	0,18	3	2109,7	0,15
Zakażenie dróg moczowych	4	3419,4	0,12	2	2023,4	0,10
Półpasiec	3	3424,1	0,09	1	2024,4	0,05
Zapalenie żołądka i jelita	2	3423,8	0,06	0	2026,0	0
Odmiedniczkowe zapalenie nerek	2	3423,1	0,06	0	2026,0	0
<b>Zakażenia oportunistyczne specjalnego zainteresowania</b>	36	3321,9	1,08	23	1965,5	1,17
Kandydoza pachwinowa	0	3432,7	0	1	2018,3	0,05
Zakażenie grzybicze	8	3398,3	0,24	2	2023,4	0,10
Grzybica skóry	3	3430,8	0,09	2	2018,4	0,10
Grzybicze zapalenie sutka	0	3432,7	0	1	2025,6	0,05
Grzybica paznokci	4	3419,0	0,12	3	2023,1	0,15
Kandydoza jamy ustnej	1	3431,0	0,03	1	2021,6	0,05
Grzybica jamy ustnej	1	3431,5	0,03	2	2013,9	0,10
Gruźlica płuc	1	3429,6	0,03	0	2026,0	0
Kandydoza skóry	0	3432,7	0	1	2025,4	0,05
Grzybicze zapalenie migdałków	0	3432,7	0	1	2022,0	0,05
Gruźlica	1	3432,7	0,03	0	2026,0	0
Grzybica górnych dróg oddechowych	1	3431,7	0,03	0	2026,0	0

Poszczególne najczęstsze STEAEs	n	CLA 3,5 mg/kg (N = 923)			PBO (N = 641)		
		Pacjento-lata	Dopasowany wskaźnik częstości AEs/100 pacjento-lat	n	Pacjento-lata	Dopasowany wskaźnik częstości AEs/100 pacjento-lat	n
Grzybicze zakażenie dróg moczowych	1	3431,7	0,03	0	2026,0	0	
Kandydoza sromu i pochwy	7	3416,9	0,20	3	2013,3	0,15	
Zakażenie grzybicze sromu i pochwy	9	3402,0	0,26	7	2016,4	0,35	
<b>Zakażenia opryszczkowe specjalnego zainteresowania</b>	60	3402,0	1,84	19	1969,9	0,96	
Półpasiec	28	3360,2	0,83	4	2019,0	0,20	
Opryszczka jamy ustnej	20	3381,3	0,83	11	1996,9	0,55	
Opryszczka zwykła	5	3416,6	0,15	1	2018,1	0,05	
Zakażenie wirusem opryszczki	4	3416,9	0,12	1	2020,6	0,05	
<i>Varicella</i>	3	3422,6	0,09	2	2020,6	0,10	
Półpasiec rozsiany	2	3427,5	0,06	1	2023,7	0,05	
Opryszczka narządów płciowych	1	3429,0	0,03	0	2026,0	0	
<b>Półpasiec specjalnego zainteresowania</b>	29	3356,2	0,86	4	2017,7	0,20	
Półpasiec	28	3360,2	0,83	4	2019,0	0,20	
Półpasiec rozsiany	2	3427,5	0,06	1	2023,7	0,05	

## 16.2 Zestawienie wyników porównań pośrednich dla populacji ITT

W celu porównania rezultatów uzyskanych w porównaniach pośrednich w niniejszym raporcie oraz w przeglądzie systematycznym *Siddiqui 2018* zestawiono wyniki analiz skuteczności i bezpieczeństwa odnoszące się do wspólnych dla obu przeglądów punktów końcowych, ocenianych w populacji ITT chorych z rzutowo reemisyjnym stwardnieniem rozsianym (RRMS).

W analizach obu prac uwzględniono zarówno model efektów stałych (z ang. *fixed*) jaki i losowych (z ang. *random*), natomiast raportowano wyniki uzyskane z najlepiej dopasowanego, na podstawie odchylenia reszt (z ang. *residual deviance*) i kryteriów DIC (z ang. *deviance information criterion*), modelu. W tabeli poniżej zestawiono uzyskane wyniki, wraz z zaznaczeniem wykorzystanego modelu.

Tabela 218. Skuteczność i bezpieczeństwo po 24 mies.; populacja ITT; wyniki porównania pośredniego uzyskane w niniejszym raporcie vs *Siddiqui 2017*.

Porównanie	Wynik uzyskany w niniejszym raporcie	Wynik z <i>Siddiqui 2018</i>
<b>ARR po 24 mies., RR (95% CrI)</b>		
–	<i>fixed</i>	<i>random</i>
CLA vs PBO	0,42 (0,33; 0,52)	0,42 (0,32; 0,54)
CLA vs GA	0,62 (0,49; 0,79)	vs GLA 20: 0,64 (0,48; 0,85) vs GLA 40: 0,62 (0,44; 0,87)
CLA vs IFN B1a 30	0,52 (0,40; 0,66)	0,52 (0,39; 0,68)
CLA vs IFN B1a 44	0,61 (0,48; 0,78)	0,63 (0,47; 0,84)
CLA vs IFN B1b 250	0,59 (0,46; 0,76)	0,62 (0,47; 0,83)
CLA vs pegIFN B1a 125	0,64 (0,46; 0,88)	0,64 (0,44; 0,92)
CLA vs DMF	0,762 (0,583; 0,995)	0,78 (0,57; 1,07)
CLA vs TER	0,62 (0,48; 0,80)	0,62 (0,46; 0,84)
<b>3mCDP po 24 mies., HR (95% CrI)</b>		
–	<i>fixed</i>	<i>random</i>
CLA vs PBO	0,60 (0,44; 0,82)	0,60 (0,38; 0,95)
CLA vs GA	0,84 (0,57; 1,24)	0,84 (0,49; 1,47)
CLA vs IFN B1a 30	0,78 (0,48; 1,28)	0,78 (0,39; 1,54)



Porównanie	Wynik uzyskany w niniejszym raporcie	Wynik z <i>Siddiqui 2018</i>
CLA vs IFN B1a 44	0,93 (0,57; 1,51)	0,93 (0,47; 1,83)
CLA vs IFN B1b 250	0,666 (0,440; 1,004)	0,68 (0,39; 1,26)
CLA vs DMF	0,95 (0,64; 1,40)	0,92 (0,41; 2,04)
CLA vs TER	0,82 (0,56; 1,21)	0,82 (0,47; 1,43)
<b>6mCDP po 24 mies.; HR (95% Crl)</b>		
–	<i>fixed</i>	<i>random</i>
CLA vs PBO	<b>0,54 (0,37; 0,79)</b>	<b>0,54 (0,29; 0,99)</b>
CLA vs GA	0,81 (0,49; 1,35)	0,81 (0,37; 1,73)
CLA vs IFN B1a 30	0,80 (0,49; 1,30)	0,79 (0,37; 1,64)
CLA vs IFN B1a 44	0,79 (0,49; 1,25)	0,76 (0,35; 1,61)
CLA vs IFN B1b 250	1,82 (0,86; 3,90)	1,79 (0,65; 4,73)
CLA vs DMF	0,84 (0,52; 1,35)	0,85 (0,41; 1,81)
CLA vs TER	0,67 (0,41; 1,07)	0,66 (0,31; 1,38)
<b>NEDA po 24 mies., OR (95% Crl)</b>		
–	<i>fixed</i>	<i>fixed</i>
CLA vs PBO	<b>4,71 (3,35; 6,65)</b>	<b>4,69 (3,35; 6,65)</b>
CLA vs GA	<b>3,40 (2,17; 5,34)</b>	<b>3,39 (2,17; 5,35)</b>
CLA vs DMF	<b>2,73 (1,77; 4,21)</b>	<b>2,72 (1,77; 4,21)</b>
CLA vs TER	<b>2,00 (1,21; 3,31)</b>	<b>2,00 (1,20; 3,32)</b>
<b>Jakiegolwiek AEs, OR (95% Crl)</b>		
–	<i>random</i>	<i>random</i>
CLA vs PBO	1,59 (0,61; 4,09)	1,59 (0,76; 3,34)
CLA vs GA	1,49 (0,52; 4,25)	vs GLA 20: 2,23 (0,89; 5,69) vs GLA 40: 0,98 (0,35; 2,75)
CLA vs IFN B1a 30	1,00 (0,33; 3,22)	1,13 (0,49; 2,81)
CLA vs IFN B1a 44	0,59 (0,08; 3,98)	0,67 (0,13; 3,03)
CLA vs IFN B1b 250	2,64 (0,56; 11,73)	0,81 (0,04; 15,52)

Porównanie	Wynik uzyskany w niniejszym raporcie	Wynik z <i>Siddiqui 2018</i>
CLA vs pegIFN B1a 125	0,51 (0,13; 2,01)	0,51 (0,17; 1,51)
CLA vs DMF	1,13 (0,37; 3,25)	1,02 (0,39; 2,70)
CLA vs TER	0,88 (0,28; 2,73)	1,21 (0,48; 3,05)

## 16.3 Opis skal wykorzystanych w raporcie

### 16.3.1 Narzędzie „*risk of bias*”

Narzędzie „*risk of bias*” Cochrane Collaboration służy do oceny błędu systematycznego (*bias*) związanego z uchybieniami protokołu badania klinicznego z randomizacją i jest wykonywana według 7 pytań odnoszących się do ryzyka wystąpienia błędu systematycznego związanego z: doborem próby (*selection bias*) (2 pytania), znajomością stosowanej interwencji (*performance bias*) (1 pytanie), oceną punktów końcowych (*detection bias*) (1 pytanie), utratą pacjentów (*attrition bias*) (1 pytanie), selektywnym raportowaniem wyników (*reporting bias*) (1 pytanie) i innymi czynnikami (*other bias*) (1 pytanie). Każdemu z pytań przyporządkowana zostaje kategoria niskiego (*low risk*) lub wysokiego ryzyka (*high risk*), lub braku możliwości oceny ryzyka błędu systematycznego (*unclear risk*), wraz z uzasadnieniem oceny (Higgins 2017).

Tabela 219. Ocena badań eksperymentalnych według narzędzia *Risk of Bias Cochrane Collaboration*.

Pytanie	TAK ( <i>Low risk</i> )	NIE ( <i>High risk</i> )	NIEJASNE ( <i>Unclear risk</i> )	Uzasadnienie
<b>Błąd systematyczny doboru próby (<i>selection bias</i>)</b>				
Czy zastosowano odpowiednią metodę randomizacji?				
Czy metoda randomizacji została odpowiednio ukryta?				
<b>Błąd systematyczny związany ze znajomością interwencji (<i>performance bias</i>)</b>				
Czy zastosowano odpowiednią metodę zaślepienia pacjentów i personelu medycznego? <sup>^</sup>				
<b>Błąd systematyczny oceny punktów końcowych (<i>detection bias</i>)</b>				
Czy zastosowano odpowiednią metodę zaślepienia osób zbierających i oceniających dane? <sup>^</sup>				
<b>Błąd systematyczny z utraty (<i>attrition bias</i>)</b>				
Czy stwierdzono brak wpływu utraty chorych na szacowany efekt interwencji? <sup>^</sup>				
<b>Błąd systematyczny selektywnego raportowania (<i>reporting bias</i>)</b>				
Czy opis wyników był zgodny z założeniami protokołu badania?				

Pytanie	TAK (Low risk)	NIE (High risk)	NIEJASNE (Unclear risk)	Uzasadnienie
<b>Błąd systematyczny związany z innymi czynnikami (other bias)</b>				

Czy stwierdzono brak innych źródeł błędu systematycznego?

<sup>^</sup> ocenę należy wykonać dla każdego głównego punktu końcowego lub grupy punktów końcowych.

### 16.3.2 Skala Jadad

Skala Jadad służy do niezależnego oceniania jakości klinicznych badań eksperymentalnych (badań z randomizacją). Ocenie podlega proces randomizacji, zaślepienia oraz opis utraty chorych w trakcie badania. Oceniane badanie może otrzymać od 0 (niska jakość) do 5 (najwyższa jakość) punktów (*Jadad 1996*). Sposób oceny badania według skali Jadad zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 220. Ocena eksperymentalnego badania klinicznego według skali Jadad.

Pytania 1-3 (tak – 1 punkt; nie – 0 punktów)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Czy badanie opisano jako randomizowane?</li> <li>• Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?</li> <li>• Czy zamieszczono opis wykluczeń z badania?<sup>^</sup></li> </ul>
Dodatkowe punkty można przyznać, gdy:
<ul style="list-style-type: none"> <li>• W publikacji opisano sposób randomizacji i jest on prawidłowy.</li> <li>• W publikacji opisano sposób zaślepienia i jest on prawidłowy.</li> </ul>
Punkty można odjąć gdy:
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Opisano sposób randomizacji, lecz jest on nieprawidłowy.</li> <li>• Opisano sposób zaślepienia, lecz jest on nieprawidłowy.</li> </ul>

<sup>^</sup> aby przyznać punkt za odpowiedź „tak”, w publikacji musi być podany opis liczby wykluczeń w każdej z grup wraz z podaniem przyczyn.

### 16.3.3 Skala NICE

Skala NICE służy do oceny badań bez grupy kontrolnej (ang. Quality assessment for case series). Ocena polega na odpowiedzeniu na 8 pytań (tabela poniżej), punktowanych 1 za odpowiedź twierdzącą, 0 za odpowiedź przeczącą. Większa liczba uzyskanych punktów świadczy o lepszej jakości badania (*NICE 2015*).

Tabela 221. Ocena badania bez grupy kontrolnej według skali NICE.

Pytania 1-3 (tak – 1 punkt; nie – 0 punktów)
1. Czy badanie było wieloośrodkowe?
2. Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?
4. Czy podano jasną definicję punktów końcowych?
5. Czy badanie było prospektywne?
6. Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?
7. Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?
8. Czy przedstawiono analizę wyników w warstwach?

### 16.3.4 Skala NOS

Skala NOS (ang. *Newcastle-Ottawa Scale*) służy do oceny wiarygodności badań obserwacyjnych, oddzielnie dla badań kohortowych i badań kliniczno-kontrolnych. Obie wersje zawierają po 4 pytania dotyczące doboru pacjentów do badania (za każde pytanie można przyznać po 1 gwiazdce w przypadku wyboru konkretnej odpowiedzi, patrz tabele poniżej) oraz 1 pytanie dotyczące czynników zakłócających (możliwe przyznanie do 2 gwiazdek). Skala NOS dla badań kohortowych zawiera dodatkowo 3 pytania dotyczące oceny efektów terapeutycznych, a dla badań kliniczno-kontrolnych 3 pytania o ekspozycję (za każde pytanie można przyznać po 1 gwiazdce) (*Wells 2015*). W tabelach poniżej zamieszczono wzory skali NOS (z zaznaczeniem odpowiedzi punktowanych gwiazdką).

Tabela 222. Skala NOS dla oceny badań kohortowych (za *Niewada 2011*).

Dobór pacjentów
1. Reprezentatywność grupy poddanej ekspozycji na badany czynnik <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ w sposób właściwy reprezentuje średni _____ (opisz) w populacji*</li> <li>▪ w pewnym stopniu reprezentuje średni _____ w populacji*</li> <li>▪ wyselekcjonowana grupa osób narażonych na badany czynnik, np. pielęgniarki, ochotnicy</li> <li>▪ brak opisu</li> </ul>
2. Dobór pacjentów do grupy nie poddanej ekspozycji na badany czynnik <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ dobrani z tej samej populacji, co grupa poddana ekspozycji*</li> <li>▪ dobrani w inny sposób</li> <li>▪ brak opisu</li> </ul>
3. W jaki sposób stwierdzano stopień narażenia pacjentów na badany czynnik? <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ wiarygodna dokumentacja (np. dokumentacja medyczna potwierdzająca wykonanie operacji chirurgicznych)*</li> <li>▪ ustrukturyzowany wywiad*</li> <li>▪ spontaniczne raportowanie</li> <li>▪ brak opisu</li> </ul>

### Dobór pacjentów

4. Wykazano, że badane efekty zdrowotne nie występowały na początku badania

- tak\*
- nie

### Czynniki zakłócające

1. Czy grupa kontrolna była pod względem innych czynników determinujących stan zdrowia identyczna, jak grupa, w której występował potencjalny czynnik szkodliwy?

- grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem \_\_\_\_\_ (wybierz najważniejszy czynnik zakłócający)\*
- grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników zakłócających\* (to kryterium może być modyfikowane w celu kontroli czynników zakłócających o znaczeniu drugoplanowym)

### Ocena efektów zdrowotnych

1. Czy punkty końcowe oceniano w sposób obiektywny?

- tak, niezależna ocena, metodą ślepej próby\*
- łączenie rekordów (*rekord linkage*)\*
- spontaniczne zgłoszenia pacjentów
- brak opisu

2. Czy okres obserwacji był wystarczająco długi, by mogły wystąpić efekty zdrowotne?

- tak (wybierz adekwatny czas obserwacji)\*
- nie

3. Czy badany stan kliniczny oceniono, u wszystkich pacjentów, u których obserwację rozpoczęto?

- tak\*
- niewielkie prawdopodobieństwo wprowadzenia błędu- wysoki odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie → \_\_\_% (wybierz adekwatny odsetek) lub opis pacjentów utraconych z badania\*
- odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie < \_\_\_% (wybierz adekwatny odsetek) lub brak opisu pacjentów utraconych z badania
- nie podano

Tabela 223. Skala NOS dla oceny badań kliniczno-kontrolnych (za Niewada 2011).

**Dobór pacjentów**

1. Czy kryteria włączenia do grupy klinicznej zostały zdefiniowane we właściwy sposób?

- tak, niezależna walidacja kryteriów włączenia (np. > 1 osoba/zapis w dokumentacji medycznej/proces uzyskiwania informacji lub odwołanie do źródła danych pierwotnych takich jak wyniki prześwietleń RTG, odwołanie do dokumentacji medycznej/szpitalnej)\*
- tak, np. łączenie rekordów (*rekord linkage*) lub sposób bazujący na zgłoszeniach spontanicznych przez pacjentów
- brak opisu

2. Reprezentatywność grupy klinicznej

- seria kolejnych przypadków/reprezentatywna (w sposób oczywisty) seria przypadków\*
- możliwy błąd selekcji pacjentów do badania/nieokreślona
- Dobór pacjentów do grupy kontrolnej
- pacjenci z grupy kontrolnej dobrani z tej samej społeczności, co pacjenci w grupie badanej\*
- pacjenci z grupy kontrolnej dobrani z tego samego ośrodka, co pacjenci w grupie badanej
- brak opisu

3. Jak zdefiniowano kryterium włączenia do grupy kontrolnej?

- brak choroby w wywiadzie\*
- brak opisu

**Czynniki zakłócające**

1. Czy grupa kontrolna była pod względem innych czynników determinujących stan zdrowia identyczna, jak grupa, w której występował potencjalny czynnik szkodliwy?

- grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem \_\_\_\_\_ (wybierz najważniejszy czynnik zakłócający)\*
- grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników zakłócających\* (to kryterium może być modyfikowane w celu kontroli czynników zakłócających o znaczeniu drugoplanowym)

**Ekspozycja**

1. Czy ekspozycję na badany czynnik oceniano w sposób obiektywny?

- wiarygodna dokumentacja (np. dokumentacja medyczna potwierdzająca wykonanie operacji chirurgicznych)\*
- ustrukturyzowany wywiad, z zaślepieniem przynależności respondenta do grupy\*
- ustrukturyzowany wywiad, bez zaślepienia
- spontaniczne raportowanie/tylko dokumentacja medyczna
- brak opisu

2. Czy zastosowano tę samą metodę oceny ekspozycji w grupie klinicznej i kontrolnej?

- tak\*
- nie

3. Odsetek pacjentów z brakiem informacji o ekspozycji na czynnik chorobotwórczy

- ten sam odsetek pacjentów w obu grupach\*
- opis pacjentów z brakiem odpowiedzi
- różne odsetki w obu grupach lub brak opisu

### 16.3.5 Skala AMSTAR 2

Narzędzie AMSTAR 2 (Shea 2017) służy do oceny jakości metodologicznej przeglądów systematycznych (PS), do których włączono badania z randomizacją (RCT) i/lub badania bez randomizacji (nie-RCT). Po udzieleniu odpowiedzi na 16 pytań, ocena przeglądu systematycznego, wg autorów, mieści się w następującym zakresie poziomów wiarygodności (zakres ten można jednak rozbudować, w zależności od potrzeb):

- wysoka wiarygodność – przegląd systematyczny nie posiada lub posiada jedno niekluczowe/niekrytyczne ograniczenie (ang. *non-critical weaknesses*) i dostarcza dokładne i wyczerpujące podsumowanie wyników badań włączonych do przeglądu, odpowiadających postawionemu pytaniu badawczemu;
- umiarkowana wiarygodność: przegląd systematyczny zawiera więcej niż jedno niekluczowe ograniczenie. Może dostarczać dokładne podsumowanie wyników badań włączonych do przeglądu. W przypadku wystąpienia wielu niekrytycznych ograniczeń należy rozważyć zdegradowanie poziomu wiarygodności przeglądu do niskiego;
- niska wiarygodność: przegląd systematyczny zawiera jedno kluczowe ograniczenie (ang. *critical flaw*) z jednoczesnym występowaniem lub brakiem ograniczeń niekluczowych. Dostarczone przez PS podsumowanie wyników dostępnych dla danego problemu badawczego badań może nie być dokładne i wyczerpujące;
- krytycznie niska wiarygodność: PS zawiera więcej niż jedno krytyczne ograniczenie z jednoczesnym występowaniem lub brakiem niekluczowych ograniczeń. Nie należy polegać na wynikach takiego przeglądu.

Według autorów narzędzia AMSTAR 2, kluczowymi/krytycznymi pozycjami/domenami poddawanyymi ocenie w przeglądzie systematycznym są:

- rejestracja protokołu przed rozpoczęciem przeprowadzania przeglądu (pyt. 2),
- odpowiednie przeprowadzenie wyszukiwania systematycznego badań pierwotnych (pyt. 4),
- uzasadnienie przyczyn wykluczenia poszczególnych badań z przeglądu czytanych w pełnym tekście (pyt. 7),
- ocena ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (ang. *risk of bias*) każdego z włączonych badań (pyt. 9),
- poprawność zastosowanej metodyki metaanalizy (pyt. 11),



- o rozważenie wpływu ryzyka wystąpienia błędów systematycznych przy interpretacji wyników przeglądu (pyt. 13),
- o ocena ryzyka wystąpienia błędu publikacji (ang. *publication bias*) i jego wpływu na wynik metaanalizy (pyt. 15).

Wymienione powyżej domeny w pewnych okolicznościach nie są uznawane za kluczowe. Przykładowo, w przeglądzie, na który składają się wyłącznie wysokiej jakości badania RCT, ocena ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (pyt. 9, 13) nie jest uznana za pozycję krytyczną. Podobnie w sytuacji, kiedy autorzy przeglądu włączają do metaanalizy wyniki pracy powszechnie uznanych środowisk naukowych (np. *Cancer Cooperative Trials Groups*), następujące pozycje mogą nie być rozważane jako kluczowe: poprawność przeprowadzenia wyszukiwania literatury (pyt. 4), lista wykluczonych badań z przeglądu (pyt. 7) oraz ryzyko wystąpienia błędu publikacji (pyt. 15).

Jeśli metaanaliza nie została wykonana, wówczas ocena poprawności metody przeprowadzonej metaanalizy nie jest zasadna (pyt. 11). Istotne jest wówczas, aby osoba oceniająca przegląd zwróciła szczególną uwagę na ocenę wystąpienia ryzyka błędu publikacji podczas selekcji badań do przeglądu, których wyniki autorzy PS podkreślili w podsumowaniu.

Jeśli PS dotyczy oceny zdarzeń niepożądanych, krytyczną domeną będzie również domena uzasadniająca rodzaj włączanych badań do PS (pyt. 3), ponieważ w takim przypadku nie włączanie badań nie-RCT z powodu nieprawidłowej metodyki (włączanie wyłącznie badań RCT) będzie stanowiło kluczowe ograniczenie, podobnie jak brak próby wytłumaczenia dużej heterogeniczności badań włączonych do przeglądu (pyt. 14).

Autorzy narzędzia AMSTAR 2 podkreślają, że stworzona przez nich lista domen jest sugerowaną, ale może być modyfikowana przez osobę oceniającą przegląd, jeśli zostanie to uznane za stosowne.

Poniższa tabela przedstawia 16 pytań, na jakie osoba oceniająca przegląd powinna rozważyć odpowiedzi. Na każde z pytań istnieje możliwość udzielenia odpowiedzi „tak” lub „nie”, dodatkowo niektóre z nich uwzględniają częściowo pozytywną odpowiedź (z ang. „*partial yes*”). Obok każdego pytania znajdują się jego składowe, których spełnienie przez przegląd warunkuje, jaką odpowiedź należy przydzielić. W przypadku niespełnienia składowych dla odpowiedzi pozytywnej lub częściowo pozytywnej, należy przydzielić odpowiedź „nie”.

Tabela 224. Kwestionariusz narzędzia AMSTAR 2 (Shea 2017).

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. <u>częściowo pozytywnej</u> <i>for partial yes</i>	dla odpowiedzi <u>pozytywnej</u> <i>for yes</i>
1.	Czy pytanie/a badawcze i kryteria włączenia do przeglądu uwzględniały komponenty PICO? <i>Did the research questions and inclusion criteria for the review include the components of PICO?</i>	–	<ul style="list-style-type: none"> <li>• populacja</li> <li>• interwencja</li> <li>• komparator</li> <li>• punkty końcowe</li> </ul> ramy czasowe okresu obserwacji (opcjonalnie, zalecane)
2.	Czy w raporcie wyraźnie stwierdzono, że metodyka przeglądu została ustalona przed jego przeprowadzeniem, oraz czy zawiera uzasadnienie dla wszystkich istotnych modyfikacji protokołu? <i>Did the report of the review contain an explicit statement that the review methods were established prior to the conduct of the review and did the report justify any significant deviations from the protocol?</i>	Autorzy oświadczają, że posiadają pisemny protokół (lub wytyczne, <i>guide</i> ), który zawiera wszystkie poniższe:  pytanie, na jakie przegląd ma odpowiedzieć  strategia wyszukiwania  kryteria włączenia i wykluczenia  ocena ryzyka błędu systematycznego	Składowe dla <i>partial yes</i> oraz: protokół jest zarejestrowany i zawiera: plan metaanalizy/syntezy wyników, jeśli będzie wykonana plan badania przyczyn heterogeniczności uzasadnienie każdej modyfikacji zapisu protokołu
3.	Czy autorzy przeglądu uzasadnili wybór rodzaju badań, które spełniają kryteria włączenia do przeglądu? <i>Did the review authors explain their selection of the study designs for inclusion in the review?</i>	–	W przeglądzie uwzględniono <u>jedno</u> z poniższych: uzasadnienie włączenia wyłącznie badań RCT uzasadnienie włączenia wyłącznie badań nie-RCT uzasadnienie włączenia zarówno badań RCT jak i nie-RCT
4.	Czy autorzy przeglądu zastosowali wyczerpującą strategię wyszukiwania? <i>Did the review authors use a comprehensive literature search strategy?</i>	Spełnione wszystkie z poniższych: przeszukano $\geq 2$ bazy danych (odpowiednie dla pytania badawczego) podano słowa kluczowe i/lub strategię wyszukiwania w przypadku zastosowania restrykcji (np. językowe) przedstawiono uzasadnienie takiego postępowania	Zawiera składowe z <i>partial yes</i> oraz wszystkie z poniższych: przeszukano referencje / bibliografię włączonych badań przeszukano rejestry badań klinicznych konsultowano lub włączono opinie ekspertów z danej dziedziny gdzie zasadne, przeszukano szarą literaturę† wyszukiwanie przeprowadzono w okresie $\leq 24$ mies. do zakończenia tworzenia przeglądu
5.	Czy selekcja badań włączonych do przeglądu wykonana była przez przynajmniej dwie osoby? <i>Did the review authors perform study selection in duplicate?</i>	–	Spełniona jedna z poniższych: $\geq 2$ osoby dokonały niezależnie selekcji badań do przeglądu spośród analizowanych i uzyskali konsensus co do tego, które badania zostaną włączone

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. <u>częściowo pozytywnej</u> <i>for partial yes</i>	dla odpowiedzi <u>pozytywnej</u> <i>for yes</i>
6.	Czy ekstrakcja danych wykonana była przez przynajmniej dwie osoby? <i>Did the review authors perform data extraction in duplicate?</i>	–	2 osoby dokonały selekcji badań do przeglądu spośród analizowanych i uzyskali dobrą zgodność ( $\geq 80\%^\ddagger$ ), pozostała część rozpatrywanych badań została wybrana przez jedną osobę  Spełniona jedna z poniższych: $\geq 2$ osoby wykonały ekstrakcję danych i uzyskały konsensus w przypadku wystąpienia różnic  1 osoba wykonała ekstrakcję danych, druga osoba sprawdziła zgodność dokonując ekstrakcji z próby badań, uzyskano wysoką zgodność, wsp. Kappa $\geq 0,80\%^\ddagger$
7.	Czy autorzy przeglądu przedstawili listę badań wykluczonych z przeglądu wraz z przyczynami? <i>Did the review authors provide a list of excluded studies and justify the exclusions?</i>	przedstawiono listę wszystkich badań analizowanych w pełnym tekście i wykluczonych z przeglądu	uzasadniono wykluczenie z przeglądu każdego z analizowanych badań
8.	Czy autorzy przeglądu opisali włączone badania wystarczająco szczegółowo? <i>Did the review authors describe the included studies in adequate detail?</i>	Opisano wszystkie z poniższych: <ul style="list-style-type: none"> <li>• populacja</li> <li>• interwencja</li> <li>• komparatory</li> <li>• punkty końcowe</li> </ul> metodykę badań ( <i>studies design</i> )	Opisano wszystkie dla <i>partial yes</i> oraz wszystkie z poniższych <sup>^</sup> : szczegółowo populację szczegółowo interwencję i komparator (uwzględniając dawki, gdzie zasadne) warunki, w jakich przeprowadzono badania ( <i>study's setting</i> ) ramy czasowe okresu obserwacji
9.	Czy autorzy przeglądu zastosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (RoB) we wszystkich włączonych do przeglądu badaniach? <i>Did the review authors use a satisfactory technique for assessing the risk of bias (RoB) in individual studies that were included in the review?</i>	Ocena RoB wynikającego z: nieukrytej alokacji chorych do grup ( <i>unconcealed allocation</i> ) oraz braku zaślepienia pacjentów i personelu w czasie oceny wyników leczenia (niewymagane dla obiektywnych punktów końcowych, jak np. ocena całkowitej śmiertelności)	<b>RCTs</b>  Ocena RoB jak dla <i>partial yes</i> oraz wynikającego z: nieprawidłowej techniki randomizacji oraz selektywnego raportowania wyników i/lub analiz specyficznych punktów końcowych  <b>nie-RCT</b>  Ocena RoB jak dla <i>partial yes</i> oraz wynikającego z: metod stosowanych do pomiaru ekspozycji i/lub leczenia oraz punktów końcowych oraz selektywnego raportowania wyników i/lub analiz specyficznych punktów końcowych

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. <u>częściowo pozytywnej</u> <i>for partial yes</i>	dla odpowiedzi <u>pozytywnej</u> <i>for yes</i>
10.	Czy autorzy przeglądu podali informacje o źródłach finansowania badań włączonych do PS? <i>Did the review authors report on the sources of Funding for individual studies included in the review?</i>	–	podano informacje o źródłach finansowania każdego z badań lub podano informację o braku takich danych w poszczególnych badaniach
			<b>RCTs</b>
		–	Spełnione wszystkie z poniższych: przegląd zawiera uzasadnienie dla syntezy danych w metaanalizie zastosowano odpowiednią metodę syntezy wyników z badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka występuje między nimi zbadano przyczyny heterogeniczności
			<b>nie-RCT</b>
11.	Jeśli przeprowadzenie metaanalizy jest uzasadnione, to czy autorzy przeglądu zastosowali odpowiednią metodę syntezy wyników? <i>If meta-analysis was justified did the review authors use appropriate methods for statistical combination of results?</i>	–	Spełnione wszystkie z poniższych: przegląd zawiera uzasadnienie dla syntezy danych w metaanalizie zastosowano odpowiednią metodę syntezy wyników z badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka występuje między nimi dokonano syntezy wyników z nie-RCT, z uwzględnieniem dopasowania dla czynników zakłócających RoB lub wykonano syntezę surowych danych uzasadniając, brak możliwości uwzględnienia czynników dopasowania dla czynników zakłócających przedstawiono oddzielnie podsumowanie wyników metaanalizy dla RCT i nie-RCT, jeśli do przeglądu włączono oba rodzaje badań
12.	Jeśli metaanaliza została przeprowadzona, czy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ RoB poszczególnych badań na wynik metaanalizy lub innej syntezy danych? <i>If meta-analysis was performed did the review authors assess the potential impact of RoB in individual studies on the results of the meta-analysis or other evidence synthesis?</i>	–	przegląd zawiera wyłącznie badania RCT o niskim RoB lub autorzy przeglądu wykonali analizę możliwego wpływu RoB na końcowe oszacowanie efektu w przypadku gdy wykonano syntezę danych z badań o różnym RoB (RCTs i/lub nie-RCT)
13.	Czy autorzy przeglądu w czasie interpretacji/dyskusji wyników PS odnieśli się RoB? <i>Did the review authors account for RoB in individual studies when interpreting/discussing the results of the review?</i>	–	do przeglądu włączono jedynie badania RCT o niskim RoB lub jeśli włączono badania RCT o umiarkowanym lub wysokim RoB lub włączono

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. <u>częściowo pozytywnej</u> <i>for partial yes</i>	dla odpowiedzi <u>pozytywnej</u> <i>for yes</i>
			badania nie-RCT, przedyskutowano wpływ RoB na wyniki przeglądu
14.	Czy autorzy przeglądu wyjaśnili i przedyskutowali <u>każdą heterogeniczność</u> zaobserwowaną w wynikach przeglądu? <i>Did the review authors provide a satisfactory explanation for, and discussion of, any heterogeneity observed in the results of the review?</i>	–	brak istotnej heterogeniczności w wynikach przeglądu lub w przypadku obecnej heterogeniczności w wynikach, autorzy zbadali źródła heterogeniczności i przedyskutowali jej wpływ na wyniki i wnioski przeglądu
15.	Jeśli wykonano ilościową syntezę danych, czy autorzy przeglądu zbadali RoB związanego z wybiórczym publikowaniem badań i przedyskutowali potencjalny wpływ i jego wielkość na wyniki przeglądu? <i>If they performed quantitative synthesis did the review authors carry out an adequate investigation of publication bias (small study bias) and discuss its likely impact on the results of the review?</i>	–	wynik oceny ryzyka błędu publikacji ( <i>publication bias</i> ) przedstawiono graficznie na wykresie lub wykonano test statystyczny i przedyskutowano jego wpływ na wyniki przeglądu
16.	Czy autorzy przeglądu przedstawili każde źródło konfliktu interesów, włącznie z finansowaniem, jakie otrzymali za wykonanie PS? <i>Did the review authors report any potential sources of conflict of interest, including any funding they received for conducting the review?</i>	–	autorzy przeglądu przedstawili informacje o braku konfliktu interesów lub autorzy przedstawili wszystkie źródła finansowania oraz omówili postępowanie w przypadku występowania potencjalnego konfliktu interesów

† szara literatura uwzględnia: strony internetowe (np. rządowe, pozarządowe, strony agencji oceny technologii medycznych), rejestry badań, abstrakty konferencyjne, dysertacje, nieopublikowane raporty lub prywatne strony internetowe (np. uniwersytetów, ResearchGate), informacje zaczerpnięte od sponsorów badania/badaczy w przypadku, gdy artykuł badania nie został jeszcze opublikowany;

‡ rekomendowane jest osiągnięcie wartości współczynnika Kappa  $\geq 0,80$  wskazującego na dużą zgodność ;

^ autorzy podali informacje o zakresie heterogeniczności efektów interwencji jako istotną;

RoB – ryzyko wystąpienia błędu systematycznego, *Risk of Bias*.

W publikacji *Shea 2017* nie sprecyzowano jakie narzędzia powinny służyć do oceny RoB w badaniach bez randomizacji. Powszechnie do oceny RoB w pojedynczych badaniach nie-RCT wykorzystuje się *Newcastle Ottawa Scale*, *the Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)* i *Mixed Methods Appraisal Tool (MMAT)*, a uznanym za najbardziej wyczerpujący, jest wprowadzony przez *Cochrane – ROBINS-I*.

Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego z powodu czynników zakłócających (ang. *confounding*) w badaniach nie-RCT związane może być z:

- nieodseparowaniem dwóch skojarzonych interwencji (lub ekspozycji) w czasie analizy wyników (efektem tego może być przyporządkowanie efektu do jednej interwencji/ekspozycji, podczas gdy jest rezultatem innej),

- preferencyjnym wskazaniem do leczenia, np. kiedy jeden lek podawany jest preferencyjnie pacjentom z wyższym wskaźnikiem chorób współwystępujących (ang. *co-morbidities*) niż lek będący komparatorem i kiedy choroby współwystępujące mają wpływ na wyniki będące przedmiotem badania.

Błędna klasyfikacja ekspozycji/leczenia występuje najczęściej wtedy, gdy dane nie były precyzyjnie odnotowywane w czasie realnym. Przykładowo, w celu zebrania informacji o stosowanym w danym badaniu leczeniu, autorzy wykorzystują dane z wydanych recept oraz zapisów przepisanej interwencji (ang. *dispensing records*) jako surogatów dla podanej interwencji. Jednak zaleczone leczenie nie musi pokrywać się w 100% z rzeczywistym przestrzeganiem zaleceń. W takiej sytuacji zastosowane leczenie może być błędnie sklasyfikowane.

Autorzy przeglądu powinni określić, czy w poszczególnych badaniach (najlepiej w zarejestrowanym przed przeprowadzeniem badania protokole) określono punkty końcowe i sposób analizy danych, w przeciwnym razie autorzy przeglądu mogą opublikować wyniki tych punktów końcowych z dostępnych baz danych, które wykazują istotne różnice w porównywanych grupach.

Podanie informacji o źródłach finansowania poszczególnych badań umożliwia autorom przeglądu przeprowadzenie odrębnych analiz dla wyników badań finansowanych przez sponsora ocenianego produktu oraz finansowanych ze źródeł niezależnych.

W przypadku, gdy wykonanie metaanalizy uznano za zasadne, wymagane jest uzasadnienie wyboru modelu statystycznego (model efektów stałych lub losowych) oraz przedstawienie metody wykorzystanej do zbadania heterogeniczności.

### 16.3.6 Rozszerzona skala niepełnosprawności/niewydolności ruchowej (EDSS), skala Kurtzkego

Rozszerzona skala stanu niepełnosprawności, EDSS, (z ang. *Expanded Disability Status Scale*) wykorzystywana w czasie badania neurologicznego, służy do oceny stopnia zaawansowania niepełnosprawności pacjenta wynikającej z SM.

Ocenię podlega 8 układów czynnościowych (UC) mózgu (z ang. *Functional Systems*): piramidowy, mózdkowy, pień mózgu, czucie, kontrola czynności jelit i pęcherza, wzrokowy, psychiczny (np. zaburzenia nastroju, zmiany osobowości) i dotyczący innych czynności. Skala jest 20-stopniowa (zakres 0-10, krok: 0,5), 0 oznacza brak niesprawności, a 10 pkt. zgon w wyniku SM, tzn. wraz ze wzrostem liczby punktów wzrasta stopień niesprawności neurologicznej.

Układy czynnościowe przyporządkowane są do wzajemnie wykluczających się obszarów anatomicznych, a w ich obrębie możliwe jest wyodrębnienie wszystkich negatywnych zmian związanych z SM (*Kurtzke 1983*).

Tabela 225. Rozszerzona skala niesprawności ruchowej EDSS (*Członkowska 2017*).

Punkty	Ocena niesprawności
0,0	Prawidłowy stan neurologiczny
1,0	Brak niesprawności, minimalne objawy w jednym UC
1,5	Brak niesprawności, minimalne objawy w więcej niż jednym UC
2,0	Minimalna niesprawność w jednym UC
2,5	Niewielka niesprawność w jednym UC lub minimalna niesprawność w dwóch UC
3,0	Umiarkowana niesprawność w jednym UC albo niewielka niesprawność w trzech lub czterech UC; pacjent chodzi samodzielnie bez ograniczeń
3,5	Chodzi samodzielnie bez ograniczeń, ale wykazuje umiarkowaną niesprawność w jednym UC i więcej niż minimalną niesprawność w kilku innych UC
4,0	Chodzi samodzielnie bez pomocy i jest samowystarczalny, może być aktywny przez 12 h dziennie mimo stosunkowo dużej niesprawności, jest w stanie przejść bez pomocy i odpoczynku około 500 metrów
4,5	Chodzi samodzielnie bez pomocy, pozostaje aktywny przez większą część dnia i jest zdolny pracować w pełnym wymiarze, może jednak mieć trudności w utrzymaniu pełnej aktywności lub wymaga minimalnej pomocy; cechuje się stosunkowo dużą niesprawnością; jest w stanie przejść bez pomocy i odpoczynku około 300 metrów
5,0	Jest w stanie przejść bez pomocy i odpoczynku około 200 metrów; niesprawność jest na tyle duża, że uniemożliwia pełną, codzienną aktywność (np. pracę w pełnym wymiarze bez szczególnych ułatwień)
5,5	Jest w stanie przejść bez pomocy i odpoczynku około 100 metrów; niesprawność jest na tyle duża, że uniemożliwia pełną, codzienną aktywność

Punkty	Ocena niesprawności
6,0	Aby przejść około 100 metrów bez zatrzymywania się lub z odpoczynkiem, wymaga podparcia (laska, kula, aparat ortopedyczny) – okresowo lub po jednej stronie na stałe
6,5	Aby przejść około 20 metrów bez zatrzymywania się, wymaga na stałe podparcia z obu stron
7,0	Nawet z pomocą nie jest w stanie przejść więcej niż 5 metrów; porusza się głównie na standardowym wózku inwalidzkim, który napędza siłą własnych mięśni; przemieszcza się z wózka i na wózek samodzielnie; korzystając z wózka, pozostaje aktywny przez około 12 godzin dziennie
7,5	Nie może zrobić więcej niż kilka kroków; porusza się tylko za pomocą wózka, może wymagać pomocy w przemieszczaniu się z wózka i na wózek; napędza wózek siłą własnych mięśni, ale nie jest w stanie korzystać ze standardowego wózka przez cały dzień; może wymagać wózka elektrycznego
8,0	Przebywa w większości w łóżku lub fotelu albo jest wożony w wózku inwalidzkim, ale może spędzać większą część dnia poza łóżkiem; w znacznym stopniu zachowuje zdolność samoobsługi; zazwyczaj może się efektywnie posługiwać rękoma
8,5	Większą część dnia spędza w łóżku; częściowo zachowuje zdolność samoobsługi i efektywnego posługiwania się rękoma
9,0	Pozostaje w łóżku przez całą dobę; zachowuje zdolność komunikowania się i samodzielnego jedzenia
9,5	Leży w łóżku całkowicie bezradny; nie jest w stanie skutecznie się komunikować ani samodzielnie jeść/połykać
10,0	Zgon z powodu stwardnienia rozsianego

### 16.3.7 Kwestionariusz EQ-5D

Narzędzie EQ-5D, służące do oceny jakości życia chorych, opracowane przez grupę EuroQoL, składa się z kwestionariusza dotyczącego stanu zdrowia oraz skali analogowej oceny dolegliwości (VAS).

Część kwestionariusza dotycząca stanu zdrowia obejmuje 5 jego wymiarów: zdolność do poruszania się, samoopiekę (z ang. *self-care*), codzienna aktywność (z ang. *usual activity*), ból lub dyskomfort oraz niepokój lub przygnębienie. W każdym z tych wymiarów ankietowana osoba może udzielić jednej z trzech odpowiedzi: wskazujących na brak trudności, ich niewielkie albo bardzo duże nasilenie.

Jako następny element oceny chorzy określają swój stan zdrowia przy użyciu skali VAS, w której wartość 100 oznacza najlepszy wyobrażalny, zaś 0 – najgorszy z możliwych stan zdrowia. Uzyskana w ten sposób informacja może być wykorzystana w ocenach ekonomicznych, jako wartość użyteczności danego stanu zdrowia i wyrażana jest wówczas jako liczba w zakresie od 0 do 1.

Zasadniczą częścią narzędzia jest kwestionariusz oceniający 5 wymiarów zdrowia i to jego wyniki prezentowane są w badaniach klinicznych jako rezultat oceny EQ-5D. Zmiana w kierunku wartości **wyższych** oznacza subiektywną **poprawę** stanu zdrowia (*Brooks 1996*).



### 16.3.8 Kwestionariusz SF – 36

**Kwestionariusz SF – 36** dotyczy zaburzeń w ośmiu głównych domenach funkcjonowania pacjentów. Konstrukcja ankiety składa się z 36 pytań o zaburzenia życia fizycznego, psychicznego i socjalnego. Punkty przyznawane się w zakresie od 0 do 100 z wyższym wynikiem wskazującym na najlepszą jakość życia (*Ware 1998*).

### 16.3.9 Skala MSQoL – 54

Skala oceny jakości życia **MSQoL – 54** została opisana w celu określenia jakości życia skorygowanego o stan zdrowotny u pacjentów cierpiących na stwardnienie rozsiane. Skala powstała na bazie SF-36 poprzez dodanie kilku pytań. Składa się z dwóch podsumowanych wyników, w których jedna część dotyczy zdrowia fizycznego, a druga zdrowia psychicznego. Wyróżnia się 12 podskal dotyczących funkcjonowania fizycznego, wpływu zdrowia fizycznego i psychicznego na życie, bólu, dobrego samopoczucia, energii, poczucia własnego zdrowia, poczucia zagrożonego zdrowia, funkcji poznawczych, seksualnych, ogólnej satysfakcji z życia i sytuacji socjalnej (*Vickrey 1995*).

## 16.4 Pełna ocena opracowań wtórnych według skali AMSTAR 2 dla przeglądów systematycznych z metaanalizą

Tabela 226. Ocena jakości metodologicznej przeglądów systematycznych wg skali AMSTAR 2 (pełna ocena).

<i>Bartosik-Psujek 2021</i>	<i>Deeks 2018</i>	<i>Lebrun 2018</i>	<i>Lucchetta 2019</i>	<i>Pakpoor 2015</i>	<i>Siddiqui 2018</i>
<b>Uwzględnienie komponentów PICO w pytaniu i/lub kryteriach włączenia [pyt. 1]</b>					
SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO
<b>Rejestracja protokołu przed rozpoczęciem przeprowadzenia PS [pyt. 2]</b>					
NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO
<b>Uzasadnienie wyboru rodzaju badań włączanych do PS [pyt. 3]</b>					
NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO
<b>Odpowiednie przeprowadzenie wyszukiwania systematycznego badań pierwotnych [pyt. 4]</b>					
<b>CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO</b> przejrzano 3 bazy oraz doniesienia konferencyjne, a także referencje odnalezionych publikacji, podano słowa kluczowe i zakres czasowy, wprowadzono restrykcje językowe bez uzasadnienia	<b>CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO</b> przeszukano 3 bazy oraz wcześniejsze <i>Adis Drug Evaluation</i> w 2014 r., rejestry oraz strony internetowe dotyczące badań klinicznych, podano słowa kluczowe i zakres czasowy, wprowadzono restrykcje językowe bez uzasadnienia	<b>NIE SPEŁNIONO</b> przeszukano 1 bazę oraz bazy danych Vigibase® i WHO przez VigiLyze®, podano słowa kluczowe i zakres czasowy	<b>SPEŁNIONO</b> przeszukano 2 bazy oraz rejestry badań klinicznych i referencje odnalezionych publikacji, podano słowa kluczowe i zakres czasowy, nie wprowadzono restrykcji językowych	<b>NIE SPEŁNIONO</b> przejrzano 1 bazę oraz referencje opublikowanych badań, podano strategię wyszukiwania oraz zakres czasowy, nie wprowadzono restrykcji językowych	<b>SPEŁNIONO</b> przeszukano 4 bazy oraz rejestry badań i doniesienia konferencyjne oraz informacje ze strony FDA i EMA, a także z CSR, podano słowa kluczowe i zakres czasowy, wprowadzono restrykcje językowe bez uzasadnienia
<b>Wykonanie selekcji publikacji badań przez min. 2 analityków [pyt. 5]</b>					
SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO nie podano informacji	NIE SPEŁNIONO nie podano informacji	SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO nie podano informacji	SPEŁNIONO
<b>Wykonanie ekstrakcji danych przez min. 2 analityków [pyt. 6]</b>					
NIE SPEŁNIONO nie podano informacji	NIE SPEŁNIONO nie podano informacji	NIE SPEŁNIONO nie podano informacji	SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO nie podano informacji	SPEŁNIONO
<b>Uzasadnienie wykluczenia poszczególnych badań ocenianych w pełnym tekście [pyt. 7]</b>					
NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO
<b>Wyczerpująca charakterystyka włączonych do PS badań pierwotnych [pyt. 8]</b>					
SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	<b>NIE SPEŁNIONO</b> Wskazano na obecność materiałów dodatkowych, których nie można pobrać ze strony internetowej	SPEŁNIONO
<b>Ocena RoB w każdym z włączonych do PS badań pierwotnych, związanych w szczególności z:</b>					
<b><u>dla badań RCT</u></b>					
zaślepieniem procesu randomizacji chorych do grup oraz podwójnym zaślepieniem,					
<b><u>dla badań bez randomizacji</u></b>					

<i>Bartosik-Psujek 2021</i>	<i>Deeks 2018</i>	<i>Lebrun 2018</i>	<i>Lucchetta 2019</i>	<i>Pakpoor 2015</i>	<i>Siddiqui 2018</i>
czynniki zakłócającymi ocenę skuteczności interwencji (z ang. <i>Confounding Bias</i> ) oraz doborem próby [pyt. 9]					
SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	SPEŁNIONO
Informacje o źródłach finansowania badań pierwotnych [pyt. 10]					
SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO Wskazano na obecność materiałów dodatkowych, których nie można pobrać ze strony internetowej	NIE SPEŁNIONO
Właściwa metodyka przeprowadzenia metaanalizy [pyt. 11]					
SPEŁNIONO	nd.	nd.	SPEŁNIONO	nd.	SPEŁNIONO
Wykonanie analizy potencjalnego wpływu RoB w badaniach pierwotnych i/lub różnic w wynikach pomiędzy pojedynczymi badaniami pierwotnymi [pyt. 12]					
SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	SPEŁNIONO
Uwzględnienie potencjalnego wpływu RoB w badaniach pierwotnych przy interpretacji wyników PS i/lub różnic w wynikach pomiędzy pojedynczymi badaniami pierwotnymi [pyt. 13]					
SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO
Przedstawienie i przedyskutowanie każdej heterogeniczności zaobserwowanej w wynikach PS [pyt. 14]					
SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO
Ocena RoB publikacji (z ang. <i>Publication Bias</i> ) i jego wpływu na wyniki przeglądu, w którym wykonano metaanalizę [pyt. 15]					
NIE SPEŁNIONO	nie dotyczy	nie dotyczy	SPEŁNIONO	nie dotyczy	NIE SPEŁNIONO
Przedstawienie każdego źródła konfliktu interesów włącznie z finansowaniem, jakie autorzy otrzymali za wykonanie PS [pyt. 16]					
SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	SPEŁNIONO
KRYTYCZNIE NISKA WIARYGODNOŚĆ	KRYTYCZNIE NISKA WIARYGODNOŚĆ	KRYTYCZNIE NISKA WIARYGODNOŚĆ	NISKA WIARYGODNOŚĆ	KRYTYCZNIE NISKA WIARYGODNOŚĆ	KRYTYCZNIE NISKA WIARYGODNOŚĆ

## 16.5 Publikacje włączone do analizy skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa

### 16.5.1 Publikacje opisujące badania oceniające kładrybinę

- CLARITY (Afolabi 2018, NCT00213135)** Afolabi D, Albor C, Zalewski L, Altmann DR, Baker D, Schmierer K. Positive impact of cladribine on quality of life in people with relapsing multiple sclerosis. *Mult Scler* 2018; 24(11):1461-1468
- CLARITY (Ali 2012, NCT00213135)** Ali S, Paracha N, Cook S, Giovannoni G, Comi G, Rammohan K, Rieckmann P, Sorensen PS, Vermersch P, Greenberg S, Scott DA, Joyeux A. Reduction in Healthcare and Societal Resource Utilization Associated with Cladribine Tablets in Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis : Analysis of Economic Data from the CLARITY Study. *Clin Drug Investig* 2012; 32(1):15-27
- CLARITY (Comi 2013, NCT00213135)** Comi G, Cook SD, Giovannoni G, Rammohan K, Rieckmann P, Sorensen PS, Vermersch P, Hamlett AC, Viglietta V, Greenberg SJ. MRI outcomes with cladribine tablets for multiple sclerosis in the CLARITY study. *J Neurol* 2013; 260(4):1136-1146
- CLARITY (Cook 2011, NCT00213135)** Cook S, Vermersch P, Comi G, Giovannoni G, Rammohan K, Rieckmann P, Sorensen PS, Hamlett A, Miret M, Weiner J, Viglietta V, Musch B, Greenberg SJ. Safety and tolerability of cladribine tablets in multiple sclerosis: the CLARITY (CLAdRibine Tablets treating multiple sclerosis orally) study. *Mult Scler* 2011; 17(5):578-593
- CLARITY (De Stefano 2018, NCT00213135)** De Stefano N, Giorgio A, Battaglini M, De Leucio A, Hicking C, Dangond F, Giovannoni G, Sormani MP. Reduced brain atrophy rates are associated with lower risk of disability progression in patients with relapsing multiple sclerosis treated with cladribine tablets. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)* 2018; 24(2):222-226
- CLARITY (Giovannoni 2010, NCT00213135)** Giovannoni G, Comi G, Cook S, Rammohan K, Rieckmann P, Soelberg Sorensen P, Vermersch P, Chang P, Hamlett A, Musch B, Greenberg SJ. A placebo-controlled trial of oral cladribine for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010; 362(5):416-426
- CLARITY (Giovannoni 2011, NCT00213135)** Giovannoni G, Cook S, Rammohan K, Rieckmann P, Sorensen PS, Vermersch P, Hamlett A, Viglietta V, Greenberg S. Sustained disease-activity-free status in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis treated with cladribine tablets in the CLARITY study: a post-hoc and subgroup analysis. *Lancet Neurol* 2011; 10(4):329-337
- CLARITY (Rammohan 2012, NCT00213135)** Rammohan K, Giovannoni G, Comi G, Cook S, Rieckmann P, Soelberg Sorensen P, Vermersch P, Hamlett A, Kurukulasuriya N. Cladribine tablets for relapsing-remitting multiple sclerosis: Efficacy across patient subgroups from the phase III CLARITY study. *Mult Scler Relat Disord* 2012; 1:49-54
- CLARITY (Giovannoni 2019, NCT00213135)** Giovannoni G, Soelberg Sorensen P, Cook S, Rammohan KW, Rieckmann P, Comi G, Dangond F, Hicking C, Vermersch P. Efficacy of Cladribine Tablets in high disease activity subgroups of patients with relapsing multiple sclerosis: A post hoc analysis of the CLARITY study. *Mult Scler* 2019; 25(6):819-827
- CLARITY (Bell Gorrod 2019)** Bell Gorrod H, Latimer NR, Damian D, Hettle R, Harty GT, Wong SL. Impact of Nonrandomized Dropout on Treatment Switching Adjustment in the Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis CLARITY Trial and the CLARITY Extension Study. *Value Health* 2019; 22(7):772-776
- CLARITY (Bell Gorrod 2020)** Bell Gorrod H, Latimer NR, Damian D, Hettle R, Harty GT, Wong SL. Assessing the Long-Term Effectiveness of Cladribine vs. Placebo in the Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis CLARITY Randomized Controlled Trial and CLARITY Extension Using Treatment Switching Adjustment Methods. *Adv Ther* 2020; 37(1):225-239

- CLARITY (Hermann 2019)** Hermann R, Litwin JS, Friberg LE, Dangond F, Munafo A. Effects of cladribine tablets on heart rate, atrio-ventricular conduction and cardiac repolarization in patients with relapsing multiple sclerosis. *Br J Clin Pharmacol* 2019; 85(7):1484-1494
- CLARITY (Vermersch 2021)** Vermersch P, Galazka A, Dangond F, Damian D, Wong SL, Jack D, Harty G. Efficacy of cladribine tablets in high disease activity patients with relapsing multiple sclerosis: post hoc analysis of subgroups with and without prior disease-modifying drug treatment. *Curr Med Res Opin* 2021; 37(3):459-464
- CLARITY (De Stefano 2021)** De Stefano N, Sormani MP, Giovannoni G, Rammohan K, Leist T, Coyle PK, Dangond F, Keller B, Alexandri N, Galazka A. Analysis of frequency and severity of relapses in multiple sclerosis patients treated with cladribine tablets or placebo: The CLARITY and CLARITY Extension studies. *Mult Scler* 2021:13524585211010294
- CLARITY EXTENSION (Giovannoni 2018, NCT00641537)** Giovannoni G, Soelberg Sorensen P, Cook S, Rammohan K, Rieckmann P, Comi G, Dangond F, Adeniji AK, Vermersch P. Safety and efficacy of cladribine tablets in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: Results from the randomized extension trial of the CLARITY study. *Mult Scler* 2018; 24(12):1594-1604
- CLARITY EXTENSION (Comi 2018, NCT00641537)** Comi G, Cook S, Rammohan K, Soelberg Sorensen P, Vermersch P, Adeniji A K, Dangond F, Giovannoni G. Long-term effects of cladribine tablets on MRI activity outcomes in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: the CLARITY Extension study. *Ther Adv Neurol Disord* 2018; 11:1756285617753365
- Comi 2019** Comi G, Cook S, Giovannoni G, Rieckmann P, Sørensen PS, Vermersch P, Galazka A, Nolting A, Hicking C, Dangond F. Effect of cladribine tablets on lymphocyte reduction and repopulation dynamics in patients with relapsing multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord* 2019; 29:168-174
- Cook 2019** Cook S, Leist T, Comi G, Montalban X, Giovannoni G, Nolting A, Hicking C, Galazka A, Sylvester E. Safety of cladribine tablets in the treatment of patients with multiple sclerosis: An integrated analysis. *Mult Scler Relat Disord* 2019; 29:157-167
- Kalincik 2018** Kalincik T, Jokubaitis V, Spelman T, Horakova D, Havrdova E, Trojano M, Lechner-Scott J, Lugaresi A, Prat A, Girard M, Duquette P, Grammond P, Solaro C, Grand'Maison F, Hupperts R, Prevost J, Sola P, Ferraro D, Terzi M, Butler E, Slee M, Kermodé A, Fabis-Pedrini M, McCombe P, Barnett M, Shaw C, Hodgkinson S, Butzkueven H. Cladribine versus fingolimod, natalizumab and interferon  $\beta$  for multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal* 2018; 24(12):1617-1626
- Leist 2020** Leist T, Cook S, Comi G, Montalban X, Giovannoni G, Nolting A, Damian D, Syed S, Galazka A. Long-term safety data from the cladribine tablets clinical development program in multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord* 2020; 46:102572
- Lizak 2021** Lizak N, Hodgkinson S, Butler E, Lechner-Scott J, Slee M, McCombe PA, Shaw C, Skibina O, Vucic S, Shuey N, Barnett MH, Parratt J, Butzkueven H, Jack D, Fabris J, Kalincik T. Real-world effectiveness of cladribine for Australian patients with multiple sclerosis: An MSBase registry substudy. *Mult Scler* 2021; 27(3):465-474
- Pfeuffer 2021** Pfeuffer S, Rolfes L, Hackert J, Kleinschnitz K, Ruck T, Wiendl H, Klotz L, Kleinschnitz C, Meuth SG, Pul R. Effectiveness and safety of cladribine in MS: Real-world experience from two tertiary centres. *Mult Scler* 2021:13524585211012227
- Rolfes 2021** Rolfes L, Pfeuffer S, Hackert J, Pawlitzki M, Ruck T, Sondermann W, Korsen M, Wiendl H, Meuth SG, Kleinschnitz C, Pul R. Skin Reactions in Patients With Multiple Sclerosis Receiving Cladribine Treatment. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2021; 8(3)
- Signori 2020** Signori A, Saccà F, Lanzillo R, Maniscalco GT, Signoriello E, Repice AM, Annovazzi P, Baroncini D, Clerico M, Binello E, Cerqua R, Mataluni G, Perini P, Bonavita S, Lavorgna L, Zarbo IR, Laroni A, Pareja-Gutierrez L, La Gioia S, Frigeni B, Barcella V, Frau J, Cocco E, Fenu

G, Clerici VT, Sartori A, Rasia S, Cordioli C, Stromillo ML, Di Sapio A, Pontecorvo S, Grasso R, Barone S, Barrilà C, Russo CV, Esposito S, Ippolito D, Landi D, Visconti A, Sormani MP. Cladribine vs other drugs in MS: Merging randomized trial with real-life data. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2020; 7(6)

**Stamatellos 2021** Stamatellos VP, Siafis S, Papazisis G. Disease-modifying agents for multiple sclerosis and the risk for reporting cancer: a disproportionality analysis using US Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System (FAERS) database. *Br J Clin Pharmacol* 2021

**Doniesienia konferencyjne do badan CLARITY i CLARITY EXTENSION**

**Battaglini 2020** Battaglini M, Sormani MP, Luchetti L et al. Reduced grey matter atrophy in patients with relapsing multiple sclerosis treated with cladribine tablets. P0231. *Multiple Sclerosis Journal* 2020;26(S3):231

**Comi 2016** Comi G, Cook S, Rammohan K, Soelberg Sorensen P, Vermersch P, Adeniji A K, Dangond F, Giovannoni G. Long-term effects of cladribine tablets on MRI activity outcomes in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: the CLARITY Extension study. *Ther Adv Neurol Disord* 2018; 11:1756285617753365

**Cook 2016** Cook S, Rammohan K, Rieckmann P, Sorensen PS, Vermersch P, Hicking C, Dangond F, Giovannoni G. Slowing of disability progression based on 6-month confirmed EDSS in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS) treated with cladribine tablets in the CLARITY study: a post-hoc subgroup analysis. Session 091 – MS and CNS Inflammatory Disease: *Clinical Trials* P3.058

**Cook 2018** Cook S, Giovannoni G, Vermersch P et al. Lymphopenia rates in CLARITY/CLARITY extension are unrelated to disease activity at baseline. *ECTRIMS Online Library*; 228735; P892

**Cook 2019b** Cook S, Giovannoni G, Vermersch P et al. Lymphopenia rates in CLARITY/CLARITY Extension are consistent in patients with or without high disease activity at baseline (P3.2- 062). *Neurology* 2019;92(Suppl15)

**Freedman 2020** Freedman M, Padro G, De Stefano N et al. Age-related efficacy of cladribine tablets in patients with relapsing-remitting ms in the clarity extension study. P0284. *Multiple Sclerosis Journal* 2020;26(S3):257

**Giovannoni 2018a** Giovannoni G, Keller B, Jack D. Durability of NEDA-3 status in patients with relapsing multiple sclerosis receiving cladribine tablets: CLARITY extension. *ECTRIMS Online Library*; 228737; P894

**Giovannoni 2018b** Giovannoni G, Rammohan K, Cook S et al. EPR1101. Efficacy of cladribine tablets 3.5 mg/kg in patients ≤50 and >50 years of age with relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS): a post hoc analysis from CLARITY. *European Journal of Neurology* 2018;27(Suppl2):331

**Giovannoni 2019a** Giovannoni G, Keller B, Jack D. Durability of NEDA-3 status in patients with relapsing multiple sclerosis receiving cladribine tablets: CLARITY Extension (P3.2-100). *Neurology* 2019;92(Suppl15)

**Giovannoni 2020** Giovannoni G, Rammohan K, Leist T. Durable efficacy of cladribine tablets: cumulative relapse incidence over 5 years in clarity and clarity extension. P0202. *Multiple Sclerosis Journal* 2020;26(S3):215

**Giovannoni 2020a** Giovannoni G, Comi G, Rammohan K et al. EPR3084. Long-term Disease Stability Assessed by the Expanded Disability Status Scale in Patients Treated with Cladribine Tablets in the CLARITY and CLARITY Extension Studies. *European Journal of Neurology* 2020;27(Suppl1):468

**Giovannoni 2020b** Giovannoni G, Comi G, Rammohan K et al. Long-Term Disease Stability Assessed by the Expanded Disability Status Scale in Patients Treated with Cladribine Tablets (1942). *Neurology* 2020;94(Suppl15)

- Sormani 2020** Sormani MP, Giovannoni G, Signori A, Alexandri N. Disability improvement in relapsing-remitting multiple sclerosis patients receiving cladribine tablets, evaluated by expanded disability status scale. P0201. Multiple Sclerosis Journal 2020;26(S3):215
- Vermersch 2018** Vermersch P, Giovannoni G, Soelberg Sorensen et al. Sustained efficacy in relapsing remitting multiple sclerosis following switch to placebo treatment from cladribine tablets in patients with high disease activity at baseline. ECTRIMS Online Library; 228408; P564
- Vermersch 2019** Vermersch P, Rammohan K, Damian D et al. The CLARITY study: efficacy outcomes among patients who received disease-modifying therapies prior to treatment with cladribine tablets. ECTRIMS Online Library; 278984; P624
- Vermersch 2019a** Vermersch P, Giovannoni G, Soelberg Sorensen et al. Reduction of risk of secondary progressive multiple sclerosis within two years of treatment with Cladribine tablets: an analysis of the CLARITY study. ECTRIMS Online Library; 278746; P385
- Vermersch 2019b** Vermersch P, Giovannoni G, Soelberg Sorensen et al. CLARITY extension: sustained efficacy in relapsing remitting multiple sclerosis following switch from cladribine tablets to placebo in patients with high disease activity at baseline. EPO3211. European Journal of Neurology 2019;27(Suppl1):867
- Vermersch 2020** Vermersch P, Giovannoni G, Soelberg Sorensen et al. Reduction of Risk of Secondary Progressive Multiple Sclerosis Within Two Years of Treatment with Cladribine Tablets (1961). Neurology 2020;94(Suppl15)

#### Doniesienia konferencyjne do zintegrowanych analiz bezpieczeństwa kładrybiny

- Cook 2019a** Cook S, Giovannoni G, Leist T, et al. Updated safety of cladribine tablets in the treatment of patients with multiple sclerosis: Integrated safety analysis and post-approval data. ECTRIMS Online Library. 09/13/19; 278591; P1390.
- Cook 2020** Cook S, Giovannoni G, Leist T, et al. EPR2117. Updated Safety of Cladribine Tablets in the Treatment of Patients with Multiple Sclerosis: Integrated Safety Analysis and Post-Approval Data. European Journal of Neurology, 27(Suppl.1):327-328

## 16.5.2 Publikacje opisujące badania wykorzystane w sieci porównania pośredniego

- APEX (Saida 2019)** Saida T, Yamamura T, Kondo T, Yun J, Yang M, Li J, Mahadavan L, Zhu B, Sheikh SI. A randomized placebo-controlled trial of delayed-release dimethyl fumarate in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis from East Asia and other countries. BMC Neurol 2019; 19(1):5
- ASSESS (Cree 2021)** Cree BAC, Goldman MD, Corboyr JR, Singer BA, Fox EJ, Arnold DL, Ford C, Weinstock-Guttman B, Bar-Or A, Mientus S, Sienkiewicz D, Zhang Y, Karan R, Tenenbaum N. Efficacy and Safety of 2 Fingolimod Doses vs Glatiramer Acetate for the Treatment of Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: A Randomized Clinical Trial. JAMA Neurology 2021; 78(1):48-60
- ADVANCE (Calabresi 2014a, NCT00906399)** Calabresi PA, Kieseier BC, Arnold DL, Balcer LJ, Boyko A, Pelletier J, Liu S, Zhu Y, Seddighzadeh A, Hung S, Deykin A. Pegylated interferon  $\beta$ -1a for relapsing-remitting multiple sclerosis (ADVANCE): a randomised, phase 3, double-blind study. The Lancet Neurology 2014; 13(7):657-665
- ADVANCE (Arnold 2014, NCT00906399)** Arnold DL, Calabresi PA, Kieseier BC, Sheikh SI, Deykin A, Zhu Y, Liu S, You X, Sperling B, Hung S. Effect of peginterferon beta-1a on MRI measures and achieving no evidence of disease activity: results from a randomized controlled trial in relapsing-remitting multiple sclerosis. BMC Neurol 2014; 14:240



- BECOME**  
(Cadavid 2009) Cadavid D, Wolansky LJ, Skurnick J, Lincoln J, Cheriyan J, Szczepanowski K, Kamin SS, Pachner AR, Halper J, Cook SD. Efficacy of treatment of MS with IFNbeta-1b or glatiramer acetate by monthly brain MRI in the BECOME study. *Neurology* 2009; 72(23):1976-1983
- BEYOND (O'Connor 2009, NCT00099502)** O'Connor P, Filippi M, Arnason B, Comi G, Cook S, Goodin D, Hartung HP, Jeffery D, Kappos L, Boateng F, Filippov V, Groth M, Knappertz V, Kraus C, Sandbrink R, Pohl C, Bogumil T, O'Connor P, Filippi M, Arnason B, Cook S, Goodin D, Hartung HP, Harung HP, Kappos L, Jeffery D, Comi G. 250 microg or 500 microg interferon beta-1b versus 20 mg glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis: a prospective, randomised, multicentre study. *The Lancet Neurology* 2009; 8(10):889-897
- Boiko 2018** Boiko A N, Lashch N Y, Sharanova S N, Zakharova M N, Trifonova O V, Simaniv T O, Lysogorskaya E V, Gur'yanova O E, Kotov S V, Yakushina T I, Lizhdvoi V Y, Belova Y A, Khabirov F A, Babicheva N N, Khaibullin T I, Granatov E V, Aver'yanova L A, Sazonov D V, Odinak M M, Trinitatskii Y V, Tsukurova L A, Sergeeva A I, Ivanov R A, Shustova M S. A Comparative Placebo-Controlled Clinical Trial of the Efficacy and Safety of Glatiramer Acetate 20 mg in Patients with Relapsing Multiple Sclerosis: First-Year Study Results. *Neuroscience and Behavioral Physiology* 2018; 48:351-357
- Bornstein 1987** Bornstein M B, Miller A, Slagle S. A pilot trial of cop 1 in exacerbating-relapsing multiple sclerosis. *New England Journal of Medicine* 1987; 317:408-414
- BRAVO**  
(Vollmer 2014, NCT00605215) Vollmer TL, Sorensen PS, Selmaj K, Zipp F, Havrdova E, Cohen JA, Sasson N, Gilgun-Sherki Y, Arnold DL. A randomized placebo-controlled phase III trial of oral laquinimod for multiple sclerosis. *J Neurol* 2014; 261(4):773-783
- Calabrese 2012** Calabrese M, Bernardi V, Atzori M, Mattisi I, Favaretto A, Rinaldi F, Perini P, Gallo P. Effect of disease-modifying drugs on cortical lesions and atrophy in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler* 2012; 18(4):418-424
- CombiRx**  
(Lindsey 2012, NCT00211887) Lindsey J W, Scott T F, Lynch S G, Cofield S S, Nelson F, Conwit R, Gustafson T, Cutter G R, Wolinsky J S, Lublin F D. The CombiRx trial of combined therapy with interferon and glatiramer acetate in relapsing remitting MS: Design and baseline characteristics. *Mult Scler Relat Disord* 2012; 1:81-86
- CombiRx**  
(Lublin 2013, NCT00211887) Lublin FD, Cofield SS, Cutter GR, Conwit R, Narayana PA, Nelson F, Salter AR, Gustafson T, Wolinsky JS. Randomized study combining interferon and glatiramer acetate in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2013; 73(3):327-340
- CONFIRM**  
(Fox 2012, NCT00451451) Fox R J, Miller D H, Phillips J T, Hutchinson M, Havrdova E, Kita M, Yang M, Raghupathi K, Novas M, Sweetser M T, Vigiotta V, Dawson K T. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 or glatiramer in multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2012; 367:1087-1097
- Copolymer 1 (Johnson 1995)** Johnson K P, Brooks B R, Cohen J A, Ford C C, Goldstein J, Lisak R P, Myers L W, Panitch H S, Rose J W, Schiffer R B, Vollmer T, Weiner L P, Wolinsky J S, Bird S J, Kolson D L, Gonzalez-Scarano F, Brennan D, Mandler R N, Rosenberg G A. Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis: Results of a phase III multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology* 1995; 45:1268-1276
- Copolymer 1 (Johnson 1998)** Johnson K P, Brooks B R, Cohen J A, Ford C C, Goldstein J, Lisak R P, Myers L W, Panitch H S, Rose J W, Schiffer R B, Vollmer T, Weiner L P, Wolinsky J S. Extended use of glatiramer acetate (Copaxone) is well tolerated and maintains its clinical effect on multiple sclerosis relapse rate and degree of disability. *Neurology* 1998; 50:701-708
- DEFINE**  
(Gold 2012, NCT00420212) Gold R, Kappos L, Arnold D L, Bar-Or A, Giovannoni G, Selmaj K, Tornatore C, Sweetser M T, Yang M, Sheikh S I, Dawson K T. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2012; 367:1098-1107



- Derfuss 2015 (wyniki FREEDOMS i FREEDOMS II)** Derfuss T, Bergvall NK, Sfikas N, Tomic DL. Efficacy of fingolimod in patients with highly active relapsing-remitting multiple sclerosis. *Curr Med Res Opin* 2015; 31(9):1687-1691
- ECGT (Comi 2001)** Comi G, Filippi M, Wolinsky J S. European/Canadian multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study of the effects of glatiramer acetate on magnetic resonance imaging-measured disease activity and burden in patients with relapsing multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2001; 49:290-297
- Etemadifar 2006** Etemadifar M, Janghorbani M, Shaygannejad V. Comparison of Betaferon, Avonex, and Rebif in treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 2006; 113(5):283-287
- EVIDENCE (Schwid 2005)** Schwid SR, Thorpe J, Sharief M, Sandberg-Wollheim M, Rammohan K, Wendt J, Panitch H, Goodin D, Li D, Chang P, Francis G. Enhanced benefit of increasing interferon beta-1a dose and frequency in relapsing multiple sclerosis: the EVIDENCE Study. *Arch Neurol* 2005; 62(5):785-792
- EVIDENCE (Schwid 2007)** Schwid SR, Panitch HS. Full results of the Evidence of Interferon Dose-Response-European North American Comparative Efficacy (EVIDENCE) study: a multicenter, randomized, assessor-blinded comparison of low-dose weekly versus high-dose, high-frequency interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis. *Clin Ther* 2007; 29(9):2031-2048
- FREEDOMS II (Calabresi 2014, NCT00355134)** Calabresi PA, Radue EW, Goodin D, Jeffery D, Rammohan KW, Reder AT, Vollmer T, Agius MA, Kappos L, Stites T, Li B, Cappiello L, Rosenstiel P, Lublin FD. Safety and efficacy of fingolimod in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (FREEDOMS II): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet Neurology* 2014; 13(6):545-556
- FREEDOMS (Devonshire 2012, NCT00289978)** Devonshire V, Havrdova E, Radue EW, O'Connor P, Zhang-Auberson L, Agoropoulou C, Häring DA, Francis G, Kappos L. Relapse and disability outcomes in patients with multiple sclerosis treated with fingolimod: subgroup analyses of the double-blind, randomised, placebo-controlled FREEDOMS study. *Lancet Neurol* 2012
- FREEDOMS (Kappos 2010, NCT00289978)** Kappos L, Radue EW, O'Connor P, Polman C, Hohlfeld R, Calabresi P, Selmaj K, Agoropoulou C, Leyk M, Zhang-Auberson L, Burtin P. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010; 362(5):387-401
- GALA (Khan 2013)** Khan O, Rieckmann P, Boyko A, Selmaj K, Zivadinov R. Three times weekly glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2013; 73:705-713
- GATE (Cohen 2015, NCT01489254)** Cohen J, Belova A, Selmaj K, Wolf C, Sormani M P, Oberyé J, Van Den Tweel E, Mulder R, Koper N, Voortman G, Barkhof F, Giovannoni G, Radül E W, Völp A. Equivalence of generic glatiramer acetate in multiple sclerosis: A randomized clinical trial. *JAMA Neurol* 2015; 72:1433-1441
- GOLDEN (Comi 2017, NCT01333501)** Comi G, Patti F, Rocca M A, Mattioli F C, Amato M P, Gallo P, Centonze D, Pozzilli C, Saccà F, Bergh F T, Bartezaghi M, Turrini R, Filippi M, Patti F, Chisari C G, Marfia G A, Centonze D, Morra V B, Capra R, Pozzilli C, Bianchi V, Ghezzi A, Roscio M, Comi G, Sangalli F, Pietrolongo E, Francia A, Danni M C, Nocentini U, Bramanti P, Tedeschi G, Maimone D, Grimaldi L M E, Scarpini E A, Uccelli A, Amato M P, Rottoli M, Ruggieri S, Trojano M, Bergamaschi R, Bergh F T, Buttmann M, Rieckmann P, Safavi A. Efficacy of fingolimod and interferon beta-1b on cognitive, MRI, and clinical outcomes in relapsing-remitting multiple sclerosis: an 18-month, open-label, rater-blinded, randomised, multicentre study (the GOLDEN study). *J Neurol* 2017; 264:2436-2449
- IFNB MS (Duquette 1993)** Duquette P, Girard M, Despault L, DuBois R, Knobler RL, Lublin FD, Kelley L, Francis GS, Lapierre Y, Antel J, Freedman M, Hum S, Greenstein JI, Mishra B, Muldoon J, Whittaker JN, Evans BK, Layton B, Sibley WA. Interferon beta-1b is effective in relapsing-

- remitting multiple sclerosis. I. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo- controlled trial. *NEUROLOGY* 1993; 43(4 I):655-661
- IFNB MS 1995** Interferon beta-1b in the treatment of multiple sclerosis: final outcome of the randomized controlled trial. The IFNB Multiple Sclerosis Study Group and The University of British Columbia MS/MRI Analysis Group. *Neurology* 1995; 45(7):1277-1285
- IMPROVE (De Stefano 2010, NCT00441103)** De Stefano N, Curtin F, Stubinski B, Blevins G, Drulovic J, Issard D, Shotekov P, Gasperini C. Rapid benefits of a new formulation of subcutaneous interferon beta-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler* 2010; 16(7):888-892
- IMPROVE (De Stefano 2012, NCT00441103)** De Stefano N, Sormani MP, Stubinski B, Blevins G, Drulovic JS, Issard D, Shotekov P, Gasperini C. Efficacy and safety of subcutaneous interferon beta-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis: further outcomes from the IMPROVE study. *J Neurol Sci* 2012; 312(1-2):97-101
- INCOMIN (Durelli 2002)** Durelli L, Verdun E, Barbero P, Bergui M, Versino E, Ghezzi A, Montanari E, Zaffaroni M. Every-other-day interferon beta-1b versus once-weekly interferon beta-1a for multiple sclerosis: results of a 2-year prospective randomised multicentre study (INCOMIN). *Lancet (london, england)* 2002; 359(9316):1453-1460
- Kappos 2011, NCT00676715** Kappos L, Li D, Calabresi PA, O'Connor P, Bar-Or A, Barkhof F, Yin M, Leppert D, Glanzman R, Tinbergen J, Hauser SL. Ocrelizumab in relapsing-remitting multiple sclerosis: a phase 2, randomised, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet (london, england)* 2011; 378(9805):1779-1787
- Kappos 2016 (wyniki FREEDOMS i FREEDOMS II)** Kappos L, Radue EW, Chin P, Ritter S, Tomic D, Lublin F. Onset of clinical and MRI efficacy occurs early after fingolimod treatment initiation in relapsing multiple sclerosis. *J Neurol* 2016; 263(2):354-360
- Knobler 1993** Knobler RL, Greenstein JI, Johnson KP, Lublin FD, Panitch HS, Conway K, Grant-Gorsen SV, Muldoon J, Marcus SG, Wallenberg JC, et al. Systemic recombinant human interferon-beta treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: pilot study analysis and six-year follow-up. *J Interferon Res* 1993; 13(5):333-340
- Mokhber 2014** Mokhber N, Azarpazhooh A, Orouji E, Rao SM, Khorram B, Sahraian MA, Foroghi-poor M, Gharavi MM, Kakhi S, Nikkhah K, Azarpazhooh MR. Cognitive dysfunction in patients with multiple sclerosis treated with different types of interferon beta: a randomized clinical trial. *J Neurol Sci* 2014; 342(1-2):16-20
- Mokhber 2014 (Mokhber 2015)** Mokhber N, Azarpazhooh A, Orouji E, Khorram B, Modares Gharavi M, Kakhi S, Khallaghi H, Azarpazhooh MR. Therapeutic effect of Avonex, Rebif and Betaferon on quality of life in multiple sclerosis. *Psychiatry and clinical neurosciences* 2015; 69(10):649-657
- MSCRG (Jacobs 1995)** Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA, Herndon RM, Richert JR, Salazar AM, Fischer JS, Goodkin DE, Granger CV, Simon JH, et al. A phase III trial of intramuscular recombinant interferon beta as treatment for exacerbating-remitting multiple sclerosis: design and conduct of study and baseline characteristics of patients. Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG). *Mult Scler* 1995; 1(2):118-135
- MSCRG (Jacobs 1996)** Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA, Herndon RM, Richert JR, Salazar AM, Fischer JS, Goodkin DE, Granger CV, Simon JH, Alam JJ, Bartoszak DM, Bourdette DN, Braiman J, Brownscheidle CM, Coats ME, Cohan SL, Dougherty DS, Kinkel RP, Mass MK, Munschauer FE 3rd, Priore RL, Pullicino PM, Scherokman BJ, Whitham RH, et al. Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG). *Ann Neurol* 1996; 39(3):285-294

- O'Connor 2006** O'Connor P W, Li D, Freedman M S, Bar-Or A, Rice G P A, Confavreux C, Paty D W, Stewart J A, Scheyer R. A phase II study of the safety and efficacy of teriflunomide in multiple sclerosis with relapses. *Neurology* 2006; 66:894-900
- PRISMS (Ebers 1998)** Randomised double-blind placebo-controlled study of interferon beta-1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. PRISMS (Prevention of Relapses and Disability by Interferon beta-1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis) Study Group. *Lancet (London, England)* 1998; 352(9139):1498-1504
- REFORMS (Singer 2012, NCT00428584)** Singer B, Bandari D, Cascione M, LaGanke C, Huddleston J, Bennett R, Dangond F. Comparative injection-site pain and tolerability of subcutaneous serum-free formulation of interferon-1a versus subcutaneous interferon-1b: results of the randomized, multicenter, Phase IIIb REFORMS study. *BMC neurology* 2012; 12:154
- REGARD (Mikol 2008, NCT00078338)** Mikol DD, Barkhof F, Chang P, Coyle PK, Jeffery DR, Schwid SR, Stubinski B, Uitdehaag B. Comparison of subcutaneous interferon beta-1a with glatiramer acetate in patients with relapsing multiple sclerosis (the REbif vs Glatiramer Acetate in Relapsing MS Disease [REGARD] study): a multicentre, randomised, parallel, open-label trial. *Lancet Neurol* 2008; 7(10):903-914
- Saida 2012 (NCT00537082)** Saida T, Kikuchi S, Itoyama Y, Hao Q, Kurosawa T, Nagato K, Tang D, Zhang-Auberson L, Kira J. A randomized, controlled trial of fingolimod (FTY720) in Japanese patients with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2012; 18(9):1269-1277
- Stępień 2013** Stepień A, Chalimoniuk M, Lubina-Dabrowska N, Chrapusta SJ, Galbo H, Langfort J. Effects of interferon beta-1a and interferon beta-1b monotherapies on selected serum cytokines and nitrite levels in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a 3-year longitudinal study. *Neuroimmunomodulation* 2013; 20(4):213-222
- TEMSO (O'Connor 2011, NCT00134563)** O'Connor P, Wolinsky J S, Confavreux C, Comi G, Kappos L, Olsson T P, Benzerdjeb H, Truffinet P, Wang L, Miller A, Freedman M S. Randomized trial of oral teriflunomide for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2011; 365:1293-1303
- TENERE (Vermersch 2014, NCT00883337)** Vermersch P, Czlonskowska A, Grimaldi LM, Confavreux C, Comi G, Kappos L, Olsson TP, Benamor M, Bauer D, Truffinet P, Church M, Miller AE, Wolinsky JS, Freedman MS, O'Connor P. Teriflunomide versus subcutaneous interferon beta-1a in patients with relapsing multiple sclerosis: a randomised, controlled phase 3 trial. *Mult Scler* 2014; 20(6):705-716
- TOWER (Confavreux 2014, NCT00751881)** Confavreux C, O'Connor P, Comi G, Freedman M S, Miller A E, Olsson T P, Wolinsky J S, Bagulho T, Delhay J L, Dukovic D, Truffinet P, Kappos L. Oral teriflunomide for patients with relapsing multiple sclerosis (TOWER): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol* 2014; 13:247-256
- TRANSFORMS (Cohen 2010, NCT00340834)** Cohen JA, Barkhof F, Comi G, Hartung HP, Khatri BO, Montalban X, Pelletier J, Capra R, Gallo P, Izquierdo G, Tiel-Wilck K, de Vera A, Jin J, Stites T, Wu S, Aradhye S, Kappos L. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010; 362(5):402-415
- TRANSFORMS (Cohen 2013, NCT00340834)** Cohen JA, Barkhof F, Comi G, Izquierdo G, Khatri B, Montalban X, Pelletier J, Eckert B, Haring DA, Francis G. Fingolimod versus intramuscular interferon in patient subgroups from TRANSFORMS. *J Neurol* 2013; 260(8):2023-2032
- Wroe 2005** Wroe SJ. Effects of dose titration on tolerability and efficacy of interferon beta-1b in people with multiple sclerosis. *J Int Med Res* 2005; 33(3):309-318

## 16.6 Badania wykluczone z analizy klinicznej na podstawie pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń

- Arnold D L , Gold R , Kappos L , Bar-Or A , Giovannoni G , Selmaj K , Yang M , Zhang R , Stephan M , Sheikh S I , Dawson K T . Effects of delayed-release dimethyl fumarate on MRI measures in the Phase 3 DEFINE study . *J Neurol* 2014 ; 261 :1794 -1802
- Arnold DL, Calabresi PA, Kieseier BC, Liu S, You X, Fiore D, Hung S. Peginterferon beta-1a improves MRI measures and increases the proportion of patients with no evidence of disease activity in relapsing-remitting multiple sclerosis: 2-year results from the ADVANCE randomized controlled trial. *BMC Neurol* 2017; 17(1):29
- Arnold DL, Fisher E, Brinar VV, Cohen JA, Coles AJ, Giovannoni G, Hartung HP, Havrdova E, Selmaj KW, Stojanovic M, Weiner HL, Lake SL, Margolin DH, Thomas DR, Panzara MA, Compston DA. Superior MRI outcomes with alemtuzumab compared with subcutaneous interferon  $\beta$ -1a in MS. *Neurology* 2016; 87(14):1464-1472
- Arroyo Gonzalez R, Kita M, Crayton H, Havrdova E, Margolin D H, Lake S L, Giovannoni G. Alemtuzumab improves quality-of-life outcomes compared with subcutaneous interferon beta-1a in patients with active relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler* 2017; 23:1367-1376
- Baker D , Herrod S S , Alvarez-Gonzalez C , Zalewski L , Albor C , Schmierer K . Both cladribine and alemtuzumab may effect MS via B-cell depletion . *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2017 ; 4 :e360
- Baker D, Herrod SS, Alvarez-Gonzalez C, Zalewski L, Albor C, Schmierer K. Both cladribine and alemtuzumab may effect MS via B-cell depletion. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2017; 4(4)
- Baranzini SE, Madireddy LR, Cromer A, D'Antonio M, Lehr L, Beelke M, Farmer P, Battaglini M, Caillier SJ, Stromillo ML, De Stefano N, Monnet E, Cree BA. Prognostic biomarkers of IFN $\beta$  therapy in multiple sclerosis patients. *Mult Scler* 2015; 21(7):894-904
- Barbero P, Bergui M, Versino E, Ricci A, Zhong JJ, Ferrero B, Clerico M, Pipieri A, Verdun E, Giordano L, Durelli L. Every-other-day interferon beta-1b versus once-weekly interferon beta-1a for multiple sclerosis (INCOMIN Trial) II: analysis of MRI responses to treatment and correlation with Nab. *Mult Scler* 2006; 12(1):72-76
- Barkhof F, de Jong R, Sfikas N, de Vera A, Francis G, Cohen J. The influence of patient demographics, disease characteristics and treatment on brain volume loss in Trial Assessing Injectable Interferon vs FTY720 Oral in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (TRANSFORMS), a phase 3 study of fingolimod in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2014; 20(13):1704-1713
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa analiza w populacji chorych z badania DEFINE, w której oceniono dodatkowe punkty końcowe związane z obrazowaniem MRI - punkty te nie były uwzględniane w przeprowadzonej ocenie porównania pośredniego
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa analiza do badania ADVANCE dla 2 lat leczenia, w której brak grupy placebo (chorzy otrzymujący placebo po pierwszym roku zostali ponownie randomizowani do różnych dawek interferonu), brak możliwości uwzględnienia wyników w porównaniu pośrednim
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - publikacja opisu nie uwzględniane w porównaniu pośrednim wyniki analizy MRI z badań CARE-MS I (NCT00530348) i CARE-MS II (NCT00548405)
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - publikacja prezentuje wyniki oceny jakości życia w badaniach CARE-MS I oraz CARE-MS II, jednak z uwagi na brak badań pozwalających uwzględnić w sieci porównanie alemtuzumabu z IFN B1a 44 w ocenie jakości życia, nie można było wykorzystać w obliczeniach przedstawionych danych (brak badań pozwalających odnieść wyniki jakości życia dla porównania IFN B1a 44 z PBO)
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - badanie ocenia kinetykę repopulacji limfocytów po ich zmniejszeniu w wyniku leczenia kładrybiną lub alemtuzumabem (dane z badań CLARITY oraz CARE-MS I)
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa analiza do badań CLARITY oraz CARE-MS na podstawie danych z EMA, dotycząca analizy wpływu tych leków na populację limfocytów B
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - analiza biomarkerów terapii IFN B1a na podstawie badania IMPROVE
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - publikacja opisu nie uwzględniane w porównaniu pośrednim wyniki analizy MRI z badania INCOMIN
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa analiza typu "exploratory analysis" do badania TRANSFORMS, w której oceniano czy zmniejszenie utraty objętości mózgu obserwowane podczas terapii jest obserwowane konsekwentnie w różnych podgrupach wyróżnionych na podstawie charakterystyk wyjściowych chorych, oceniali korelację

Bar-Or A , Gold R , Kappos L , Arnold D L , Giovannoni G , Selmaj K , O'Gorman J , Stephan M , Dawson K T . Clinical efficacy of BG-12 (dimethyl fumarate) in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: subgroup analyses of the DEFINE study . J Neurol 2013 ; 260 :2297 -2305	między wyjściową objętością mózgu a innymi parametrami, czy zmiany w objętości korelują ze skutecznością kliniczną oraz czy istnieją czynniki predykcyjne dla zmian objętości mózgu
Brown RA, Narayanan S, Stikov N, Cook S, Cadavid D, Wolansky L, Arnold DL. MTR recovery in brain lesions in the BECOME study of glatiramer acetate vs interferon β-1b. Neurology 2016; 87(9):905-911	Brak poszukiwanych punktów końcowych - publikacja opisu nie uwzględniane w porównaniu pośrednim wyniki analizy MRI z badania BECOME
Cadavid D, Cheriyan J, Skurnick J, Lincoln JA, Wolansky LJ, Cook SD. New acute and chronic black holes in patients with multiple sclerosis randomised to interferon beta-1b or glatiramer acetate. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2009; 80(12):1337-1343	Brak poszukiwanych punktów końcowych - ocena występowania nowych, hipointensywnych zmian w tkankach mózgu określanych jako "czarne dziury" w badaniu BECOME; ocena tego typu zmian nie była uwzględniana w przeprowadzonym porównaniu pośrednim
Cadavid D, Kim S, Peng B, Skurnick J, Younes M, Hill J, Wolansky LJ, Cook SD. Clinical consequences of MRI activity in treated multiple sclerosis. Mult Scler 2011; 17(9):1113-1121	Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa ocena dla badania BECOME, w której oceniano zmiany w obrazie MRI u osób, którym nie udało się uzyskać remisji choroby - taki punkt końcowy nie był uwzględniany w przeprowadzonym porównaniu pośrednim
Calkwood J, Cree B, Crayton H, Kantor D, Steingo B, Barbato L, Hashmonay R, Agashivala N, McCague K, Tenenbaum N, Edwards K. Impact of a switch to fingolimod versus staying on glatiramer acetate or beta interferons on patient- and physician-reported outcomes in relapsing multiple sclerosis: Analyses of the EPOC trial. BMC Neurol 2014; 14(1)	Nieodpowiedni komparator - próba oceniająca przejście chorych z obecnie stosowanych leków (heterogeniczna grupa obejmująca wiele interwencji) na fingolimod, badanie EPOC
Cascione M, Wynn D, Barbato LM, Pestreich L, Schofield L, McCague K. Randomized, open-label study to evaluate patient-reported outcomes with fingolimod after changing from prior disease-modifying therapy for relapsing multiple sclerosis: EPOC study rationale and design. J Med Econ 2013; 16(7):859-865	Nieprawidłowy rodzaj badania - opis metodyki i założeń badania EPOC, oceniającego przejście z dotychczasowych leków na fingolimod (heterogeniczna grupa kontrolna)
Cheriyan J, Kim S, Wolansky LJ, Cook SD, Cadavid D. Impact of inflammation on brain volume in multiple sclerosis. Arch Neurol 2012; 69(1):82-88	Brak poszukiwanych punktów końcowych - ocena zmian objętości mózgu wśród chorych z badania BECOME - ten punkt końcowy nie był uwzględniany w przeprowadzonym porównaniu pośrednim
Cohen JA, Coles AJ, Arnold DL, Confavreux C, Fox EJ, Hartung HP, Havrdova E, Selmaj KW, Weiner HL, Fisher E, Brinar VV, Giovannoni G, Stojanovic M, Ertik BI, Lake SL, Margolin DH, Panzara MA, Compston DA. Alemtuzumab versus interferon beta 1a as first-line treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised controlled phase 3 trial. Lancet (London, England) 2012; 380(9856):1819-1828	Nieodpowiednia interwencja – w badaniu porównano naalemtuzumab z omterferonem beta-1a: alemtuzumab nie był komparatorem w niniejszej analizie, natomiast z uwagi na fakt, że w badaniu uwzględniono jedynie porównanie z interferonem, nie można było wykorzystać tego porównania jako element pośredni w sieci analizy pośredniej
Coles A J , Cohen J A , Fox E J , Giovannoni G , Hartung H P , Havrdova E , Schippling S , Selmaj K W , Traboulsee A , Compston D A S , Margolin D H , Thangavelu K , Chiriac M C , Jody D , Xenopoulos P , Hogan R J , Panzara M A , Arnold D L . Alemtuzumab CARE-MS II 5-year follow-up: Efficacy and safety findings . Neurology 2017 ; 89 :1117 -1126	Nieodpowiedni rodzaj badania - 5-letnie wyniki badania CARE-MS II, brak porównania z grupą placebo

- Coles AJ, Compston DA, Selmaj KW, Lake SL, Moran S, Margolin DH, Norris K, Tandon PK. Alemtuzumab vs. interferon beta-1a in early multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2008; 359(17):1786-1801
- Coles AJ, Fox E, Vladoic A, Gazda SK, Brinar V, Selmaj KW, Bass AD, Wynn DR, Margolin DH, Lake SL, Moran S, Palmer J, Smith MS, Compston DA. Alemtuzumab versus interferon  $\beta$ -1a in early relapsing-remitting multiple sclerosis: post-hoc and subset analyses of clinical efficacy outcomes. *The Lancet Neurology* 2011; 10(4):338-348
- Coles AJ, Fox E, Vladoic A, Gazda SK, Brinar V, Selmaj KW, Skoromets A, Stolyarov I, Bass A, Sullivan H, Margolin DH, Lake SL, Moran S, Palmer J, Smith MS, Compston DA. Alemtuzumab more effective than interferon  $\beta$ -1a at 5-year follow-up of CAMMS223 clinical trial. *Neurology* 2012; 78(14):1069-1078
- Coles AJ, Twyman CL, Arnold DL, Cohen JA, Confavreux C, Fox EJ, Hartung HP, Havrdova E, Selmaj KW, Weiner HL, Miller T, Fisher E, Sandbrink R, Lake SL, Margolin DH, Oyuela P, Panzara MA, Compston DA. Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet (London, England)* 2012; 380(9856):1829-1839
- Coyle P K, Reder A T, Freedman M S, Fang J, Dangond F. Early MRI results and odds of attaining 'no evidence of disease activity' status in MS patients treated with interferon beta-1a in the EVIDENCE study. *J Neurol Sci* 2017; 379:151-156
- Cree B A C, Arnold D L, Cascione M, Fox E J, Williams I M, Meng X, Schofield L, Tenenbaum N. Phase IV study of retention on fingolimod versus injectable multiple sclerosis therapies: a randomized clinical trial. *Ther Adv Neurol Disord* 2018; 11:1756286418774338
- Dalton CM, Miszkal KA, Barker GJ, MacManus DG, Pepple TI, Panzara M, Yang M, Hulme A, O'Connor P, Miller DH. Effect of natalizumab on conversion of gadolinium enhancing lesions to T1 hypointense lesions in relapsing multiple sclerosis. *J Neurol* 2004; 251(4):407-413
- Daniels GH, Vladoic A, Brinar V, Zavalishin I, Valente W, Oyuela P, Palmer J, Margolin DH, Hollenstein J. Alemtuzumab-related thyroid dysfunction in a phase 2 trial of patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99(1):80-89
- De Stefano N, Silva D G, Barnett M H. Effect of Fingolimod on Brain Volume Loss in Patients with Multiple Sclerosis. *CNS Drugs* 2017; 31:289-305
- Derfuss T, Ontaneda D, Nicholas J, Meng X, Hawker K. Relapse rates in patients with multiple sclerosis treated with
- Nieodpowiednia interwencja – w badaniu porównano naalemtuzumab z omterferonem beta-1a: alemtuzumab nie był komparatorem w niniejszej analizie, natomiast z uwagi na fakt, że w badaniu uwzględniono jedynie porównanie z interferonem, nie można było wykorzystać tego porównania jako element pośredni w sieci analizy pośredniej
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - analiza post-hoc do badania CAMSS223 - brak wyników w populacji HDA, brak oceny punktów końcowych opisywanych w porównaniu pośrednim (oceniano czas wolny od aktywności choroby oraz utrzymującą się redukcję niesprawności)
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - 5-letnie wyniki badania CAMMS223, NCT00050780 - w tym okresie chorzy dalej otrzymywali interwencje przydzielone w ramach randomizacji, jednak liczba chorych kontynuujących terapię na tym etapie stanowiła około 50% wyjściowej liczebności
- Nieodpowiednia interwencja – w badaniu porównano naalemtuzumab z omterferonem beta-1a: alemtuzumab nie był komparatorem w niniejszej analizie, natomiast z uwagi na fakt, że w badaniu uwzględniono jedynie porównanie z interferonem, nie można było wykorzystać tego porównania jako element pośredni w sieci analizy pośredniej
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - publikacja prezentuje wyniki oceny statusu NEDA w badaniu EVIDENCE, jednak z uwagi na brak badań pozwalających uwzględnić w sieci porównanie IFN B1a 30 z IFN B1a 44 w ocenie NEDA, nie można było wykorzystać w obliczeniach przedstawionych danych (brak badań pozwalających odnieść uzyskane w badaniu wyniki do placebo lub octanu glatirameru, które stanowiły element łączący w analizowanej sieci)
- Nieodpowiedni komparator - w badaniu porównano fingolimod z jednym z DMD podawanych dożylnie - grupę kontrolną stanowiły różne terapie, traktowane ogółem jako DMD i nie przedstawiono wyników dla porównania fingolimodu z konkretnym lekiem.
- Nieprawidłowa interwencja - natalizumab podawany w dawce niezalecanej w ChPL - 3 lub 6 mg/kg mc. iv. w porównaniu do placebo; około 30% chorych miało SPMS
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - szczegółowa ocena zmian czynności tarczycy u chorych biorących udział w badaniu CAMMS223
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - badanie przedstawia wyniki dla fingolimodu w zakresie zmian objętości mózgu, które nie były uwzględniane w przeprowadzonym porównaniu pośrednim.
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - publikacja przedstawia analizę w podgrupach wyróżnionych na



fingolimod: Subgroup analyses of pooled data from three phase 3 trials. *Mult Scler Relat Disord* 2016; 8:124-130

Doggrell S A . Oral fingolimod for relapsing-remitting multiple sclerosis Evaluation of: Kappos L, Radue E-M, O'Connor P, et al. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010;362:387-401; and Cohen JA, Barkhof F, Comi G, et al. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010;362:402-15 . *Expert Opin Pharmacother* 2010 ; 11 :1777-81

Evidence of interferon beta-1a dose response in relapsing-remitting MS: the OWIMS Study. The Once Weekly Interferon for MS Study Group. *Neurology* 1999; 53(4):679-686

Fernández Ó, Giovannoni G, Fox RJ, Gold R, Phillips JT, Potts J, Okwuokenye M, Marantz JL. Efficacy and Safety of Delayed-release Dimethyl Fumarate for Relapsing-remitting Multiple Sclerosis in Prior Interferon Users: An Integrated Analysis of DEFINE and CONFIRM. *Clin Ther* 2017; 39(8):1671-1679

Filippi M , Rovaris M , Rocca M A , Sormani M P , Wolinsky J S , Comi G . Glatiramer acetate reduces the proportion of new MS lesions evolving into "black holes" . *Neurology* 2001 ; 57 :731 - 733

Filippi M, Rocca MA, Camesasca F, Cook S, O'Connor P, Arnason BG, Kappos L, Goodin D, Jeffery D, Hartung HP, Comi G, Wolinsky JS, Bogumil T, Pohl C, Beckmann K, Sandbrink R, Croze E, Brown C, Desimone TM, Arnold DL, Cutter G, Knappertz V. Interferon  $\beta$ -1b and glatiramer acetate effects on permanent black hole evolution. *Neurology* 2011; 76(14):1222-1228

Fox E, Edwards K, Burch G, Wynn DR, Laganke C, Crayton H, Hunter SF, Huffman C, Kim E, Pestreich L, McCague K, Barbato L. Outcomes of switching directly to oral fingolimod from injectable therapies: Results of the randomized, open-label, multicenter, Evaluate Patient Outcomes (EPOC) study in relapsing multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord* 2014; 3(5):607-619

Fox EJ, Wynn D, Coles AJ, Palmer J, Margolin DH. Alemtuzumab improves neurological functional systems in treatment-naive relapsing-remitting multiple sclerosis patients. *J Neurol Sci* 2016; 363:188-194

Fox RJ, Cree BA, De Seze J, Gold R, Hartung HP, Jeffery D, Kappos L, Kaufman M, Montalban X, Weinstock-Guttman B, Anderson B, Natarajan A, Ticho B, Duda P. MS disease activity in RESTORE: a randomized 24-week natalizumab treatment interruption study. *Neurology* 2014; 82(17):1491-1498

Giovannoni G, Cohen JA, Coles AJ, Hartung HP, Havrdova E, Selmaj KW, Margolin DH, Lake SL, Kaup SM, Panzara MA, Compston DA. Alemtuzumab improves preexisting disability in active relapsing-remitting MS patients. *Neurology* 2016; 87(19):1985-1992

podstawie charakterystyk wyjściowych pacjentów dla połączonych wyników badań FREEDOMS, FREEDOMS II, TRANSFORMS

Brak poszukiwanych punktów końcowych - zmiany objętości mózgu nie były punktem końcowym uwzględnianym w przeprowadzonym porównaniu pośrednim

Nieprawidłowa interwencja - produkt Rebif: IFN B1a podawany w dawce 22 i 44  $\mu$ g [6 i 12 MIU] 1xtyg. - dawkowanie niezgodne z zalecanym w ChPL [44  $\mu$ g 2xtyg. lub w razie braku tolerancji dawki: 22  $\mu$ g 2xtyg.]

Brak poszukiwanych punktów końcowych - analiza post-hoc prezentująca połączone wyniki z prób DEFINE oraz CONFIRM, których wyniki zostały uwzględnione w niniejszym raporcie na podstawie osobnych publikacji dla każdego z nich.

Brak poszukiwanych punktów końcowych - ocena występowania nowych, hipointensywnych zmian w tkankach mózgu określanych jako "czarne dziury"; ocena tego typu zmian nie była uwzględniana w przeprowadzonym porównaniu pośrednim

Brak poszukiwanych punktów końcowych - ocena występowania nowych, hipointensywnych zmian w tkankach mózgu określanych jako "czarne dziury" w badaniu BECOME; ocena tego typu zmian nie była uwzględniana w przeprowadzonym porównaniu pośrednim

Nieodpowiedni komparator - próba oceniająca przejście chorych z obecnie stosowanych leków (heterogeniczna grupa obejmująca wiele interwencji) na fingolimod, badanie EPOC

Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa publikacja do badania CAMMS223, przedstawiająca dokładną analizę poszczególnych elementów skali EDSS

Nieprawidłowa interwencja - badanie RESTORE - porównanie przerwania natalizumabu po podaniu 1 dawki na okres do 24 tygodni (wprowadzenie placebo lub alternatywnej terapii immunomodulacyjnej) w porównaniu do kontynuacji natalizumabu

Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowe wyniki dla badania CARE-MSII (planowane oraz post-hoc), prezentujące szczegółowe wyniki dotyczące oceny progresji upośledzenia chorych z SM leczonych alemtuzumabem; punkty końcowe prezentowane w tej publikacji nie były wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego

- Giovannoni G, Galazka A, Schick R, Leist T, Comi G, Montalban X, Damian D, Dangond F, Cook S. Pregnancy Outcomes During the Clinical Development Program of Cladribine in Multiple Sclerosis: An Integrated Analysis of Safety. *Drug Saf* 2020; 43(7):635-643
- Gobbi C, Meier DS, Cotton F, Sintzel M, Leppert D, Guttmann CR, Zecca C. Interferon beta 1b following natalizumab discontinuation: one year, randomized, prospective, pilot trial. *BMC Neurol* 2013; 13:101
- Goodin DS, Hartung HP, O'Connor P, Filippi M, Arnason B, Comi G, Cook S, Jeffery D, Kappos L, Bogumil T, Knappertz V, Sandbrink R, Beckmann K, White R, Petkau J, Pohl C. Neutralizing antibodies to interferon beta-1b multiple sclerosis: a clinico-radiographic paradox in the BEYOND trial. *Mult Scler* 2012; 18(2):181-195
- Goodin DS, Reder AT, Ebers GC, Cutter G, Kremenchutzky M, Oger J, Langdon D, Rametta M, Beckmann K, DeSimone TM, Knappertz V. Survival in MS: a randomized cohort study 21 years after the start of the pivotal IFN $\beta$ -1b trial. *Neurology* 2012; 78(17):1315-1322
- Goodin DS, Reder AT, Traboulsee AL, Li DK, Langdon D, Cutter G, Cook S, O'Donnell T, Kremenchutzky M, Oger J, Koelbach R, Pohl C, Wicklein EM. Predictive validity of NEDA in the 16- and 21-year follow-up from the pivotal trial of interferon beta-1b. *Mult Scler* 2019; 25(6):837-847
- Hang Y, Hu X, Zhang J, Liu S, Deykin A, Nestorov I. Analysis of peginterferon  $\beta$ -1a exposure and Gd-enhanced lesion or T2 lesion response in relapsing-remitting multiple sclerosis patients. *Journal of pharmacokinetics and pharmacodynamics* 2016; 43 :371 -383
- Hunter SF, Agius M, Miller DM, Cutter G, Barbato L, McCague K, Meng X, Agashivala N, Chin P, Hollander E. Impact of a switch to fingolimod on depressive symptoms in patients with relapsing multiple sclerosis: An analysis from the EPOC (Evaluate Patient Outcomes) trial. *J Neurol Sci* 2016; 365:190-198
- Hutchinson M, Fox R J, Miller D H, Phillips J T, Kita M, Havrdova E, O'Gorman J, Zhang R, Novas M, Viglietta V, Dawson K T. Clinical efficacy of BG-12 (dimethyl fumarate) in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: subgroup analyses of the CONFIRM study. *J Neurol* 2013; 260 :2286 - 2296
- Hutchinson M, Kappos L, Calabresi PA, Confavreux C, Giovannoni G, Galetta SL, Havrdova E, Lublin FD, Miller DH, O'Connor PW, Phillips JT, Polman CH, Radue EW, Rudick RA, Stuart WH, Wajgt A, Weinstock-Guttman B, Wynn DR, Lynn F, Panzara MA. The efficacy of natalizumab in patients with relapsing multiple sclerosis: a pooled analysis of the CONFIRM studies. *PLoS One* 2014; 9(12):e113711
- Nieodpowiednia populacja - zintegrowana analiza danych odnośnie bezpieczeństwa stosowania kladrybiny w postaci tabletek u kobiet w ciąży, na podstawie badań CLARITY, CLARITY EXTENSION, badania ORACLE-MS oraz rejestru PREMIERE - kobiety w ciąży nie są uwzględniane w proponowanym programie i ogólnie według zaleceń należy stosować odpowiednie środki antykoncepcyjne podczas terapii kladrybiną (w badaniu oceniano pacjentki, które zaszyły w ciążę podczas stosowania kladrybiny pomimo wymogu stosowania odpowiedniej antykoncepcji)
- Nieodpowiednia populacja - chorzy bez aktywnej postaci RRMS; badanie RCT na małej liczbie chorych (N=19) oceniające chorych na RRMS leczonych NAT przez  $\geq 12$  mies. wolnych od aktywnej choroby w trakcie terapii NAT, chorych włączono do grup NAT i IFN B1b; NCT01144052
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowe informacje odnośnie obecności neutralizujących przeciwciał w badaniu BEYOND, nie uwzględnianie w porównaniu pośrednim
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa publikacja do badania IFNB MS - ocena przeżycia chorych po 21 latach od rejestracyjnego badania RCT porównującego IFN B1b 50 i 250  $\mu$ g z placebo u chorych na RRMS
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - ocena przydatności stwierdzenia braku aktywności choroby (status NEDA) w przewidywaniu częstości występowania zdarzeń upośledzających czynność pacjenta (negative disability outcome) lub zgonu po 16 i 21 latach od zakończenia badania RCT oceniającego interferon beta-1b w leczeniu RRMS
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa publikacja prezentująca analizę na podstawie danych z badania ADVANCE, w której oceniano związek pomiędzy ekspozycją na pegylowany interferon 1a a częstością występowania zmian T2 w obrazie MRI - oceniane punkty nie były wykorzystywane w przeprowadzonym porównaniu pośrednim
- Nieodpowiedni komparator - próba oceniająca przejście chorych z obecnie stosowanych leków (heterogeniczna grupa obejmująca wiele interwencji) na fingolimod, badanie EPOC
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa analiza do badania CONFIRM w której przeprowadzono ocenę w wybranych podgrupach chorych - żadna z tych podgrup nie była oceniana w ramach wykonanego w niniejszej analizie porównania pośredniego
- Nieodpowiednia interwencja - w badaniu porównano natalizumab z placebo: natalizumab nie był komparatorem w niniejszej analizie, natomiast z uwagi na fakt, że w badaniu uwzględniono jedynie porównanie z placebo, nie można



- sclerosis: subgroup analyses of AFFIRM and SENTINEL. *J Neurol* 2009; 256(3):405-415
- Kappos L, Gold R, Arnold D L, Bar-Or A, Giovannoni G, Selmaj K, Sarda S P, Agarwal S, Zhang A, Sheikh S I, Seidman E, Dawson K T. Quality of life outcomes with BG-12 (dimethyl fumarate) in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: the DEFINE study. *Mult Scler* 2014; 20:243-252
- Kappos L, Antel J, Comi G, Montalban X, O'Connor P, Polman CH, Haas T, Korn AA, Karlsson G, Radue EW. Oral fingolimod (FTY720) for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006; 355(11):1124-1140
- Kappos L, Cohen J, Collins W, De Vera A, Zhang-Auberson L, Ritter S, Von Rosenstiel P, Francis G. Fingolimod in relapsing multiple sclerosis: An integrated analysis of safety findings. *Mult Scler Relat Disord* 2014; 3(4):494-504
- Kappos L, De Stefano N, Freedman MS, Cree BACC, Radue E-W, Sprenger T, Sormani MP, Smith T, Häring DA, Piani Meier D, Tomic D. Inclusion of brain volume loss in a revised measure of 'no evidence of disease activity' (NEDA-4) in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler* 2016; 22(10):1297-1305
- Kappos L, O'Connor PW, Polman CH, Vermersch P, Wiendl H, Pace A, Zhang A, Hotermans C. Clinical effects of natalizumab on multiple sclerosis appear early in treatment course. *J Neurol* 2013; 260(5):1388-1395
- Kaufman M, Cree BA, De Seze J, Fox RJ, Gold R, Hartung HP, Jeffery D, Kappos L, Montalban X, Weinstock-Guttman B, Ticho B, Duda P, Pace A, Campagnolo D. Radiologic MS disease activity during natalizumab treatment interruption: findings from RESTORE. *J Neurol* 2015; 262(2):326-336
- Kita M, Fox RJ, Phillips JT, Hutchinson M, Havrdova E, Sarda SP, Agarwal S, Kong J, Zhang A, Viglietta V, et al. Effects of BG-12 (dimethyl fumarate) on health-related quality of life in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: findings from the CONFIRM study. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)* 2014; 20(2):253-257
- Koch-Henriksen N, Sorensen PS, Christensen T, Frederiksen J, Ravnborg M, Jensen K, Heltberg A, Kristensen O, Stenager E, Petersen T, Hansen T. A randomized study of two interferon-beta treatments in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurology* 2006; 66(7):1056-1060
- Kondo T, Kawachi I, Onizuka Y, Hiramatsu K, Hase M, Yun J, Matta A, Torii S. Efficacy of dimethyl fumarate in Japanese multiple sclerosis patients: interim analysis of randomized, double-blind APEX study and its open-label extension. *Mult Scler J Exp Transl Clin* 2019; 5(3):2055217319864974
- Li DK, Paty DW. Magnetic resonance imaging results of the PRISMS trial: a randomized, double-blind, placebo-controlled study of interferon-beta1a in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Prevention of Relapses and Disability by Interferon-beta1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis. Ann Neurol* 1999; 46(2):197-206
- było wykorzystać tego porównania jako element pośredni w sieci analizy pośredniej
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - połączona analiza danych z badań DEFINE oraz CONFIR przedstawiająca dodatkowe punkty końcowe oceny jakości życia, które nie były uwzględniane w przeprowadzonym porównaniu pośrednim
- Nieprawidłowa interwencja - FIN podawany w dawce 1,25 i 5,0 mg po. raz dziennie - dawkowanie niezgodne z zalecanym w ChPL [0,5 mg po. raz dziennie]
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - analiza post-hoc z badań FREEDOMS, FREEDOMS II, TRANSFORMS; długoterminowa ocena bezpieczeństwa z etapów z randomizacją i ich faz wydłużonych
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - publikacja miała na celu ocenę użyteczności skali NEDA poszerzonej o ocenę zmian objętości mózgu, na podstawie połączonych wyników z badań FREEDOMS oraz FREEDOMS II
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - analiza post-hoc do badania AFFIRM, ocena czasu uzyskania efektu klinicznego w zależności od wyjściowego stopnia nasilenia choroby
- Nieprawidłowa interwencja - dodatkowa analiza do badania RESTORE - porównanie przerwania natalizumabu po podaniu 1 dawki na okres do 24 tygodni (wprowadzenie placebo lub alternatywnej terapii immunomodulacyjnej) w porównaniu do kontynuacji natalizumabu
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - publikacja prezentuje dodatkowe wyniki oceny jakości życia w badaniu CONFIRM - nie odnaleziono dodatkowych informacji, które mogłyby zostać wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego
- Nieprawidłowy komparator - porównanie IFN B1b 250 µg sc. [8 MIU] EOD vs IFN B1a 22 µg sc. 1xtyg. [dawkowanie niezgodne z ChPL]
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - publikacja do badania APEX, w której przedstawiono wyniki analizy skuteczności w ramach oceny interim, w podgrupie pacjentów z Japonii - w ramach analizy porównania pośredniego została uwzględniona publikacja Saida 2019, prezentująca końcowe wyniki tego badania w całej ocenianej populacji ITT
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - publikacja opisuje nie uwzględniane w porównaniu pośrednim wyniki analizy MRI z badania PRISMS

Liu C, Blumhardt LD. Randomised, double blind, placebo controlled study of interferon beta-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis analysed by area under disability/time curves. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 67(4):451-456

Lublin F D , Cofield S S , Cutter G R , Gustafson T , Krieger S , Narayana P A , Nelson F , Salter A R , Wolinsky J S . Long-term follow-up of a randomized study of combination interferon and glatiramer acetate in multiple sclerosis: Efficacy and safety results up to 7 years . *Mult Scler Relat Disord* 2017 ; 18 :95 -102

Miller A E , O'Connor P , Wolinsky J S , Confavreux C , Kappos L , Olsson T P , Truffinet P , Wang L , D'Castro L , Comi G , Freedman M S . Pre-specified subgroup analyses of a placebo-controlled phase III trial (TEMSO) of oral teriflunomide in relapsing multiple sclerosis . *Mult Scler* 2012 ; 18 :1625 -1632

Miller D H , Fox R J , Phillips J T , Hutchinson M , Havrdova E , Kita M , Wheeler-Kingshott C A M , Tozer D J , MacManus D G , Yousry T A , Goodsell M , Yang M , Zhang R , Vigiotta V , Dawson K T . Effects of delayed-release dimethyl fumarate on MRI measures in the phase 3 CONFIRM study . *Neurology* 2015 ; 84 :1145 -1152

Miller DH, Khan OA, Sheremata WA, Blumhardt LD, Rice GP, Libonati MA, Willmer-Hulme AJ, Dalton CM, Miszkiel KA, O'Connor PW. A controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2003; 348(1):15-23

Miller DH, Soon D, Fernando KT, MacManus DG, Barker GJ, Yousry TA, Fisher E, O'Connor PW, Phillips JT, Polman CH, Kappos L, Hutchinson M, Havrdova E, Lublin FD, Giovannoni G, Wajgt A, Rudick R, Lynn F, Panzara MA, Sandrock AW. MRI outcomes in a placebo-controlled trial of natalizumab in relapsing MS. *Neurology* 2007; 68(17):1390-1401

Miller DM, Weinstock-Guttman B, Bourdette D, You X, Foulds P, Rudick RA. Change in quality of life in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis over 2 years in relation to other clinical parameters: results from a trial of intramuscular interferon (beta)-1a. *Mult Scler* 2011; 17(6):734-742

Moccia M, Lanzillo R, Petruzzo M, Nozzolillo A, De Angelis M, Carotenuto A, Palladino R, Brescia Morra V. Single-Center 8-Years Clinical Follow-Up of Cladribine-Treated Patients From Phase 2 and 3 Trials. *Front Neurol* 2020; 11:489

Möhn N, Skripuletz T, Sühs KW, Menck S, Voß E, Stangel M. Therapy with cladribine is efficient and safe in patients

Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowe wyniki dla badania PRISMS - punkty końcowe analizowane za pomocą AUC zamiast standardowych metod

Brak poszukiwanych punktów końcowych - publikacja przedstawia wyniki dłuższego okresu obserwacji badania CombiRx, w której chorzy otrzymywali leczenia do 7 lat łącznie. Z uwagi jednak na różny okres obserwacji dla chorych uczestniczących w tej fazie, w analizie porównania pośredniego uwzględniono jedynie wyniki z trzyletniej, podstawowej fazy tego badania, w której wszyscy chorzy otrzymali trzy lata leczenia; ponadto, trzyletni okres obserwacji był bardziej zbliżony do okresów obserwacji prezentowanych w pozostałych badaniach uwzględnianych w sieci porównania pośredniego.

Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa analiza do badania TEMSO w której przeprowadzono ocenę w wybranych podgrupach chorych - żadna z tych podgrup nie była oceniana w ramach wykonanego w niniejszej analizie porównania pośredniego

Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa analiza do badania CONFIRM w której analizowano szczegółowo punkty końcowe MRI, które nie były uwzględniane w przeprowadzonym porównaniu pośrednim

Nieprawidłowa interwencja - natalizumab podawany w dawce niezalecanej w ChPL - 3 lub 6 mg/kg mc. iv. w porównaniu do placebo; około 30% chorych miało SPMS; badanie Miller 2003

Brak poszukiwanych punktów końcowych - publikacja opisuje nie uwzględniane w porównaniu pośrednim wyniki analizy MRI z badania AFFIRM, NCT00027300

Brak poszukiwanych punktów końcowych - publikacja opisuje nie uwzględniane w porównaniu pośrednim wyniki analizy HRQoL (skala Sickness Impact Profile, SIP i EDSS) z badania MSCRG

Brak poszukiwanych punktów końcowych - publikacja przedstawia wyniki 8-letniego okresu obserwacji N=27 chorych otrzymujących kladrybinę w tabletkach (lub placebo) w jednym włoskim ośrodku, którzy brali udział w badaniach klinicznych nad kladrybiną (ONWARD N=7, CLARITY N=10, ORACLE-MS N=10); z uwagi na fakt, że badania te uwzględniały różnce populacje (przy czym próba ONWARD dodatkowo nie oceniała kladrybiny w monoterapii) a wyniki podano łącznie dla ocenianych pacjentów, nie uwzględniono wyników tego badania w analizie

previously treated with natalizumab. *Ther Adv Neurol Disord* 2019; 12:1756286419887596

Montalban X, Arnold DL, Weber MS, Staikov I, Piasecka-Stryczynska K, Willmer J, Martin EC, Dangond F, Syed S, Wolinsky JS. Placebo-Controlled Trial of an Oral BTK Inhibitor in Multiple Sclerosis. *N Engl J Med* 2019; 380(25):2406-2417

Montalban X, Comi G, O'Connor P, Gold S, de Vera A, Eckert B, Kappos L. Oral fingolimod (FTY720) in relapsing multiple sclerosis: impact on health-related quality of life in a phase II study. *Mult Scler* 2011; 17(11):1341-1350

Mori M, Ohashi T, Onizuka Y, Hiramatsu K, Hase M, Yun J, Matta A, Torii S. Efficacy and safety of dimethyl fumarate in treatment-naïve Japanese patients with multiple sclerosis: Interim analysis of the randomized placebo-controlled study. *Mult Scler J Exp Transl Clin* 2019; 5(2):2055217319852727

Newsome S D , Kieseier B C , Arnold D L , Shang S , Liu S , Hung S , Sabatella G . Subgroup and sensitivity analyses of annualized relapse rate over 2 years in the ADVANCE trial of peginterferon beta-1a in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis . *J Neurol* 2016 ; 263 :1778 -1787

Newsome S D , Kieseier B C , Liu S , You X , Kinter E , Hung S , Sperling B . Peginterferon beta-1a reduces disability worsening in relapsing-remitting multiple sclerosis: 2-year results from ADVANCE . *Ther Adv Neurol Disord* 2017 ; 10 :41 -50

Newsome SD, Guo S, Altincatal A, Proskorovsky I, Kinter E, Phillips G, You X, Sabatella G. Impact of peginterferon beta-1a and disease factors on quality of life in multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord* 2015; 4(4):350-357

Novakovic A M, Thorsted A, Schindler E, Jonsson S, Munafo A, Karlsson M O. Pharmacometric Analysis of the Relationship Between Absolute Lymphocyte Count and Expanded Disability Status Scale and Relapse Rate, Efficacy End Points, in Multiple Sclerosis Trials. *J Clin Pharmacol* 2018

Ochi H, Niino M, Onizuka Y, Hiramatsu K, Hase M, Yun J, Matta A, Torii S. 72-Week Safety and Tolerability of Dimethyl Fumarate in Japanese Patients with Relapsing-remitting Multiple Sclerosis: Analysis of the Randomised, Double Blind, Placebo-Controlled, Phase III APEX Study and its Open-Label Extension. *Adv Ther* 2018; 35(10):1598-1611

O'Connor PW, Goodman A, Willmer-Hulme AJ, Libonati MA, Metz L, Murray RS, Sheremata WA, Vollmer TL, Stone LA. Randomized multicenter trial of natalizumab in acute MS relapses: clinical and MRI effects. *Neurology* 2004; 62(11):2038-2043



Nieodpowiednia populacja - w badaniu uwzględniono zarówno pacjentów z postacią rzutowo-remisyjną stwardnienia rozsianego (N=228, 87%), jak również z postacią wtórnie postępującą tej choroby (N=33, 13%), bez przedstawienia osobnych wyników dla grupy RRMS

Nieprawidłowa interwencja - FIN podawany w dawce 1,25 i 5,0 mg po. raz dziennie - dawkowanie niezgodne z zalecanym w ChPL [0,5 mg po. raz dziennie] - analiza post-hoc, ocena HRQoL

Brak poszukiwanych punktów końcowych - publikacja do badania APEX, w której przedstawiono wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa w ramach oceny interim, w podgrupie pacjentów z Japonii wcześniej nieleczonych - w ramach analizy porównania pośredniego została uwzględniona publikacja Saida 2019, prezentująca końcowe wyniki tego badania w całej ocenianej populacji ITT

Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa analiza do badania ADVANCE w której przeprowadzono ocenę w wybranych podgrupach chorych - żadna z tych podgrup nie była oceniana w ramach wykonanego w niniejszej analizie porównania pośredniego

Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa analiza do badania ADVANCE w dalszym okresie obserwacji badania (2 lata), w którym grupa kontrolna nie była już obecna

Brak poszukiwanych punktów końcowych - badanie ocena jakości życia w badaniu ADVANCE, dane te nie były uwzględniane w przeprowadzonym porównaniu pośrednim.

Brak poszukiwanych punktów końcowych - ocena związku pomiędzy liczbą leukocytów a wynikiem EDSS - model farmakodynamiczny oparty na wynikach z badań CLARITY/CLARITY EXTENSION.

Brak poszukiwanych punktów końcowych - publikacja do badania APEX, w której przedstawiono wyniki analizy bezpieczeństwa po 72 tygodniach leczenia, w podgrupie pacjentów z Japonii - w ramach analizy porównania pośredniego została uwzględniona publikacja Saida 2019, prezentująca końcowe wyniki tego badania w całej ocenianej populacji ITT

Nieprawidłowa interwencja - natalizumab podawany w dawce niezalecanej w ChPL - 1,0 lub 3,0 mg/kg mc. iv. w porównaniu do placebo; około 10% chorych miało SPMS

- Panitch H, Goodin DS, Francis G, Chang P, Coyle PK, O'Connor P, Monaghan E, Li D, Weinshenker B. Randomized, comparative study of interferon beta-1a treatment regimens in MS: the EVIDENCE Trial. *Neurology* 2002; 59(10):1496-1506
- Patten SB, Metz LM. Interferon beta-1 a and depression in relapsing-remitting multiple sclerosis: an analysis of depression data from the PRISMS clinical trial. *Mult Scler* 2001; 7(4):243-248
- Patti F, L'Episcopo MR, Cataldi ML, Reggio A. Natural interferon-beta treatment of relapsing-remitting and secondary-progressive multiple sclerosis patients. A two-year study. *Acta Neurol Scand* 1999; 100(5):283-289
- Patti F, Visconti A, Capacchione A, Roy S, Trojano M, Amato MP, Cocco E, Danni MC, Filippi M, Gasperini C, Inglese M, Luca GD, Lus G, Mallucci G, Marfia GA, Patti F, Pesci I, Petruzzio M, Pozzilli C, Tedeschi G, Trojano M, Zaffaroni M. Long-term effectiveness in patients previously treated with cladribine tablets: a real-world analysis of the Italian multiple sclerosis registry (CLARINET-MS). *Therapeutic Advances in Neurological Disorders* 2020; 13
- Paty DW, Li DK. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. II. MRI analysis results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. UBC MS/MRI Study Group and the IFNB Multiple Sclerosis Study Group. *Neurology* 1993; 43(4):662-667
- Phillips JT, Giovannoni G, Lublin FD, O'Connor PW, Polman CH, Willoughby E, Aschenbach W, Pace A, Hyde R, Munschauer FE. 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
- Polman C, Barkhof F, Kappos L, Pozzilli C, Sandbrink R, Dahlke F, Jakobs P, Lorenz A. Oral interferon beta-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis: a double-blind randomized study. *Mult Scler* 2003; 9(4):342-348
- Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Miller DH, Phillips JT, Lublin FD, Giovannoni G, Wajgt A, Toal M, Lynn F, Panzara MA, Sandrock AW. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006; 354(9):899-910
- Radue EW, O'Connor P, Polman CH, Hohlfeld R, Calabresi P, Selmaj K, Mueller-Lenke N, Agoropoulou C, Holdbrook F, de Vera A, Zhang-Auberson L, Francis G, Burtin P, Kappos L. Impact of fingolimod therapy on magnetic resonance imaging outcomes in patients with multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2012; 69(10):1259-1269
- Rejdak K, Stelmasiak Z, Grieb P. Cladribine induces long lasting oligoclonal bands disappearance in relapsing multiple sclerosis patients: 10-year observational study. *Mult Scler Relat Disord* 2019; 27:117-120
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - wcześniejsze wyniki badania EVIDENCE - jego pełne wyniki opublikowano w publikacji Schwid 2007, uwzględnionej w niniejszej analizie
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa publikacja do badania PRISMS; szczegółowa ocena depresji
- Nieprawidłowa interwencja - nIFN B1b 6 MIU im. 3xtyg. (produkt firmy AresSero) nie stanowiący komparatora w żadnym z badań RCT uwzględnionych w porównaniu pośrednim; 40% włączonych chorych miało postać SPMS
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - publikacja przedstawia wyniki oceny skuteczności u N=80 chorych otrzymujących kladrybinę w tabletkach uwzględnionych we włoskim rejestrze, którzy brali udział w badaniach klinicznych nad kladrybiną (ONWARD N=14, CLARITY N=34, ORACLE-MS N=29); z uwagi na fakt, że badania te uwzględniały różnice populacje (przy czym próba ONWARD dodatkowo nie oceniała kladrybiny w monoterapii) a wyniki podano łącznie dla ocenianych pacjentów, nie uwzględniono wyników tego badania w analizie
- Brak poszukiwanych punktów końcowych – publikacja opisuje nie uwzględniane w porównaniu pośrednim wyniki analizy MRI z badania IFNB MS
- Nieodpowiednia interwencja – w badaniu porównano natalizumab z placebo: natalizumab nie był komparatorem w niniejszej analizie, natomiast z uwagi na fakt, że w badaniu uwzględniono jedynie porównanie z placebo, nie można było wykorzystać tego porównania jako element pośredni w sieci analizy pośredniej
- Nieprawidłowy komparator - doustny IFN B1a 0,06, 0,6 lub 6 MIU EOD (vs placebo) - taki rodzaj interferonu nie stanowił komparatora w żadnym z badań RCT uwzględnionych w porównaniu pośrednim
- Nieodpowiednia interwencja – w badaniu porównano natalizumab z placebo: natalizumab nie był komparatorem w niniejszej analizie, natomiast z uwagi na fakt, że w badaniu uwzględniono jedynie porównanie z placebo, nie można było wykorzystać tego porównania jako element pośredni w sieci analizy pośredniej
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - publikacja opisuje nie uwzględniane w porównaniu pośrednim wyniki analizy MRI z badania FREEDOMS, NCT00289978
- Nieodpowiednia interwencja - ocena kladrybiny stosowanej w formie iniekcji podskórnej

Rieckmann P, Heidenreich F, Sailer M, Zettl UK, Zessack N, Hartung H-P, Gold R. Treatment de-escalation after mitoxantrone therapy: Results of a phase IV, multicentre, open-label, randomized study of subcutaneous interferon beta-1a in patients with relapsing multiple sclerosis. *Ther Adv Neurol Disord* 2012; 5(1):3-12

Rovaris M, Comi G, Rocca MA, Wolinsky JS, Filippi M. Short-term brain volume change in relapsing-remitting multiple sclerosis: effect of glatiramer acetate and implications. *Brain* 2001; 124(Pt 9):1803-1812

Rudick RA, Miller D, Hass S, Hutchinson M, Calabresi PA, Confavreux C, Galetta SL, Giovannoni G, Havrdova E, Kappos L, Lublin FD, Miller DH, O'Connor PW, Phillips JT, Polman CH, Radue EW, Stuart WH, Wajgt A, Weinstock-Guttman B, Wynn DR, Lynn F, Panzara MA. Health-related quality of life in multiple sclerosis: effects of natalizumab. *Ann Neurol* 2007; 62(4):335-346

Saida T, Kira J-I, Kishida S, Yamamura T, Ohtsuka N, Dong Q, Tibung JT. Natalizumab for Achieving Relapse-Free, T1 Gadolinium-Enhancing-Lesion-Free, and T2 Lesion-Free Status in Japanese Multiple Sclerosis Patients: A Phase 2 Trial Subanalysis. *Neurol Ther* 2017; 6(1):153-159

Saida T, Kira JI, Kishida S, Yamamura T, Sudo Y, Ogiwara K, Tibung JT, Lucas N, Subramanyam M. Efficacy, safety, and pharmacokinetics of natalizumab in Japanese multiple sclerosis patients: A double-blind, randomized controlled trial and open-label pharmacokinetic study. *Mult Scler Relat Disord* 2017; 11:25-31

Sandberg-Wollheim M, Bever C, Carter J, Farkkila M, Hurwitz B, Lapierre Y, Chang P, Francis GS. Comparative tolerance of IFN beta-1a regimens in patients with relapsing multiple sclerosis. The EVIDENCE study. *J Neurol* 2005; 252(1):8-13

Schippling S, O'Connor P, Knappertz V, Pohl C, Bogumil T, Suarez G, Cook S, Filippi M, Hartung HP, Comi G, Jeffery DR, Kappos L, Goodin DS, Arnason B. Incidence and course of depression in multiple sclerosis in the multinational BEYOND trial. *J Neurol* 2016; 263(7):1418-1426

Seddighzadeh A, Hung S, Selmaj K, Cui Y, Liu S, Sperling B, Calabresi PA. Single-use autoinjector for peginterferon- $\beta$ 1a treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: safety, tolerability and patient evaluation data from the Phase IIIb ATTAIN study. *Expert opinion on drug delivery* 2014; 11(11):1713-1720

Sheremata WA, Vollmer TL, Stone LA, Willmer-Hulme AJ, Koller M. A safety and pharmacokinetic study of intravenous natalizumab in patients with MS. *Neurology* 1999; 52(5):1072-1074

Nieprawidłowa populacja - 56,7% włączonych chorych miało postać SPMS (n=17), mała liczebnie grupa chorych z RRMS (n=13), brak oddzielnych wyników dla chorych z RRMS; porównanie IFN B1a 44  $\mu$ g sc. 3 $\times$ tyg. z brakiem leczenia

Brak poszukiwanych punktów końcowych - publikacja opisuje wyniki oceny zmian utraty tkanki mózgowej oraz obrzowania mózgu podczas terapii octanem glatirameru - z uwagi na fakt, że nie odnaleziono analogicznych wyników po stronie kładrybiny (zmiany utraty objętości tkanki mózgowej w badaniu CLARITY prowadzono w innych zakresach czasowych), dane nie zostały wykorzystane w porównaniu pośrednim

Brak poszukiwanych punktów końcowych - publikacja opisuje nie uwzględniane w porównaniu pośrednim wyniki analizy HRQoL (skala SF-36 i jej składowe PCS i MCS) z badania AFFIRM

Nieodpowiednia interwencja – w badaniu porównano natalizumab z placebo: natalizumab nie był komparatorem w niniejszej analizie, natomiast z uwagi na fakt, że w badaniu uwzględniono jedynie porównanie z placebo, nie można było wykorzystać tego porównania jako element pośredni w sieci analizej pośredniej

Nieodpowiednia interwencja – w badaniu porównano natalizumab z placebo: natalizumab nie był komparatorem w niniejszej analizie, natomiast z uwagi na fakt, że w badaniu uwzględniono jedynie porównanie z placebo, nie można było wykorzystać tego porównania jako element pośredni w sieci analizej pośredniej

Brak poszukiwanych punktów końcowych - wcześniejsze wyniki badania EVIDENCE - jego pełne wyniki opublikowano w publikacji Schwid 2007, uwzględnionej w niniejszej analizie

Brak poszukiwanych punktów końcowych - dokładana analiza zdarzeń niepożądanych w postaci depresji u chorych z badania BEYOND - dokładnych danych odnośnie takiego zdarzenia nie uwzględniano w porównaniu pośrednim, natomiast informacje o częstości występowania depresji, uwzględnione w obliczeniach, przedstawiono w głównej publikacji do próby BEYOND, która była uwzględniana w niniejszej analizie.

Nieprawidłowy rodzaj badania - badanie ATTAIN - faza wydłużona do badania ADVANCE; ocena dwóch rodzajów ampułkostrzykawk (manual pre-filled syringe i single-use autoinjector) do samodzielnego podania zawierających pegIFN B1a 125  $\mu$ g lub placebo

Nieprawidłowa interwencja - natalizumab podawany w dawce niezalecanej w ChPL - 0,03, 0,1, 0,3, 1,0 lub 3,0 mg/kg mc. iv. w porównaniu do placebo; 29% chorych miało SPMS;

Siger-Zajdel M, Lewańska M, Zaleski K, Członkowska A, Kwieciński H, Losy J, Podemski R, Stelmasiak Z, Selmaj K. Open trial of the effectiveness of interferon beta 1a (Avonex) in the treatment of multiple sclerosis in Poland: MRI results. *Neurologia i neurochirurgia polska* 2003; 37(6):1185-1197

Simon JH, Jacobs LD, Campion M, Wende K, Simonian N, Cookfair DL, Rudick RA, Herndon RM, Richert JR, Salazar AM, Alam JJ, Fischer JS, Goodkin DE, Granger CV, Lajaunie M, Martens-Davidson AL, Meyer M, Sheeder J, Choi K, Scherzinger AL, Bartoszak DM, Bourdette DN, Braiman J, Brownscheidle CM, Whitham RH, et al. Magnetic resonance studies of intramuscular interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group. *Ann Neurol* 1998; 43(1):79-87

Simon JH, Lull J, Jacobs LD, Rudick RA, Cookfair DL, Herndon RM, Richert JR, Salazar AM, Sheeder J, Miller D, McCabe K, Serra A, Campion MK, Fischer JS, Goodkin DE, Simonian N, Lajaunie M, Wende K, Martens-Davidson A, Kinkel RP, Munschauer FE. A longitudinal study of T1 hypointense lesions in relapsing MS: MSCRG trial of interferon beta-1a. Multiple Sclerosis Collaborative Research Group. *Neurology* 2000; 55(2):185-192

Stelmasiak Z, Bartosik-Psujek H, Belniak-Legieć E, Mitosek-Szewczyk K. The effect of cladribine on some parameters of blood and cerebrospinal fluid in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (RR-MS). *Ann Univ Mariae Curie Skłodowska Med* 2000; 55:221-225

Trabousee A, Al-Sabbagh A, Bennett R, Chang P, Li DK. Reduction in magnetic resonance imaging T2 burden of disease in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: analysis of 48-week data from the EVIDENCE (Evidence of Interferon Dose-response: European North American Comparative Efficacy) study. *BMC Neurol* 2008; 8:11

Trabousee A, Li DKB, Cascione M, Fang J, Dangond F, Miller A. Effect of interferon beta-1a subcutaneously three times weekly on clinical and radiological measures and no evidence of disease activity status in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis at year 1. *BMC Neurol* 2018; 18(1):143

Tubridy N, Behan PO, Capildeo R, Chaudhuri A, Forbes R, Hawkins CP, Hughes RA, Palace J, Sharrack B, Swingle R, Young C, Moseley IF, MacManus DG, Donoghue S, Miller DH. The effect of anti-alpha4 integrin antibody on brain lesion activity in MS. The UK Antegren Study Group. *Neurology* 1999; 53(3):466-472

Wagner S, Adams H, Sobel DF, Slivka LS, Sipe JC, Romine JS, Koziol JA. New hypointense lesions on MRI in relapsing-remitting multiple sclerosis patients. *Eur Neurol* 2000; 43(4):194-200

Weinstein A, Schwid SR, Schiffer RB, McDermott MP, Giang DW, Goodman AD, Schwid SI. Neuropsychologic status in multiple sclerosis after treatment with glatiramer. *Archives of neurology* 1999; 56(3):319-324

Brak poszukiwanych punktów końcowych - w badaniu oceniono zmiany w obrazie MRI w trakcie leczenia IFN B1a 30 µg im. [6 MIU] 1xtydz. (OW), nie przeprowadzono porównania z innym komparatorem lub placebo

Brak poszukiwanych punktów końcowych - publikacja opisuje nie uwzględniane w porównaniu pośrednim wyniki analizy MRI z badania MSCRG

Brak poszukiwanych punktów końcowych - publikacja opisuje nie uwzględniane w porównaniu pośrednim wyniki analizy MRI z badania MSCRG

Brak poszukiwanych punktów końcowych – w badaniu nie oceniono skuteczności klinicznej kladrybiny, a jedynie wpływ jej stosowania na parametry hematologiczne oraz parametry płynu mózgowo-rdzeniowego

Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa analiza post-hoc do badania EVIDENCE, w której oceniano zmiany T2 w obrazie MRI - ten punkt końcowy nie był uwzględniany w przeprowadzonym porównaniu pośrednim

Brak poszukiwanych punktów końcowych – dodatkowa publikacja do badania PRISMS, prezentująca wyniki punktów końcowych nie przedstawione w głównej publikacji, po 12 miesiącach leczenia – z uwagi na fakt, że dokładne dane wykorzystane w porównaniu pośrednim z dłuższego okresu obserwacji zostały udostępnione przez sponsora badania, dane z tej publikacji nie zostały uwzględnione w analizie

Nieprawidłowa interwencja - natalizumab podawany w dawce niezalecanej w ChPL - 3,0 mg/kg mc. iv. w porównaniu do placebo; 26% chorych miało SPMS

Nieprawidłowa interwencja - kladrybina w dawce 0,07 mg/kg/dzień sc. przez 5 kolejnych dni [dawkowanie niezalecane w ChPL]

Brak poszukiwanych punktów końcowych - badanie RCT, w którym porównano GA z placebo; w badaniu oceniano punkty końcowe oparte na testach czynności poznawczych pacjenta - ocena neuropsychologiczna nie była oceniana w ramach prowadzonego porównania pośredniego, dlatego badanie wykluczono z niniejszej analizy



White J T , Newsome S D , Kieseier B C , Bermel R A , Cui Y , Seddighzadeh A , Hung S , Crossman M , Subramanyam M . Incidence, characterization, and clinical impact analysis of peginterferon beta1a immunogenicity in patients with multiple sclerosis in the ADVANCE trial . Ther Adv Neurol Disord 2016 ; 9 :239 -249

Wolinsky J S , Narayana P A , Nelson F , Datta S , O'Connor P , Confavreux C , Comi G , Kappos L , Olsson T P , Truffinet P , Wang L , Miller A , Freedman M S . Magnetic resonance imaging outcomes from a phase III trial of teriflunomide . Mult Scler 2013 ; 19 :1310 -1319

Zecca C , Riccitelli GC , Calabrese P , Pravatà E , Candrian U , Guttmann CRG , Gobbi C . Treatment satisfaction, adherence and behavioral assessment in patients de - escalating from natalizumab to interferon beta. BMC Neurol 2014; 14(1)

Zhao GJ , Koopmans RA , Li DK , Bedell L , Paty DW . Effect of interferon beta-1b in MS: assessment of annual accumulation of PD/T2 activity on MRI. UBC MS/MRI Analysis Group and the MS Study Group. Neurology 2000; 54(1):200-206

Zivadinov R , Dwyer M G , Ramasamy D P , Davis M D , Steiner J R , Khan O . The Effect of Three Times a Week Glatiramer Acetate on Cerebral T1 Hypointense Lesions in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis . J Neuroimaging 2015 ; 25 :989 -995

Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa analiza do badania ADVANCE, w której oceniano immunogenność pegylowanego interferonu beta-1a - ocena ta nie była uwzględniona w przeprowadzonym porównaniu pośrednim

Brak poszukiwanych punktów końcowych -w publikacji przedstawiono ocenę punktów końcowych związanych z obrazowaniem MRI, głównie zmiany objętości obserwowanych zmian w obrazie MRI - ocena ta nie była uwzględniana w przeprowadzonym porównaniu pośrednim

Nieodpowiednia populacja - chorzy bez aktywnej postaci RRMS; badanie RCT na małej liczbie chorych (N=19) oceniające chorych na RRMS leczonych NAT przez  $\geq 12$  mies. wolnych od aktywnej choroby w trakcie terapii NAT, chorych włączono do grup NAT i IFN B1b; wstępna ocena satysfakcji z leczenia; NCT01144052

Brak poszukiwanych punktów końcowych – publikacja opisuje nie uwzględniane w porównaniu pośrednim wyniki analizy MRI z badania IFNB MS

Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa analiza do badania GALA w której analizowano szczegółowo punkty końcowe MRI, które nie były uwzględniane w przeprowadzonym porównaniu pośrednim

## 16.7 Przeglądy systematyczne włączone do raportu

- Bartosik-Psujek 2021** Bartosik-Psujek H, Kaczyński Ł, Górecka M, Rolka M, Wójcik R, Zięba P, Kaczor M. Cladribine tablets versus other disease-modifying oral drugs in achieving no evidence of disease activity (NEDA) in multiple sclerosis-A systematic review and network meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord* 2021; 49:102769
- Deeks 2018** Deeks ED. Cladribine Tablets: A Review in Relapsing MS. *CNS Drugs* 2018; 32(8):785-796
- Lebrun 2018** Lebrun C, Rocher F. Cancer Risk in Patients with Multiple Sclerosis: Potential Impact of Disease-Modifying Drugs. *CNS Drugs* 2018; 32(10):939-949
- Lucchetta 2019** Lucchetta RC, Leonart LP, Becker J, Pontarolo R, Fernandez-Llimós F, Wiens A. Safety outcomes of disease-modifying therapies for relapsing–remitting multiple sclerosis: A network meta-analysis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders* 2019; 35:7-15
- Pakpoor 2015** Pakpoor J, Disanto G, Altmann DR, Pavitt S, Turner BP, Marta M, Juliusson G, Baker D, Chataway J, Schmierer K. No evidence for higher risk of cancer in patients with multiple sclerosis taking cladribine. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2015;2(6):e158. doi:10.1212/NXI.000000000000158.
- Siddiqui 2018** Siddiqui MK, Khurana IS, Budhia S, Hettle R, Harty G, Wong SL. Systematic literature review and network meta-analysis of cladribine tablets versus alternative disease-modifying treatments for relapsing-remitting multiple sclerosis. *Curr Med Res Opin* 2018; 34(8):1361-1371

## 16.8 Opracowania wtórne wykluczone na podstawie analizy pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń

- AlJumah M, Alkhawajah MM, Qureshi S, Al-Thubaiti I, Ayoub O, Bohlega SA, Bushnag A, Cupler E, Daif A, El Boghdady A, Hassan A, Al Malik Y, Saeedi J, Al-Shamrany F, Shosha E, Rieckmann P. Cladribine Tablets and Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: A Pragmatic, Narrative Review of What Physicians Need to Know. *Neurol Ther* 2020; 9(1):11-23
- Bagnato F, Pirko I. Novel agents and emerging treatment strategies in multiple sclerosis. What role for Cladribine?. *Clin Med Insights Ther* 2011; 3:425-439
- Balak DM, Hengstman GJ, Çakmak A, Thio HB. Cutaneous adverse events associated with disease-modifying treatment in multiple sclerosis: a systematic review. *Mult Scler* 2012; 18(12):1705-1717
- Berardi A, Siddiqui MK, Treharne C, Harty G, Wong SL. Estimating the comparative efficacy of cladribine tablets versus alternative disease modifying treatments in active relapsing-remitting multiple sclerosis: adjusting for patient characteristics using meta-regression and matching-adjusted indirect treatment comparison approaches. *Curr Med Res Opin* 2019; 35(8):1371-1378
- Boyko AN, Boyko OV. Cladribine tablets' potential role as a key example of selective immune reconstitution therapy in multiple sclerosis. *Degener Neurol Neuromuscul Dis* 2018; 8:35-44
- Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie wtórne określone jako pragmatyczny, narracyjny przegląd danych odnośnie stosowania kladrybiny w tabletkach u chorych z RRMS; nie przedstawiono informacji, które pozwalałyby zakwalifikować opracowanie jako przegląd systematyczny
- Brak znamion przeglądu systematycznego – nie podano informacji, że wykonano przegląd systematyczny, nie podano danych o przeszukanych bazach danych, zastosowanych słowach kluczowych, liczbie trafień – opis nowych opcji terapeutycznych w MS, rola kladrybiny
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny, w którym oceniano ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych skórnych podczas terapii DMDs - w ocenie nie uwzględniono kladrybiny
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - opracowanie przedstawia metaanalizę sieciową, w ramach której porównywano kladrybinę z innymi DMDs, ale nie uwzględniono w niej żadnego leku przyjętego za komparator w niniejszej analizie (interferony, GA, DMF, TER)
- Brak znamion przeglądu systematycznego - publikacja opisuje kladrybinę jako przykład terapii przywracającej prawidłową czynność układu odpornościowego u chorych ze stwardnieniem rozsianym; nie przedstawiono żadnych informacji (w tym informacji o procesie wyszukiwania badań pierwotnych),



CADTH Common Drug Reviews. Clinical Review Report: Cladribine (Mavenclad): (EMD Serono): Indication: As monotherapy for the treatment of adult patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS) to reduce the frequency of clinical exacerbations and delay the progression of disability Cladribine is generally recommended in RRMS patients who have had an inadequate response to, or are unable to tolerate, one or more therapies for RRMS 2018

Comi G, Hartung HP, Kurukulasuriya NC, Greenberg SJ, Scaramozza M. Cladribine tablets for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis. *Expert Opin Pharmacother* 2013; 14(1):123-136

Deleu D, Mesraoua B, Canibaño B, Melikyan G, Al Hail H, El-Sheikh L, Ali M, Al Hussein H, Ibrahim F, Hanssens Y. Oral disease-modifying therapies for multiple sclerosis in the Middle Eastern and North African (MENA) region: an overview. *Curr Med Res Opin* 2019; 35(2):249-260

Derfuss T, Mehling M, Papadopoulou A, Bar-Or A, Cohen JA, Kappos L. Advances in oral immunomodulating therapies in relapsing multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2020; 19(4):336-347

Fahrbach K, Huelin R, Martin AL, Kim E, Dastani HB, Rao S, Malhotra M. Relating relapse and T2 lesion changes to disability progression in multiple sclerosis: A systematic literature review and regression analysis. *BMC Neurol* 2013; 13

Faissner S, Gold R. Oral Therapies for Multiple Sclerosis. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2019; 9(1)

Fogarty E, Schmitz S, Tubridy N, Walsh C, Barry M. Comparative efficacy of disease-modifying therapies for patients with relapsing remitting multiple sclerosis: Systematic review and network meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord* 2016; 9:23-30

Giovannoni G. Cladribine to Treat Relapsing Forms of Multiple Sclerosis. *Neurotherapeutics* 2017; 14:874-887

Giovannoni G, Lang S, Wolff R, Duffy S, Hyde R, Kinter E, Wakeford C, Sormani MP, Kleijnen J. A Systematic Review and Mixed Treatment Comparison of Pharmaceutical Interventions for Multiple Sclerosis. *Neurology and Therapy* 2020; 9(2):359-374

które pozwoliłyby zakwalifikować opracowanie jako przegląd systematyczny

Brak puszkiowanych punktów końcowych – raport przedstawia przegląd systematyczny dotyczący skuteczności i bezpieczeństwa kladrybiny – włączono i opisano jedynie badanie *CLARITY*, natomiast nie wykonano dodatkowych analiz mających na celu porównanie kladrybiny z innymi DMD; przegląd nie był również ukierunkowany na ocenę zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania i nie przedstawiono porządzonej oceny bezpieczeństwa w tym zakresie

Brak znamion przeglądu systematycznego – nie podano informacji, że wykonano przegląd systematyczny, nie podano danych o przeszukanym bazach danych, zastosowanych słowach kluczowych, liczbie trafień – opis kladrybiny w terapii RRMS

Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd dowodów naukowych i opracowanie rekomendacji i wytycznych postępowania dotyczących rozpoczęcia, zmiany i zatrzymania terapii modyfikujących przebieg choroby w SM, zespole CIS, RRMS i postępujących formach MS na podstawie opublikowanych przeglądów systematycznych Cochrane i artykułów naukowych oceniający DMDs w kontekście stosowania ich w krajach afrykańskich oraz bliskiego wschodu

Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny dotyczący ogólnie postępów w leczeniu stwardnienia rozsianego - nie przeprowadzono porównania skuteczności i bezpieczeństwa kladrybiny z DMDs wybranymi jako komparatory w niniejszej analizie, ani nie przedstawiono danych pozwalających na poszerzenie oceny bezpieczeństwa kladrybiny

Przegląd systematyczny oceniający związek pomiędzy nawrotem choroby i zmianami w lezjach T2 a progresją niepełnosprawności; brak oddzielnych wyników i wniosków dla kladrybiny

Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie wtórne oceniające doustne leki stosowane w leczeniu stwardnienia rozsianego, w opisie uwzględniono kladrybinę; nie przedstawiono informacji wystarczających do zakwalifikowania opracowania jako przeglądu systematycznego

Przegląd systematyczny z metaanalizą porównujący skuteczność różnych DMD (teryflunomid, interferon beta, natalizumab, octan glatirameru, alemtuzumab, fingolimod, fumaran dimetylu) u chorych na RRMS; nie włączono kladrybiny

Brak znamion przeglądu systematycznego - opis mechanizmu działania kladrybiny, farmakokinetyki, farmakodynamiki i opis skuteczności i bezpieczeństwa

Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd mający na celu ocenę poszczególnych DMDs stosowanych w leczeniu stwardnienia rozsianego, na podstawie wyników metanalizy sieciowej porównującej te leki z placebo; w ocenie uwzględniono kladrybinę, ale nie przedstawiono porównania jej skuteczności z pozostałymi DMDs, jedynie ocenę jej skuteczności względem placebo

- Giovannoni G, Southam E, Waubant E. Systematic review of disease-modifying therapies to assess unmet needs in multiple sclerosis: tolerability and adherence. *Mult Scler* 2012; 18(7):932-946
- Gklinos P, Papadopoulos D, Mitsikostas DD. Nocebo in multiple sclerosis trials: A meta-analysis on oral and newer injectable disease-modifying treatments. *Mult Scler Relat Disord* 2019; 36:101389
- Gold R. Oral therapies for multiple sclerosis: a review of agents in phase III development or recently approved. *CNS Drugs*. 2011;25(1):37-52. doi:10.2165/11539820-000000000-00000.
- Hadjigeorgiou GM, Doxani C, Miligkos M, Ziakas P, Bakalos G, Papadimitriou D, Mprotsis T, Grigoriadis N, Zintzaras E. A network meta-analysis of randomized controlled trials for comparing the effectiveness and safety profile of treatments with marketing authorization for relapsing multiple sclerosis. *J Clin Pharm Ther* 2013; 38(6):433-439
- Holmoy T, Torkildsen O, Myhr K M. An update on cladribine for relapsing-remitting multiple sclerosis. *Expert Opin Pharmacother* 2017; 18:1627-1635
- Holmøy T, Torkildsen I, Myhr KM. An update on cladribine for relapsing-remitting multiple sclerosis. *Expert Opin Pharmacother* 2017:1-9
- Holmøy T, Torkildsen Ø, Myhr KM. An update on cladribine for relapsing-remitting multiple sclerosis. *Expert Opin Pharmacother* 2017; 18(15):1627-1635
- Huisman E, Papadimitropoulou K, Jarrett J, Bending M, Firth Z, Allen F, Adlard N. Systematic literature review and network meta-analysis in highly active relapsing-remitting multiple sclerosis and rapidly evolving severe multiple sclerosis. *BMJ Open* 2017; 7:e013430
- Huisman E, Papadimitropoulou K, Jarrett J, Bending M, Firth Z, Allen F, Adlard N. Systematic literature review and network meta-analysis in highly active relapsing-remitting multiple sclerosis and rapidly evolving severe multiple sclerosis. *BMJ Open* 2017; 7(3)
- Hutchinson M, Fox RJ, Havrdova E, Kurukulasuriya NC, Sarda SP, Agarwal S, Siddiqui MK, Taneja A, Deniz B. Efficacy and safety of BG-12 (dimethyl fumarate) and other disease-modifying therapies for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: a systematic review and mixed treatment comparison. *Curr Med Res Opin* 2014; 30(4):613-627
- Przegląd systematyczny oceniający wpływ DMD (interferon beta, natalizumab, octan glatirameru, mitoksantron) na "niezaspokojone potrzeby" (*unmet needs*) chorych na RRMS; nie włączono kladrybiny
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny dotyczący oceny występowania efektu nocebo u pacjentów otrzymujących doustne leki DMDs - nie przeprowadzono porównania skuteczności i bezpieczeństwa kladrybiny z DMDs wybranymi jako komparatory w niniejszej analizie, ani nie przedstawiono danych pozwalających na poszerzenie oceny bezpieczeństwa kladrybiny
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny na temat skuteczności leków stosowanych w terapii SM - nie przedstawiono w nim danych na temat porównań CLA z wybranymi w niniejszym raporcie komparatorami, a jedynie z PBO
- Przegląd systematyczny z metaanalizą porównujący skuteczność i bezpieczeństwo różnych DMD (interferon beta, teryflunomid, octan glatirameru, natalizumab, fingolimod, mitoksantron) u chorych na RRMS; nie włączono kladrybiny
- Brak znamion przeglądu systematycznego - opis mechanizmu działania kladrybiny, farmakokinetyki, farmakodynamiki i opis skuteczności i bezpieczeństwa
- Brak znamion przeglądu systematycznego – nie podano informacji, że wykonano przegląd systematyczny, nie podano danych o przeszukanych bazach danych, zastosowanych słowach kluczowych, liczbie trafień – aktualizacja dostępnych informacji o kladrybinie stosowanej w RRMS
- Brak znamion przeglądu systematycznego - publikacja opisuje kladrybinę w leczeniu chorych z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego; nie przedstawiono żadnych informacji (w tym informacji o procesie wyszukiwania badań pierwotnych), które pozwoliłyby zakwalifikować opracowanie jako przegląd systematyczny
- Przegląd systematyczny z metaanalizą oceniający leki modyfikujące przebieg choroby w populacji chorych z RRMS o dużej aktywności choroby lub z szybko postępującą ciężką postacią; brak danych dla kladrybiny
- Przegląd systematyczny z metaanalizą porównujący skuteczność i bezpieczeństwo fingolimodu vs fumaranu dimetylu u chorych na RRMS o wysokiej aktywności (*highly active*) i szybko postępującą (*rapidly evolving*); nie włączono kladrybiny
- Przegląd systematyczny z metaanalizą porównujący skuteczność i bezpieczeństwo fumaranu dimetylu i innych DMD (interferon beta, octan glatirameru, fingolimod, natalizumab, teryflunomid) u chorych na RRMS; nie włączono kladrybiny

- Jongen PJ. Health-Related Quality of Life in Patients with Multiple Sclerosis: Impact of Disease-Modifying Drugs. *CNS Drugs* 2017; 31(7):585-602
- Kim W, Zandona M E, Kim S H, Kim H J. Oral disease-modifying therapies for multiple sclerosis. *J Clin Neurol* 2015; 11:9-19
- Lambe T, Duarte R, Mahon J, Nevitt S, Greenhalgh J, Boland A, Beale S, Kotas E, McEntee J, Pomeroy I. Cladribine Tablets for the First-Line Treatment of Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: An Evidence Review Group Perspective of a NICE Single Technology Appraisal. *Pharmacoeconomics* 2019; 37(3):345-357
- Li H, Hu F, Zhang Y, Li K. Comparative efficacy and acceptability of disease-modifying therapies in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a systematic review and network meta-analysis. *J Neurol* 2020; 267(12):3489-3498
- Lucchetta RC, Leonart LP, Gonçalves MVM, Becker J, Pontarolo R, Fernandez-Llimós F, Wiens A. Reliability in long-term clinical studies of disease-modifying therapies for relapsing-remitting multiple sclerosis: A systematic review. *PLoS One* 2020; 15(6 June)
- McCool R, Wilson K, Arber M, Fleetwood K, Toupin S, Thom H, Bennett I, Edwards S. Systematic review and network meta-analysis comparing ocrelizumab with other treatments for relapsing multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders* 2019; 29:55-61
- McGinley MP, Goldschmidt CH, Rae-Grant AD. Diagnosis and Treatment of Multiple Sclerosis: A Review. *Jama* 2021; 325(8):765-779
- Meuth SG, Bayas A, Kallmann B, Kleinschnitz C, Linker R, Rieckmann P, Mäurer M. Long-term management of multiple sclerosis patients treated with cladribine tablets: an expert opinion. *Expert Opin Pharmacother* 2020; 21(16):1965-1969
- Muir VJ, Plosker GL. Cladribine tablets: in relapsing-remitting multiple sclerosis. *CNS Drugs*. 2011;25(3):239-249. doi:10.2165/11204740-000000000-00000.
- Nicholas JA, Edwards NC, Edwards RA, Dellarole A, Grosso M, Phillips AL. Real-world adherence to, and persistence with, once- and twice-daily oral disease-modifying drugs in patients with multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Neurol* 2020; 20(1):281
- Otero-Romero S, Sánchez-Montalvá A, Vidal-Jordana A. Assessing and mitigating risk of infection in patients with
- Przegląd systematyczny oceniający wpływ DMD (natalizumab, fingolimod, dimetyloformamid, alemtuzumab, daklizumab, okrelizumab) na HRQoL u chorych na MS; nie włączono kładrybiny
- Brak znamion przeglądu systematycznego - opis doustnych leków zarejestrowanych w terapii MS: fingolimodu, teryflunomidu, fumaranu dimetylu oraz leków ocenianych w badaniach II fazy: kładrybiny i laquinimodu
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - publikacja przedstawiająca skrótowo raport weryfikacyjny NICE odnośnie wniosku dla kładrybiny w pierwszej linii leczenia RRMS i samo opracowanie nie stanowiło przeglądu systematycznego; stanowisko NICE odnośnie wniosku przedstawiono dokładnie w Analizie Problemu Decyzyjnego (*APD Mavenclad 2021*)
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny z metanalizą sieciową, w którym porównano skuteczność poszczególnych leków DMDs stosowanych w RRMS - w ocenie nie uwzględniono kładrybiny
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny, w którym oceniano długoterminowe efekty terapii DMDs - w ocenie nie uwzględniono kładrybiny
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny z metanalizą sieciową, w której porównywano okrelizumab z innymi interwencjami - przedstawiono porównanie z kładrybiną, ale brak wyników porównania pozostałych interwencji, w szczególności brak porównania kładrybiny z interwencjami przyjętymi za komparatory w niniejszej analizie
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - opracowanie ogólnie przedstawia informację o diagnozie i leczeniu stwardnienia rozsianego, autorzy przedstawili również wyniki dla kładrybiny, ale nie wykonano porównania tego leku z innymi DMDs przyjętymi za komparatory w niniejszej analizie, ani nie przedstawiono poszerzonej oceny bezpieczeństwa tego leku
- Brak znamion przeglądu systematycznego - publikacja przedstawia opinię eksperta na temat długoterminowego stosowania kładrybiny u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym - nie podano informacji, które pozwalałyby zakwalifikować opracowanie jako przegląd systematyczny
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny na temat skuteczności i bezpieczeństwa CLA w tabletkach u pacjentów z RRMS - nie przedstawiono w nim danych na temat porównań CLA z wybranymi w niniejszym raporcie komparatorami, a jedynie z PBO
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny w którym oceniano stosowanie się pacjentów do przepisaneleczenia (*adherence*) w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej - w prowadzonym wyszukiwaniu uwzględniono kładrybinę, ale nie odnaleziono żadnych badań oceniających kładrybinę w tym ujęciu
- Brak poszukiwanych punktów końcowych – autorzy przeglądu przedstawiają wytyczne odnośnie oceny i postępowania w

multiple sclerosis on disease modifying treatment. *Expert Rev Clin Immunol* 2021; 17(3):285-300

Paolicelli D, Manni A, Iaffaldano A, Trojano M. Efficacy and Safety of Oral Therapies for Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. *CNS Drugs* 2020; 34(1):65-92

Papadopoulos D, Mitsikostas DD. Oral Disease-Modifying Treatments for Relapsing Multiple Sclerosis: A Likelihood to Achieve No Evidence of Disease Activity or Harm Analysis. *CNS Drugs* 2018; 32(11):1069-1078

Rae-Grant A, Day G S, Marrie R A, Rabinstein A, Cree B A C, Gronseth G S, Haboubi M, Halper J, Hosey J P, Jones D E, Lisak R, Pelletier D, Potrebic S, Sitcov C, Sommers R, Stachowiak J, Getchius T S D, Merillat S A, Pringsheim T. Comprehensive systematic review summary: Disease-modifying therapies for adults with multiple sclerosis: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2018; 90:78

Rae-Grant A, Day GS, Marrie RA, Rabinstein A, Cree BAC, Gronseth GS, Haboubi M, Halper J, Hosey JP, Jones DE, Lisak R, Pelletier D, Potrebic S, Sitcov C, Sommers R, Stachowiak J, Getchius TSD, Merillat SA, Pringsheim T. Comprehensive systematic review summary: Disease-modifying therapies for adults with multiple sclerosis. *Neurology* 2018; 90(17):789-800

Rammohan K, Coyle PK, Sylvester E, Galazka A, Dangond F, Grosso M, Leist TP. The Development of Cladribine Tablets for the Treatment of Multiple Sclerosis: A Comprehensive Review. *Drugs* 2020; 80(18):1901-1928

Rojas JJ, Pappolla A, Patrucco L, Cristiano E, Sánchez F. Do clinical trials for new disease modifying treatments include real world patients with multiple sclerosis?. *Mult Scler Relat Disord* 2020; 39:101931

Samjoo IA, Worthington E, Drudge C, Zhao M, Cameron C, Häring DA, Stoneman D, Klotz L, Adlard N. Efficacy classification of modern therapies in multiple sclerosis. *J Comp Eff Res* 2021; 10(6):495-507

przypadku zakażeń występujących podczas terapii DMD – przejrano bazę Pubmed w celu identyfikacji badań przedstawiających ryzyko zakażeń dla danych DMD (w tym kladrybiny), ale nie zaprezentowano wyników tych badań, ani nie oceniano liczbowo tego ryzyka, jedynie podano informacje, które leczenie może być związane ze wzrostem ryzyka zakażenia danym patogenem; informacje na temat kladrybiny zostały oparte tylko o publikację *Giovannoni 2018*

Brak poszukiwanych punktów końcowych - opracowanie ogólnie oceniało leki doustne stosowane w leczeniu RRMS, autorzy przedstawili również wyniki dla kladrybiny, ale nie wykonano porównania tego leku z innymi DMDs przyjętymi za komparatory w niniejszej analizie, ani nie przedstawiono poszerzonej oceny bezpieczeństwa tego leku

Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie wtórne, w którym obliczano parametry NNT/NNH dla możliwości uzyskania statusu NEDA po leczeniu poszczególnymi DMDs; w obliczeniach wykorzystano dane z opublikowanych badań, ale nie przedstawiono informacji pozwalających zakwalifikować opracowanie jako przegląd systematyczny

Przegląd systematyczny doustnych terapii modyfikujących przebieg choroby zatwierdzonych przez agencje regulacyjne i stosowanych w SM w regionie Bliskiego Wschodu i Afryki Północnej (MENA); przegląd istotnych cech profilu działania, skuteczności, bezpieczeństwa i tolerancji zatwierdzonych doustnych leków w RRMS (fingolimod, teryflunomid, fumaran dimetylu i kladrybina) oraz opis strategii terapeutycznych i wytycznych

Brak poszukiwanych punktów końcowych - opracowanie podsumowujące terapie DMDs stosowane u dorosłych w leczeniu MS; autorzy przedstawili również wyniki dla kladrybiny, ale nie wykonano porównania tego leku z innymi DMD uznany za komparatory w niniejszej analizie, ani nie przedstawiono poszerzonej oceny bezpieczeństwa tego leku

Brak znamion przeglądu systematycznego - publikacja przedstawia historię rozwoju kladrybiny w tabletkach jako leku stosowanego w MS - nie podano informacji, które pozwalałyby zakwalifikować opracowanie jako przegląd systematyczny

Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny, którego celem nie była ocena skuteczności lub bezpieczeństwa leczenia, a raczej ocena stopnia w jakim badania kliniczne reprezentują rzeczywistą populację chorych ze stwardnieniem rozsianym

Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd mający na celu uszeregowanie poszczególnych DMDs stosowanych w leczeniu stwardnienia rozsianego względem ich skuteczności, na podstawie badań bezpośrednio porównujących te interwencje z placebo oraz wyników metaanalizy sieciowej porównującej te leki z placebo; w ocenie uwzględniono kladrybinę, ale nie przedstawiono porównania jej skuteczności z pozostałymi DMDs, jedynie jej miejsce w rankingu na podstawie oceny vs placebo

- Scotto R, Reia A, Buonomo AR, Moccia M, Viceconte G, Pisano E, Zappulo E, Brescia Morra V, Gentile I. Risk of invasive fungal infections among patients treated with disease modifying treatments for multiple sclerosis: a comprehensive review. *Expert Opin Drug Saf* 2021;1-12
- Sellner J, Rommer PS. Immunological consequences of "immune reconstitution therapy" in multiple sclerosis: A systematic review. *Autoimmun Rev* 2020; 19(4):102492
- Sipe JC. Cladribine tablets: a potential new short-course annual treatment for relapsing multiple sclerosis. *Expert Rev Neurother* 2010; 10(3):365-375
- Thone J, Ellrichmann G. Oral available agents in the treatment of relapsing remitting multiple sclerosis: an overview of merits and culprits. *Drug Healthc Patient Saf* 2013; 5:37-47
- Torkildsen O, Myhr KM, Bo L. Disease-modifying treatments for multiple sclerosis - a review of approved medications. *Eur J Neurol* 2016; 23 Suppl 1:18-27
- Tramacere I, Del Giovane C, Salanti G, D'Amico R, Filippini G. Immunomodulators and immunosuppressants for relapsing-remitting multiple sclerosis: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015 (9):CD011381
- Zintzaras E, Doxani C, Mprotsis T, Schmid CH, Hadjigeorgiou GM. Network analysis of randomized controlled trials in multiple sclerosis. *Clin Ther.* 2012;34(4):857-869.e9. doi:10.1016/j.clinthera.2012.02.018.
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny oceniający ryzyko inwazyjnych zakażeń grzybiczych wśród pacjentów z MS leczonych DMDs; dla oceny kladrybiny w tabletkach przedstawiono tylko jeden wynik z badania *CLARITY*, który przedstawiono także w niniejszym raporcie na podstawie danych z publikacji *Cook 2011*, więc w przeglądzie nie odnaleziono poszukiwanej poszerzonej oceny bezpieczeństwa analizowanego leku
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny, którego celem nie była ocena skuteczności lub bezpieczeństwa leczenia, a raczej ocena zmian w układzie immunologicznym pacjenta podczas terapii poszczególnymi lekami stosowanymi w stwardnieniu rozsianym
- Brak znamion przeglądu systematycznego – nie podano informacji, że wykonano przegląd systematyczny, nie podano danych o przeszukanych bazach danych, zastosowanych słowach kluczowych, liczbie trafień – opis doustnej kladrybiny stosowanej w RRMS
- Brak znamion przeglądu systematycznego - opis doustnych leków stosowanych w terapii RRMS; opis skuteczności i bezpieczeństwa na podstawie wyników badań klinicznych
- Przegląd systematyczny opisujący dostępne DMD (interferon beta, octan glatirameru, teryflunomid, fumaran dimetylu, natalizumab, fingolimod, mitoksantron, alemtuzumab) w terapii chorych na MS; nie włączono kladrybiny
- Przegląd systematyczny z metaanalizą (Cochrane) oceniający stosowanie immunomodulatorów i immunosupresantów (alemtuzumab, mitoksantron, natalizumab, fingolimod, fumaran dimetylu, immunoglobuliny, octan glatirameru, daklizumab, teryflunomid, azatiopryna, interferon beta, okrelizumab, laquinimod) u chorych na RRMS; nie włączono kladrybiny
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny na temat skuteczności leków stosowanych w terapii SM - nie przedstawiono w nim danych na temat porównań CLA z wybranymi w niniejszym raporcie komparatorami, a jedynie z PBO

## 16.9 Liczba trafień dla poszczególnych kwerend

Wyszukiwanie przeprowadzono do 25 maja 2021 roku.

Tabela 227. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	"multiple sclerosis"[all]	89617
2	cladribine[all]	2176
3	#1 AND #2	380
4	"interferon beta"[mh]	9782
5	peginterferon beta-1a[all]	85
6	teriflunomide[all]	614
7	glatiramer acetate[all]	2171
8	dimethyl fumarate[all]	1536
9	#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	12994
10	#1 AND #9	5981
11	randomized controlled trial[pt]	532851
12	random allocation[mh]	105355
13	random*[tiab]	1225139
14	controlled[tiab]	832164
15	#11 OR #12 OR #13 OR #14	1865609
16	#10 AND #15	1059
17	#3 OR #16	1417

Tabela 228. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	'multiple sclerosis'/exp AND [embase]/lim	125210
2	'cladribine'/exp AND [embase]/lim	7223
3	#1 AND #2	1475
4	'beta interferon'/de AND [embase]/lim	25433
5	'peginterferon beta1a'/exp AND [embase]/lim	544
6	'teriflunomide'/exp AND [embase]/lim	3195
7	'glatiramer acetate'/exp AND [embase]/lim	9095
8	'dimethyl fumarate'/exp AND [embase]/lim	4527

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
9	#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	35868
10	#1 AND #9	14188
11	[randomized controlled trial]/lim AND [embase]/lim	528768
12	randomization:de AND [embase]/lim	60388
13	random*:ab,ti AND [embase]/lim	1385993
14	controlled:ab,ti AND [embase]/lim	881055
15	#11 OR #12 OR #13 OR #14	1919930
16	#10 AND #15	1965
17	#3 OR #16	3325

Tabela 229. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	[mh "multiple sclerosis"]	3571
2	cladribine	403
3	#1 and #2	46
4	[mh interferon-beta] in Trials	742
5	peginterferon beta-1a in Trials	108
6	teriflunomide in Trials	306
7	glatiramer acetate in Trials	629
8	dimethyl fumarate in Trials	410
9	#4 or #5 or #6 or #7 or #8 in Trials	1918
10	#1 AND #9 in Trials	764
11	#3 OR #10	809

## 16.10 Charakterystyka pierwotnych badań włączonych do oceny kladybiny w tabletkach

### 16.10.1 CLARITY

Tabela 230. Charakterystyka (critical appraisal) badania CLARITY.

Metodyka			
Rodzaj badania	prospektywne badanie III fazy z randomizacją, podwójnym zaślepieniem, w układzie równoległym, z kontrolą placebo		
Zaślepienie	podwójne		
Skala Jadad	5 (R2; B2; W1)	Klasyfikacja AOTMiT	IIA
Liczba ośrodków	155 (32 krajów, w tym Polska)	Sponsor	Merck Serono
Okres obserwacji	96 tygodni		
Oszacowanie wielkości próby	Oszacowano, że w celu wykazania klinicznie istotnej względnej 25% redukcji częstości rzutów w grupach CLA w stosunku do grupy PBO za pomocą dwustronnego testu t z 90% mocą, do badania należy włączyć 1290 pacjentów (około 430 w każdej z 3 grup).		
Analiza statystyczna	Hipoteza wyższości ( <i>superiority</i> ) skuteczności monoterapii CLA nad terapią PBO w zapobieganiu niepełnosprawności chorych na RRMS.		
	<p><b>Pierwszorzędowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Wskaźnik rzutów (z ang. <i>relapse rate</i>) w okresie 96 tygodni, def. jako zwiększenie wyniku o <math>\geq 2</math> pkt w skali EDSS w zakresie <math>\geq 1</math> z 8 układów funkcjonalnych lub zwiększenie wyniku o 1 pkt w zakresie <math>\geq 2</math> układów funkcjonalnych (z wyłączeniem zmian funkcji poznawczych lub czynności pęcherza lub jelit); zmiana trwająca <math>\geq 24</math> h bez jednoczesnego występowania gorączki, poprzedzona <math>\geq 30</math> dniami klinicznej stabilności lub poprawy; wskaźnik przeliczony na rok – ARR</li> </ul> <p><b>Drugorzędowe i dodatkowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Odsetek pacjentów bez rzutów przez okres 96 tygodni</li> <li>Czas do 3-miesięcznej, potwierdzonej progresji EDSS, def. jako wzrost o 1 pkt lub o 1,5 pkt jeśli wynik na początku badania wynosił 0</li> <li>Czas do pierwszego rzutu</li> <li>Odsetek pacjentów wymagających terapii ratunkowej (z ang. <i>rescue therapy</i>)</li> <li>Średnia liczba zmian T1 Gd+, średnia liczba aktywnych zmian T2, średnia liczba zmian CU na pacjenta na skan w okresie 96 tyg.; pokrywające się nowe zmiany w dwóch modalnościach obrazowania (T1 i T2-zależnym) nie były liczone podwójnie</li> <li>NEDA (z ang. <i>no evidence of disease activity</i>) – brak rzutów i 3-miesięcznej, potwierdzonej progresji EDSS oraz brak nowych zmian T1 Gd+ i aktywnych zmian w obrazie T2-zależnym</li> <li>PBVC/y – roczna procentowa zmiana objętości mózgu</li> <li>Ocena bezpieczeństwa – TRAEs</li> </ul>		
Interwencja i komparatory			



CLARITY (publikacje *Giovannoni 2010, Giovannoni 2011, Bell Gorrod 2019, Bell Gorrod 2020, Cook 2011, Comi 2013, De Stefano 2018, Giovannoni 2019, Hermann 2019, Vermersch 2021*; NCT00213135)

#### CLA 3,5 mg/kg mc. po. skumulowanej w okresie 2 lat dawki:

- 4 cykle CLA, 2 cykle CLA (w 1 i 5 tygodniu) i 2 cykle PBO (w 9 i 13 tygodniu; dopasowanie do ramienia CLA 5,25 mg) w czasie pierwszych 48 i 2 cykle CLA w kolejnych 48 tygodniach (w 48 i 52 tyg.)
- cykl leczenia trwa 4-5 następujących po sobie dni, podczas których pacjent otrzymuje 10 mg lub 20 mg (1 lub 2 tabletki) w pojedynczej dawce dobowej, w zależności od masy ciała
- łącznie 8-20 dni aktywnego leczenia w pierwszych 48 tygodniach i 8-10 dni w okresie kolejnych 48 tyg.

#### CLA 5,25 mg/kg mc. po.

- nie opisywana w niniejszym raporcie (nieodpowiednia dawka)

#### PBO:

- 6 cykli placebo (dopasowane do 6 cykli CLA 5,25 mg)

#### Dodatkowe leczenie:

- terapia ratunkowa (z ang. *rescue therapy*): IFN  $\beta$ -1a sc. w dawce 44  $\mu$ g, 3  $\times$  w tygodniu, po 24 tygodniu w razie wystąpienia  $> 1$  rzutu lub trwałej, potwierdzonej progresji EDSS
- GKS iv. w przypadku wystąpienia rzutu, zgodnie z zaleceniami lekarza

#### Modyfikacja lub zakończenie leczenia z powodu AEs

- Lekarz mógł zalecić czasowe przerwanie leczenia w przypadku: (dane z suplementu publikacji *Giovannoni 2010*)
  - o wystąpienia AEs 3 stopnia, aż do uzyskania poprawy (stopień 1 lub 0)
- Zakończenie leczenia: (dane z suplementu publikacji *Giovannoni 2010*)
  - o wystąpienie trzeci raz tego samego AE 3 stopnia lub AE 3 stopnia utrzymujące się mimo 4 tyg. wstrzymania leczenia lub wystąpienie toksyczności 4 stopnia (z wyjątkiem limfopenii)
  - o toksyczność hematologiczna 4 stopnia: stężenie hemoglobiny  $< 4,0$  mmol/l (65 g/l); liczba białych krwinek  $< 1 \times 10^9/l$ ; liczba płytek krwi  $< 25 \times 10^9/l$ ; liczba limfocytów  $< 0,2 \times 10^9/l$
- Zakończenie badania: (dane z publikacji *Cook 2011*)
  - o rozpoczęcie leczenia innym ocenianym lekiem, niestosowanie się do schematu leczenia i zaleceń (*non-compliance*), poważne naruszenie protokołu
  - o lekarz mógł zdecydować o wycofaniu z badania w dowolnym momencie, kierując się najlepszym interesem pacjenta
  - o ciąża (sugerowana kontynuacja obserwacji pod kątem oceny bezpieczeństwa)

#### Populacja

- Zdiagnozowane RRMS wg kryteriów McDonald'a z 2001
  - Zmiany chorobowe widoczne w MRI odpowiadające SM wg kryteriów Fazekas'a
  - $\geq 1$  rzut w ciągu 12 mies. przed włączeniem do badania
  - $\leq 5,5$  pkt w EDSS
  - $\geq 3$  mies. okresu wypłukiwania (*washout*) przed rozpoczęciem badania w przypadku stosowania DMD dla SM
- Kryteria włączenia związane z bezpieczeństwem stosowania CLA; publikacja Cook 2011:*
- Stosowanie powszechnie uznanych metod antykoncepcji przez kobiety (z wyjątkiem kobiet w wieku pomenopauzalnym lub chirurgicznie wysterylizowanych)
  - Stosowanie powszechnie uznanych metod antykoncepcji przez mężczyzn w celu uniknięcia zapłodnienia partnerek

**Kryteria wykluczenia** • Niepowodzenie  $\geq 2$  DMD z powodu braku skuteczności

CLARITY (publikacje *Giovannoni 2010, Giovannoni 2011, Bell Gorrod 2019, Bell Gorrod 2020, Cook 2011, Comi 2013, De Stefano 2018, Giovannoni 2019, Hermann 2019, Vermersch 2021; NCT00213135*)

- Terapia immunosupresyjna w dowolnym czasie przed rozpoczęciem badania
- Terapia oparta na cytokinach, immunoglobulinach iv, plazmafereza w okresie 3 mies. przed włączeniem do badania
- Liczba płytek krwi lub neutrofilii poniżej DGN oraz liczba leukocytów równa połowie DGN w ciągu 28 dni przed rozpoczęciem badania
- zaburzenia, które mogą mieć wpływ na parametry immunologiczne, w tym choroba ogólnoustrojowa, zakażenie HIV lub HTLV
- Rzut choroby w ciągu 28 dni przed włączeniem do badania

Kryteria wykluczenia związane z bezpieczeństwem stosowania CLA; publikacja Cook 2011:

- Kobiety w ciąży lub karmiące piersią
- Nowotwór złośliwy w wywiadzie
- Utrzymująca się niedokrwistość, leukopenia, neutropenia lub trombocytopenia po stosowaniu terapii immunosupresyjnej w wywiadzie
- Nieprawidłowe wyniki badań hematologicznych 28 dni przed włączeniem do badania
- Choroba immunologiczna, która mogła mieć wpływ na profil bezpieczeństwa i skuteczności CLA
- Zaburzone funkcje immunologiczne
- Infekcja w czasie skryningu

Charakterystyka populacji	N	Średni wiek (SD) (zakres) [lata]	Liczba mężczyzn (%)	Średnia masa ciała (SD) [kg]	Wcześniejsza terapia DMD, n (%)	Średni czas trwania choroby od pierwszego wystąpienia (SD) (zakres) [lata]
CLA 3,5 mg/kg	433	37,9 (10,3) (18-65)	135 (31,2%)	68,1 (14,6)	113 (26,1%)	7,9 (7,2) (0,3-42,3)
PBO	437	38,7 (9,9) (18-64)	149 (34,1%)	70,3 (15,4)	142 (32,5%)	8,9 (7,4) (0,4-39,5)

#### Wyjściowe różnice między grupami

Wyjściowe charakterystyki kliniczno-demograficzne grup były dobrze zbalansowane, z wyjątkiem średniego czasu trwania choroby, który był krótszy w grupie CLA 3,5 mg/kg od dwóch pozostałych grup, p=0,005

Liczba chorych:	Chorzy włączeni do badania	Chorzy poddani randomizacji (ITT)	Analiza skuteczności (ITT)	Analiza bezpieczeństwa	Ukończenie badania (96 tyg.)
3,5 mg/kg	433	433	433	430	398 (91,9%)
5,25 mg/kg	456	456	456	454	406 (89,0%)
PBO	437	437	437	435	380 (87,0%)
łącznie	1326	1326	1326	1319	1184 (89,29%)

#### Wyniki

##### Skuteczność kliniczna, CLA 3,5 mg/kg mc., N=433 vs PBO, N=437

dane z *Giovannoni 2010*, wyniki dla 96 tyg. obserwacji (chyba, że zaznaczono inaczej)

- ARR (95% CI): 0,14 (0,12; 0,17) vs 0,33 (0,29; 0,38)
- Względna procentowa redukcja ARR: 57,6%, p<0,001
- Odsetek pacjentów bez rzutów, n (%): 345 (79,7%) vs 266 (60,9%), OR=2,53 (95% CI: 1,87; 3,43), p<0,001

**CLARITY (publikacje Giovannoni 2010, Giovannoni 2011, Bell Gorrod 2019, Bell Gorrod 2020, Cook 2011, Comi 2013, De Stefano 2018, Giovannoni 2019, Hermann 2019, Vermersch 2021; NCT00213135)**

- Liczba rzutów w ciągu 96 tyg.: liczba pacjentów (%),  $p < 0,001$ :
  - 0: 345 (79,7%) vs 266 (60,9%)
  - 1: 69 (15,9%) vs 109 (24,9%)
  - 2: 13 (3,0%) vs 44 (10,1%)
  - 3: 5 (1,2%) vs 15 (3,4%)
  - $\geq 4$ : 1 (0,2%) vs 3 (0,7%)
- Pacjenci wymagający terapii ratunkowej (*rescue therapy*) (%): 11 (2,5%) vs 27 (6,2%), OR=0,40 (95% CI: 0,19; 0,81),  $p=0,01$
- Czas do pierwszego rzutu, 15百分yl [mies.]: 13,4 vs 4,6, HR=0,44 (95% CI: 0,34; 0,58),  $p < 0,001$
- Czas do 3-miesięcznej, potwierdzonej progresji EDSS, 10百分yl [mies.]: 13,6 vs 10,8, HR=0,67 (95% CI: 0,48; 0,93),  $p=0,02$
- Pacjenci bez 3-miesięcznej potwierdzonej progresji EDSS, n (%): 371 (85,7%) vs 347 (79,4%), OR=1,55 (95% CI: 1,09; 2,22),  $p=0,02$
- Średnia liczba (SD) T1 Gd+ na pacjenta na skan; względna procentowa redukcja: 0,12 (1,04<sup>b</sup>) vs 0,91 (1,05<sup>b</sup>); 85,7%,  $p < 0,001$   
 mediana (zakres)<sup>b</sup>: 0 (0-2) vs 0 (0-16)  
 MD (95% CI)<sup>b</sup>: -0,78 (-0,92; -0,65)
- Średnia liczba (SD) aktywnych zmian T2 na pacjenta na skan; względna procentowa redukcja: 0,38 (1,46<sup>b</sup>) vs 1,43 (1,25<sup>b</sup>); 73,4%,  $p < 0,001$   
 mediana (zakres)<sup>b</sup>: 0 (0-4) vs 1 (0-18)  
 MD (95% CI)<sup>b</sup>: -1,05 (-1,22; -0,87)
- Średnia liczba (SD) CU; względna procentowa redukcja: 0,43 (1,66<sup>b</sup>) vs 1,72 (1,67<sup>b</sup>); 74,4%,  $p < 0,001$   
 mediana (zakres)<sup>b</sup>: 0 (0-4) vs 1 (0-20)  
 MD (95% CI)<sup>b</sup>: -1,28 (-1,49; -1,08)
- Średnia liczba (SD) zmian hipointensywnych w obrazowaniu T1<sup>b</sup>, względna procentowa redukcja: 6,73 (2,50) vs 6,93 (2,51); 2,9%,  $p < 0,001$   
 mediana (zakres): 4 (0-41) vs 4 (0-32)  
 MD (95% CI)<sup>b</sup>: -0,20 (-0,51; -0,12)
- Średnia zmiana (SD) objętości zmian w obrazowaniu T2<sup>b</sup> w 96 tygodniu względem początku leczenia [ml]; względna procentowa redukcja: -2,248 (7,01) vs -1,813 (7,02); 24,0%,  $p < 0,001$   
 mediana (zakres): -0,583 (-56,169-15,693) vs -0,227 (-56,790-26,585)  
 MD (95% CI): -0,435 (-1,322; 0,453)
- NEDA<sup>a</sup> (brak rzutów i 3-miesięcznej, potwierdzonej progresji EDSS oraz brak nowych zmian T1 Gd+ i aktywnych zmian w obrazie T2-zależnym) w okresie 96 tyg. (z ang. *no evidence of disease activity*), odsetek pacjentów: 44% vs 16%, OR=4,28 (95% CI: 3,05; 6,02),  $p < 0,0001$
- NEDA<sup>a</sup> w okresie 96 tyg. w populacji HDA: 46 z 99 (46,5%) vs 11 z 105 (10,5%)  
 - wysoka aktywność choroby:  $\geq 2$  rzuty w roku poprzedzającym badanie oraz  $\geq 1$  zmiana T1 Gd+ lub  $\geq 9$  zmian aktywnych w obrazie T2-zależnym
- Istotna statystycznie ( $p < 0,001$ ) redukcja średniej liczby zmian T1 Gd+, aktywnych zmian w pojedynczym obrazie T2-zależnym oraz zmian CU bez względu na stopień zaawansowania choroby na początku badania<sup>b</sup>
- Średnia (SD) PBVC/ $\gamma^c$  (6-24 miesiąc): -0,56% (0,68), N=336 vs -0,70% (0,79%), N=338,  $p=0,010$

#### **Bezpieczeństwo, CLA 3,5 mg/kg, N=430 vs PBO, N=435, dane z Giovannoni 2010**

- AEs ogółem, n (%): 347 (80,7%) vs 319 (73,3%)
- AEs prowadzące do przerwania leczenia, % pacjentów: 3,5% vs 2,1%
  - Limfocytopenia i leukopenia: 0,9% vs 0,0%
  - Podobna częstość innych AEs prowadzących do przerwania leczenia we wszystkich grupach
- Najczęściej występujące AEs, n (%):
  - Ból głowy: 104 (24,2%) vs 75 (17,2%)

CLARITY (publikacje *Giovannoni 2010, Giovannoni 2011, Bell Gorrod 2019, Bell Gorrod 2020, Cook 2011, Comi 2013, De Stefano 2018, Giovannoni 2019, Hermann 2019, Vermersch 2021*; NCT00213135)

- Limfocytopenia: 93 (21,6%) vs 8 (1,8%)
- Zapalenie błony śluzowej nosa i gardła: 62 (14,4%) vs 56 (12,9%)
- Zakażenia górnych dróg oddechowych: 54 (12,6%) vs 42 (9,7%)
- Nudności: 43 (10,0%) vs 39 (9,0%)
- Zakażenia i zarażenia, odsetek pacjentów: 47,7% vs 42,5%:  
w tym łagodny lub umiarkowany stopień ciężkości, odsetek zdarzeń: 99,6% vs 99,0%
  - Półpasiec: 8 (1,85%) vs 0 (0,00%):  
charakter dermatomalny, żaden nie był rozsiały
  - Pierwotne zarażenie ospą wietrzną: 1 (0,29%) vs 1 (0,23%):  
wszystkie wyleczono bez powikłań
- Stosunek AEs łagodnego do umiarkowanego stopnia ciężkości i ciężkiego stopnia, liczba zdarzeń:
  - Ból głowy: 258:6 vs 186:3
  - Limfocytopenia: 118:5 vs 11:0
  - Zapalenie błony śluzowej i gardła: 107:0 vs 95:0
  - Zakażenie górnych dróg oddechowych: 118:0 vs 80:0
  - Nudności: 73:1 vs 48:1
- SAEs, n (%): 36 (8,4%) vs 28 (6,4%)
  - Zakażenia i zarażenia: 10 (2,3%) vs 7 (1,6%)
    - Półpasiec: 1 (0,29%) vs 0 (0,00%)
  - Nowotwory (łagodne, złośliwe, nieokreślone): 6 (1,4%) vs 0 (0,00%):  
w grupie CLA 3,5 trzy przypadki: czerniak, nowotwory trzustki i jajnika;  
w obu grupach CLA łącznie 5 łagodnych mięśniaków macicy gładkokomórkowych
  - Zgon: 2 (0,5%) vs 2 (0,5%)
    - Ostry zawał mięśnia sercowego, przerzutowy rak trzustki vs samobójstwo, udar krwotoczny
  - Ciężka neutropenia: 1 (0,23%) vs 0 (0,00%)
  - Ciężka niedokrwistość: 0 (0,00%) vs 0 (0,00%)
- Mediana procentowej redukcji liczby limfocytów w 96 tygodniu w stosunku do początku badania w gr. CLA 3,5 mg/kg: 43,5%
  - najniższe bezwzględne wartości liczby limfocytów u chorych w gr. CLA 3,5 mg/kg były odwrotnie skorelowane z częstością wyst. zakażeń; wsp. korelacji Spearmana dla dwóch grup CLA: -0,10, p=0,003

#### Uwagi

- rekrutacja: 20.04.2005 do 18.01.2007
- randomizacja: system centralny i komputerowo generowane kody randomizacyjne z dynamiczną alokacją według lokalizacji w 6cio przydziałowych blokach
- zaślepienie: chorzy: jednakowa liczba tabletek (CLA lub PBO) przyjmowana przez pacjentów z danego przedziału wagowego;  
personel medyczny: w każdym ośrodku lekarze prowadzący leczenie oceniali AEs występujące w czasie terapii i inne informacje dot. bezpieczeństwa na podstawie wyników analiz laboratoryjnych; oceny rzutów na podstawie obrazowania MRI dokonywał niezależny lekarz, nie posiadający informacji o przydziale chorych do grup.
- populacja ITT: wszyscy chorzy poddani randomizacji
- populacja oceny bezpieczeństwa (*safety*): wszyscy chorzy, którzy otrzymali  $\geq 1$  dawkę leku z dostępnymi danymi oceny bezpieczeństwa
- w badaniu oceniano także CLA w dawce 5,25 mg/kg masy ciała, jednak nie jest ona zgodna z zaleceniami w ChPL, więc nie została opisana w niniejszym raporcie
- w publikacji *Comi 2013* przedstawiono ocenę punktów końcowych związanych z obrazowaniem MRI

**CLARITY** (publikacje *Giovannoni 2010, Giovannoni 2011, Bell Gorrod 2019, Bell Gorrod 2020, Cook 2011, Comi 2013, De Stefano 2018, Giovannoni 2019, Hermann 2019, Vermersch 2021*; NCT00213135)

- w publikacji *Giovannoni 2011* przedstawiono ocenę skuteczności stosowania CLA wyrażoną jako NEDA
- w publikacji *De Stefano 2018* przedstawiono ocenę utraty objętości mózgu i korelacji z pogorszeniem niepełnosprawności
- w publikacji *Cook 2011* przedstawiono poszerzoną analizę bezpieczeństwa i tolerancji terapii
- w publikacji *Giovannoni 2019* przedstawiono wyniki w podgrupie chorych z dużą aktywnością choroby

- a dane z publikacji *Giovannoni 2011*;  
 b dane z publikacji *Comi 2013*;  
 c dane z publikacji *De Stefano 2018*;  
 d dane z publikacji *Cook 2011*.

## 16.10.2 CLARITY EXTENSION

Tabela 231. Charakterystyka (critical appraisal) badania *CLARITY EXTENSION*.

<i>CLARITY EXTENSION</i> (publikacje <i>Giovannoni 2018, , Bell Gorrod 2019, Bell Gorrod 2020, Comi 2018</i> ; NCT00641537)			
Metodyka			
<b>Rodzaj badania</b>	prospektywne badanie III fazy z randomizacją, podwójnym zaślepieniem, w układzie równoległym, z kontrolą placebo		
<b>Zaślepienie</b>	podwójne		
<b>Skala Jadad</b>	5 (R2; B2; W1)	<b>Klasyfikacja AOTMIT</b>	IIA
<b>Liczba ośrodków</b>	133 (30 krajów, w tym Polska)	<b>Sponsor</b>	Merck Serono
<b>Okres obserwacji</b>	96 tygodni + 24 tygodnie uzupełniającego okresu obserwacji (z ang. <i>supplemental follow-up</i> )		
<b>Oszacowanie wielkości próby</b>	Nie wykonano obliczenia rozmiaru próby, ponieważ liczba uczestników ograniczona była do spełniających kryteria włączenia uczestników badania <i>CLARITY</i> .		
<b>Analiza statystyczna</b>	Brak hipotezy badawczej; analiza korzyści i ryzyka stosowania CLA w 3 i 4 roku badania, p dla analiz okresowych i końcowej: $\leq 2,5\%$ . Analiza skuteczności: populacji ITT; analiza bezpieczeństwa: chorych włączonych do badania <i>CLARITY Extension</i> , którzy przyjęli $\geq 1$ dawkę leku i dla których dostępne były dane z okresu <i>follow-up</i> oraz pacjenci z badania <i>CLARITY</i> , którzy nie spełnili kryteriów włączenia do <i>Extension</i> (populacja SAFUP).		
<b>Punkty końcowe</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wskaźnik rzutów (ARR, z ang. <i>annualized relapse rate</i>) w okresie 120 tygodni, def. jako zwiększenie wyniku o <math>\geq 2</math> pkt w skali EDSS w zakresie <math>\geq 1</math> z 8 układów funkcjonalnych lub zwiększenie wyniku o 1 pkt w zakresie <math>\geq 2</math> układów funkcjonalnych (z wyłączeniem zmian funkcji poznawczych lub czynności pęcherza lub jelit); zmiana trwająca <math>\geq 24</math> h bez jednoczesnego występowania gorączki, poprzedzona <math>\geq 30</math> dniami klinicznej stabilności lub poprawy; wskaźnik przeliczony na rok; rzuty występujące w przerwie pomiędzy <i>CLARITY</i> a <i>Extension</i> nie były brane przez badaczy pod uwagę</li> <li>• Odsetek pacjentów bez rzutów</li> <li>• Czas do 3-miesięcznej, potwierdzonej progresji EDSS, def. jako wzrost w stosunku do wyniku na początku badania o: dane z suplementu do publikacji <i>Giovannoni 2018</i> 1,5 pkt jeśli wynik na początku badania wynosił 0 <math>\geq 1</math> jeśli wynik na początku badania wynosił <math>\geq 0,5</math> i <math>\leq 4,5</math> 0,5 jeśli wynik na początku badania wynosił <math>\geq 5,0</math></li> <li>• Czas do pierwszego rzutu</li> <li>• Ocena bezpieczeństwa – częstość występowania TRAEs i SAEs</li> </ul>		

CLARITY EXTENSION (publikacje *Giovannoni 2018*, , *Bell Gorrod 2019*, *Bell Gorrod 2020*, *Comi 2018*; NCT00641537)

### Interwencja i komparatory

Wyodrębniono 5 grup spośród chorych, którzy ukończyli CLARITY i spełnili kryteria włączenia do Extension:

- CP 3,5 mg/kg mc.: przyjmowali CLA 3,5 mg/kg mc. w CLARITY oraz PBO w Extension
- CP 5,25 mg/kg mc.: przyjmowali CLA 5,25 mg/kg mc. w CLARITY oraz PBO w Extension
- CC 7 mg/kg mc.: przyjmowali CLA 3,5 mg/kg mc. w CLARITY oraz CLA 3,5 mg/kg mc. w Extension
- CC 8,75 mg/kg mc.: przyjmowali CLA 5,25 mg/kg mc. w CLARITY oraz CLA 3,5 mg/kg mc. w Extension
- PC 3,5 mg/kg mc.: przyjmowali PBO w CLARITY oraz CLA 3,5 mg/kg mc. w Extension

Chorzy z grup CC 7 mg/kg mc., CC 8,75 mg/kg mc., PC 3,5 mg/kg mc. przyjęli:

CLA 3,5 mg/kg mc. po skumulowanej w okresie 2 lat dawki:

- 4 cykle CLA, 2 cykle CLA (w 1 i 5 tygodniu) w czasie pierwszych 48 i 2\* cykle CLA w kolejnych 48 tygodniach (w 48 i 52 tyg.\* w 48 i 52 tyg. CLA przyjmowali wyłącznie pacjenci, których liczba limfocytów mieściła się w 0 lub 1 stopniu wg CTCAE
- cykl leczenia trwa 4-5 następujących po sobie dni, podczas których pacjent otrzymuje 10 mg lub 20 mg (1 lub 2 tabletki) w pojedynczej dawce dobowej, w zależności od masy ciała

Chorzy z grup CP 3,5 mg/kg mc. oraz CP 5,25 mg/kg mc. przyjęli:

- 4 cykle PBO dopasowane do grup z aktywnym leczeniem

W 24-tygodniowym okresie uzupełniającego *follow-up* pacjenci nie przyjmowali CLA, dozwolone było przyjmowanie DMDs (populacja SUPF, *supplemental follow-up*).

Dodatkowo wyodrębniono populację SAFUP (*followed up for safety only*): pacjenci z badania CLARITY, którzy nie spełnili kryteriów włączenia do Extension, obserwowani byli jedynie pod kątem profilu bezpieczeństwa w okresie badania Extension.

#### Dodatkowe leczenie:

##### suplement do publikacji *Giovannoni 2018*

Stosowanie przez kobiety w wieku rozrodczym antykoncepcji do 3 mies. po przyjęciu ostatniej dawki leku

43 (7%) z 636 włączonych do obserwacji SUPF pacjentów w okresie pomiędzy zakończeniem 96 tyg. badania a pierwszym dniem SUPF lub w czasie SUPF było leczonych DMDs: IFN  $\beta$ -1a, IFN  $\beta$ -1b, GA, NAT, mitoksantron oraz mykofenolan mofetylu.

### Populacja

- Ukończenie 2-letniego badania CLARITY
  - Liczba limfocytów oraz inne parametry hematologiczne w normie na 28 dni przed pierwszą zaplanowaną dawką:
    - Stężenie hemoglobiny: 11,6-16,2 g/dl
    - Stężenie leukocytów:  $4,1-12,3 \times 10^3$  komórek/ $\mu$ l
    - Bezwzględna liczba limfocytów:  $1,02-3,36 \times 10^3$  komórek/ $\mu$ l
    - Bezwzględna liczba neutrofilii:  $2,03-8,36 \times 10^3$  komórek/ $\mu$ l
    - Stężenie płytek krwi:  $140-450 \times 10^3/\mu$ l
- Kryteria włączenia**
- możliwe było powtórne wykonanie testu w ciągu 1-2 tygodni, jeśli wszystkie parametry hematologiczne były w normie wymagane było ponowne potwierdzenie tych wyników przed pierwszym dniem badania. Jeśli wynik jakiegokolwiek parametru hematologicznego był nieprawidłowy, możliwe było ponowne (ostatnie) wykonanie testu, który ostatecznie decydował o włączeniu (w przypadku prawidłowych wyników) lub wyłączeniu z badania.
  - zaprzestanie przyjmowania w czasie przerwy pomiędzy badaniami CLARITY i CLARITY Extension DMD (IFN  $\beta$ , GA) na  $\geq 3$  miesięcy przed pierwszą planowaną dawką
  - warunki kontynuacji badania w drugim roku i przyjęcia przypisanych dawek w 48 i 52 tygodniu:
    - wyniki testów hematologicznych w 44 tyg. badania mieszczące się w granicach LLN stopnia 1 wg CTCAE i poniżej:
      - stężenie hemoglobiny:  $\leq 10,0$  g/dl
      - liczba leukocytów:  $\leq 3000/\mu$ l
      - liczba limfocytów:  $\leq 800/\mu$ l

**CLARITY EXTENSION (publikacje *Giovannoni 2018*, *Bell Gorrod 2019*, *Bell Gorrod 2020*, *Comi 2018*; NCT00641537)**

liczba neutrofilii:  $\leq 1500/\mu\text{l}$   
 liczba płytek krwi:  $75000/\mu\text{l}$

**Kryteria wykluczenia** Nieukończenie badania *CLARITY* dyskwalifikowało uczestnictwo w randomizacji do badania *CLARITY EXTENSION* i przyjmowanie leku, dane tych pacjentów brane były pod uwagę jedynie w ocenie bezpieczeństwa (populacje SAFEUP)

Charakterystyka populacji	N	Średni wiek (SD) [lata]	Liczba mężczyzn (%)	Średnia masa ciała (SD) [kg]	DMD stosowane pomiędzy <i>CLARITY</i> i <i>Extension</i> , n (%)	Średni czas trwania choroby od pierwszego wystąpienia objawów (SD) [lata]	Pacjenci z rzutami w przerwie między <i>CLARITY</i> a <i>Extension</i> , n (%)
CP 3,5 mg/kg mc.	98	40,7 (10,7)	31 (31,63%)	67,93 (14,89)	2 (2,0%)	10,07 (6,74)	9 (9,2%)
CP 5,25 mg/kg mc.	92	40,8 (9,6)	33 (35,87%)	70,53 (15,16)	0 (0,0%)	12,30 (8,01)	8 (8,7%)
CC 7 mg/kg mc.	186	40,6 (10,5)	62 (33,33%)	68,91 (14,09)	0 (0,0%)	10,41 (7,13)	17 (9,1%)
CC 8,75 mg/kg mc.	186	41,4 (10,1)	61 (32,80%)	68,56 (14,01)	0 (0,0%)	11,85 (7,85)	18 (9,7%)
PC 3,5 mg/kg mc.	244	41,6 (9,6)	88 (36,07%)	70,68 (15,56)	4 (1,6%)	10,80 (6,80)	46 (18,9%)
łącznie	806	40,7 (10,7)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.

**Wyjściowe różnice między grupami** Wyjściowa charakterystyka pacjentów włączonych do *EXTENSION* była podobna we wszystkich 5 grupach. W grupie pacjentów PC 3,5 mg/kg mc. (przyjmujących PBO w *CLARITY*) zaobserwowano większą aktywność choroby.

Liczba chorych:	Włączenie do badania	Randomizacja (ITT)	Analiza skuteczności (ITT)	Analiza bezpieczeństwa	Ukończenie badania (96 tyg.)	SAFEUP
CP 3,5 mg/kg mc.	bd.	98	98	98	89 (90,8%)	75 (76,5%)
CP 5,25 mg/kg mc.	bd.	92	92	92	82 (89,1%)	69 (75,0%)
CC 7 mg/kg mc.	bd.	186	186	186	166 (89,2%)	143 (76,9%)
CC 8,75 mg/kg mc.	bd.	186	186	186	174 (93,5%)	151 (81,25%)
PC 3,5 mg/kg mc.	bd.	244	244	244	227 (93,0%)	198 (81,1%)
łącznie	867	806	806	806	738 (91,6%)	636 (78,9%)

**Wyniki****Skuteczność kliniczna**

dane z głównej publikacji *Giovannoni 2018* z okresu 96 tyg. (chyba, że zaznaczono inaczej)

<u>CP 3.5 mg/kg mc.</u> N = 98	CP 5.25 mg/kg mc. N = 92	CC 7 mg/kg mc. N = 186	CC 8.75 mg/kg mc. N = 186	<u>PC 3.5 mg/kg mc.</u> N = 244
ARR (97,5% CI)				
0,15 (0,09, 0,21)	0,13 (0,08, 0,19)	0,10 (0,06, 0,13)	0,12 (0,08, 0,16)	0,10 (0,07, 0,13)

podobny we wszystkich grupach, brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami;

**CLARITY EXTENSION (publikacje *Giovannoni 2018*, , *Bell Gorrod 2019*, *Bell Gorrod 2020*, *Comi 2018*; NCT00641537)**

w celu zbadania długoterminowego efektu działania CLA na ARR (z ang. *longitudinal effect*) porównano wyniki pacjentów z tych samych grup z końca badania *CLARITY* i *Extension*. Jediną różnicę zaobserwowano w grupie PC 3,5 mg/kg mc.: 6,7% względnej redukcji,  $p < 0,0001$ . Różnica ta była porównywalna do tej zaobserwowanej w badaniu *CLARITY* pomiędzy grupami PBO i CLA 3,5 mg/kg mc.: 57,6% względne redukcji,  $p < 0,001$

<u>Odsetek pacjentów bez rzutów, n (%)</u>				
68 (75,6%)	61 (75,3%)	134 (81,2%)	132 (76,7%)	180 (79,6%)

podobny we wszystkich grupach;

brak rzutów odnotowano u około 80% pacjentów z grupy CLA 3,5 mg/kg mc. w *CLARITY* oraz około 75% pacjentów przyjmujących PBO w *Extension*

<u>Pacjenci bez potwierdzonej 3-miesięcznej progresji EDSS, n (%)</u>				
71 (72,4%)	72 (78,3%)	144 (77,4%)	142 (76,3%)	185 (75,8%)

brak wyraźnego wzorca różnic między grupami

<u>Czas do pierwszego rzutu (względem pierwszej przyjętej dawki)</u>				
rozpatrując oba okresy (badań <i>CLARITY</i> i <i>Extension</i> ) najkrótszy czas do pierwszego rzutu choroby obserwowano u pacjentów leczonych PBO w <i>CLARITY</i> , a następnie CLA 3,5 mg/kg mc. w <i>Extension</i>				

Mediana liczby pkt. EDSS w 96 tyg. w *CLARITY* i *Extension* (dane sczytane z wykresu suplementu do publikacji *Giovannoni 2018*)

2,5	2,5	2,5	2,5	3,0
-----	-----	-----	-----	-----

wykras prezentuje dodatkowo dane dla dwóch badań (*CLARITY* i *CLARITY Extension*) z początku i 48 tyg. badania

Brak istotnego związku pomiędzy długością trwania przerwy między dwoma badaniami a ARR, odsetkiem pacjentów bez rzutów, czasem do pierwszego rzutu oraz czasem do potwierdzonej 3-miesięcznej progresji EDSS (dane ilościowe nie zostały przedstawione w raporcie)

<u>Analiza skuteczności, porównanie między grupami</u>				
Punkt końcowy	połączone CC 7 i CC 8,75 mg/kg mc. vs połączone CP 3,5 i CP 5,25 mg/kg mc.	CC 7 mg/kg mc. vs CP 3,5 mg	CC 8,75 mg/kg mc vs CP 5,25 mg/kg mc.	CP 3,5 mg/kg mc. vs PC 3,5 mg/kg mc.

<u>ARR</u>				
względna procentowa redukcja	23,95	35,34	10,56	31,50
RR (97,5% CI)	0,76 (0,53; 1,10), p = 0,096	0,65 (0,39; 1,08), p = 0,059	0,89 (0,53; 1,51), p = 0,634	0,68 (0,42; 1,11), p = 0,078

<u>Odsetek pacjentów bez rzutów</u>				
OR (97,5% CI)	1,24 (0,75; 2,05), p = 0,336	1,41 (0,69; 2,88), p = 0,275	1,09 (0,54; 2,21), p = 0,789	1,27 (0,65; 2,47), p = 0,421

<u>Czas do 3-miesięcznej potwierdzonej progresji EDSS</u>				
HR (97,5% CI)	1,24 (0,32; 4,78), p = 0,479	0,62 (0,30; 1,27), p = 0,134	1,72 (0,73; 4,05), p = 0,152	0,91 (0,48; 1,71), p = 0,728

<u>Bezpieczeństwo, wyniki przedstawiono w postaci n (%)</u>					
	CP 3,5 mg/kg mc. n=98	CP 5,25 mg/kg mc. n=92	CC 7 mg/kg mc. n=186	CC 8,75 mg/kg mc. n=186	PC 3,5 mg/kg mc. n=244
AEs ogółem	74 (75,5%)	71 (77,2%)	149 (80,1%)	149 (80,1%)	194 (79,5%);



**CLARITY EXTENSION (publikacje Giovannoni 2018, , Bell Gorrod 2019, Bell Gorrod 2020, Comi 2018; NCT00641537)**

SAEs	16 (16,3%)	8 (8,7%)	25 (13,4%)	23 (12,4%)	22 (9,0%)
Zgony	2 (2,0%) <sup>a</sup>	0 (0,0%)	1 (0,5%) <sup>b</sup>	0 (0,0%)	0 (0,0%)

<sup>a</sup> utonięcie oraz nieznan powód zgonu; <sup>b</sup> uraz czaszkowo-mózgowy;  
wszystkie zgony oceniono jako niezwiązane lub mało prawdopodobnie związane z leczeniem CLA

**AEs prowadzące do przerwania leczenia**

Ogółem	3 (3,1%)	4 (4,3%)	26 (14,0%)	30 (16,1%)	26 (10,7%)
Limfopenia prowadząca do przerwania leczenia	0 (0,0%)	1 (1,1%)	22 (11,8%)	23 (12,4%)	17 (7,0%)

**Najczęstsze AEs (odnotowane u ≥ 5% pacjentów)**

Limfopenia	9 (9,2%)	7 (7,6%)	68 (36,6%)	76 (40,9%)	69 (28,3%)
Zapalenie błony śluzowej nosa i gardła	19 (19,4%)	15 (16,3%)	22 (11,8%)	28 (15,1%)	45 (18,4%)
Ból głowy	20 (20,4%)	16 (17,4%)	21 (11,3%)	25 (13,4%)	38 (15,6%)
Ból pleców	9 (9,2%)	9 (9,8%)	16 (8,6%)	18 (9,7%)	28 (11,5%)
Grypa	11 (11,2%)	10 (10,9%)	16 (8,6%)	23 (12,4%)	17 (7,0%)
Zakażenie górnych dróg oddechowych	8 (8,2%)	9 (9,8%)	17 (9,1%)	20 (10,8%)	19 (7,8%)
Zakażenie dróg moczowych	6 (6,1%)	4 (4,3%)	17 (9,1%)	16 (8,6%)	17 (7,0%)
Leukopenia	1 (1,0%)	2 (2,2%)	19 (10,2%)	20 (10,8%)	12 (4,9%)
Ból kończyn	8 (8,2%)	6 (6,5%)	10 (5,4%)	10 (5,4%)	11 (4,5%)
Zapalenie oskrzeli	6 (6,1%)	7 (7,6%)	1 (0,5%)	12 (6,5%)	17 (7,0%)

**AEs o szczególnym znaczeniu****Limfopenia 3 lub 4 st. wg CTCAE oraz czas do jej ustąpienia (stopień 0 lub 1) (recovery time)**

Limfopenia 3 lub 4 st.	5 (5,1%)	6 (6,5%)	76 (40,9%)	99 (53,2%)	61 (25,0%)
Limfopenia 4 st.	0 (0,0%)	0 (0,0%)	5 (2,7%)	6 (3,2%)	1 (0,4%)
Ustąpienie limfopenii 3-4 st. (recovery)	5 (100,0%)	4 (66,7%)	69 (90,8%)	89 (89,9%)	50 (82,0%)
Średnia (SD), mediana (zakres) czasu do ustąpienia limfopenii 3-4 st. [dni]	41,0 (33,5) 22,00 (14-85)	34,9 (11,7) 31,21 (26-51)	256,7 (239,7) 212,00 (8-1184)	241,80 (216,1) 168,00 (7-799)	160,2 (160,4) 111,3 (5-701)

**Zakażenia i zarażenia**

Ogółem	48 (49,0%)	44 (47,8%)	91 (48,9%)	87 (46,8%)	110 (45,1%)
SAEs	2 (2,0%)	2 (2,2%)	2 (1,1%)	3 (1,6%)	7 (2,9%)

**Zakażenia, stopień ciężki i nieciężki**

Półpasiec	2 (2,0%)	1 (1,1%)	2 (1,1%)	9 (4,8%)	5 (2,0%)
-----------	----------	----------	----------	----------	----------

<b>CLARITY EXTENSION (publikacje <i>Giovannoni 2018</i>, , <i>Bell Gorrod 2019</i>, <i>Bell Gorrod 2020</i>, <i>Comi 2018</i>; NCT00641537)</b>					
Opryszczka ust	2 (2,0%)	3 (3,3%)	3 (1,6%)	4 (2,2%)	1 (0,4%)
Opryszczka pospolita	1 (1,0%)	0 (0,0%)	1 (0,5%)	0 (0,0%)	2 (0,8%)
Zakażenie wirusem opryszczki	1 (1,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2 (0,8%)
Opryszczka narządów płciowych	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (0,5%)	0 (0,0%)
Ospa wietrzna	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (0,4%)
Kandydoza	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (0,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Zakażenie grzybiczne	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (0,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
WZW typu B	1 (1,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Grzybica płuc <sup>c</sup>	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (0,5%)	0 (0,0%)
Gruźlica płucna	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (0,5%)	0 (0,0%)

<sup>c</sup> odnotowanie pojedynczego przypadku grzybicy płuc jest skutkiem błędnego kodowania terminu mykoplazmoza płucna

#### Nowotwory złośliwe oraz niesprecyzowane

Ogółem, n (%)	2 (2,0%)	1 (1,1%)	5 (2,7%)	2 (1,1%)	1 (0,4%)
---------------	----------	----------	----------	----------	----------

#### Uwagi

- rekrutacja: 16.01.2008 do 20.07.2009
- spośród 1184 pacjentów, którzy ukończyli badanie CLARITY 867 (73,2%) włączono do CLARITY EXTENSION
- sposób randomizacji i zaślepienia analogiczny do stosowanego w CLARITY
- populacja ITT: wszyscy pacjenci włączeni do badania CLARITY EXTENSION
- populacja SAFEUP, N=61: nowotwory złośliwe wystąpiły u 2 pacjentów z grupy PBO w CLARITY; rak podstawniokomórkowy oraz rak szyjki macicy. Rak podstawniokomórkowy wystąpił również u pacjenta leczonego CLA w CLARITY, nie sprecyzowano jednak z której grupy dawkowania
- dostępne są 4 suplementy do publikacji *Giovannoni 2018*, zawierają one informacje o: czasie do pierwszego rzutu, wynikach w skali EDSS, o AEs prowadzących do przerwania leczenia, metodyce badania oraz szczegółowe dane o AEs prowadzących do przerwania leczenia i raportowanych nowotworach
- w publikacji *Comi 2018* przedstawiono wyniki obrazowania MRI

## 16.10.3 Lizak 2021

Tabela 232. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *Lizak 2021*.

<b>Lizak 2021</b>			
<b>Metodyka</b>			
Rodzaj badania	badanie typu <i>pretest-posttest</i>	Okres obserwacji	mediana 7 (IQR: 3; 9) lat (w tym 3,5 roku po otrzymaniu kładrybiny)
Skala NICE	6/8	Klasyfikacja AOTMIT	IVA

Lizak 2021	
<b>Liczba ośrodków</b>	13 (Australia)
<b>Sponsor</b>	Brak finansowania ze źródeł zewnętrznych
<b>Analiza statystyczna</b>	Przedstawiono statystyki opisowe.
<b>Interwencja</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nie podano szczegółów na temat stosowanej interwencji; badacze wskazali jedynie, że chorzy otrzymywali doustnie kladrybinę w tabletkach (z wyjątkiem jednego, który otrzymał ten lek dożylnie)</li> <li>87 pacjentów otrzymywało kladrybinę w ramach programu PFP, a 3 chorych otrzymało ten lek poza wskazaniami w ramach programu rozszerzonej dostępności leku (<i>compassionate grounds</i>); autorzy publikacji do badania podali, że dla tych chorych nie była znana dawka stosowanego leczenia, jednak nie podali również takiej informacji dla pozostałych pacjentów <ul style="list-style-type: none"> <li>Kohorta pacjentów z rozpoznaniem RMS z Australii</li> </ul> </li> </ul>
<b>Kryteria włączenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Leczenie doustną kladrybiną i obserwacja w ramach rejestru MSBase (data zamknięcia bazy: luty 2016 r.)</li> </ul>
<b>Kryteria wykluczenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nie zdefiniowano</li> </ul>
<b>Charakterystyka populacji</b>	Wśród tych pacjentów z RRMS (ogółem i wystarczającym okresem obserwacji w ocenie EDSS) większość stanowiły kobiety (odpowiednio 69% i 79%), średni wiek wynosił 45 (SD: 12) lat, średni czas trwania choroby 11 (SD: 7) lat, a ARR przed wdrożeniem kladrybiną odpowiednio 1,4 (SD: 1,7) i 1,8 (SD: 1,7). Mediana EDSS u pacjentów z RRMS wynosiła 4,5 (IQR: 2,5; 6,0).
<b>Przeływ chorych</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Skryningowi poddano 5162 chorych. Od momentu dopuszczenia w Australii do obrotu kladrybiną w tabletkach 2 września 2010 r. w ramach programu PFP od stycznia do 12 lipca 2011 r. leczonych było 144 pacjentów. Z tego dane dla 87 chorych były zbierane w ramach rejestru MSBase. Z uwagi na wycofanie komercyjnego dostępu do analizowanego leku przed upływem drugiego roku terapii, pacjenci ci otrzymali leczenie kladrybiną tylko przez rok. Poza programem PFP, terapię kladrybiną między 1995, a 2010 r. zastosowano także u 3 pacjentów, w tym 1 otrzymał dożylną kladrybinę poza wskazaniami w ramach programu rozszerzonej dostępności leku (<i>compassionate grounds</i>) – dla tych chorych nie była znana dawka stosowanego leczenia. Wśród 86 pacjentów, którzy posiadali pomiar EDSS po wdrożeniu terapii kladrybiną, dla 20 chorych nie dysponowano pomiarem wyjściowym. Dlatego do analizy EDSS z co najmniej 2 pomiarami EDSS, w tym wyjściowym, włączono 66 pacjentów. Około 80% tych pacjentów było obserwowanych po 2 latach od otrzymaniu kladrybiną</li> </ul>
<b>Skuteczność kliniczna</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Średni roczny wskaźnik rzutów (ARR, z ang. <i>annualised relapse rate</i>) wyniósł 1,8 (SD: 1,7) przed leczeniem kladrybiną i 0,31 (SD: 0,52) po zastosowaniu tej terapii</li> <li>W populacji ogólnej badania z wystarczającymi danymi z obserwacji (n = 66) wolnych od progresji EDSS 2 lata po leczeniu kladrybiną było około 80% pacjentów</li> <li>Wśród pacjentów z RRMS 47 (67%) chorych otrzymało inny DMD po terapii kladrybiną w okresie obserwacji. U 35 (74%) z nich zmiana terapii nastąpiła bez wystąpienia rzutu. Mediana czasu do wdrożenia leczeniem kolejnym DMD wyniosła 1,16 (95% CI: 1,06; 1,79) roku. Łączny odsetek pacjentów z RRMS, którzy rozpoczęli terapię kolejnym DMD wyniósł 23% w pierwszym roku, 69% w drugim i 97% w trzecim</li> </ul>
<b>Bezpieczeństwo</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ponieważ informacje o zdarzeniach niepożądanych nie są rejestrowane systematycznie we wspomnianym rejestrze, nie były uwzględnione przez badaczy. W badaniu przedstawiono statystyki opisowe</li> </ul>
<b>Uwagi</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ponieważ w badaniu brało udział 18 (20%) pacjentów z SPMS, w opisie skuteczności przedstawiono jedynie te wyniki, które prezentowały dane dla chorych z RRMS – dopiero w przypadku braku takich danych prezentowano informacje dla populacji ogólnej badania, w której znajdowali się też pacjenci z SPMS</li> </ul>

## 16.10.4 Rolfes 2021

Tabela 233. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania Rolfes 2021.

Rolfes 2021					
Metodyka					
Rodzaj badania	Prospektywne, wieloośrodkowe badanie obserwacyjne				
Zaślepienie	Brak				
Skala NICE	5/8	Klasyfikacja AOTMIT		IVB	
Liczba ośrodków	2 ośrodki (Niemcy)		Sponsor		Brak
Okres obserwacji	Mediana czasu trwania obserwacji (IQR) [miesiące]: 23,7 (16,2; 29,5)				
Oszacowanie wielkości próby	Nie sprecyzowano				
Analiza statystyczna	Wyniki przedstawiono w sposób opisowy				
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ocena bezpieczeństwa (ocena ryzyka wystąpienia reakcji skórnych)</li> </ul>				
Interwencja					
<ul style="list-style-type: none"> <li>Kładrybina podawana doustnie, zgodnie z dawkowaniem zalecanym w Charakterystyce Produktu Leczniczego</li> </ul>					
Populacja					
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pacjenci z RRMS (z ang. <i>relapsing-remmiting multiple sclerosis</i>), którzy otrzymywali kładrybinę doustnie zgodnie ze schematem zalecanym według Charakterystyki Produktu Leczniczego, u których pojawiły się zdarzenia niepożądane w postaci reakcji skórnych</li> </ul>				
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nie sprecyzowano</li> </ul>				
Charakterystyka populacji	Mediana wieku (IQR) [lata]	Liczba mężczyzn, n (%*)	Mediana wyniku skali EDSS (IQR)	Mediana ARR (IQR)	Wcześniejsze leczenie DMD
CLA (N = 239)	40 (33; 46)	91 (38,1%)	2,0 (1,5; 3,0)	1 (0; 2)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Wcześniej nieleczeni (z ang. <i>treatment naive</i>): 72 (30,1%*)</li> <li>Podstawowe leczenie (z ang. <i>basic treatment</i>): 117 (49,0%*)</li> <li>Intensywne leczenie (z ang. <i>escalation treatment</i>): 50 (20,9%*)</li> </ul>
Wyjściowe różnice między grupami	Nie dotyczy – w badaniu była jedna grupa pacjentów				
Przeptyw chorych	Nie przedstawiono. Podano że uwzględniono 239 chorych otrzymujących kładrybinę, spośród których 77 (32,2%) miało przynajmniej 1 skórne zdarzenie niepożądane, w czasie o medianie 1 miesiąca (zakres: 1-12 miesięcy)				
Wyniki					
Analiza bezpieczeństwa					

## Rolfes 2021

- Zidentyfikowano 77 przypadków reakcji skórnych; podzielono je na ostre reakcje skórne, zakażenia skóry, opóźnione reakcje skórne oraz zmiany przednowotworowe/nowotworowe
- Wskazany procent reakcji skórnych odniesiony jest do całej populacji osób biorących udział w badaniu (239 pacjentów) leczonych kładrybiną
- Czas od ostatniego leczenia odnosi się do okresu czasu między ostatnim przyjęciem kładrybiny (niezależnie czy w 1 czy w 2 cyklu), a pojawieniem się reakcji skórnych
- U 15 pacjentów z zakażeniem półpaścem odnotowano poważny stopień nasilenia AEs- wynik  $\geq 3$  w skali CTCAE (z ang. *Common Terminology Criteria for Adverse Events*) – pacjenci wymagali hospitalizacji
- W przypadku 1 pacjenta (z rakiem kolczystokomórkowym) leczenie kładrybiną zostało przerwane

<b>Reakcja skórna (N = 239)</b>	<b>n (%*)</b>	<b>Mediana czasu od ostatniego leczenia do wystąpienia zdarzenia (zakres) [dni]</b>
Pacjenci z $\geq 1$ reakcją skórnią	77 (32,2%)	36 (2-272)
<b>Ostre reakcje skórne<sup>^</sup></b>	54 (22,6%)	18 (2-75)
Przerzedzenie włosów	28 (11,7%)	16 (3-65)
Wysypka na skórze	b.d.	28 (2-65)
Rumień rozlany	13 (5,4%)	bd.
Wysypka trądzikopodobna	5 (2,1%)	bd.
Wyprysk pieniążkowaty	2 (0,8%)	bd.
Zapalenie błony śluzowej	13 (5,4%)	34,5 (2-75)
Świąd	6 (2,5%)	11 (2-54)
<b>Zakażenia skóry</b>	35 (14,6%)	83 (10-305)
Półpasiec	16 (6,7%)	90 (10-237)
Opryszczka zwykła	19 (7,9%)	83 (16-305)
<b>Opóźniona reakcja skórna<sup>^^</sup></b>	7 (2,9%)	159 (7-272)
Wysypka trądzikopodobna	3 (1,3%)	144 (130-174)
Przerzedzenie włosów	1 (0,4%)	206 (nd.)
Łysienie plackowate	2 (0,8%)	122 (7-237)
Leukocytoklastyczne zapalenie naczyń	1 (0,4%)	272 (nd.)
<b>Zmiany przednowotworowe/nowotworowe</b>	2 (0,8%)	67 (35-153)
Leukoplakia zwykła	1 (0,4%)	67 (nd.)
Rogowacenie starcze (słoneczne)	2 (0,8%)	106 (59-153)
Rak kolczystokomórkowy	1 (0,4%)	120 (nd.)

## Uwagi

- W badaniu oceniano bezpieczeństwo (ocenę ryzyka wystąpienia reakcji skórnych) nie przedstawiono analizy skuteczności

**Rolfes 2021**

- W przypisie pod tabelą nr 2 omawianego artykułu (*Rolfes 2021*) wskazano liczbę 76 reakcji skórnych; jest to niezgodność w odniesieniu do danych przedstawionych w tabeli 2 artykułu i samego tekstu publikacji, gdzie wskazano liczbę 77 przypadków AEs (reakcji skórnych). W niniejszej analizie została uwzględniona liczba 77, ponieważ jest ona wskazana zarówno w tabeli jak i kilkakrotnie w tekście, natomiast liczba 76 występuje wyłącznie w przypisie pod tabelą
- W przypisie pod tabelą 2 opisywanej publikacji autorzy zdefiniowali ostre reakcje skórne jako występujące  $\leq 3$  miesięcy od zakończenia leczenia, natomiast opóźnione reakcje skórne  $> 3$  miesięcy od zakończenia leczenia, jednakże w tekście wskazano na ostre reakcje skórne jako występujące  $< 3$  miesięcy od zakończenia leczenia, zaś opóźnione reakcje skórne jako występujące  $\geq 3$  miesięcy od zakończenia leczenia, w niniejszym raporcie przyjęto definicję opisaną w przypisie pod tabelą dotyczącą wystąpienia reakcji skórnych
- Autorzy zaliczyli łysienie plackowate do kategorii opóźnionych reakcji skórnych, jednocześnie podając zakres mediany czasu od ostatniego leczenia (7-237) dni. W przypadku pacjenta, u którego ta reakcja niepożądana wystąpiła po 7 dniach, powinno to zostać odnotowane w kategorii ostre reakcje skórne, zgodnie z przyjętą w publikacji definicją

\* Wartości procentowe obliczono na podstawie dostępnych danych

^ Pojawienie się reakcji skórnej w czasie  $\leq 3$  miesięcy po cyklu leczenia kladrybiną;

^^ Pojawienie się reakcji skórnej w czasie  $> 3$  miesięcy po cyklu leczenia kladrybiną.

## 16.10.5 Pfeuffer 2021

Tabela 234. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania Pfeuffer 2021.

<b>Pfeuffer 2021</b>					
<b>Metodyka</b>					
Rodzaj badania	badanie typu <i>pretest-posttest</i>		Okres obserwacji	25 miesięcy	
Skala NICE	7/8		Klasyfikacja AOTMiT	IVA	
Liczba ośrodków	2 (Niemcy)		Sponsor	Badanie nie było finansowane przez zewnętrzne podmioty	
Analiza statystyczna	Przedstawiono statystyki opisowe, dodatkowo wykonano analizę korelacji czynników wyjściowych z wynikami leczenia kladrybiną, z uwzględnieniem wpływu wcześniejszego leczenia na wynik terapii kladrybiną				
Interwencja	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Kladrybina podawana doustnie, zgodnie z dawkowaniem zalecanym w Charakterystyce Produktu Leczniczego</li> </ul>				
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Dorośli pacjenci otrzymujący leczenie kladrybiną</li> <li>▪ Diagnoza RRMS według kryteriów McDonald'a z 2017 roku</li> <li>▪ Minimalny okres obserwacji 6 miesięcy</li> </ul>				
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Jakakolwiek progresywna postać MS</li> <li>▪ Brak możliwości wykonania obrazowania MRI u pacjenta</li> <li>▪ Obecność innych schorzeń autoimmunologicznych poza MS</li> <li>▪ Nowotwory w wywiadzie lub wcześniejsze stosowanie leków cytostatycznych</li> </ul>				
Charakterystyka populacji	Średni wiek mediana (IQR) [lata]	Liczba mężczyzn, n (%)	Wyjściowe ARR, mediana (IQR)	Wyjściowe EDSS, mediana (IQR)	Wyjściowa liczba zmian T2 w obrazie MRI, mediana (IQR)
Cała kohorta (N = 270)	39 (32; 44)	104 (38,5%)	1 (0; 2)	2 (1,5; 3)	15 (11; 20)

## Pfeuffer 2021

## Przebieg chorych

- W ośrodkach uwzględnionych w badaniu, w czasie okresu obserwacji leczono łącznie 313 chorych kładrybiną
- 43 (13,7%) nie spełniło kryteriów włączenia, w tym:
  - 39 (12,5%) pacjentów miało zbyt krótki okres obserwacji (< 6 miesięcy)
  - u 2 (0,6%) stwierdzono rozwój progresywnej formy MS
  - u 1 (0,3%\*) stosowano wcześniej mitoksantron
- W analizie uwzględniono 270 (86,3%\*), z czego:
  - 2 (0,7%) utracono z obserwacji, więc ich dane analizowano do 12 miesiąca

## Skuteczność kliniczna

- Częstość rzutów choroby:
  - Leczenie kładrybiną: 85 rzutów u 69 (25,6%\*) pacjentów
  - Okres przed leczeniem kładrybiną: 279 rzutów u 191 (70,7%\*) chorych w ciągu roku (w tym 132 rzuty w ciągu 6 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia kładrybiną)
  - Mediana czasu do wystąpienia pierwszego rzutu choroby wynosiła 9 miesięcy i 40 (14,8%) chorych miało rzut w ciągu 1 roku leczenia kładrybiną
- Potwierdzone upośledzenie niepełnosprawności:
  - Upośledzenie niepełnosprawności potwierdzono u 65 (24,1%) pacjentów
  - Nowe zmiany lub powiększenie istniejących w obrazie T2:
    - Odnotowano 218 nowych lub powiększających się zmian w obrazie T2 u 104 (38,5%\*) pacjentów
- Parametry wyjściowe istotnie wpływające na skuteczność kładrybiny w zakresie ryzyka wystąpienia rzutu choroby:
  - Wcześniejsze leczenie natalizumabem vs brak leczenia natalizumabem: HR = 4,771 (95% CI: 2,074; 10,972), p < 0,001
  - Płeć męska vs żeńska: HR = 0,473 (95% CI: 0,251; 0,889), p = 0,020
- Parametry wyjściowe istotnie wpływające na skuteczność kładrybiny w zakresie ryzyka progresji upośledzenia niepełnosprawności:
  - Wcześniejsze leczenie natalizumabem vs brak leczenia natalizumabem: HR = 8,582 (95% CI: 3,583; 20,555), p < 0,001
- Parametry wyjściowe istotnie wpływające na skuteczność kładrybiny w zakresie ryzyka pojawienia się nowych/powiększenia się istniejących zmian w obrazie T2:
  - Wcześniejsze leczenie natalizumabem vs brak leczenia natalizumabem: HR = 5,168 (95% CI: 2,406; 11,102), p < 0,001
- Parametry wyjściowe istotnie wpływające na skuteczność kładrybiny w zakresie ryzyka utraty statusu NEDA3:
  - Wcześniejsze leczenie natalizumabem vs brak leczenia natalizumabem: HR = 5,162 (95% CI: 2,646; 10,070), p < 0,001

## Bezpieczeństwo

- Limfopenia 1-2 stopnia nasilenia, n (%): 216 (80%) pacjentów
- Limfopenia 3 stopnia nasilenia, n (%): 48 (17,8%) pacjentów
- Limfopenia 4 stopnia nasilenia, n (%): 3 (1,1%) pacjentów
- Czynniki wyjściowe istotnie związane z ryzykiem wystąpienia limfopenii 3 lub 4 stopnia:
  - Wcześniejsze leczenie DMF vs brak wcześniejszego leczenia DMF: 21 (50%) vs 29 (13%), OR = 5,037 (95% CI: 2,108; 12,034), p < 0,001
  - Wyjściowy wynik EDSS > 3 vs ≤ 3: OR = 2,761 (95% CI: 1,255; 6,075), p = 0,007
- Przynajmniej 1 przypadek zakażenia herpeswirusem: 33 (13,6%) pacjentów, w tym: 23 (69,7%\*) przypadki zakażenia wirusem opryszczki zwykłej oraz 22 (66,7%\*) przypadki

Pfeuffer 2021	
	objawów półpaśca (w tym 2 przypadki objawów ze strony nerwów czaszkowych oraz po 1 przypadku półpaśca ocznego i półpaśca usznego)
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Opóźnienie kolejnego podania kładrybiny: u 9 (21%) pacjentów, od 2 do 8 miesięcy opóźnienia</li> </ul>
Uwagi	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Progresję upośledzenia niepełnosprawności stwierdzano, gdy dwie niezależne oceny wykonane w odstępie 6 miesięcy wskazywały na jedno z poniższych:               <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wzrost wyniku EDSS o 1,5 w przypadku wyniku wyjściowego 0</li> <li>• Wzrost wyniku EDSS o 1 punkt, w przypadku wyniku wyjściowego w zakresie 1-4</li> <li>• Wzrost wyniku EDSS o 0,5 punktu w przypadku wyniku wyjściowego <math>\geq 4,5</math> punktów</li> </ul> </li> <li>▪ Status NEDA3 (brak dowodów na aktywność choroby utrzymującą się przez 3 miesiące) zakładano u pacjentów bez rzutów choroby, z potwierdzoną 6-miesięczną progresją niepełnosprawności oraz z nowymi lub powiększającymi się zmianami w obrazie T2 – w badaniu oceniano czas do utraty tego statusu</li> <li>▪ Autorzy badania nie zdefiniowali rzutu choroby</li> </ul>

\* Obliczono na podstawie dostępnych danych.

## 16.10.6 Stamatellos 2021

Tabela 235. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *Stamatellos 2021*.

Stamatellos 2021			
Metodyka			
Rodzaj badania	Badanie obserwacyjne, retrospektywne, typu <i>case/non-case</i> , oparte na analizie spontanicznych zgłoszeń zdarzeń niepożądanych do bazy nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii		
Zaślepienie	Nie		
Skala NOS dla badań kliniczno-kontrolnych	5/9 (D: 1/4, C: 2/2, E: 2/3)	Klasyfikacja AOTMiT	IVC
Liczba ośrodków	Wieloośrodkowe (zgłoszenia do bazy FAERS pochodzące w większości z USA, ale także z innych krajów)	Sponsor	Brak finansowania ze źródeł zewn.
Okres obserwacji	Bd.		
Oszacowanie wielkości próby	Nie przeprowadzono.		
Analiza statystyczna	<p>Przypadki kliniczne (<i>cases</i>) zdefiniowano jako wszystkie (spełniające przyjęte kryteria włączenia) zgłoszenia do FAERS uwzględniające nowotwór jako zgłaszane zdarzenie niepożądane. Pozostałe zgłoszenia (spośród spełniających kryteria selekcji), niezawierające zgłoszenia nowotworu, stanowiły „<i>non-cases</i>”.</p> <p>Przeprowadzona analiza polegała na ocenie dysproporcji (ang. <i>disproportionality analysis</i>) w liczbie zgłoszeń dotyczących nowotworów w stosunku do zgłoszeń dotyczących innych zdarzeń niepożądanych u chorych eksponowanych na poszczególne DMD, tj. potencjalnego „sygnału” dotyczącego bezpieczeństwa w odniesieniu do nowotworu (ang. <i>potential safety signal</i>).</p> <p>W celu kontroli potencjalnego zakłócenia wyników (ang. <i>bias</i>) związanego z możliwością związku samego rozpoznania (SM) z wyższym ryzykiem nowotworu ilorazy szans zgłoszenia ocenianego zdarzenia (ROR –</p>		



## Stamatellos 2021

*Reporting Odds Ratio*) dla poszczególnych terapii szacowano wobec referencyjnego DMD (również stosowanego w SM).

Współczynniki ROR oszacowano w wariancie bez korekty (cROR – *crude ROR*; analiza jednoczynnikowa) oraz w ramach analizy wieloczynnikowej, z korektą wpływu zmiennych zakłócających – wieku, płci, kraju, stosowania leków towarzyszących uznawanych za związane z potencjalnym zwiększeniem ryzyka nowotworu złośliwego (aROR – *adjusted ROR*).

**Pierwszorzędowe:**

- Nowotwory złośliwe lub o nieokreślonej złośliwości.

**Punkty końcowe Drugorzędowe:**

- Hematologiczne nowotwory złośliwe lub o nieokreślonej złośliwości;
- Niehematologiczne nowotwory złośliwe lub o nieokreślonej złośliwości.

**Interwencja i komparatory**

Ocenie podlegały wszystkie terapie modyfikujące przebieg choroby, zatwierdzone do stosowania w leczeniu SM w okresie prowadzenia na terytorium USA: interferon beta-1a, kladrybina, fumaran dimetylu, fingolimod, alemtuzumab, octan glatirameru, interferon beta-1b, natalizumab, okrelizumab, peginterferon beta-1a, siponimod, teryflunomid i ozanimod. Nie były dostępne informacje o dawkowaniu ocenianych leków (dawkowanie nie stanowiło kryterium selekcji zgłoszeń). W analizie własnej uwzględniono: kladrybinę (CLA), interferon beta-1a (IFN B1a), interferon beta-1b (IFN B1b), peginterferon beta-1a (pegIFN B1a), fumaran dimetylu (DMF), octan glatirameru (GA) i teryflunomid (TER).

W celu kontroli potencjalnego zakłócenia wyników (ang. *bias*) związanego z możliwością związku samego rozpoznania (SM) z wyższym ryzykiem nowotworu ilorazy szans zgłoszenia ocenianego zdarzenia (ROR – *Reporting Odds Ratio*) dla poszczególnych terapii szacowano wobec referencyjnego DMD (również stosowanego w SM). W analizie głównej za lek referencyjny wobec pozostałych przyjęto IFN B1a (najdłużej dostępny na rynku); w analizie wrażliwości przetestowano również wariant, w których każdy lek oceniano względem pozostałych.

**Populacja**

Jednostką analizy było zgłoszenie (ang. *report*) do bazy FAERS. Liczba zgłoszeń nie jest tożsama z liczbą pacjentów (możliwa większa liczba zgłoszeń dla tego samego pacjenta), liczba unikalnych pacjentów nie jest znana.

**Kryteria włączenia**

- zgłoszenia zdarzeń niepożądanych zarejestrowane w FAERS od pierwszego kwartału 2004 roku do drugiego kwartału 2020 roku
- zgłoszenia dotyczące pacjentów w wieku powyżej 9 lat
- zgłoszenia dotyczące pacjentów stosujących którykolwiek z 13 leków zatwierdzonych przez FDA w leczeniu stwardnienia rozsianego [w tym: kladrybinę (CLA), interferon beta-1a (IFN B1a), interferon beta-1b (IFN B1b), peginterferon beta-1a (pegIFN B1a), fumaran dimetylu (DMF), octan glatirameru (GA) i teryflunomid (TER)]
- zgłoszenia ze stwardnieniem rozsianym jako wskazaniem [analiza główna]
- zgłoszenia odnoszące się do pacjentów stosujących pojedynczą DMD [analiza główna]

**Kryteria wykluczenia**

- zgłoszenia zawierające niepełne lub nieprawidłowe dane dotyczące wieku, płci lub kraju
- zgłoszenia, w których raportowano stosowanie przez pacjenta leków przeciwnowotworowych

Charakterystyka populacji (charakterystyka zgłoszeń <sup>^</sup> )	Wiek, średnia (SD) [lata]	Mężczyźni, n (%)	Kraj, z którego dokonano zgłoszenia: USA, n (%)	Leczenie towarzyszące, n (%)				
				Kortykosteroidy	Leki immunosupresyjne	Insulina	ACEI	Leki moczopędne
<i>Non-Cases</i> (N = 158 299)	48 (12)	34 265 (21,7%)	143 424 (90,6%)	1814 (1,1%)	276 (0,2%)	230 (0,1%)	1517 (1,0%)	1629 (1,0%)

## Stamatellos 2021

Cases (N = 6259)	52 (11)	1264 (20,2%)	4747 (75,8%)	98 (1,6%)	21 (0,3%)	11 (0,2%)	91 (1,5%)	116 (1,9%)
p różnicy	<0,001	0,007	<0,001	0,003	0,005	0,7	<0,001	<0,001

<sup>^</sup> dostępna dla wszystkich zgłoszeń analizowanych w badaniu (w analizie głównej); nie było możliwości wyodrębnienia danych dla zgłoszeń dotyczących kładrybiny i wybranych komparatorów

**Wyjściowe różnice między grupami** Zgłoszenia dotyczące wystąpienia nowotworu odnosiły się do pacjentów przeciętnie starszych, niż *non-cases*, rzadziej do mężczyzn, a zgłoszeń rzadziej dokonywano z USA. W przypadku *cases* częściej raportowano stosowanie kortykosteroidów, immunosupresantów, ACEI i leków moczopędnych. Wszystkie wymienione różnice były istotne statystycznie ( $p < 0,05$ ).

Wyekstrahowane zgłoszenia do FAERS (Q1 2004 – Q2 2020)	Ekspozycja na predefiniowaną DMD	Zgłoszenia wykluczone z całości analiz w badaniu	Zgłoszenia zakwalifikowane do analizy głównej i wrażliwości	Zgłoszenia wykluczone z analizy głównej	Zgłoszenia zakwalifikowane do analizy głównej
<b>Liczba zgłoszeń:</b>		732 411 – zgłoszenia zdublowane lub z niepełnymi danymi dla płci, wieku lub kraju lub wiek pacjenta <9 lat	211 779	17 555 – wskazanie inne niż SM 29 666 – raportowano stosowanie >1 DMD	164 558 <sup>^</sup> , w tym: 158 299 – <i>non-cases</i> 6259 – <i>cases</i>

<sup>^</sup> z czego 229 rekordów dotyczyło leczenia kładrybiną, 99 255 – jednego z komparatorów wskazanych w analizie własnej (IFN B1a, IFN B1b, pegIFN B1a, DMF, GA lub TER), a pozostałe 65 074 zgłoszenia – innych DMD, niespełniających kryteriów selekcji do analizy własnej

## Wyniki

**Bezpieczeństwo** [cROR – nieskorygowany iloraz szans zgłoszenia; aROR – skorygowany iloraz szans zgłoszenia]

## ANALIZA GŁÓWNA

Nowotwory złośliwe lub o nieokreślonej złośliwości:

- CLA vs IFN B1a (N = 229 vs 55 501): n (%) = 6 (2,6%) vs 3646 (6,6%); cROR = 0,38 (0,15; 0,79),  $p = 0,020$ ; aROR = 0,46 (0,18; 0,95),  $p = 0,064$
- DMF vs IFN B1a (N = 21 204 vs 55 501): n (%) = 429 (2,0%) vs 3646 (6,6%); cROR = 0,29 (0,27; 0,32),  $p < 0,001$ ; aROR = 0,30 (0,27; 0,34),  $p < 0,001$
- GA vs IFN B1a (N = 5793 vs 55 501): n (%) = 188 (3,2%) vs 3646 (6,6%); cROR = 0,48 (0,41; 0,55),  $p < 0,001$ ; aROR = 0,50 (0,43; 0,58),  $p < 0,001$
- IFN B1b vs IFN B1a (N = 6839 vs 55 501): n (%) = 226 (3,3%) vs 3646 (6,6%); cROR = 0,49 (0,42; 0,56),  $p < 0,001$ ; aROR = 0,49 (0,42; 0,56),  $p < 0,001$
- pegIFN B1a vs IFN B1a (N = 1715 vs 55 501): n (%) = 41 (2,4%) vs 3646 (6,6%); cROR = 0,35 (0,25; 0,47),  $p < 0,001$ ; aROR = 0,35 (0,26; 0,48),  $p < 0,001$
- TER vs IFN B1a (N = 8203 vs 55 501): n (%) = 149 (1,8%) vs 3646 (6,6%); cROR = 0,26 (0,22; 0,31),  $p < 0,001$ ; aROR = 0,25 (0,21; 0,30),  $p < 0,001$
- Hematologiczne nowotwory złośliwe lub o nieokreślonej złośliwości:
- CLA vs IFN B1a (N = 229 vs 55 501): n (%) = 1 (0,4%) vs 320 (0,6%); cROR = 0,76 (0,04; 3,37),  $p = 0,781$ ; aROR = 0,89 (0,05; 3,97),  $p = 0,905$
- DMF vs IFN B1a (N = 21 204 vs 55 501): n (%) = 35 (0,2%) vs 320 (0,6%); cROR = 0,29 (0,20; 0,40),  $p < 0,001$ ; aROR = 0,30 (0,21; 0,41),  $p < 0,001$

**Stamatellos 2021**

- GA vs IFN B1a (N = 5793 vs 55 501): n (%) = 35 (0,6%) vs 320 (0,6%); cROR = 1,05 (0,73; 1,47), p = 0,792; aROR = 1,10 (0,76; 1,53), p = 0,609
- IFN B1b vs IFN B1a (N = 6839 vs 55 501): n (%) = 29 (0,4%) vs 320 (0,6%); cROR = 0,73 (0,49; 1,05), p = 0,112; aROR = 0,71 (0,47; 1,02), p = 0,079
- pegIFN B1a vs IFN B1a (N = 1715 vs 55 501): n (%) = 4 (0,2%) vs 320 (0,6%); cROR = 0,40 (0,12; 0,95), p = 0,071; aROR = 0,41 (0,13; 0,97), p = 0,078
- TER vs IFN B1a (N = 8203 vs 55 501): n (%) = 10 (0,1%) vs 320 (0,6%); cROR = 0,21 (0,10; 0,37), p < 0,001; aROR = 0,20 (0,10; 0,36), p < 0,001

Niehematologiczne nowotwory złośliwe lub o nieokreślonej złośliwości:

- W wyniku błędu redakcyjnego w publikacji źródłowej (wersja dostępna na dzień ostatniej aktualizacji analizy klinicznej: zaakceptowany manuskrypt) nie podano wyników analizy dla nowotworów niehematologicznych.
- 
- ANALIZA WRAŻLIWOŚCI, wyniki odbiegające od analizy głównej
- Nowotwory złośliwe lub o nieokreślonej złośliwości:
- IFN B1a lub pegIFN B1a vs pozostałe DMD: aROR = 2,60 (95% CI: 2,47; 2,74), p < 0,001
- analiza z uwzględnieniem wskazań innych niż SM i nieokreślonych, CLA vs IFN B1a: aROR = 1,10 (95% CI: 0,73; 1,61), p = 0,576

**Uwagi**

- Analiza danych polegała na ocenie dysproporcji (ang. *disproportionality analysis*) w liczbie zgłoszeń dotyczących nowotworów w stosunku do zgłoszeń dotyczących innych zdarzeń niepożądanych u chorych ekspozowanych na poszczególne DMD, tj. potencjalnego „sygnału” dotyczącego bezpieczeństwa w odniesieniu do nowotworu (ang. *potential safety signal*).
- Jednostką analizy w badaniu *Stamatellos 2021* było zgłoszenie (ang. *report*) do bazy FAERS. Liczba zgłoszeń nie jest tożsama z liczbą pacjentów (możliwa większa liczba zgłoszeń dla tego samego pacjenta), liczba unikalnych pacjentów nie jest znana.
- W związku z charakterem źródła analizowanych danych (tj. spontanicznych zgłoszeń do FAERS) w badaniu nie określono czasu leczenia ani okresu obserwacji.
- W analizie głównej za lek referencyjny wobec pozostałych (w tym dla kładrybiny) przyjęto najdłużej dostępny na rynku IFN B1a; w analizie wrażliwości przetestowano również warianty z innymi lekami jako referencją.
- W analizie głównej uwzględniano wyłącznie zgłoszenia ze stwierdzeniem rozszanym jako wskazaniem, odnoszące się do pacjentów stosujących pojedynczy DMD; zgłoszenia raportujące stosowanie >1 DMD oraz zgłoszenia dotyczące stosowania DMD bez względu na wskazanie uwzględniono w analizie wrażliwości.
- Główne ograniczenia badania wynikają z charakteru analizowanych danych, które stanowią spontaniczne, niewalidowane zgłoszenia AEs, tworzące populację o nieustalonej reprezentatywności. Nie jest w takim przypadku możliwy dobór *non-cases* na podstawie charakterystyk przypadków klinicznych (*cases*), możliwe jest jedynie przeprowadzenie korekty oszacowań odpowiednio do wyjściowych różnic w zakresie dostępnych charakterystyk metodami statystycznymi – co zostało przeprowadzone.
- W publikacji nie były dostępne informacje o dawkowaniu ocenianych leków (dawkowanie nie stanowiło kryterium selekcji zgłoszeń). Niemniej analizowane dane dotyczą terapii prowadzonych w rzeczywistej praktyce klinicznej (baza FAERS gromadzi także zgłoszenia dotyczące błędów w farmakoterapii, ale zgłoszenia tego typu nie podlegały analizie), w związku z czym należy założyć, że na ogół stosowano dawki zgodne z zalecanymi (w przypadku kładrybiny: dawka skumulowana 3,5 mg/kg mc. w ciągu 2 lat).
- Z uwagi na istotne wyjściowe różnice pomiędzy porównywanymi grupami zgłoszeń (*non-cases vs cases*) za podstawę wnioskowania przyjmowano skorygowany iloraz szans (analiza regresji wieloczynnikowej z uwzględnieniem wieku, płci, kraju raportowania oraz stosowania insuliny, leków immunosupresyjnych, leków moczopędnych, kortykosteroidów i inhibitorów konwertazy angiotensyny).
- Zgodnie z wnioskami autorów badania, w analizie dysproporcji zgłaszania nowotworów złośliwych lub o nieokreślonej złośliwości nie wykryto „sygnału bezpieczeństwa” (w odniesieniu do nowotworu złośliwego lub o nieokreślonej

**Stamatellos 2021**

złośliwości) dla żadnej z analizowanych DMD (vs IFN B1a). W analizie wrażliwości potencjalny sygnał bezpieczeństwa wykryto dla IFN B1a (vs pozostałe DMD) i alemtuzumabu (vs pozostałe DMD); wyniki te wymagają jednak potwierdzenia w dłuższej obserwacji.

- W wariancie analizy wrażliwości, w którym uwzględniono, poza SM także zgłoszenia dotyczące innych wskazań (oraz te, w których nie określono wskazania) szansa zgłoszenia nowotworu złośliwego lub o nieokreślonej złośliwości u leczonych kładrybiną była liczbowo wyższa w porównaniu do tej szansy dla IFN B1a (aROR = 1,10 [95% CI: 0,73; 1,61]), wynik nieistotny statystycznie (p = 0,576). W publikacji *Stamatellos 2021* nie odnaleziono jednak jakiegokolwiek potwierdzenia, że do ocenianych DMD zaliczono wyłącznie stosowaną w leczeniu SM kładrybinę w tabletkach. W wykazie leków przeciwnowotworowych, których stosowanie powodowało wykluczenie zgłoszeń z analizy (Tabela S2 w załączniku do publikacji *Stamatellos 2021*), nie umieszczono ponadto kładrybiny do podań dożylnych. Wobec tego omawiany wariant analizy wrażliwości mógł uwzględniać także zgłoszenia AEs występujących u pacjentów onkologicznych, otrzymujących kładrybinę w ramach terapii przeciwnowotworowej – bardziej narażonych na wystąpienie drugiego nowotworu, niż populacja chorych stosujących referencyjną terapię IFN B1a (lekiem niestosowanym w leczeniu nowotworów). W rezultacie niewielkie, liczbowe zwiększenie szans raportowania nowotworu u leczonych kładrybiną w analizie wrażliwości nieograniczonej do chorych na SM może być wynikiem błędu selekcji (ang. *selection bias*). Pozostałe substancje uwzględniane w analizie nie są w większości (z wyjątkiem alemtuzumabu, w przypadku którego cROR również wskazywał na zwiększenie szansy raportowania nowotworu) zarejestrowane w USA do stosowania w leczeniu nowotworów złośliwych.
- W wyniku błędu redakcyjnego w publikacji źródłowej (wersja dostępna na dzień ostatniej aktualizacji analizy klinicznej: zaakceptowany manuskrypt) nie podano wyników analizy dla nowotworów niehematologicznych: dwukrotnie podano wyniki dla punktu końcowego „nowotwory złośliwe lub o nieokreślonej złośliwości”: liczby w tabeli 4, s. 23 w załączniku do publikacji *Stamatellos 2021* są identyczne do liczb w tabeli 2, s. 18. Zgodnie z wnioskami autorów badania, w analizie dysproporcji zgłaszania guzów litych, złośliwych lub o nieokreślonej złośliwości, nie wykryto „sygnału bezpieczeństwa” dla żadnej z analizowanych DMD – każda z ocenianych terapii była związana z niższą szansą zgłoszenia niehematologicznego nowotworu złośliwego lub o nieokreślonej złośliwości niż referencyjna terapia interferonem beta-1a.

**16.10.7 Cook 2019**Tabela 236. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *Cook 2019*.

<b>Metodyka</b>			
<b>Rodzaj badania</b>	Inne badanie grupy pacjentów	<b>Okres obserwacji</b>	Średni czas udziału w badaniu wynosił 194,05 dnia w grupie CLA i 164,92 dnia w grupie PBO
<b>Skala NICE</b>	-	<b>Klasyfikacja AOTMiT</b>	IVC
<b>Liczba ośrodków</b>	Nie podano	<b>Sponsor</b>	Merck KGaA
<b>Analiza statystyczna</b>	Wszystkie oceny w kohorcie MOc przeprowadzono w populacji analizy bezpieczeństwa, na którą składali się pacjenci, którzy otrzymali co najmniej raz CLA jako monoterapię doustną. Jeśli pacjenci otrzymywali tylko placebo lub w okresie obserwacji nie nastąpiła u nich zmiana leczenia na CLA, zostali włączeni w analizę do grupy PBO. Natomiast u pacjentów, którzy przeszli z wyjściowej grupy PBO w kolejnych badaniach lub okresach obserwacji na terapię CLA, zastosowano cenzorowanie ich czasu przebywania na placebo w momencie wdrożenia leczenia kładrybiną w tabletkach – w tym momencie rozpoczynał się dla nich również czas terapii CLA. Natomiast u chorych, którzy byli leczeni CLA w badaniu <i>CLARITY</i> i otrzymali ją ponownie w innym badaniu i okresie, czas terapii cenzorowano w momencie ponownego wdrożenia terapii. W ocenie zdarzeń niepożądanych stosowano głównie wskaźnik częstości skorygowany o obserwację, w tym wskaźnik/100 pacjento-lat, który można interpretować jako liczbę zdarzeń występujących w ciągu 100 pacjento-lat,		

## Cook 2019

liczony jako  $100 \times (\text{liczba pacjentów z } \geq 1 \text{ AEs}) / (\text{suma czasu obserwacji w dniach wśród pacjentów z początkowym ryzykiem wystąpienia AEs lub czas trwania badania} / 365,25)$ .

<b>Interwencja</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Przedstawiono dane na temat pacjentów poddanych randomizacji do CLA w dawce 3,5 mg/kg w badaniu <i>CLARITY</i>, chorych, którzy otrzymali tę samą dawkę tej terapii po raz pierwszy w fazie wydłużonej badania oraz pacjentów z tych prób poddanych długoterminowej obserwacji w ramach rejestru <i>PREMIERE</i>. Pacjenci poddani randomizacji do CLA w dawce 3,5 mg/kg w badaniu <i>CLARITY</i> byli przedstawiani łącznie z chorymi, którzy otrzymali CLA w tej samej dawce po raz pierwszy w ramach <i>CLARITY EXTENSION</i>. Po 2 latach terapii nie można było dalej stosować u tych pacjentów aktywnego leczenia. Natomiast pacjentom randomizowanym w badaniu <i>CLARITY</i> do grupy placebo w fazie wydłużonej przypisano terapię CLA w dawce 3,5 mg/kg ze względów etycznych. Dlatego dane dla grupy placebo w tej analizie są ograniczone do 2 lat i okresu obserwacji z rejestru <i>PREMIERE</i>. Dołączono jeszcze próbę <i>ORACLE-MS</i>, czyli 96-tygodniowe badania III fazy z randomizacją i podwójnym zaślepieniem, w którym oceniano bezpieczeństwo i skuteczność 2 dawek CLA (3,5 i 5,25 mg/kg). W niniejszym raporcie prezentowano jedynie wyniki terapii CLA w dawce 3,5 mg/kg</li> </ul>
<b>Kryteria włączenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Połączono dane z badania <i>CLARITY</i>, jego fazy wydłużonej, rejestru <i>PREMIERE</i> oraz próby <i>ORACLE-MS</i> – tą analizę nazwano <i>Monotherapy Oral cohort</i>, a na potrzeby niniejszego rozdziału została ona oznaczona skrótem MOC</li> </ul>
<b>Kryteria wykluczenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nie zdefiniowano</li> </ul>
<b>Charakterystyka populacji</b>	<p>Uwzględniono kohortę MOC, która składała się z 923 chorych w grupie CLA i 641 pacjentów w grupie kontrolnej. Średni czas udziału w badaniu wyniósł w grupie CLA 194,05 tygodnia, a w grupie placebo 164,92 tygodnia. Przez co najmniej około 6 miesięcy w badaniu brało udział 97,5% pacjentów z grupy kładrybiny w tabletkach i 96,3% chorych z grupy PBO – po minimalnie 8 latach obserwacji odsetki te wyniosły odpowiednio 10,1% i 9,4%. Średni wiek analizowanych pacjentów wyniósł około 36 lat – blisko 65% chorych było w wieku poniżej 40 lat. Nieco ponad 65% analizowanej populacji stanowiły kobiety. Z kolei średni czas trwania choroby wyniósł około 8-9 lat. Wcześniejsze stosowanie DMDs odnotowano u 19,9% pacjentów z grupy CLA i 20,4% z grupy PBO.</p>
<b>Przeływ chorych</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nie podano</li> </ul>
<b>Skuteczność kliniczna</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nie zaprezentowano</li> </ul>
<b>Bezpieczeństwo</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Jakiegokolwiek TEAEs występowały z częstością 103,29/100 pacjento-lat w grupie CLA i 94,26/100 pacjento-lat w grupie PBO, natomiast TEAEs związane z leczeniem odpowiednio 33,76 i 25,03. Znacznie rzadsze były jakiegokolwiek TEAEs prowadzące do zakończenia leczenia (2,07 vs 1,05) oraz TEAEs prowadzące do zgonu (0,26 vs 0,25)</li> <li>Do najczęściej występujących TEAEs podczas terapii CLA pod względem kategorii należały zaburzenia układu nerwowego (13,93/100 pacjento-lat), zaburzenia żołądka i jelit (11,20) oraz zaburzenia krwi i układu limfatycznego (10,85)</li> <li>Rozważając poszczególne TEAEs wśród pacjentów otrzymujących kładrybinę w tabletkach najczęstszymi były: ból głowy (8,71/100 pacjento-lat), limfopenia (7,94) i ból pleców (3,27)</li> <li>Najczęstszymi poszczególnymi zakażeniami i zakażeniami podczas terapii CLA były: zapalenie błony śluzowej nosa i gardła (5,35/100 pacjento-lat), zakażenie górnych dróg oddechowych (3,50) oraz grypa (2,74). Podobne częstości tych TEAEs odnotowano także w grupie kontrolnej, odpowiednio 5,50, 3,26 i 2,69</li> <li>Najczęściej obserwowanym ciężkim zakażeniem i zakażeniem było zapalenie płuc – 0,18/100 pacjento-lat w grupie CLA i 0,15 w grupie kontrolnej</li> <li>Limfopenia 3 stopnia wystąpiła u 25% pacjentów, natomiast 4 stopnia u &lt; 1% pacjentów</li> <li>Wśród 576 analizowanych pacjentów rozpoczęcie leczenia kolejnym DMD nastąpiło u 124 (21,53%) chorych. W 4 roku od podania ostatniej dawki CLA oszacowany odsetek chorych, którzy rozpoczęli terapię innym DMD wyniósł 26,8% (95% CI: 22,2%; 31,5%). Mediana czasu do</li> </ul>

**Cook 2019**

rozpoczęcia takiej terapii nie została oszacowana. Najczęstszym kolejnym DMD po CLA były: IFN B-1a (12%), octan glatirameru (4,9%) i IFN B-1b (2,3%)

**Uwagi**

- W celu lepszego scharakteryzowania rzadkich AEs w ramach badania *Cook 2019* dodatkowo uwzględniono także wcześniejsze badania, które obejmowały pozajelitowe podania kladrybiny oraz próbę *ONWARD*, w której porównano stosowanie CAL z interferonem beta z grupą PBO i interferonem beta – całość tworzyła analizę *All Exposed*, która z uwagi na dołączenie stosowania pozajelitowego podania kladrybiny nie została jednak opisana w niniejszym raporcie
- Prezentowano informacje do maja 2017 r.

**16.10.8 Leist 2020**Tabela 237. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *Leist 2020*.**Leist 2020**

Metodyka			
Rodzaj badania	Inne badanie grupy pacjentów	Okres obserwacji	3936,7 pacjento-lat w grupie CLA i 2421,5 pacjento-lat w grupie PBO
Skala NICE	-	Klasyfikacja AOTMiT	IVC
Liczba ośrodków	Nie podano	Sponsor	Merck KGaA
Analiza statystyczna	<p>Wszystkie oceny w kohorcie MOc przeprowadzono w populacji analizy bezpieczeństwa, na którą składali się pacjenci, którzy otrzymali co najmniej raz CLA jako monoterapię doustną. Jeśli pacjenci otrzymywali tylko placebo lub w okresie obserwacji nie nastąpiła u nich zmiana leczenia na CLA, zostali włączeni w analizę do grupy PBO. Natomiast u pacjentów, którzy przeszli z wyjściowej grupy PBO w kolejnych badaniach lub okresach obserwacji na terapię CLA, zastosowano cenzorowanie ich czasu przebywania na placebo w momencie wdrożenia leczenia kladrybiną w tabletkach – w tym momencie rozpoczął się dla nich również czas terapii CLA. Natomiast u chorych, którzy byli leczeni CLA w badaniu <i>CLARITY</i> i otrzymali ją ponownie w innym badaniu i okresie, czas terapii cenzorowano w momencie ponownego wdrożenia terapii. W ocenie zdarzeń niepożądanych stosowano głównie wskaźnik częstości skorygowany o obserwację, w tym wskaźnik/100 pacjento-lat, który można interpretować jako liczbę zdarzeń występujących w ciągu 100 pacjento-lat, liczony jako <math>100 \times (\text{liczba pacjentów z } \geq 1 \text{ AEs}) / (\text{suma czasu obserwacji w dniach wśród pacjentów z początkowym ryzykiem wystąpienia AEs lub czas trwania badania} / 365,25)</math>.</p>		
Interwencja	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Przedstawiono dane na temat pacjentów poddanych randomizacji do CLA w dawce 3,5 mg/kg w badaniu <i>CLARITY</i>, chorych, którzy otrzymali tę samą dawkę tej terapii po raz pierwszy w fazie wydłużonej badania oraz pacjentów z tych prób poddanych długoterminowej obserwacji w ramach rejestru <i>PREMIERE</i>. Pacjenci poddani randomizacji do CLA w dawce 3,5 mg/kg w badaniu <i>CLARITY</i> byli przedstawiani łącznie z chorymi, którzy otrzymali CLA w tej samej dawce po raz pierwszy w ramach <i>CLARITY EXTENSION</i>. Po 2 latach terapii nie można było dalej stosować u tych pacjentów aktywnego leczenia. Natomiast pacjentom randomizowanym w badaniu <i>CLARITY</i> do grupy placebo w fazie wydłużonej przypisano terapię CLA w dawce 3,5 mg/kg ze względów etycznych. Dlatego dane dla grupy placebo w tej analizie są ograniczone do 2 lat i okresu obserwacji z rejestru <i>PREMIERE</i>. Dołączono jeszcze próbę <i>ORACLE-MS</i>, czyli 96-tygodniowe badania III fazy z randomizacją i podwójnym zaślepieniem, w którym oceniano bezpieczeństwo i skuteczność 2 dawek CLA (3,5 i 5,25 mg/kg). W niniejszym raporcie prezentowano jedynie wyniki terapii CLA w dawce 3,5 mg/kg</li> </ul>		

## Leist 2020

<b>Kryteria włączenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Połączono dane z badania <i>CLARITY</i>, jego fazy wydłużonej, rejestru <i>PREMIERE</i> oraz próby <i>ORACLE-MS</i> – tą analizę nazwano <i>Monotherapy Oral cohort</i>, a na potrzeby niniejszego rozdziału została ona oznaczona skrótem MOC</li> </ul>
<b>Kryteria wykluczenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nie zdefiniowano</li> </ul>
<b>Charakterystyka populacji</b>	<p>W grupie CLA dla 3936,7 pacjento-lat, a w grupie PBO dla 2421,5 pacjento-lat. Średni czas udziału w badaniu wyniósł w grupie CLA 4,28 roku, a w grupie placebo 3,79 roku. Przez co najmniej około 2 lat w badaniu brało udział 84,9% pacjentów z grupy kładrybiny w tabletkach i 76,9% chorych z grupy kontrolnej – po około 9 latach obserwacji odsetki te wyniosły niecałe 3%. Średni wiek analizowanych pacjentów wynosił 37-38 lat – około 60% chorych było w wieku poniżej 40 lat. 66% analizowanej populacji stanowiły kobiety. Badacze wskazali, że wyjściowe charakterystyki były dobrze zbalansowane między grupami.</p>
<b>Przepływ chorych</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nie podano</li> </ul>
<b>Skuteczność kliniczna</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nie zaprezentowano</li> </ul>
<b>Bezpieczeństwo</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Odsetek chorych z co najmniej 1 STEAEs był wyższy w grupie CLA w porównaniu do placebo, odpowiednio 14,5% vs 10,6% oraz w przeliczeniu na 100 pacjento-lat odpowiednio 3,80 i 3,05. Do najczęstszych poszczególnych ciężkich TEAEs podczas terapii CLA należały: zaburzenia żołądka i jelit, urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach, zaburzenia wyników badań laboratoryjnych oraz zaburzenia układu nerwowego. Nie stwierdzono żadnego przypadku postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii</li> <li>Wśród najczęstszych STEAEs specjalnego zainteresowania w grupie CLA wyróżnić można: zakażenia i zarażenia (dopasowany wskaźnik częstości/100 pacjento-lat: 0,60), zaburzenia krwi i układu limfatycznego (0,26), zapalenie płuc (0,15), limfopenia (0,10) i zakażenie dróg moczowych (0,10). Z kolei w grupie PBO były to: zakażenia i zarażenia (0,42) oraz zapalenie płuc (0,12). W grupie kontrolnej nie stwierdzono żadnego przypadku limfopenii oraz zaburzeń krwi i układu limfatycznego</li> <li>Nie odnotowano wyraźnego wzrostu poważnych zakażeń dróg oddechowych podczas stosowania CLA. Wskazali, że ryzyko ciężkich zakażeń było niskie w obu analizowanych grupach – 0,76/100 pacjento-lat w grupie CLA i 0,81 w grupie PBO. Natomiast częstość zakażeń oportunistycznych wynosiła odpowiednio 0,31/100 pacjento-lat i 0,17/100 pacjento-lat – według autorów badania na obserwowaną różnicę wpływały głównie infekcje grzybicze. Opryszczkowe zakażenia specjalnego zainteresowania występowały częściej podczas leczenia kładrybiną w tabletkach, co było głównie widoczne w częstości półpaśca, opryszczki jamy ustnej i opryszczki zwykłej. Badacze podali, że półpasiec występował częściej w okresach pojawienia się limfopenii 3 lub 4 stopnia (4,15/100 pacjento-lat w grupie CLA i 0,64/100 pacjento-lat w grupie PBO). Nie stwierdzono ciężkiego rozsianego półpaśca podczas terapii CLA. Wskazano, że częstość zapalenia płuc była podobna w obu grupach, odpowiednio 0,15 vs 0,17</li> <li>Zaobserwowano, że wystąpiła liczbowa nierównowaga w częstości występowania nowotworów złośliwych między CLA a PBO. Wskaźnik na 100 pacjento-lat wyniósł odpowiednio 0,26 i 0,12, ale różnice między grupami nie były istotne statystycznie, RR = 2,0540 (95% CI: 0,5653; 7,4632). W większości przypadków poszczególne nowotwory były zgłaszane przez pojedynczych pacjentów – wyjątek stanowi czerniak złośliwy, które zdiagnozowano u 2 pacjentów. Czas rozpoznania nowotwory mieścił się w przedziale od 169 do 1853 dni od rozpoczęcia leczenia CLA. Nie odnotowano wzrostu częstości występowania nowotworów złośliwych, które często są związane z immunosupresją</li> <li>Wskaźnik SIR względem dopasowanej populacji referencyjnej z bazy GLOBOCAN wyniósł 0,88 (95% CI: 0,44; 1,69) (dla analiz z publikacji <i>Cook 2019</i>, która przedstawiała dane z krótszego okresu obserwacji SIR wyniósł 0,97 [95% CI: 0,44; 1,85]), natomiast względem grupy PBO 0,42 (95% CI: 0,12; 1,33)</li> </ul>



## Leist 2020

## Uwagi

- Próba *Leist 2020* zawiera analizę końcową względem badania *Cook 2019* (z datą odcięcia danych: październik 2018 r.)

## 16.10.9 Comi 2019

Tabela 238. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *Comi 2019*.

## Comi 2019

Metodyka			
Rodzaj badania	Inne badanie grupy pacjentów	Okres obserwacji	Średni czas udziału w badaniu wynosił 205,13 dnia w grupie CLA i 168,67 dnia w grupie PBO
Skala NICE	-	Klasyfikacja AOTMiT	IVC
Liczba ośrodków	Nie podano	Sponsor	Merck KGaA
Analiza statystyczna	Wszystkie analizy przeprowadzono z użyciem SAS® Software w wersji 9.2 lub późniejszej		
Interwencja	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Przedstawiono dane na temat pacjentów poddanych randomizacji do CLA w dawce 3,5 mg/kg w badaniu <i>CLARITY</i>, chorych, którzy otrzymali tę samą dawkę tej terapii po raz pierwszy w fazie wydłużonej badania oraz pacjentów z tych prób poddanych długoterminowej obserwacji w ramach rejestru <i>PREMIERE</i>. Pacjenci poddani randomizacji do CLA w dawce 3,5 mg/kg w badaniu <i>CLARITY</i> byli przedstawiani łącznie z chorymi, którzy otrzymali CLA w tej samej dawce po raz pierwszy w ramach <i>CLARITY EXTENSION</i>. Po 2 latach terapii nie można było dalej stosować u tych pacjentów aktywnego leczenia. Natomiast pacjentom randomizowanym w badaniu <i>CLARITY</i> do grupy placebo w fazie wydłużonej przypisano terapię CLA w dawce 3,5 mg/kg ze względów etycznych. Dlatego dane dla grupy placebo w tej analizie są ograniczone do 2 lat i okresu obserwacji z rejestru <i>PREMIERE</i>. W ramach oceny nie wykluczono ani nie ocenzorowano 11 pacjentów, którzy otrzymali IFN B jako terapię ratunkową</li> </ul>		
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Połączono dane z badania <i>CLARITY</i>, jego fazy wydłużonej oraz rejestru <i>PREMIERE</i> – tą analizę nazwano <i>long-term CLARITY cohort</i>, a na potrzeby niniejszego rozdziału zastosowano dla niej skrót ItCc</li> </ul>		
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nie zdefiniowano</li> </ul>		
Charakterystyka populacji	Opisano kohortę ItCc, w ramach której w analizie uwzględniono 685 chorych leczonych kładrybiną w dawce 3,5 mg/kg i 435 pacjentów z grupy placebo. Średni czas udziału w badaniu wyniósł w grupie CLA 205,13 tygodnia, a w grupie placebo 168,67 tygodnia. Przez co najmniej około 6 miesięcy w badaniu brało udział 97,7% pacjentów z grupy kładrybiny w tabletkach i 96,1% chorych z grupy PBO – po minimalnie 8 latach obserwacji odsetki te wyniosły odpowiednio 13,6% i 13,8%. Średni wiek analizowanych pacjentów wynosił nieco ponad 38 lat – prawie 60% chorych było w wieku poniżej 40 lat. Nieco ponad 65% analizowanej populacji stanowiły kobiety. Z kolei średni czas trwania		



## Comi 2019

choroby wynosił około 8-9 lat. Wcześniejsze stosowanie DMDs odnotowano u 26,9% pacjentów z grupy CLA i 30,1% z grupy PBO.

Przebieg chorých	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nie podano</li> </ul>
Skuteczność kliniczna	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nie zaprezentowano</li> </ul>
Bezpieczeństwo	<ul style="list-style-type: none"> <li>Po zastosowaniu CLA <u>bezwzględna liczba limfocytów</u> (ALC) spadła, a proces jej powrotu do wartości mieszczących się w granicach normy rozpoczął się w 1 i 2 roku terapii. W 1 roku leczenia mediana ALC osiągnęła wartość nadir wynoszącą <math>1,00</math> (IQR: <math>0,80</math>-<math>1,30</math>) <math>\times 10^9</math> komórek/l w 2 miesiącu. Podczas koniec 1 roku terapii mediana ALC wzrosła do <math>1,21</math> (IQR: <math>0,95</math>-<math>1,50</math>) <math>\times 10^9</math> komórek/l. Podczas drugiego roku leczenia CLA mediana ALC osiągnęła wartość nadir wynoszącą <math>0,81</math> (IQR: <math>0,60</math>; <math>1,04</math>) <math>\times 10^9</math> komórek/l w 55 tygodniu (7 tydzień 2 roku terapii). Mediana ALC powróciła do wartości mieszczących się w granicach normy w około 84 tygodniu (36 tydzień 2 roku terapii) i osiągnęła wartość <math>1,00</math> (IQR: <math>0,76</math>; <math>1,30</math>) <math>\times 10^9</math> komórek/l, a następnie wzrosła do <math>1,03</math> (IQR: <math>0,80</math>; <math>1,30</math>) <math>\times 10^9</math> komórek/l na koniec 2 roku terapii. Mediana ALC osiągnęła wartości mieszczące się w granicach normy u 75% pacjentów leczonych CLA w dawce <math>3,5</math> mg/kg. U chorych poddanych randomizacji do grupy PBO, mediana ALC mieściła się w zakresie <math>1,69</math>-<math>1,95</math> <math>\times 10^9</math> komórek/l podczas 4-letniego okresu terapii</li> <li>W przypadku oceny <u>liczby limfocytów B</u> (CD19+ B) ich wyjściowa mediana wynosiła <math>0,205</math> (IQR: <math>0,143</math>; <math>0,265</math>) <math>\times 10^9</math> komórek/l u pacjentów leczonych kładrybiną w tabletkach w dawce <math>3,5</math> mg/kg. Po wprowadzeniu terapii w 1 roku osiągnęła ona wartość nadir w miesiącu i wyniosła <math>0,018</math> (IQR: <math>0,010</math>; <math>0,035</math>) <math>\times 10^9</math> komórek/l, a następnie szybko wzrosła. Po 2 roku leczenia CLA wartość nadir mediany CD19+ B została zaobserwowana w 52 tygodnia i wyniosła <math>0,031</math> (IQR: <math>0,020</math>; <math>0,058</math>) <math>\times 10^9</math> komórek/l, by następnie szybko wzrosnąć i osiągnąć wartość <math>0,100</math> <math>\times 10^9</math> komórek/l w 84 tygodniu i kontynuować poprawę po tym okresie. Wartości mieszczące się w granicach normy zostały osiągnięte około 30 tygodni po ostatniej dawce CLA w każdym roku prowadzonej terapii. U chorych poddanych randomizacji do grupy PBO, mediana CD19+ B mieściła się w zakresie <math>0,193</math>-<math>0,225</math> <math>\times 10^9</math> komórek/l</li> <li>Z kolei wyjściowa mediana <u>liczby limfocytów CD4+ T</u> (CD4+ T) u chorych otrzymujących kładrybinę wyniosła <math>0,851</math> (IQR: <math>0,652</math>; <math>1,051</math>) <math>\times 10^9</math> komórek/l. Wartość nadir w 1 roku terapii osiągnęła ona w 4 miesiącu i wynosiła <math>0,385</math> (IQR: <math>0,292</math>; <math>0,578</math>) <math>\times 10^9</math> komórek/l. Następnie stopniowo wzrastała. Podczas 2 roku leczenia nadir mediany CD4+ T wystąpił w 60 tygodniu i wynosił <math>0,292</math> (IQR: <math>0,212</math>; <math>0,429</math>) <math>\times 10^9</math> komórek/l, a następnie nastąpił wzrost ich liczby, przekraczając wartość <math>0,350</math> <math>\times 10^9</math> komórek/l około 96 tygodnia, czyli około 43 tygodni od ostatniej dawki CLA w 2 roku terapii i w ulegał dalszej poprawie. U chorych poddanych randomizacji do grupy PBO, mediana CD4+ T mieściła się w zakresie <math>0,746</math>-<math>0,822</math> <math>\times 10^9</math> komórek/l</li> <li>Wyjściowa mediana <u>liczby limfocytów CD8+ T</u> (CD8+ T) wynosiła u pacjentów otrzymujących CLA <math>0,378</math> (IQR: <math>0,283</math>; <math>0,540</math>) <math>\times 10^9</math> komórek/l. Jej nadir wystąpił w 1 roku terapii w 4 miesiącu – <math>0,239</math> (IQR: <math>0,146</math>; <math>0,384</math>) <math>\times 10^9</math> komórek/l, a następnie liczba ta stopniowo wzrastała. W 2 roku leczenia mediana CD8+ T osiągnęła wartość nadir w 72 tygodniu – wyniosła ona <math>0,232</math> (IQR: <math>0,155</math>; <math>0,335</math>) <math>\times 10^9</math> komórek/l. Po terapii CLA mediana liczby limfocytów CD8+ T powróciła do wartości mieszczących się w granicach normy i nigdy nie spadła poniżej <math>0,200</math> <math>\times 10^9</math> komórek/l w którymkolwiek punkcie czasowym 240-tygodniowego okresu obserwacji. U chorych poddanych randomizacji do grupy PBO, mediana CD8+ T mieściła się w zakresie <math>0,373</math>-<math>0,424</math> <math>\times 10^9</math> komórek/l. Badacze zaznaczyli, że zmniejszenie liczby limfocytów CD8+ T po terapii CLA było mniej wyraźne w porównaniu ze spadkiem CD4+ T, a ich regeneracja szybsza, co oznacza, że stosunek CD4+ T/CD8+ T była tymczasowo zmniejszony</li> <li>Limfopenia w stopniu 0-1 występowała u największego odsetka chorych podczas 4 lat terapii – mieściła się w zakresie <math>82,2</math>-<math>100\%</math> w ciągu 1 roku, <math>64,5</math>-<math>100\%</math> w 2, <math>56,6</math>-<math>100\%</math> w 3 i <math>44,6</math>-<math>100\%</math> w 4, z tym, że wyjściowo każdego roku stwierdzano ją u 100% chorych, zaś najmniejszy jej odsetek występował w 13 tygodniu i z czasem ulegał zwiększeniu. W przypadku limfopenii 2 stopnia częstość jej występowania mieściła się w przedziale <math>0</math>-<math>16,4\%</math> w 1 roku terapii CLA, <math>0</math>-<math>28,9</math> w 2 roku, <math>0</math>-<math>35,4\%</math> w 3 i <math>0</math>-<math>42,1\%</math> w 4 roku. Największy odsetek pacjentów z takim rodzajem limfopenii</li> </ul>

**Comi 2019**

odnotowywano w 13 tygodniu każdego roku leczenia. Podobnie było dla limfopenii 3 stopnia – odsetek chorych jej doświadczających wynosił 1,3 dla 13 tygodnia 1 roku terapii, 6,7% w 2 roku, 10,6% w 3 roku i 12,3% w 4 roku, a po tym okresie malał nawet do 0%. Badacze podali, że pod koniec każdego roku terapii CLA u żadnego chorego nie odnotowano limfopenii w stopniu 4, a łącznie 1,7% (3/176) chorych doświadczyło  $\geq 1$  przypadku takiego rodzaju AEs w jakimkolwiek punkcie czasowym całego okresu badania

**Uwagi**

- ALC oznaczano u pacjentów jako część pełnej morfologii krwi wykonanej przez laboratorium centralne z oznaczeniem liczby CD19+ B, CD4+ T i CD8+ T, z użyciem cytometrii przepływowej, jako części analizy markerów powierzchni limfocytów
- Za wartości progowe dla CD19+ B przyjęto  $0,10 \times 10^9$  komórek/l, a dla CD4+ T i CD8+ T odpowiednio  $0,35 \times 10^9$  i  $0,20 \times 10^9$  komórek/l

## 16.10.10 Kalincik 2018

Tabela 239. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *Kalincik 2018*.

Kalincik 2018							
Metodyka							
Rodzaj badania	badanie bez randomizacji z dopasowaniem grup na podstawie miary prawdopodobieństwa (ang. <i>propensity-score matched analysis</i> )			Okres obserwacji	różny		
Skala NOS/NICE	NOS: 9/9 (D: 4/4, P: 2/2, W: 3/3)			Klasyfikacja AOTMiT	IVC		
Liczba ośrodków	wieloośrodkowe			Sponsor	National Health and Medical Research Council of Australia, stowarzyszenia lekarskie		
Analiza statystyczna i oszacowanie wielkości próby	<p>Analizy statystyczne prowadzono na parze dopasowanych wyników, zakładając poziom istotności <math>\alpha = 0,05</math></p> <p>Ocenę skumulowanego ryzyka (hazardu) pozostania bez rzutów choroby, progresji oraz poprawy w skali EDSS przeprowadzono z wykorzystaniem modelu proporcjonalnego hazardu Coxa.</p>						
Interwencja oraz komparatory	<p>Kladrybina (CLA): podawana doustnie (tabletki) w dawce 3,5 mg/kg dawki skumulowanej</p> <p>Fingolimod (FIN): podawany doustnie (tabletki) w dawce 0,5 mg/dzień</p> <p>Natalizumab (NAT): podawany dożylnie w dawce 300 µg co 4 tygodnie</p> <p>Interferon beta-1a (IFN B1a 44): podawany podskórnie w dawce 44 µg 3 razy w tygodniu</p>						
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> <li>Rzutowa postać SM</li> <li>Ekspozycja na jeden z analizowanych leków</li> <li>≥ 1 rok ciągłego leczenia danym lekiem w monoterapii</li> <li>Brak wcześniejszego leczenia alemtuzumabem, mitoksantronem, rytuksymabem, wcześniejszego przeszczepu hematopoetycznych komórek macierzystych</li> <li>Minimalny okres obserwacji – 3 miesiące przed rozpoczęciem leczenia oraz 2 wyniki oceny niepełnosprawności w odstępie ≥ 6 miesięcy, przy czym jeden z nich musiał być wykonany w trakcie leczenia</li> <li>Dostępne dane odnośnie: płci, wieku, daty wystąpienia pierwszych objawów SM, daty rzutów choroby, rodzaj SM oraz wynik oceny niepełnosprawności w momencie podjęcia leczenia (rok przed leczeniem + 1 miesiąc po rozpoczęciu)</li> </ul>						
Kryteria wykluczenia	nie przedstawiono						
Charakterystyka populacji	N	Liczba kobiet (%)	Średni wiek (SD)	Czas trwania choroby, mediana (IQR) [lata]	EDSS, mediana (IQR) [punkty]	RRMS, n (%)	Średnia liczba rzutów w okresie 3 mies. poprzedzających leczenie (SD)
CLA I	32	26 (81%)	50 (10)	14,1 (7,6; 23,8)	4,5 (3; 6)	24 (75%)	0,2 (0,4)
FIN	258	201 (78%)	48 (8)	13,8 (8; 19,5)	3,5 (2; 5,5)	216 (84%)	0,1 (0,4)
CLA II	26	20 (77%)	50 (9)	14 (6,2; 17,9)	4 (2; 6)	22 (85%)	0,1 (0,3)

Kalincik 2018							
NAT	174	125 (72%)	44 (10)	10 (4,5; 17,2)	3,5 (2; 5,5)	154 (89%)	0,2 (0,4)
CLA III	22	17 (77%)	49 (10)	13,5 (5,6; 18,3)	3,75 (2,25; 5,9)	19 (86%)	0,1 (0,4)
IFN B1a 44	167	125 (75%)	45 (8)	11,2 (6,5; 17,1)	3,5 (2; 4,5)	151 (90%)	0,2 (0,4)
<b>Przepływ chorych</b>	<p>Z uwagi na charakter badania, nie można było przeprowadzić oceny przepływu chorych w badaniu, gdyż do oceny wybrano tylko pełne rekordy pacjentów, dlatego nie ma ryzyka popełnienia błędu związanego z utratą pacjentów z badania.</p> <p>W ramach rejestru MSBase zidentyfikowano 111 chorych otrzymujących kładrybinę w tabletkach, oraz odpowiednio 9286, 4843 oraz 4125 otrzymujących interferon beta, fingolimod oraz natalizumab, z czego wybranych do dalszej analizy i procedury parowania wyników wybrano 37 rekordów dla kładrybiny, 1940 dla interferonu, 1892 dla fingolimodu oraz 1410 dla natalizumabu.</p> <p>Najczęstszą przyczyną wykluczenia rekordów był zbyt krótki okres obserwacji oraz brak informacji o wyjściowym wyniku w skali EDSS.</p>						
<b>Skuteczność kliniczna</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ odsetek chorych wolnych od rzutu choroby: <ul style="list-style-type: none"> <li>• CLA vs FIN: 79% vs 79%</li> <li>• CLA vs NAT: 80% vs 81%</li> <li>• CLA vs IFN B1a 44: 86% vs 70%</li> </ul> </li> <li>▪ czas do wystąpienia rzutu choroby: <ul style="list-style-type: none"> <li>• CLA vs FIN: 1,20 (95% CI: 0,91; 3,70); p = 0,31</li> <li>• CLA vs NAT: 1,80 (95% CI: 1,08; 2,97), p = 0,042</li> <li>• CLA vs IFN B1a 44: 0,6 (95% CI: 0,38; 0,95), p = 0,050</li> </ul> </li> <li>▪ czas do wystąpienia 6-miesięcznej progresji niepełnosprawności w EDSS: <ul style="list-style-type: none"> <li>• CLA vs FIN: 1,80 (95% CI: 0,91; 3,70); p = 0,089</li> <li>• CLA vs NAT: 2,50 (95% CI: 1,20; 5,60); p = 0,021</li> <li>• CLA vs IFN B1a 44: 0,61 (95% CI: 0,20; 1,82), p = 0,37</li> </ul> </li> <li>▪ prawdopodobieństwo uzyskania poprawy wyniku EDSS: <ul style="list-style-type: none"> <li>• CLA vs FIN: 3,90 (95% CI: 1,60; 9,60); p = 0,0025</li> <li>• CLA vs NAT: 4,00 (95% CI: 1,80; 9,20), p = 0,00099</li> <li>• CLA vs IFN B1a 44: 15 (95% CI: 3,6; 59), p = 0,00017</li> </ul> </li> </ul>						
<b>Bezpieczeństwo</b>	nie przedstawiono						
<b>Uwagi</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ analizę przeprowadzono na podstawie danych z bazy MSBase</li> <li>▪ pacjentów dopasowywano w stosunku 10:1</li> <li>▪ za okres obserwacji dla dopasowanej pary przyjmowano krótszy z okresów obserwacji danego pacjenta z pary</li> <li>▪ wyjściowe charakterystyki pacjentów oraz wyniki przedstawiono w dopasowanych podgrupach</li> <li>▪ z uwagi na specyficzny charakter próby nie udało się ocenić jej jakości skalami NOS i NICE</li> </ul>						

## 16.10.11 Signori 2020

Tabela 240. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania Signori 2020.

Signori 2020	
Metodyka	
<b>Rodzaj badania</b>	Badanie retrospektywne z grupą kontrolną, łączące dane obserwacyjne z danymi z badania klinicznego – porównanie z dopasowaniem kohort
<b>Zaślepienie</b>	Dane w grupie leczonych kładrybiną pochodziły z badania podwójnie zaślepionego ( <i>CLARITY</i> ); dane dotyczące komparatorów pochodziły z rzeczywistej praktyki klinicznej (brak zaślepienia).
<b>Skala NOS dla badań kohortowych</b>	8/9 (D: 3/4, P: 2/2, W: 3/3) <b>Klasyfikacja AOTMiT</b> IVC
<b>Liczba ośrodków</b>	Dane w grupie leczonych kładrybiną: 155, międzynarodowe; Dane dla komparatorów: 24, Włochy. <b>Sponsor</b> Merck Serono S.p.A., Rome, Italy
<b>Okres obserwacji</b>	<u>Średnia (SD)</u> : CLA 3,5: 1,78 (0,27); IFN: 1,48 (0,64); GA: 1,31 (0,68); DMF: 1,00 (0,63); TER: 1,07 (0,66). <u>Mediana (IQR)</u> : CLA 3,5: 1,83 (1,82–1,84); IFN: 2,00 (0,93–2,00); GA: 1,40 (0,67–2,00); DMF: 0,98 (0,45–1,51); TER: 0,97 (0,47–1,75).
<b>Oszacowanie wielkości próby</b>	Nie przeprowadzono.
<b>Analiza statystyczna</b>	<p>W celu dopasowania grup kontrolnych z bazy danych obserwacyjnych i-MuST do grup leczonych kładrybiną z RCT <i>CLARITY</i> zastosowano wagi oparte o wskaźnik prawdopodobieństwa otrzymania leczenia przez chorego o określonych charakterystykach (ang. <i>propensity score</i>), tj. metodę IPW (ang. <i>inverse probability weighting</i>). Zastosowane wagi odpowiadały odwrotności warunkowego prawdopodobieństwa („skłonności”; ang. <i>propensity score</i>) otrzymania leczenia. Wskaźnik „propensity score” obliczano poprzez modelowanie prawdopodobieństwa otrzymania danego leczenia (w porównaniu do innego) w oparciu o charakterystyki wyjściowe (regresja logistyczna) dla każdej z grup zdefiniowanych na podstawie bazy i-MuST i całej populacji badania <i>CLARITY</i> (z uwagi na losowy przydział pacjentów do grup w tym badaniu). W zastosowanym modelu regresji logistycznej zmienną zależną stanowiło otrzymane leczenie (placebo/kładrybina w tabletkach lub inny lek), a niezależnymi zmiennymi towarzyszącymi były następujące wyjściowe charakterystyki pacjentów: wiek, czas trwania choroby od wystąpienia objawów, wyjściowa ocena w skali EDSS, płeć i rzutowość w ostatnim roku przed leczeniem (w podgrupie chorych z dostępnymi wyjściowo wynikami obrazowania dodatkowo uwzględniono wyjściową aktywność zmian w MRI).</p> <p>W ocenie różnic pomiędzy terapiami w zakresie ARR w ciągu 2 lat wykorzystano model regresji ujemnej dwumianowej z zastosowaniem metody odwróconego ważenia prawdopodobieństwa (ang. <i>IPW negative binomial regression model</i>). Zmienną zależną stanowiła liczba rzutów, zmienną niezależną – rodzaj leczenia (grupa), a logarytm czasu trwania obserwacji – zmienną przesunięcia (ang. <i>offset variable</i>).</p> <p>W ocenie różnic pomiędzy terapiami w zakresie czasu do progresji niepełnosprawności wykorzystano semiparametryczny model regresji Coxa z zastosowaniem metody odwróconego ważenia prawdopodobieństwa (ang. <i>semiparametric IPW Cox regression model</i>). Ocenę prawdopodobieństwa pozostania wolnym od progresji niepełnosprawności w okresie obserwacji przeprowadzono metodą analizy przeżycia Kaplana-Meiera.</p> <p>Obserwacje chorych z bazy i-MuST były cenzorowane w momencie zmiany leku lub po 2 latach obserwacji, w zależności od tego, które zdarzenie wystąpiło wcześniej. Pacjenci, którzy wycofali się z udziału w badaniu po pierwszej wizycie („baseline visit”), ale przed pierwszą zaplanowaną oceną kliniczną byli cenzorowani w punkcie wyjścia. Punkt wyjścia („baseline”) dla bazy i-MuST zdefiniowano jako dzień rozpoczęcia terapii, a w przypadku danych z badania <i>CLARITY</i> – jako dzień randomizacji.</p> <p>Wyniki (różnice pomiędzy grupami) wyrażano jako iloraz – w przypadku ARR (<i>ARR ratio</i>) lub jako HR, z 95% CI.</p>

## Signori 2020

- Pierwszorzędowe:**
- roczny wskaźnik rzutów (ARR, *Annualized Relapse Rate*) w ciągu 2 lat.
- Punkty końcowe**
- Drugorzędowe:**
- czas do wystąpienia utrwalonej 24-tygodniowej progresji niepełnosprawności w ciągu 2 lat.

## Interwencja i komparatory

**CLA 3,5 mg/kg mc. po., dawka skumulowana w okresie 2 lat:**

- Leczenie kładrybiną w tabletkach (10 mg) w ramach badania klinicznego z randomizacją *CLARITY*.
- W ramieniu CLA 3,5 kładrybinę podawano doustnie, w dawce skumulowanej 3,5 mg/kg masy ciała.
- Pierwszy kurs terapii pacjenci otrzymywali w tygodniach 1 i 5 pierwszego roku leczenia, a drugi – w tygodniach 1 i 5 drugiego roku leczenia.

**CLA 5,25 mg/kg mc. po., dawka skumulowana w okresie 2 lat:** grupa nie uwzględniana w analizie własnej (nieodpowiednia dawka kładrybiny)

**IFN:**

- Interferon beta-1a, inerferon beta-1a do podań podskórnych lub interferon beta-1b – analizowane łącznie w jednej grupie.
- Leczenie prowadzone w rzeczywistej praktyce klinicznej (baza I-MuST).
  - **GA:** leczenie octanem glatirameru, prowadzone w rzeczywistej praktyce klinicznej (baza I-MuST).

**DMF:** leczenie fumaranem dimetylu, prowadzone w rzeczywistej praktyce klinicznej (baza I-MuST).

**TER:** leczenie teryflunomidem, prowadzone w rzeczywistej praktyce klinicznej (baza I-MuST); ostatecznie grupa nie została uwzględniona w analizach, z uwagi na zbyt niską liczebność.

**Fingolimod:** grupa nie uwzględniana w analizie własnej (nieodpowiedni komparator).

**Natalizumab:** grupa nie uwzględniana w analizie własnej (nieodpowiedni komparator).

**Placebo:** grupa nie uwzględniana w analizie własnej (grupa kontrolna z badania *CLARITY*, traktowana w pracy źródłowej jako dodatkowa referencja dla terapii stanowiących komparatory dla kładrybiny: celem porównania wyników uzyskanych w badaniu względem wyników wcześniej uzyskiwanych dla komparatorów w badaniach klinicznych – porównania niespełniające kryteriów włączenia do analizy własnej)

## Populacja

	<u>Pacjenci uczestniczący w badaniu <i>CLARITY</i> (Giovannoni 2010):</u>	<u>Pacjenci uwzględnieni w bazie i-MuST (<i>Saccà 2019</i>):</u>
<b>Kryteria włączenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zdiagnozowane RRMS wg kryteriów McDonald'a z 2001 roku (w dodatkowej publikacji Comi 2013 podano, że diagnoza spełniała zaktualizowane kryteria McDonald'a z 2005 roku)</li> <li>• Zmiany chorobowe widoczne w MRI odpowiadające SM wg kryteriów Fazekas'a</li> <li>• <math>\geq 1</math> rzut w ciągu 12 mies. przed włączeniem do badania</li> <li>• <math>\leq 5,5</math> pkt w EDSS</li> <li>• <math>\geq 3</math> mies. okresu wypłukiwania (<i>washout</i>) przed rozpoczęciem badania w przypadku stosowania DMD dla SM</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wiek <math>&gt; 16</math> lat</li> <li>• Rozpoznanie RRMS wg <i>International Panel Diagnostic Criteria</i> 2001 i rewizji z 2010 r.</li> <li>• Rozpoczęcie DMD pomiędzy styczniem 2010 a czerwcem 2017.</li> </ul>
<b>Kryteria wykluczenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Niepowodzenie <math>\geq 2</math> DMD z powodu braku skuteczności</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• –</li> </ul>

## Signori 2020

- Terapia immunosupresyjna w dowolnym czasie przed rozpoczęciem badania
- Terapia oparta na cytokinach, immunoglobuliny IV, plazmafereza w okresie 3 mies. przed włączeniem do badania
- Liczba płytek krwi lub neutrofilów poniżej DGN oraz liczba leukocytów równa połowie DGN w ciągu 28 dni przed rozpoczęciem badania
- Zaburzenia, które mogą mieć wpływ na parametry immunologiczne, w tym choroba ogólnoustrojowa, zakażenie HIV lub HTLV
- Rzut choroby w ciągu 28 dni przed włączeniem do badania

- Spośród powyższych do badania *Signori 2020* włączano pacjentów, którzy nie byli leczeni lekami modyfikującymi chorobę przed włączeniem do badania *CLARITY*

- Spośród powyższych do badania *Signori 2020* włączano pacjentów z rozpoznaniem SM ustalonym w latach 2010–2018, spełniających także kryteria włączenia do badania *CLARITY*.

Charakterystyka populacji (ważone charakterystyki grup po dopasowaniu)		N [HDA/HRA: n (%) z całej grupy]	Średni wiek (SD) (zakres) [lata]	Odsetek kobiet, n (%)	EDSS, średnia (SD) [punkty]	Czas trwania choroby, średnia (SD) [lata]	Roczny wskaźnik rzutów (ARR) w roku poprzedzającym, średnia (SD)	Odsetek plak aktywnych, n (%)
Cała populacja badania								
CLA 3,5 vs IFN	CLA 3,5	322	36,9 (10,7)	203 (63,2)	2,50 (1,14);	2,51 (4,6)	1,35 (0,58)	101 (31,5%) <sup>^</sup>
	IFN	1168	36,6 (10,7)	768 (65,7)	2,11 (1,17)	2,75 (4,68)	1,33 (0,58)	435/1023 (42,5%) <sup>^</sup>
CLA 3,5 vs GA	CLA 3,5	322	38,3 (10,7) <sup>^</sup>	209 (64,9)	2,71 (1,17)	3,36 (5,20)	1,35 (0,60)	99 (30,7%)
	GA	402	39,5 (11,8) <sup>^</sup>	269 (66,9)	2,28 (1,32)	3,10 (5,57)	1,32 (0,56)	146/376 (38,7%)
CLA 3,5 vs DMF	CLA 3,5	322	37,7 (10,7)	209 (64,9)	2,68 (1,19)	3,73 (5,26)	1,34 (0,59)	102 (31,7%) <sup>^</sup>
	DMF	295	38,1 (10,2)	197 (66,8)	2,38 (1,23)	3,59 (5,61)	1,29 (0,53)	134/276 (48,6%) <sup>^</sup>
CLA 3,5 vs TER	CLA 3,5	322	38,4 (10,2)	207 (64,3)	2,85 (1,19)	4,16 (5,71)	1,34 (0,60)	100 (31,1%) <sup>†</sup>
	TER	77	39,3 (11,8)	45 (58,4)	2,56 (1,34)	3,76 (5,88)	1,32 (0,57)	19/72 (26,4%) <sup>†</sup>
Subpopulacja HDA								
CLA 3,5 vs IFN	CLA 3,5	94 (29,2%)	35,2 (10,3) <sup>^</sup>	67 (71,3)	2,37 (1,15)	1,79 (3,63) <sup>^</sup>	2,16 (0,44)	33 (35,3%) <sup>^</sup>
	IFN	272 (23,3%)	37,4 (11,3) <sup>^</sup>	187 (68,8)	2,32 (1,29)	2,69 (4,88) <sup>^</sup>	2,19 (0,46)	96/228 (42,1%) <sup>^</sup>
CLA 3,5 vs GA	CLA 3,5	94 (29,2%)	36,4 (10,1) <sup>^</sup>	68 (72,6)	2,60 (1,22) <sup>^</sup>	2,41 (4,19)	2,19 (0,48)	33 (35,0%) <sup>^</sup>

Signori 2020								
	GA	90 (22,4%)	38,2 (9,5)^	70 (77,8)	2,45 (1,52)^	2,14 (3,81)	2,18 (0,39)	32/78 (40,5%)^
CLA 3,5 vs DMF	CLA 3,5	94 (29,2%)	35,7 (9,9)^	67 (71,1)	2,61 (1,24)^	2,64 (4,26)^	2,18 (0,47)	37 (39,3%)^
	DMF	57 (19,3%)	37,4 (9,2)^	43 (75,3)	2,32 (1,01)^	1,69 (3,04)^	2,15 (0,36)	25/54 (45,9%)^
CLA 3,5 vs TER	CLA 3,5	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
	TER	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.

^ średnia standaryzowana różnica (d Cohena) > 0,1 (znaczący brak zbalansowania charakterystyki pomiędzy grupami);

† średnia standaryzowana różnica (d Cohena) = 0,1

**Wyjściowe różnice między grupami**

**Cała populacja badania:** pacjenci w grupie DMF byli wyjściowo starsi od leczonych kładrybiną, średnio 38,3 vs 39,5 roku; odsetek aktywnych plak demielinizacyjnych na ogół był niższy u chorych leczonych w badaniu klinicznym *CLARITY* niż w rzeczywistej praktyce klinicznej (baza i-MuST), odpowiednio: 31,5% vs 42,5% w porównaniu CLA 3,5 vs IFN (d Cohena > 0,1); 30,7% vs 38,7% w porównaniu CLA 3,5 vs GA (d Cohena < 0,1); 31,7% vs 48,6% w porównaniu CLA 3,5 vs DMF (d Cohena > 0,1); natomiast w porównaniu CLA 3,5 vs TER wyższy odsetek aktywnych plak występował u chorych z badania klinicznego, odpowiednio 31,1% vs 26,4% (d Cohena = 0,1).

**Subpopulacja HDA:** chorzy leczeni kładrybiną byli przeciętnie młodszy od leczonych pozostałymi terapiami (d Cohena > 0,1 dla każdego porównania), charakteryzowali się większą niesprawnością w skali EDSS (d Cohena > 0,1 dla porównań z GA i DMF) i niższym odsetkiem plak aktywnych (d Cohena > 0,1 dla każdego porównania). Czas trwania choroby wśród leczonych kładrybiną był przeciętnie krótszy w porównaniu do grupy IFN (d Cohena > 0,1), a dłuższy w porównaniu do grupy DMF (d Cohena > 0,1).

Liczba chorych:	Wyjściowa liczba pacjentów w bazie	Liczba pacjentów wykluczonych z wyjściowego zasobu	Liczba pacjentów uwzględnionych w całości analizy	Liczba pacjentów w grupach uwzględnionych w analizie własnej^
		802, z czego:		
Baza i-MuST (dane obserwacyjne)	3006	573 – niespełnienie kryteriów włączenia 173 – brakujące dane w zakresie charakterystyk wyjściowych, stanowiących zmienne towarzyszące 56 – inne DMD niż zdefiniowane	2204	1942
		381, z czego:		
Baza pacjentów z badania <i>CLARITY</i>	1326	379 – pacjenci leczeni uprzednio DMD 2 – brakujące dane w zakresie charakterystyk wyjściowych, stanowiących zmienne towarzyszące	945	322
Łącznie	4332	1183	3149	2264

^ uwzględniono grupy CLA 3,5 mg/kg, IFN, GA, DMF i TER; wykluczono grupy CLA 5,25 mg/kg, natalizumab, fingolimod, placebo (grupa referencyjna względem komparatorów)

## Wyniki

### Skuteczność

#### Roczny wskaźnik rzutów (ARR, *Annualized Relapse Rate*)

- Cała populacja badania, analiza z dopasowaniem grup wg charakterystyk klinicznych:
- CLA 3,5 vs IFN (n = 322 vs 1168), iloraz ARR (95% CI) = 0,489 (0,392; 0,609); p < 0,001



**Signori 2020**

- CLA 3,5 vs GA (n = 322 vs 402), iloraz ARR (95% CI) = 0,489 (0,337; 0,710); p < 0,001
- CLA 3,5 vs DMF (n = 322 vs 295), iloraz ARR (95% CI) = 0,600 (0,390; 0,940); p = 0,024

Populacja HDA, analiza z dopasowaniem grup wg charakterystyk klinicznych:

- CLA 3,5 vs IFN (n = 94 vs 272), iloraz ARR (95% CI) = 0,32 (0,22; 0,47); p < 0,001
- CLA 3,5 vs GA (n = 94 vs 90), iloraz ARR (95% CI) = 0,34 (0,19; 0,61); p < 0,001
- CLA 3,5 vs DMF (n = 94 vs 57), iloraz ARR (95% CI) = 0,30 (0,12; 0,70); p = 0,006

Cała populacja badania, analiza z dopasowaniem grup wg charakterystyk klinicznych i MRI:

- CLA 3,5 vs IFN (n = bd. vs bd.), iloraz ARR (95% CI) = 0,474 (0,376; 0,597); p < 0,001
- CLA 3,5 vs GA (n = bd. vs bd.), iloraz ARR (95% CI) = 0,488 (0,335; 0,712); p < 0,001
- CLA 3,5 vs DMF (n = bd. vs bd.), iloraz ARR (95% CI) = 0,640 (0,420; 0,990); p = 0,043

Populacja HDA, analiza z dopasowaniem grup wg charakterystyk klinicznych i MRI:

- CLA 3,5 vs IFN (n = 94 vs 219), iloraz ARR (95% CI) = 0,35 (0,24; 0,54); p < 0,001
- CLA 3,5 vs GA (n = 94 vs 78), iloraz ARR (95% CI) = 0,39 (0,21; 0,73); p = 0,003
- CLA 3,5 vs DMF (n = 94 vs 54), iloraz ARR (95% CI) = 0,31 (0,14; 0,69); p = 0,004
- Czas do wystąpienia utrwalonej 24-tygodniowej progresji niepełnosprawności
- Cała populacja badania, analiza z dopasowaniem grup wg charakterystyk klinicznych:
- CLA 3,5 vs IFN (n = 322 vs 1128), iloraz ARR (95% CI) = 0,77 (0,56; 1,06); p = 0,11
- CLA 3,5 vs GA (n = 322 vs 379), iloraz ARR (95% CI) = 0,59 (0,35; 0,99); p = 0,045
- CLA 3,5 vs DMF (n = 322 vs 262), iloraz ARR (95% CI) = 0,95 (0,49; 1,84); p = 0,87

Populacja HDA, analiza z dopasowaniem grup wg charakterystyk klinicznych:

- CLA 3,5 vs IFN (n = 94 vs 259), iloraz ARR (95% CI) = 0,31 (0,15; 0,67); p = 0,003
- CLA 3,5 vs GA (n = 94 vs 86), iloraz ARR (95% CI) = 0,41 (0,11; 1,55); p = 0,19
- CLA 3,5 vs DMF (n = 94 vs 50), iloraz ARR (95% CI) = 1,52 (0,14; 16); p = 0,73

Cała populacja badania, analiza z dopasowaniem grup wg charakterystyk klinicznych i MRI:

- CLA 3,5 vs IFN (n = bd. vs bd.), iloraz ARR (95% CI) = 0,72 (0,51; 1,01); p = 0,055
- CLA 3,5 vs GA (n = bd. vs bd.), iloraz ARR (95% CI) = 0,53 (0,31; 0,90); p = 0,018
- CLA 3,5 vs DMF (n = bd. vs bd.), iloraz ARR (95% CI) = 0,75 (0,41; 1,39); p = 0,36

Populacja HDA, analiza z dopasowaniem grup wg charakterystyk klinicznych i MRI:

- CLA 3,5 vs IFN (n = 94 vs 208), iloraz ARR (95% CI) = 0,41 (0,18; 0,96); p = 0,039
- CLA 3,5 vs GA (n = 94 vs 74), iloraz ARR (95% CI) = 0,39 (0,10; 1,52); p = 0,18
- CLA 3,5 vs DMF (n = 94 vs 47), iloraz ARR (95% CI) = 1,13 (0,17; 7,49); p = 0,90

**Uwagi**

- Badanie *Signori 2020* było retrospektywnym badaniem z grupą kontrolną, w którym połączono dane pochodzące z badania klinicznego z randomizacją *CLARITY* (pacjenci leczeni kładrybiną lub otrzymujący placebo) z danymi obserwacyjnymi, zebranymi w ramach włoskiej bazy i-MuST (pacjenci zdiagnozowani w latach 2010-2018 w 24 ośrodkach, którzy rozpoczęli leczenie modyfikujące przebieg choroby).
- Pacjenci zarejestrowani w bazie i-MuST stanowili populację chorych rozpoczynających pierwszą terapię lekami modyfikującymi przebieg choroby (DMD, ang. *Disease Modifying Drugs*). Z tego względu z populacji badania *CLARITY* do analizy *Signori 2020* wyselekcjonowano wyłącznie uprzednio nieleczonych chorych z RRMS.
- Analizy przeprowadzono w całej populacji badania oraz w podgrupach wyróżnionych względem aktywności choroby, tj. w subpopulacji chorych z dużą aktywnością choroby (HDA) i w subpopulacji bez HDA. Do analizy własnej ekstrahowano wyniki uzyskane w całej populacji badania i w populacji HDA. Populację HDA zdefiniowano jako pacjentów, u których doszło do  $\geq 2$  rzutów choroby w roku poprzedzającym włączenie do badania (niezależnie od tego, czy stosowali DMD).

### Signori 2020

- Dodatkowe dane dotyczące tego badania (w zakresie metodyki i kryteriów włączenia) pochodzą z publikacji *Saccà 2019* – baza i-MuST i z prac opisujących badanie *CLARITY* (RCT opisane w niniejszej AKL).
- W niniejszej analizie klinicznej pominięto grupy pacjentów otrzymujących kładrybinę w dawce 5,25 mg/kg masy ciała (niewłaściwa interwencja), otrzymujących leczenie fingolimodem lub natalizumabem (niewłaściwe komparatory); grupą placebo była traktowana wyłącznie jako referencja wobec DMD innych niż CLA, wobec czego również została pominięta.
- Grupa leczonych teryflunomidem (TER) była uwzględniana w badaniu na etapie dopasowywania grup, jednak ostatecznie autorzy badania odstąpili od uwzględnienia tej grupy w analizach porównawczych z kładrybiną, z uwagi na zbyt niską liczebność pacjentów (N = 77).
- Porównywane grupy (leczeni CLA – z badania *CLARITY* vs leczeni innymi DMD z bazy i-MuST) zostały dopasowane na poziomie indywidualnych pacjentów, na podstawie wskaźnika prawdopodobieństwa otrzymania leczenia przez chorego o określonych charakterystykach (ang. *propensity score-matched analysis*). W obu bazach danych dostępne były następujące charakterystyki pacjentów, które posłużyły do połączenia danych w analizie *Signori 2020*: wiek w momencie rozpoczęcia leczenia, czas trwania choroby od wystąpienia objawów, wyjściowa ocena niesprawności w skali EDSS (ang. *Expanded Disability Status Scale*), wyjściowa obecność zmian wzmacniających się po podaniu gadolinowego środka kontrastowego (aktywnych), płeć, rzuty choroby w roku poprzedzającym, pierwsza terapia, data rozpoczęcia pierwszej terapii. Ponadto z bazy badania *CLARITY* wyekstrahowano, a dla chorych w bazie i-MuST – oszacowano, dane dotyczące pierwszego rzutu, czasu do wystąpienia pierwszego rzutu i czasu do progresji choroby potwierdzonej po 3 i 6 miesiącach.
- Definicja rzutu przyjmowana w bazie i-MuST odpowiadała kryteriom stosowanym w badaniach klinicznych: zmiana wyniku w Rozszerzonej Skali Niesprawności (EDSS), w postaci zwiększenia oceny całkowitej o  $\geq 0,5$  punktu lub zwiększenia o 1 punkt wyników w 2 układach funkcjonalnych (UF) lub zwiększenia o 2 punkty wyniku w 1 UF, z wyłączeniem zmian w UF funkcji jelit i pęcherza moczowego lub w UF funkcji umysłowych. Spośród definicji rzutów przyjmowanych w badaniu *CLARITY* do analizy porównawczej w badaniu *Signori 2020* wybrano definicję najbliższą przytoczonej definicji z badania i-MuST, tj. rzuty określone jako „rzuty kwalifikowane” (ang. *qualifying relapses*). Roczny wskaźnik rzutów (ARR) dla każdej z grup kalkulowano poprzez podzielenie sumy rzutów w grupie przez sumę pacjento-lat obserwacji w badaniu.
- Czas do wystąpienia utrwalonej 24-tygodniowej progresji niepełnosprawności zdefiniowano jako czas od rozpoczęcia obserwacji („baseline”) do pierwszej progresji niepełnosprawności, potwierdzonej w trakcie kolejnej wizyty, po  $\geq 24$  tygodniach od pierwotnie stwierdzonej progresji niepełnosprawności. Progresję niepełnosprawności zdefiniowano jako wystąpienie jednego z następujących: zmiana o  $\geq 1,5$  jeżeli wyjściowy wynik EDSS wynosił 0 utrzymująca się przez  $\geq 12$  tygodni oraz zmiana o  $\geq 1$  punkt, jeśli wyjściowy EDSS wynosił od 1,0–5,5 punktu (włącznie), przez  $\geq 24$  tygodnie. Progresję uznawano za „potwierdzoną” o ile określona, minimalna zmiana wyniku EDSS była obecna przy kolejnej wizycie w ramach badania, po  $\geq 24$  tygodniach od pierwszych objawów progresji. Jeżeli u pacjenta, poza spełnieniem kryteriów progresji niepełnosprawności, stwierdzano także rzut choroby, zdefiniowana minimalna zmiana EDSS musiała być stwierdzona także podczas kolejnej wizyty. Obserwacje pacjentów niespełniających przytoczonych kryteriów potwierdzonej progresji były cenzorowane w dniu ostatniej oceny EDSS w badaniu.

## Wkład autorów w opracowanie raportu

Autorzy	Udział w opracowaniu raportu
[REDAKCYJA]	redakcja naukowa, bieżące konsultacje, strategia wyszukiwania, projekt metodologiczny, wnioski, ocena jakości i ostateczna weryfikacja raportu
[OCENA]	ocena jakości raportu, korekta i formatowanie tekstu
[PRZEGLĄD]	przegląd systematyczny, opis wyszukiwania badań pierwotnych, opracowanie badań wykluczonych z analizy, ekstrakcja danych i ocena wiarygodności badań, opis metodyki, populacji, interwencji, wiarygodności zewnętrznej badania CLARITY, porównanie pośrednie – skuteczność i bezpieczeństwo, dyskusja, ograniczenia, wnioski, korekta i formatowanie tekstu, skróty i piśmiennictwo
[PRZEGLĄD]	przegląd systematyczny, analiza doniesień konferencyjnych, opracowanie badań wykluczonych z analizy, ekstrakcja danych i ocena wiarygodności badań, opis skuteczności badania CLARITY, porównanie pośrednie – skuteczność i bezpieczeństwo, metodyka, dyskusja, ograniczenia, wnioski
[WYSZUKIWANIE]	wyszukiwanie doniesień konferencyjnych, charakterystyka badania bez randomizacji ( <i>critical appraisal</i> ), opis badania Lizak 2021, opis zintegrowanej analizy bezpieczeństwa kładrybiny, opis badań wtórnych, dyskusja, ograniczenia, korekta i formatowanie tekstu
[OPIS]	Opis badań <i>Stamatellos 2021</i> i <i>Signori 2020</i> , opis wyników publikacji <i>De Stefano 2021</i>
[OPIS]	opis badań w toku, dodatkowa analiza bezpieczeństwa na podstawie URPL, EMA i FDA, opis badania <i>Rolfes 2021</i>
[KONSULTACJE]	bieżące konsultacje statystycznie

## Spis Tabel

Tabela 1. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.....	36
Tabela 2. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier.....	36
Tabela 3. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane.....	37
Tabela 4. Kryteria PICOS.....	38
Tabela 5. Ocena jakości metodologicznej przeglądów systematycznych wg skali AMSTAR 2 (podsumowanie pytań uznanych za kluczowe).....	44
Tabela 6. Charakterystyka przeglądów systematycznych: <i>Bartosik-Psujek 2021, Deeks 2018, Lebrun 2018, Lucchetta 2019, Pakpoor 2015 i Siddiqui 2018</i> .....	48
Tabela 7. [REDACTED].....	63
Tabela 8. [REDACTED].....	64
Tabela 9. Charakterystyka metodyki badania <i>CLARITY</i> .....	77
Tabela 10. Przepływ chorych w badaniu <i>CLARITY</i> ( <i>Giovannoni 2010</i> suplement i <i>Cook 2011</i> ).....	78
Tabela 11. Przepływ chorych w badaniu <i>CLARITY EXTENSION</i> ( <i>Giovannoni 2018</i> ).....	79
Tabela 12. Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu RCT włączonym do analizy, przy użyciu narzędzia <i>Cochrane Collaboration</i> ; CLA 3,5 mg/kg vs PBO.....	80
Tabela 13. Kryteria selekcji chorych do badania <i>CLARITY</i> i <i>CLARITY EXTENSION</i> .....	83
Tabela 14. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna chorych w badaniu <i>CLARITY</i> .....	86
Tabela 15. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna chorych w badaniu <i>CLARITY EXTENSION</i> .....	89
Tabela 16. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna chorych z podgrup HDA, RES i SOT z badania <i>CLARITY</i> i <i>CLARITY EXTENSION</i> ; na podstawie <i>Giovannoni 2019</i> i <i>NICE 2017</i> .....	90
Tabela 17. Opis interwencji stosowanej w badaniu <i>CLARITY</i> i <i>CLARITY EXTENSION</i> .....	92
Tabela 18. Definicje punktów końcowych w badaniu <i>CLARITY</i> .....	94
Tabela 19. Roczny wskaźnik rzutów (ARR); CLA 3,5 mg/kg vs PBO; badanie <i>CLARITY</i> .....	97
Tabela 20. Roczny wskaźnik rzutów (ARR) w wybranych podgrupach; CLA 3,5 mg/kg vs PBO; badanie <i>CLARITY</i> ( <i>Rammohan 2012</i> ).....	99
Tabela 21. Roczna częstość rzutów (ARR); CLA 3,5 mg/kg vs PBO; badanie <i>CLARITY EXTENSION</i> .....	100
Tabela 22. Wyniki analizy ARR w podgrupach HDA; CLA 3,5 mg/kg; badanie <i>CLARITY</i> i <i>CLARITY EXTENSION</i> , doniesienia konferencyjne <i>Vermersch 2018</i> i <i>Vermersch 2019b</i> .....	101
Tabela 23. Pacjenci wolni od rzutów choroby; CLA 3,5 mg/kg vs PBO; badanie <i>CLARITY</i> .....	102
Tabela 24. Prawdopodobieństwo uzyskania braku rzutu choroby. CLA 3,5 mg/kg vs PBO, badanie <i>CLARITY EXTENSION</i> .....	104

Tabela 25. Czas do pierwszego rzutu choroby; CLA 3,5 mg/kg vs PBO; badanie <i>CLARITY</i> . ....	104
Tabela 26. Ryzyko wystąpienia określonej liczby rzutów choroby; CLA 3,5 mg/kg vs PBO; badanie <i>CLARITY</i> . ....	106
Tabela 27. Ryzyko konieczności stosowania leczenia ratunkowego; CLA 3,5 mg/kg vs PBO; badanie <i>CLARITY</i> . ..	107
Tabela 28. Brak 3-miesięcznej progresji niepełnosprawności w EDSS w okresie 96 tygodni; CLA 3,5 mg/kg vs PBO; badanie <i>CLARITY</i> . ....	108
Tabela 29. Prawdopodobieństwo braku wystąpienia 3-miesięcznej progresji niepełnosprawności w EDSS; CLA 3,5 mg/kg vs PBO; badanie <i>CLARITY EXTENSION</i> . ....	109
Tabela 30. Czas do wystąpienia 3-miesięcznej progresji niepełnosprawności w EDSS po 96 tyg. obserwacji; CLA 3,5 mg/kg vs PBO; badanie <i>CLARITY</i> . ....	110
Tabela 31. Odsetek chorych z 3-miesięczną potwierdzoną progresją niepełnosprawności w EDSS po 96 tyg. obserwacji; CLA 3,5 mg/kg vs PBO; badanie <i>CLARITY</i> . ....	111
Tabela 32. Odsetek chorych z 3-miesięczną progresją EDSS w podgrupach HDA; CLA 3,5 mg/kg; badanie <i>CLARITY</i> i <i>CLARITY EXTENSION</i> , doniesienia konferencyjne <i>Vermersch 2018</i> i <i>Vermersch 2019b</i> . ....	113
Tabela 33. Brak 6-miesięcznej progresji niepełnosprawności w EDSS; CLA 3,5 mg/kg vs PBO; badanie <i>CLARITY</i> . ....	113
Tabela 34. Prawdopodobieństwo braku wystąpienia 6-miesięcznej progresji niepełnosprawności w EDSS; CLA 3,5 mg/kg vs PBO; badanie <i>CLARITY-EXTENSION</i> . ....	114
Tabela 35. Czas do wystąpienia 6-miesięcznej progresji niepełnosprawności w EDSS po 96 tyg. obserwacji; CLA 3,5 mg/kg vs PBO; badanie <i>CLARITY</i> . ....	115
Tabela 36. Odsetek chorych z 6-miesięczną potwierdzoną progresją niepełnosprawności w EDSS po 96 tyg. obserwacji; CLA 3,5 mg/kg vs PBO; badanie <i>CLARITY</i> . ....	116
Tabela 37. Odsetek chorych z 6-miesięczną progresją EDSS w podgrupach HDA; CLA 3,5 mg/kg; badanie <i>CLARITY</i> i <i>CLARITY EXTENSION</i> , doniesienia konferencyjne <i>Vermersch 2018</i> i <i>Vermersch 2019b</i> . ....	117
Tabela 38. Utrzymująca się poprawa niepełnosprawności SDI; CLA 3,5 mg/kg → CLA 3,5 mg/kg lub PBO vs PBO → CLA 3,5 mg/kg; badanie <i>CLARITY</i> i <i>CLARITY EXTENSION</i> (doniesienie konferencyjne <i>Sormani 2020</i> ). ....	117
Tabela 39. Ocena stabilności choroby; CLA 3,5 mg/kg → PBO; badanie <i>CLARITY</i> i <i>CLARITY EXTENSION</i> (doniesienia konferencyjne <i>Giovannoni 2020a</i> , <i>Giovannoni 2020b</i> ). ....	118
Tabela 40. Prawdopodobieństwo utrzymania braku aktywności choroby (NEDA) w ocenie klinicznej i rezonansowej w okresie 96 tygodni; CLA 3,5 mg/kg vs PBO; badanie <i>CLARITY</i> . ....	119
Tabela 41. Hazard względny uzyskania statusu NEDA; CLA 3,5 mg/kg vs PBO; badanie <i>CLARITY</i> . ....	120
Tabela 42. Wyniki oceny poszczególnych składowych NEDA; CLA 3,5 mg/kg vs PBO; badanie <i>CLARITY</i> . ....	121
Tabela 43. Prawdopodobieństwo utrzymania braku aktywności choroby (NEDA) w ocenie klinicznej i rezonansowej w okresie 96 tygodni, analiza w wybranych podgrupach o dużej aktywności choroby; CLA 3,5 mg/kg vs PBO; badanie <i>CLARITY</i> ( <i>Giovannoni 2011</i> ). ....	123
Tabela 44. Brak aktywności choroby (NEDA); CLA 3,5 mg/kg vs PBO; badanie <i>CLARITY EXTENSION</i> . ....	124

Tabela 45. Prawdopodobieństwo progresji choroby do postaci SPMS; CLA 3,5 mg/kg vs PBO; badanie CLARITY (doniesienie konferencyjne <i>Vermersch 2019a, Vermersch 2020</i> ).....	126
Tabela 46. Wyniki obrazowania MRI po 96 tygodniach; CLA 3,5 mg/kg vs PBO; badanie CLARITY (publikacja <i>Comi 2013</i> ).....	128
Tabela 47. Wyniki obrazowania MRI po 96 tygodniach, podgrupa chorych z HDA; CLA 3,5 mg/kg vs PBO; badanie CLARITY (publikacja <i>Vermersch 2021</i> ).....	130
Tabela 48. Wyniki obrazowania MRI po 96 tygodniach, wyróżnione podgrupy chorych; CLA 3,5 mg/kg vs PBO; badanie CLARITY (publikacja <i>Comi 2013</i> ).....	131
Tabela 49. Średnia średniej liczby zmian Gd+ w obrazie T1, CLA 3,5 mg/kg vs PBO, badanie CLARITY EXTENSION.....	133
Tabela 50. Odsetek chorych ze średnio $\geq 1$ zmianą Gd+ T1, CLA 3,5 mg/kg vs PBO, badanie CLARITY EXTENSION.....	133
Tabela 51. Odsetek chorych bez zmian w poszczególnych kategoriach po 96 tygodniach; CLA 3,5 mg/kg vs PBO; badanie CLARITY (publikacja <i>Comi 2013</i> ).....	134
Tabela 52. Ocena zmian w obrazie MRI; CLA 3,5 mg/kg vs PBO; badanie CLARITY (doniesienie konferencyjne <i>Vermersch 2019</i> ).....	135
Tabela 53. Odsetek chorych bez zmian określonej kategorii w obrazie MRI po 96 tygodniach; CLA 3,5 mg/kg vs PBO; badanie CLARITY (publikacja <i>Comi 2013</i> ).....	135
Tabela 54. Odsetek chorych bez zmian w poszczególnych kategoriach; grupy PC vs CP 3,5 mg/; badanie CLARITY EXTENSION (publikacja <i>Comi 2018</i> ).....	137
Tabela 55. Ryzyko atrofii mózgu; CLA 3,5 mg/kg vs PBO; badanie CLARITY (publikacja <i>De Stefano 2018</i> i doniesienie konferencyjne <i>Battaglini 2020^</i> ).....	138
Tabela 56. Zmiana wyniku EQ-5D Index po 96 tyg. obserwacji; CLA 3,5 mg/kg vs PBO; badanie CLARITY (publikacja <i>Afolabi 2018</i> ).....	139
Tabela 57. Zmiana wyniku EQ-5D po 96 tyg. obserwacji; wyniki w poszczególnych domenach kwestionariusza, CLA 3,5 mg/kg vs PBO; badanie CLARITY (publikacja <i>Afolabi 2018</i> ).....	140
Tabela 58. Klincycznie istotna zmiana EQ-5D Index po 96 tyg. obserwacji, CLA 3,5 mg/kg vs PBO; badanie CLARITY (publikacja <i>Afolabi 2018</i> ).....	140
Tabela 59. Średni wynik oceny poszczególnych kwestionariuszy po 96 tyg. obserwacji, CLA 3,5 mg/kg vs PBO; badanie CLARITY (publikacja <i>Afolabi 2018</i> ).....	141
Tabela 60. Ocena zużycia zasobów; CLA 3,5 mg/kg vs PBO; badanie CLARITY (publikacja <i>Ali 2012</i> ).....	142
Tabela 61. Zużycie kortykosteroidów z powodu rzutów choroby; CLA 3,5 mg/kg vs PBO; badanie CLARITY (publikacja <i>Ali 2012</i> ).....	143
Tabela 62. Liczba dni hospitalizacji w podgrupach w ramach populacji z HDA RRMS; CLA 3,5 mg/kg vs PBO; badanie CLARITY (publikacja <i>Ali 2012</i> ).....	143

Tabela 63. Skuteczności kładrybiny względem modelowanej populacji placebo w 4-letnim okresie obserwacji; badanie CLARITY (publikacja <i>Bell Gorrod 2019, Bell Gorrod 2020</i> ).....	145
Tabela 64. Roczny wskaźnik rzutów (ARR); CLA 3,5 mg/kg vs PBO; badanie CLARITY (analiza <i>post-hoc; De Stefano 2021</i> ). .....	147
Tabela 65. Roczny wskaźnik rzutów (ARR); CLA 3,5 mg/kg vs PBO (badanie CLARITY, rok 2) w porównaniu do grupy CP 3,5 mg/kg (badanie CLARITY EXTENSION, rok 4); analiza <i>post-hoc; De Stefano 2021</i> . .....	149
Tabela 66. Pacjenci wolni od rzutów choroby; CP 3,5 mg/kg; badanie CLARITY EXTENSION (analiza <i>post-hoc; De Stefano 2021</i> ).....	151
Tabela 67. Odsetek chorych z wybranymi AEs u chorych leczonych i nieleczonych steroidami; CLA 3,5 mg/kg vs PBO; badanie CLARITY ( <i>De Stefano 2021</i> ). .....	152
Tabela 68. Liczba i odsetek chorych z AEs ogółem; CLA 3,5 mg/kg vs PBO; badanie CLARITY ( <i>Giovannoni 2010</i> ). .....	154
Tabela 69. Zmiana wyników oceny parametrów laboratoryjnych wg CTCAE; CLA 3,5 mg/kg vs PBO; badanie CLARITY ( <i>Giovannoni 2010, Cook 2011</i> ). .....	159
Tabela 70. Zakażenia i zarażenia pasożytnicze; CLA 3,5 mg/kg vs PBO; badanie CLARITY ( <i>Giovannoni 2010, Cook 2011</i> ). .....	162
Tabela 71. Ciężkie (serious) zdarzenia niepożądane; CLA 3,5 mg/kg vs PBO; badanie CLARITY (publikacja <i>Giovannoni 2010</i> i jej suplement). .....	164
Tabela 72. Nowotwory łagodne i złośliwe; CLA 3,5 mg/kg vs PBO; badanie CLARITY ( <i>Cook 2011</i> ). .....	171
Tabela 73. Ocena kardiologiczna; CLA 3,5 mg/kg vs PBO; badanie CLARITY (publikacja <i>Hermann 2019</i> ).....	172
Tabela 74. Wyniki oceny średniej zmiany odstępu QTcF w stosunku do wartości początkowej; CLA 3,5 mg/kg vs PBO; badanie CLARITY (publikacja <i>Hermann 2019</i> ). .....	173
Tabela 75. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia; CLA 3,5 mg/kg vs PBO; badanie CLARITY (publikacja <i>Cook 2011</i> ). .....	173
Tabela 76. Liczba i odsetek zgonów; CLA 3,5 mg/kg vs PBO; badanie CLARITY. ....	174
Tabela 77. Wyniki oceny bezpieczeństwa w podgrupach HDA; CLA 3,5 mg/kg vs PBO; badanie CLARITY, publikacja <i>Giovannoni 2019</i> .....	175
Tabela 78. Wyniki analizy AESIs w podgrupach HDA; CLA 3,5 mg/kg; badanie CLARITY EXTENSION, doniesienie konferencyjne <i>Cook 2019b</i> . .....	176
Tabela 79. Wyniki analizy bezpieczeństwa w badaniu CLARITY EXTENSION ( <i>Giovannoni 2018</i> ). .....	177
Tabela 80. Charakterystyka metodyki badania <i>Lizak 2021</i> . .....	181
Tabela 81. Kryteria selekcji pacjentów do badania <i>Lizak 2021</i> . .....	182
Tabela 82. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna w badaniu <i>Lizak 2021</i> . .....	184
Tabela 83. ARR, kładrybina w tabletkach, badanie <i>Lizak 2021</i> . .....	186
Tabela 84. Poszczególne stosowane DMDs po terapii kładrybiną w tabletkach, badanie <i>Lizak 2021</i> . .....	186

Tabela 85. Charakterystyka metodyki badania <i>Pfeuffer 2021</i> . .....	187
Tabela 86. Podsumowanie przepływu chorych w badaniu <i>Pfeuffer 2021</i> . .....	188
Tabela 87. Kryteria selekcji pacjentów stosowane w ramach badania <i>Pfeuffer 2021</i> . .....	188
Tabela 88. Kryteria selekcji pacjentów stosowane w ramach badania <i>Pfeuffer 2021</i> . .....	189
Tabela 89. Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby w badaniu <i>Pfeuffer 2021</i> ; .....	190
Tabela 90. Podsumowanie wyników oceny skuteczności klinicznej kładrybiny w badaniu <i>Pfeuffer 2021</i> . .....	192
Tabela 91. Podsumowanie wyników oceny bezpieczeństwa kładrybiny w badaniu <i>Pfeuffer 2021</i> . .....	193
Tabela 92. Charakterystyka metodyki badania bez randomizacji <i>Stamatellos 2021</i> . .....	195
Tabela 93. Przepływ zgłoszeń w badaniu <i>Stamatellos 2021</i> . .....	196
Tabela 94. Kryteria selekcji zgłoszeń do badania <i>Stamatellos 2021</i> . .....	197
Tabela 95. Wyjściowa charakterystyka zgłoszeń do FAERS analizowanych w badaniu <i>Stamatellos 2021</i> . .....	198
Tabela 96. Iloraz szans zgłoszenia (ROR) nowotworu złośliwego lub o nieokreślonej złośliwości jako zdarzenia niepożądanego; CLA vs IFN B1a, DMF vs IFN B1a, GA vs IFN B1a, IFN B1b vs IFN B1a, pegIFN B1a vs IFN B1a, TER vs IFN B1a; badanie <i>Stamatellos 2021</i> . .....	200
Tabela 97. Iloraz szans zgłoszenia (ROR) hematologicznego nowotworu złośliwego lub o nieokreślonej złośliwości jako zdarzenia niepożądanego; CLA vs IFN B1a, DMF vs IFN B1a, GA vs IFN B1a, IFN B1b vs IFN B1a, pegIFN B1a vs IFN B1a, TER vs IFN B1a; badanie <i>Stamatellos 2021</i> . .....	202
Tabela 98. Iloraz szans zgłoszenia (ROR) niehematologicznego nowotworu złośliwego lub o nieokreślonej złośliwości jako zdarzenia niepożądanego; CLA vs IFN B1a, DMF vs IFN B1a, GA vs IFN B1a, IFN B1b vs IFN B1a, pegIFN B1a vs IFN B1a, TER vs IFN B1a; badanie <i>Stamatellos 2021</i> . .....	203
Tabela 99. Charakterystyka metodyki badania <i>Rolfes 2021</i> - ocena ryzyka wystąpienia reakcji skórnych u pacjentów leczonych doustnie kładrybiną zgodnie z dawkowaniem zalecanym w ChPL. ....	204
Tabela 100. Przepływ pacjentów w badaniu <i>Rolfes 2021</i> - ocena ryzyka wystąpienia reakcji skórnych u pacjentów leczonych doustnie kładrybiną zgodnie z dawkowaniem zalecanym w ChPL. ....	204
Tabela 101. Kryteria selekcji chorych w badaniu <i>Rolfes 2021</i> - ocena ryzyka wystąpienia reakcji skórnych u pacjentów leczonych doustnie kładrybiną zgodnie z dawkowaniem zalecanym w ChPL. ....	205
Tabela 102. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna chorych w badaniu <i>Rolfes 2021</i> - ocena ryzyka wystąpienia reakcji skórnych u pacjentów leczonych doustnie kładrybiną zgodnie z dawkowaniem zalecanym w ChPL. ....	206
Tabela 103. Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby w badaniu <i>Rolfes 2021</i> - ocena ryzyka wystąpienia reakcji skórnych u pacjentów leczonych doustnie kładrybiną zgodnie z dawkowaniem zalecanym w ChPL. ....	207
Tabela 104. Reakcje skórne u pacjentów otrzymujących doustną kładrybinę – badanie <i>Rolfes 2021</i> . .....	207
Tabela 105. Charakterystyka metodyki badań zintegrowanej analizy bezpieczeństwa kładrybiny: <i>Comi 2019, Cook 2019, Leist 2020</i> . .....	211





Tabela 135. Zestawienie ocenianych punktów końcowych, wykorzystanego modelu oraz wprowadzanych danych wyjściowych. ....	266
Tabela 136. Charakterystyka metodyki badań RCT włączonych do metaanalizy sieciowej. ....	269
Tabela 137. Przepływ chorych w badaniach włączonych do metaanalizy sieciowej. ....	274
Tabela 138. Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniach włączonych do porównania pośredniego. ....	278
Tabela 139. Punkty końcowe oceny skuteczności w badaniach włączonych do porównania pośredniego. ....	294
Tabela 140. Punkty końcowe oceny bezpieczeństwa w badaniach włączonych do porównania pośredniego. ....	299
Tabela 141. Kryteria włączenia/wykluczenia chorych w poszczególnych badaniach. ....	306
Tabela 142. Zestawienie wybranych charakterystyk wyjściowych chorych biorących udział w analizowanych badaniach. ....	324
Tabela 143. Charakterystyka procedur zastosowanych w badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim. ....	332
Tabela 144. Roczny wskaźnik rzutów (ARR); populacja HDA; dane wykorzystane w porównaniu pośrednim. ....	342
Tabela 145. Roczny wskaźnik rzutów (ARR); populacja HDA; wyniki porównania pośredniego. ....	343
Tabela 146. Ryzyko wystąpienia 3-miesięcznej progresji niepełnosprawności (3mCDP) po 24 miesiącach; populacja HDA; dane wykorzystane w porównaniu pośrednim. ....	345
Tabela 147. Ryzyko wystąpienia 3-miesięcznej progresji niepełnosprawności (3mCDP) po 24 miesiącach; populacja HDA; wyniki porównania pośredniego. ....	346
Tabela 148. Ryzyko wystąpienia 6-miesięcznej progresji niepełnosprawności (6mCDP) po 24 miesiącach; populacja HDA; dane wykorzystane w porównaniu pośrednim. ....	348
Tabela 149. Ryzyko wystąpienia 6-miesięcznej progresji niepełnosprawności (6mCDP) po 24 miesiącach; populacja HDA; wyniki porównania pośredniego. ....	349
Tabela 150. Pacjenci wolni od rzutu choroby (RF) po 24 miesiącach; populacja HDA; dane wykorzystane w porównaniu pośrednim. ....	350
Tabela 151. Pacjenci wolni od rzutu choroby (RF) po 24 miesiącach; populacja HDA; wyniki porównania pośredniego. ....	351
Tabela 152. Roczny wskaźnik rzutów (ARR); podgrupa SOT; dane wykorzystane w porównaniu pośrednim. ....	353
Tabela 153. Roczny wskaźnik rzutów (ARR); podgrupa SOT; wyniki porównania pośredniego. ....	354
Tabela 154. Roczny wskaźnik rzutów (ARR); podgrupa RES; dane wykorzystane w porównaniu pośrednim. ....	356
Tabela 155. Roczny wskaźnik rzutów (ARR); podgrupa RES; wyniki porównania pośredniego. ....	356
Tabela 156. Ryzyko wystąpienia 3-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności (3mCDP) po 24 miesiącach; podgrupa RES; dane wykorzystane w porównaniu pośrednim. ....	358
Tabela 157. Ryzyko wystąpienia 3-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności (3mCDP) po 24 miesiącach; podgrupa RES; wyniki porównania pośredniego. ....	359

Tabela 158. Ryzyko wystąpienia 6-miesięcznej progresji niepełnosprawności (6mCDP) po 24 miesiącach; podgrupa RES; dane wykorzystane w porównaniu pośrednim.....	360
Tabela 159. Ryzyko wystąpienia 6-miesięcznej progresji niepełnosprawności (6mCDP) po 24 miesiącach; podgrupa RES; wyniki porównania pośredniego. ....	361
Tabela 160. Pacjenci wolni od rzutów choroby (RF) po 12 miesiącach; podgrupa RES; dane wykorzystane w porównaniu pośrednim.....	362
Tabela 161. Pacjenci wolni od rzutów choroby (RF) po 12 miesiącach; podgrupa RES; wyniki porównania pośredniego. ....	363
Tabela 162. Zestawienie wyników porównania pośredniego skuteczności klinicznej kladrybiny w tabletkach; populacja HDA. ....	364
Tabela 163. Zestawienie wyników porównania pośredniego skuteczności klinicznej kladrybiny w tabletkach; podgrupy SOT i RES. ....	365
Tabela 164. Roczny wskaźnik rzutów (ARR); populacja ITT; dane wykorzystane w porównaniu pośrednim. ....	367
Tabela 165. Roczny wskaźnik rzutów (ARR); populacja ITT; wyniki porównania pośredniego. ....	368
Tabela 166. Roczny wskaźnik rzutów (ARR); populacja ITT; wyniki porównania pośredniego. ....	370
Tabela 167. Ryzyko wystąpienia 3-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności (3mCDP) po 24 miesiącach; populacja ITT; dane wykorzystane w porównaniu pośrednim. ....	372
Tabela 168. Ryzyko wystąpienia 3-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności (3mCDP) po 24 miesiącach; populacja ITT; wyniki porównania pośredniego. ....	373
Tabela 169. Ryzyko wystąpienia 6-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności (6mCDP) po 24 miesiącach; populacja ITT; dane wykorzystane w porównaniu pośrednim. ....	375
Tabela 170. Ryzyko wystąpienia 6-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności (6mCDP) po 24 miesiącach; populacja ITT; wyniki porównania pośredniego. ....	376
Tabela 171. Pacjenci wolni od rzutu choroby (RF) po 24 miesiącach; populacja ITT; dane wykorzystane w porównaniu pośrednim.....	378
Tabela 172. Odsetek chorych wolnych od rzutu choroby (RF) po 24 miesiącach; populacja ITT; wyniki porównania pośredniego. ....	379
Tabela 173. Średnia zmiana wyniku skali EQ-5D po 24 miesiącach; populacja ITT; dane wykorzystane w porównaniu pośrednim. ....	381
Tabela 174. Średnia zmiana wyniku skali EQ-5D po 24 miesiącach; populacja ITT; wyniki porównania pośredniego. ....	382
Tabela 175. Średnia zmiana wyniku skali EQ-5D VAS po 12 miesiącach; populacja ITT; dane wykorzystane w porównaniu pośrednim.....	383
Tabela 176. Średnia zmiana wyniku skali EQ-5D VAS po 12 miesiącach; populacja ITT; wyniki porównania pośredniego. ....	384

Tabela 177. Średnia zmiana wyniku skali EQ-5D VAS po 24 miesiącach; populacja ITT; dane wykorzystane w porównaniu pośrednim.....	385
Tabela 178. Średnia zmiana wyniku skali EQ-5D VAS po 24 miesiącach; populacja ITT; wyniki porównania pośredniego.....	386
Tabela 179. Prawdopodobieństwo uzyskania braku aktywności choroby w ocenie klinicznej i rezonansowej (NEDA); populacja ITT; dane wykorzystane w porównaniu pośrednim.....	387
Tabela 180. Prawdopodobieństwo uzyskania braku aktywności choroby w ocenie klinicznej i rezonansowej (NEDA); populacja ITT; wyniki porównania pośredniego.....	388
Tabela 181. Częstość AEs ogółem; populacja ITT; dane wykorzystane w porównaniu pośrednim.....	390
Tabela 182. Iloraz szans AEs ogółem; populacja ITT; wyniki porównania pośredniego.....	391
Tabela 183. Częstość SAEs ogółem; populacja ITT; dane wykorzystane w porównaniu pośrednim.....	393
Tabela 184. Iloraz szans SAEs ogółem; populacja ITT; wyniki porównania pośredniego.....	394
Tabela 185. Częstość SAEs bez przypadków nawrotów choroby; populacja ITT; dane wykorzystane w porównaniu pośrednim.....	395
Tabela 186. Częstość SAEs ogółem; populacja ITT; dane wykorzystane w porównaniu pośrednim.....	396
Tabela 187. Iloraz szans SAEs ogółem; populacja ITT; wyniki porównania pośredniego.....	397
Tabela 188. Częstość zakażeń; populacja ITT; dane wykorzystane w porównaniu pośrednim.....	399
Tabela 189. Iloraz szans wystąpienia zakażeń; populacja ITT; wyniki porównania pośredniego.....	400
Tabela 190. Częstość ciężkich zakażeń; populacja ITT; dane wykorzystane w porównaniu pośrednim.....	402
Tabela 191. Iloraz szans wystąpienia ciężkich zakażeń; populacja ITT; wyniki porównania pośredniego.....	403
Tabela 192. Częstość depresji; populacja ITT; dane wykorzystane w porównaniu pośrednim.....	404
Tabela 193. Iloraz szans wystąpienia depresji; populacja ITT; wyniki porównania pośredniego.....	405
Tabela 194. Częstość wystąpienia zwiększonej aktywności ALT; populacja ITT; dane wykorzystane w porównaniu pośrednim.....	407
Tabela 195. Iloraz szans zwiększonej aktywności ALT; populacja ITT; wyniki porównania pośredniego.....	408
Tabela 196. Częstość wystąpienia TRAEs ogółem; populacja ITT; dane wykorzystane w porównaniu pośrednim.....	410
Tabela 197. Iloraz szans wystąpienia TRAEs ogółem; populacja ITT; wyniki porównania pośredniego.....	411
Tabela 198. Częstość zdarzeń sercowo-naczyniowych; populacja ITT; dane wykorzystane w porównaniu pośrednim.....	412
Tabela 199. Iloraz szans zdarzeń sercowo-naczyniowych; populacja ITT; wyniki porównania pośredniego.....	413
Tabela 200. Częstość zdarzeń niepożądanych stopnia 3 lub 4; populacja ITT; dane wykorzystane w porównaniu pośrednim.....	414
Tabela 201. Iloraz szansy pojawienia się zdarzeń niepożądanych stopnia 3 lub 4; populacja ITT; wyniki porównania pośredniego.....	415

Tabela 202. Częstość wycofania z badania bez względu na przyczynę; populacja ITT; dane wykorzystane w porównaniu pośrednim.....	416
Tabela 203. Iloraz szans wycofania z badania bez względu na przyczynę; populacja ITT; wyniki porównania pośredniego.....	418
Tabela 204. Częstość wycofania z badania z powodu AEs; populacja ITT; dane wykorzystane w porównaniu pośrednim.....	420
Tabela 205. Iloraz szans wycofania z badania z powodu AEs; populacja ITT; wyniki porównania pośredniego...	421
Tabela 206. Częstość zakończenia leczenia bez względu na przyczynę; populacja ITT; dane wykorzystane w porównaniu pośrednim.....	423
Tabela 207. Iloraz szans zakończenia leczenia bez względu na przyczynę; populacja ITT; wyniki porównania pośredniego.....	424
Tabela 208. Częstość zakończenia leczenia z powodu AEs; populacja ITT; dane wykorzystane w porównaniu pośrednim.....	426
Tabela 209. Iloraz szans zakończenia leczenia z powodu AEs; populacja ITT; wyniki porównania pośredniego. .	428
Tabela 210. Zestawienie wyników porównania pośredniego skuteczności klinicznej kładrybiny w tabletkach; populacja ITT.....	430
Tabela 211. Zestawienie wyników porównania pośredniego bezpieczeństwa kładrybiny w tabletkach; populacja ITT.....	430
Tabela 212. Badania w toku oceniające kładrybinę w tabletkach.....	436
Tabela 213. Zestawienie wyników porównania pośredniego analizy skuteczności stosowania kładrybiny w tabletkach w porównaniu do komparatorów; populacja HDA.....	469
Tabela 214. Zestawienie wyników porównania pośredniego analizy skuteczności stosowania kładrybiny w tabletkach w porównaniu do komparatorów; podgrupy SOT i RES.....	470
Tabela 215. Zestawienie wyników porównania pośredniego analizy skuteczności stosowania kładrybiny w tabletkach w porównaniu do komparatorów; populacja ITT.....	470
Tabela 216. Zestawienie wyników porównania pośredniego analizy bezpieczeństwa stosowania kładrybiny w tabletkach w porównaniu do komparatorów; populacja ITT.....	471
Tabela 217. Zakażenia i zarażenia specjalnego zainteresowania, kohorta MOc, badanie <i>Cook 2019</i> .....	486
Tabela 218. Skuteczność i bezpieczeństwo po 24 mies.; populacja ITT; wyniki porównania pośredniego uzyskane w niniejszym raporcie vs <i>Siddiqui 2017</i> .....	488
Tabela 219. Ocena badań eksperymentalnych według narzędzia <i>Risk of Bias Cochrane Collaboration</i> .....	491
Tabela 220. Ocena eksperymentalnego badania klinicznego według skali Jadad.....	492
Tabela 221. Ocena badania bez grupy kontrolnej według skali NICE.....	493
Tabela 222. Skala NOS dla oceny badań kohortowych (za <i>Niewada 2011</i> ).....	493
Tabela 223. Skala NOS dla oceny badań kliniczno-kontrolnych (za <i>Niewada 2011</i> ).....	495

Tabela 224. Kwestionariusz narzędzia AMSTAR 2 ( <i>Shea 2017</i> ).....	498
Tabela 225. Rozszerzona skala niesprawności ruchowej EDSS ( <i>Członkowska 2017</i> ).....	503
Tabela 226. Ocena jakości metodologicznej przeglądów systematycznych wg skali AMSTAR 2 (pełna ocena) ..	506
Tabela 227. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.....	534
Tabela 228. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier. ....	534
Tabela 229. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane.	535
Tabela 230. Charakterystyka ( <i>critical appraisal</i> ) badania <i>CLARITY</i> .....	536
Tabela 231. Charakterystyka ( <i>critical appraisal</i> ) badania <i>CLARITY EXTENSION</i> .....	541
Tabela 232. Charakterystyka ( <i>critical appraisal</i> ) badania <i>Lizak 2021</i> . ....	546
Tabela 233. Charakterystyka ( <i>critical appraisal</i> ) badania <i>Rolfes 2021</i> . ....	548
Tabela 234. Charakterystyka ( <i>critical appraisal</i> ) badania <i>Pfeuffer 2021</i> . ....	550
Tabela 235. Charakterystyka ( <i>critical appraisal</i> ) badania <i>Stamatellos 2021</i> .....	552
Tabela 236. Charakterystyka ( <i>critical appraisal</i> ) badania <i>Cook 2019</i> . ....	556
Tabela 237. Charakterystyka ( <i>critical appraisal</i> ) badania <i>Leist 2020</i> .....	558
Tabela 238. Charakterystyka ( <i>critical appraisal</i> ) badania <i>Comi 2019</i> .....	560
Tabela 239. Charakterystyka ( <i>critical appraisal</i> ) badania <i>Kalincik 2018</i> .....	563
Tabela 240. Charakterystyka ( <i>critical appraisal</i> ) badania <i>Signori 2020</i> .....	565

## Spis Wykresów

Wykres 1. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych.....	60
Wykres 2. Schemat badań <i>CLATIRY</i> i <i>CLARITY EXTENSION</i> .....	75
Wykres 3. Podsumowanie oceny ryzyka błędu systematycznego w badaniu RCT włączonym do analizy; CLA 3,5 mg/kg vs PBO. ....	81
Wykres 4. Sieć zależności pomiędzy interwencjami uwzględnianymi w porównaniu pośrednim. ....	256
Wykres 5. Ocena Cochrane Risk of Bias badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim. ....	291
Wykres 6. Sieć zależności pomiędzy interwencjami dla analizy rocznego wskaźnika rzutów (ARR); populacja HDA. ....	342
Wykres 7. Roczny wskaźnik rzutów (ARR); populacja HDA; wyniki porównania pośredniego. ....	344
Wykres 8. Sieć zależności pomiędzy interwencjami dla analizy odsetka chorych z 3-miesięczną potwierdzoną progresją niepełnosprawności w EDSS (3mCDP) po 24 miesiącach; populacja HDA.....	345
Wykres 9. Ryzyko wystąpienia 3-miesięcznej progresji niepełnosprawności (3mCDP) po 24 miesiącach; populacja HDA; wyniki porównania pośredniego. ....	347
Wykres 10. Sieć zależności pomiędzy interwencjami dla analizy odsetka chorych z 6-miesięczną potwierdzoną progresją niepełnosprawności w EDSS (6mCDP) po 24 miesiącach; populacja HDA.....	348
Wykres 11. Ryzyko wystąpienia 6-miesięcznej progresji niepełnosprawności (6mCDP) po 24 miesiącach; populacja HDA; wyniki porównania pośredniego. ....	349
Wykres 12. Sieć zależności pomiędzy interwencjami dla analizy pacjentów wolnych od rzutu choroby (RF) po 24 miesiącach; populacja HDA. ....	350
Wykres 13. Pacjenci wolni od rzutu choroby (RF) po 24 miesiącach; populacja HDA; wyniki porównania pośredniego. ....	351
Wykres 14. Sieć zależności pomiędzy interwencjami dla analizy rocznego wskaźnika rzutów (ARR); podgrupa SOT. ....	353
Wykres 15. Roczny wskaźnik rzutów (ARR); podgrupa SOT; wyniki porównania pośredniego.....	354
Wykres 16. Sieć zależności pomiędzy interwencjami dla analizy rocznego wskaźnika rzutów (ARR); podgrupa RES. ....	355
Wykres 17. Roczny wskaźnik rzutów (ARR); podgrupa RES; wyniki porównania pośredniego. ....	357
Wykres 18. Sieć zależności pomiędzy interwencjami dla analizy odsetka chorych z 3-miesięczną potwierdzoną progresją niepełnosprawności w EDSS (3mCDP) po 24 miesiącach; podgrupa RES. ....	358
Wykres 19. Ryzyko wystąpienia 3-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności (3mCDP) po 24 miesiącach; podgrupa RES; wyniki porównania pośredniego. ....	359
Wykres 20. Sieć zależności pomiędzy interwencjami dla analizy odsetka chorych z 6-miesięczną potwierdzoną progresją niepełnosprawności w EDSS (6mCDP) po 24 miesiącach; podgrupa RES. ....	360

Wykres 21. Ryzyko wystąpienia 6-miesięcznej progresji niepełnosprawności (6mCDP) po 24 miesiącach; podgrupa RES; wyniki porównania pośredniego. ....	361
Wykres 22. Sieć zależności pomiędzy interwencjami dla analizy pacjentów wolnych od rzutów choroby (RF) po 12 miesiącach; podgrupa RES. ....	362
Wykres 23. Pacjenci wolni od rzutów choroby (RF) po 12 miesiącach; podgrupa RES; wyniki porównania pośredniego. ....	364
Wykres 24. Sieć zależności pomiędzy interwencjami dla analizy rocznego wskaźnika rzutów (ARR); populacja ITT. ....	366
Wykres 25. Roczny wskaźnik rzutów (ARR); populacja ITT; wyniki porównania pośredniego. ....	369
Wykres 26. Roczny wskaźnik rzutów (ARR); populacja ITT; wyniki porównania pośredniego. ....	371
Wykres 27. Sieć zależności pomiędzy interwencjami dla analizy odsetka chorych z 3-miesięczną potwierdzoną progresją niepełnosprawności w EDSS (3mCDP) po 24 miesiącach; populacja ITT. ....	372
Wykres 28. Ryzyko wystąpienia 3-miesięcznej progresji niepełnosprawności (3mCDP) po 24 miesiącach; populacja ITT; wyniki porównania pośredniego. ....	374
Wykres 29. Sieć zależności pomiędzy interwencjami dla analizy odsetka chorych z 6-miesięczną potwierdzoną progresją w EDSS (6mCDP) po 24 miesiącach; populacja ITT. ....	375
Wykres 30. Ryzyko wystąpienia 6-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności (6mCDP) po 24 miesiącach; populacja ITT; wyniki porównania pośredniego. ....	377
Wykres 31. Sieć zależności pomiędzy interwencjami dla analizy pacjentów wolnych od rzutu choroby (RF) po 24 miesiącach; populacja ITT. ....	378
Wykres 32. Odsetek chorych wolnych od rzutu choroby (RF) po 24 miesiącach; populacja ITT; wyniki porównania pośredniego. ....	380
Wykres 33. Sieć zależności pomiędzy interwencjami dla średniej zmiany wyniku skali EQ-5D po 24 miesiącach; populacja ITT. ....	381
Wykres 34. Średnia zmiana wyniku skali EQ-5D CFB po 24 miesiącach; populacja ITT; wyniki porównania pośredniego. ....	382
Wykres 35. Sieć zależności pomiędzy interwencjami dla średniej zmiany wyniku skali EQ-5D VAS po 12 miesiącach; populacja ITT. ....	383
Wykres 36. Średnia zmiana wyniku skali EQ-5D VAS po 24 miesiącach; populacja ITT; wyniki porównania pośredniego. ....	384
Wykres 37. Sieć zależności pomiędzy interwencjami dla średniej zmiany wyniku skali EQ-5D VAS po 24 miesiącach; populacja ITT. ....	385
Wykres 38. Średnia zmiana wyniku skali EQ-5D VAS po 24 miesiącach; populacja ITT; wyniki porównania pośredniego. ....	386



Wykres 39. Sieć zależności pomiędzy interwencjami dla odsetka chorych uzyskujących brak aktywności choroby (NEDA) po 24 miesiącach; populacja ITT.....	387
Wykres 40. Prawdopodobieństwo uzyskania braku aktywności choroby w ocenie klinicznej i rezonansowej (NEDA); populacja ITT; wyniki porównania pośredniego. ....	389
Wykres 41. Sieć zależności pomiędzy interwencjami dla oceny AEs ogółem; populacja ITT. ....	390
Wykres 42. Iloraz szans AEs ogółem; populacja ITT; wyniki porównania pośredniego. ....	392
Wykres 43. Sieć zależności pomiędzy interwencjami dla oceny SAEs ogółem; populacja ITT. ....	393
Wykres 44. Iloraz szans SAEs ogółem; populacja ITT; wyniki porównania pośredniego. ....	398
Wykres 45. Sieć zależności pomiędzy interwencjami dla oceny zakażeń; populacja ITT. ....	399
Wykres 46. Iloraz szans wystąpienia zakażeń; populacja ITT; wyniki porównania pośredniego.....	401
Wykres 47. Sieć zależności pomiędzy interwencjami dla oceny ciężkich zakażeń; populacja ITT. ....	402
Wykres 48. Iloraz szans wystąpienia ciężkich zakażeń; populacja ITT; wyniki porównania pośredniego.....	403
Wykres 49. Sieć zależności pomiędzy interwencjami dla oceny depresji; populacja ITT. ....	404
Wykres 50. Iloraz szans wystąpienia depresji; populacja ITT; wyniki porównania pośredniego. ....	406
Wykres 51. Sieć zależności pomiędzy interwencjami dla oceny wystąpienia zwiększonej aktywności ALT; populacja ITT.....	407
Wykres 52. Iloraz szans zwiększonej aktywności ALT; populacja ITT; wyniki porównania pośredniego. ....	409
Wykres 53. Sieć zależności pomiędzy interwencjami dla oceny TRAEs ogółem; populacja ITT. ....	410
Wykres 54. Iloraz szans wystąpienia TRAEs ogółem; populacja ITT; wyniki porównania pośredniego. ....	411
Wykres 55. Sieć zależności pomiędzy interwencjami dla oceny zdarzeń sercowo-naczyniowych (CVS AEs); populacja ITT.....	412
Wykres 56. Iloraz szans zdarzeń sercowo-naczyniowych; populacja ITT; wyniki porównania pośredniego. ....	413
Wykres 57. Sieć zależności pomiędzy interwencjami dla oceny częstości zdarzeń niepożądanych stopnia 3 i 4; populacja ITT.....	414
Wykres 58. Iloraz szansy pojawienia się zdarzeń niepożądanych 3. lub 4. stopnia; populacja ITT; wyniki porównania pośredniego. ....	415
Wykres 59. Sieć zależności pomiędzy interwencjami dla oceny wycofania z badania bez względu na przyczynę; populacja ITT.....	416
Wykres 60. Iloraz szans wycofania z badania bez względu na przyczynę; populacja ITT; wyniki porównania pośredniego. ....	419
Wykres 61. Sieć zależności pomiędzy interwencjami dla oceny wycofania z badania z powodu AEs; populacja ITT. .....	420
Wykres 62. Iloraz szans wycofania z badania z powodu AEs; populacja ITT; wyniki porównania pośredniego....	422
Wykres 63. Sieć zależności pomiędzy interwencjami dla oceny zakończenia leczenia bez względu na przyczynę; populacja ITT.....	423

Wykres 64. Iloraz szans zakończenia leczenia bez względu na przyczynę; populacja ITT; wyniki porównania pośredniego.....	425
Wykres 65. Sieć zależności pomiędzy interwencjami dla oceny zakończenia leczenia z powodu AEs; populacja ITT.....	426
Wykres 66. Iloraz szans zakończenia leczenia z powodu AEs; populacja ITT; wyniki porównania pośredniego...	429

## Piśmiennictwo

- Achiron 2021** Achiron A, Mandel M, Dreyer-Alster S, Harari G, Magalashvili D, Sonis P, Dolev M, Menascu S, Flechter S, Falb R, Gurevich M. Humoral immune response to COVID-19 mRNA vaccine in patients with multiple sclerosis treated with high-efficacy disease-modifying therapies. *Ther Adv Neurol Disord.* 2021;14:17562864211012835.
- Afolabi 2018** Afolabi D, Albor C, Zalewski L, Altmann DR, Baker D, Schmierer K. Positive impact of cladribine on quality of life in people with relapsing multiple sclerosis. *Mult Scler* 2018; 24(11):1461-1468
- Ali 2012** Ali S, Paracha N, Cook S, Giovannoni G, Comi G, Rammohan K, Rieckmann P, Sorensen PS, Vermersch P, Greenberg S, Scott DA, Joyeux A. Reduction in Healthcare and Societal Resource Utilization Associated with Cladribine Tablets in Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: Analysis of Economic Data from the CLARITY Study. *Clin Drug Investig* 2012; 32(1):15-27
- AOTMiT 2016** Wytuczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016.  
Dostępne online pod adresem: <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytuczne-hta-2/>
- APD Mavenclad 2021** ████████ et al. MAVENCLAD® (kladrybina w tabletkach) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozlanego o dużej aktywności choroby. Analiza problemu decyzyjnego. Kraków 2021
- Arnold 2014** Arnold DL, Calabresi PA, Kieseier BC, Sheikh SI, Deykin A, Zhu Y, Liu S, You X, Sperling B, Hung S. Effect of peginterferon beta-1a on MRI measures and achieving no evidence of disease activity: results from a randomized controlled trial in relapsing-remitting multiple sclerosis. *BMC Neurol* 2014; 14:240
- Arnold 2016** Arnold DL, Fisher E, Brinar V V, et al (2016) Superior MRI outcomes with alemtuzumab compared with subcutaneous interferon beta-1a in MS. *Neurology* 87:1464-1472
- Barak 2002** Barak A. Y. A (2002) Effect of interferon-beta-1b on cognitive functions in multiple sclerosis. *Eur Neurol* 47:11-14
- Bartosik-Psujek 2021** Bartosik-Psujek H, Kaczyński Ł, Górecka M, Rolka M, Wójcik R, Zięba P, Kaczor M. Cladribine tablets versus other disease-modifying oral drugs in achieving no evidence of disease activity (NEDA) in multiple sclerosis-A systematic review and network meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord* 2021; 49:102769
- Battaglini 2020** Battaglini M, Sormani MP, Luchetti L et al. Reduced grey matter atrophy in patients with relapsing multiple sclerosis treated with cladribine tablets. P0231. *Multiple Sclerosis Journal* 2020;26(S3):231
- Bell Gorrod 2019** Bell Gorrod H, Latimer NR, Damian D, Hettle R, Harty GT, Wong SL. Impact of Nonrandomized Dropout on Treatment Switching Adjustment in the Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis CLARITY Trial and the CLARITY Extension Study. *Value Health* 2019; 22(7):772-776
- Bell Gorrod 2020** Bell Gorrod H, Latimer NR, Damian D, Hettle R, Harty GT, Wong SL. Assessing the Long-Term Effectiveness of Cladribine vs. Placebo in the Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis CLARITY Randomized Controlled Trial and CLARITY Extension Using Treatment Switching Adjustment Methods. *Adv Ther* 2020; 37(1):225-239
- Boiko 2018** Boiko AN, Lashch NY, Sharanova SN, et al (2018) A Comparative Placebo-Controlled Clinical

- Trial of the Efficacy and Safety of Glatiramer Acetate 20 mg in Patients with Remitting Multiple Sclerosis: First-Year Study Results. *Neurosci Behav Physiol* 48:351-357
- Bornstein 1987** Bornstein MB, Miller A, Slagle S, et al. A pilot trial of Cop 1 in exacerbating-relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 1987;317(7):408-414
- Bradburn 2007** Bradburn MJ, Deeks JJ, Berlin JA, Russell Localio A. Much ado about nothing: a comparison of the performance of meta-analytical methods with rare events. *Stat Med*. 2007;26(1):53-77.
- Brooks 1996** Brooks R. EuroQol: the current state of play. *Health Policy*. 1996;37(1):53-72.
- Brown 2019** Brown JW, Coles A, Horakova D, Havrdova E, Izquierdo G, Prat A, Girard M, Duquette P, Trojano M, Lugaresi A, Bergamaschi R, Grammond P, Alroughani R, Hupperts R, McCombe P, Van Pesch V, Sola P, Ferraro D, Grand'Maison F, Terzi M, Lechner-Scott J, Flechter S, Slee M, Shaygannejad V, Pucci E, Granella F, Jokubaitis V, Willis M, Rice C, Scolding N, Wilkins A, Pearson OR, Ziemssen T, Hutchinson M, Harding K, Jones J, McGuigan C, Butzkueven H, Kalincik T, Robertson N; MSBase Study Group. Association of Initial Disease-Modifying Therapy With Later Conversion to Secondary Progressive Multiple Sclerosis. *JAMA*. 2019;321(2):175-187.
- Cadavid 2009** Cadavid D, Wolansky LJ, Skurnick J, et al. Efficacy of treatment of MS with IFNbeta-1b or glatiramer acetate by monthly brain MRI in the BECOME study. *Neurology*. 2009;72(23):1976-1983
- Calabrese 2012** Calabrese M, Bernardi V, Atzori M, Mattisi I, Favaretto A, Rinaldi F, Perini P, Gallo P. Effect of disease-modifying drugs on cortical lesions and atrophy in relapsing-relapsing multiple sclerosis. *Mult Scler* 2012; 18(4):418-424
- Calabresi 2014** Calabresi PA, Radue EW, Goodin D, Jeffery D, Rammohan KW, Reder AT, Vollmer T, Agius MA, Kappos L, Stites T, Li B, Cappiello L, Rosenstiel P, Lublin FD. Safety and efficacy of fingolimod in patients with relapsing-relapsing multiple sclerosis (FREEDOMS II): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet Neurology* 2014; 13(6):545-556
- Calabresi 2014a** Calabresi PA, Kieseier BC, Arnold DL, Balcer LJ, Boyko A, Pelletier J, Liu S, Zhu Y, Seddighzadeh A, Hung S, Deykin A. Pegylated interferon  $\beta$ -1a for relapsing-relapsing multiple sclerosis (ADVANCE): a randomised, phase 3, double-blind study. *The Lancet Neurology* 2014; 13(7):657-665
- Callegari 2021** Callegari I, Derfuss T, Galli E. Update on treatment in multiple sclerosis. *Presse Med*. 2021 24;50(2):104068.
- Chan 2015** Chan A, de Seze J, Truffinet P, Thangavelu K, Ruffi P, Comabella M. Efficacy of teriflunomide treatment in achieving no evidence of disease activity over a period of 6 months to 2 years in the TEMSO study. *ECTRIMS Online Library* 2015; 115759
- Chilimur 2021** Chilimuri S, Mantri N, Gongati S, Zahid M, Sun H. COVID-19 Vaccine Failure in a Patient with Multiple Sclerosis on Ocrelizumab. *Vaccines (Basel)*. 2021;9(3):219.
- ChPL MAVENCLAD® 2021** Charakterystyka produktu leczniczego MAVENCLAD® - EMEA/H/C/004230 - IB/0019/G z dnia 23.04.2021 r.  
Dostępne online pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/MAVENCLAD>  
Data ostatniego dostępu: 04.05.2021 r.
- Cohen 2010** Cohen JA, Barkhof F, Comi G, Hartung HP, Khatri BO, Montalban X, Pelletier J, Capra R, Gallo P, Izquierdo G, Tiel-Wilck K, de Vera A, Jin J, Stites T, Wu S, Aradhye S, Kappos L. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010; 362(5):402-415

- Cohen 2012** Cohen JA, Coles AJ, Arnold DL, Confavreux C, Fox EJ, Hartung HP, Havrdova E, Selmaj KW, Weiner HL, Fisher E, Brinar VV, Giovannoni G, Stojanovic M, Ertik BI, Lake SL, Margolin DH, Panzara MA, Compston DA. Alemtuzumab versus interferon beta 1a as first-line treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet (London, England)* 2012; 380(9856):1819-1828
- Cohen 2013** Cohen JA, Barkhof F, Comi G, Izquierdo G, Khatri B, Montalban X, Pelletier J, Eckert B, Haring DA, Francis G. Fingolimod versus intramuscular interferon in patient subgroups from TRANSFORMS. *J Neurol* 2013; 260(8):2023-2032
- Cohen 2015** Cohen J, Belova A, Selmaj K, et al (2015) Equivalence of Generic Glatiramer Acetate in Multiple Sclerosis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol* 72:1433-1441
- Coles 2008** Coles AJ, Compston DA, Selmaj KW, Lake SL, Moran S, Margolin DH, Norris K, Tandon PK. Alemtuzumab vs. interferon beta-1a in early multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2008; 359(17):1786-1801
- Coles 2012** Coles AJ, Twyman CL, Arnold DL, Cohen JA, Confavreux C, Fox EJ, Hartung HP, Havrdova E, Selmaj KW, Weiner HL, Miller T, Fisher E, Sandbrink R, Lake SL, Margolin DH, Oyuela P, Panzara MA, Compston DA. Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet (London, England)* 2012; 380(9856):1829-1839
- Comi 2001** Comi G, Filippi M, Wolinsky JS (2001) European/Canadian multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study of the effects of glatiramer acetate on magnetic resonance imaging--measured disease activity and burden in patients with relapsing multiple sclerosis. *European/Canadian Gla. Ann Neurol* 49:290-297
- Comi 2013** Comi G, Cook SD, Giovannoni G, Rammohan K, Rieckmann P, Sorensen PS, Vermersch P, Hamlett AC, Viglietta V, Greenberg SJ. MRI outcomes with cladribine tablets for multiple sclerosis in the CLARITY study. *J Neurol* 2013; 260(4):1136-1146
- Comi 2016** Comi G, Giovannoni G, Cook S, Rammohan K, Soelberg-Soerensenn P, Vermersch P, Martin E, Dangond F, Rieckmann P. Magnetic Resonance Imaging (MRI) Outcomes in Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (RRMS) Treated with Cladribine Tablets: Results from the 120-Week Phase IIIb Extension of the CLARITY Study (P2.114). *Neurology*. 2016;86(16 Supplement).  
[http://www.neurology.org/content/86/16\\_Supplement/P2.114.abstract](http://www.neurology.org/content/86/16_Supplement/P2.114.abstract).
- Comi 2017** Comi G, Patti F, Rocca M A, Mattioli F C, Amato M P, Gallo P, Centonze D, Pozzilli C, Saccà F, Bergh F T, Bartezaghi M, Turrini R, Filippi M, Patti F, Chisari C G, Marfia G A, Centonze D, Morra V B, Capra R, Pozzilli C, Bianchi V, Ghezzi A, Roscio M, Comi G, Sangalli F, Pietrolongo E, Francia A, Danni M C, Nocentini U, Bramanti P, Tedeschi G, Maimone D, Grimaldi L M E, Scarpini E A, Uccelli A, Amato M P, Rottoli M, Ruggieri S, Trojano M, Bergamaschi R, Bergh F T, Buttmann M, Rieckmann P, Safavi A. Efficacy of fingolimod and interferon beta-1b on cognitive, MRI, and clinical outcomes in relapsing-remitting multiple sclerosis: an 18-month, open-label, rater-blinded, randomised, multicentre study (the GOLDEN study). *J Neurol* 2017; 264:2436-2449
- Comi 2018** Comi G, Cook S, Rammohan K, Soelberg Sorensen P, Vermersch P, Adeniji A K, Dangond F, Giovannoni G. Long-term effects of cladribine tablets on MRI activity outcomes in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: the CLARITY Extension study. *Ther Adv Neurol Disord* 2018; 11:1756285617753365
- Comi 2019** Comi G, Cook S, Giovannoni G, Rieckmann P, Sørensen PS, Vermersch P, Galazka A, Nolting A, Hicking C, Dangond F. Effect of cladribine tablets on lymphocyte reduction and repopulation dynamics in patients with relapsing multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord* 2019; 29:168-174

- Confavreux 2014** Confavreux C, O'Connor P, Comi G, Freedman M S, Miller A E, Olsson T P, Wolinsky J S, Bagulho T, Delhay J L, Dukovic D, Truffinet P, Kappos L. Oral teriflunomide for patients with relapsing multiple sclerosis (TOWER): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol* 2014; 13:247-256
- Cook 1997** Cook D.J., Mulrow CD, Haynes RB. Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions. *Ann Intern Med.* 1997, 126, 5: 376-80.
- Cook 2011** Cook S, Vermersch P, Comi G, Giovannoni G, Rammohan K, Rieckmann P, Sorensen PS, Hamlett A, Miret M, Weiner J, Viglietta V, Musch B, Greenberg SJ. Safety and tolerability of cladribine tablets in multiple sclerosis: the CLARITY (CLAdRibine Tablets treating multiple sclerosis orally) study. *Mult Scler* 2011; 17(5):578-593
- Cook 2016** Cook S, Rammohan K, Rieckmann P, Soelberg-Sørensen P, Vermersch P, Hicking C, Dangond F, Giovannoni G. Slowing of Disability Progression Based on 6-Month Confirmed EDSS in Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (RRMS) Treated with Cladribine Tablets in the CLARITY Study: A Post-Hoc Subgroup Analysis (P3.058). *Neurology.* 2016;86 (16 Supplement):P3.058.  
Dostępne on-line pod adresem: [http://www.neurology.org/content/86/16\\_Supplement/P3.058](http://www.neurology.org/content/86/16_Supplement/P3.058)
- Cook 2017** Cook S, Leist T, Comi G, et al. Cladribine tablets in the treatment of patients with multiple sclerosis: an integrated analysis of safety from the multiple sclerosis clinical development program [abstract no. DX69]. *Int J MS Care.* 2017;19(Suppl 1):37
- Cook 2018** Cook S, Giovannoni G, Vermersch P et al. Lymphopenia rates in CLARITY/CLARITY extension are unrelated to disease activity at baseline. *ECTRIMS Online Library;* 228735; P892
- Cook 2019** Cook S, Leist T, Comi G, Montalban X, Giovannoni G, Nolting A, Hicking C, Galazka A, Sylvester E. Safety of cladribine tablets in the treatment of patients with multiple sclerosis: An integrated analysis. *Mult Scler Relat Disord* 2019; 29:157-167
- Cook 2019a** Cook S., Giovannoni G., Leist T., et al. Updated safety of cladribine tablets in the treatment of patients with multiple sclerosis: Integrated safety analysis and post-approval data. *ECTRIMS Online Library.* 09/13/19; 278591; P1390.
- Cook 2019b** Cook S, Giovannoni G, Vermersch P et al. Lymphopenia rates in CLARITY/CLARITY Extension are consistent in patients with or without high disease activity at baseline (P3.2-062). *Neurology* 2019;92(Suppl15)
- Cook 2020** Cook S., Giovannoni G., Leist T., et al. EPR2117. Updated Safety of Cladribine Tablets in the Treatment of Patients with Multiple Sclerosis: Integrated Safety Analysis and Post-Approval Data. *European Journal of Neurology,* 27(Suppl.1):327-328
- Cree 2021** Cree BAC, Goldman MD, Corboy JR, Singer BA, Fox EJ, Arnold DL, Ford C, Weinstock-Guttman B, Bar-Or A, Mientus S, Sienkiewicz D, Zhang Y, Karan R, Tenenbaum N. Efficacy and Safety of 2 Fingolimod Doses vs Glatiramer Acetate for the Treatment of Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurology* 2021; 78(1):48-60
- Członkowska 2017** Członkowska A, Mirowska-Guzel D. Stwardnienie rozsiane. W: Gajewski P. *Interna Szczeklika* 2017. Medycyna Praktyczna, Kraków 2017
- D'Amico 2018** D'Amico E, Patti F, Zanghi A, et al (2018) Lateral switch to IFN beta-1a 44 mcg may be effective as escalation switch to fingolimod in selected persons with relapsing remitting multiple sclerosis: a real-world setting experience. *Expert Rev Clin Pharmacol* 1–6

- De Stefano 2010** De Stefano N, Curtin F, Stubinski B, Blevins G, Drulovic J, Issard D, Shotekov P, Gasperini C. Rapid benefits of a new formulation of subcutaneous interferon beta-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler* 2010; 16(7):888-892
- De Stefano 2012** De Stefano N, Sormani MP, Stubinski B, Blevins G, Drulovic JS, Issard D, Shotekov P, Gasperini C. Efficacy and safety of subcutaneous interferon beta-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis: further outcomes from the IMPROVE study. *J Neurol Sci* 2012; 312(1-2):97-101
- De Stefano 2018** De Stefano N, Giorgio A, Battaglini M, De Leucio A, Hicking C, Dangond F, Giovannoni G, Sormani M P. Reduced brain atrophy rates are associated with lower risk of disability progression in patients with relapsing multiple sclerosis treated with cladribine tablets. *Mult Scler* 2018; 24:222-226
- De Stefano 2021** De Stefano N, Sormani MP, Giovannoni G, Rammohan K, Leist T, Coyle PK, Dangond F, Keller B, Alexandri N, Galazka A. Analysis of frequency and severity of relapses in multiple sclerosis patients treated with cladribine tablets or placebo: The CLARITY and CLARITY Extension studies. *Mult Scler*. 2021 May 10:13524585211010294.
- Deeks 2018** Deeks ED. Cladribine Tablets: A Review in Relapsing MS. *CNS Drugs* 2018; 32(8):785-796
- Derfuss 2015** Derfuss T, Bergvall NK, Sfikas N, Tomic DL. Efficacy of fingolimod in patients with highly active relapsing-remitting multiple sclerosis. *Curr Med Res Opin* 2015; 31(9):1687-1691
- Devonshire 2012** Devonshire V, Havrdova E, Radue EW, O'Connor P, Zhang-Auberson L, Agoropoulou C, Häring DA, Francis G, Kappos L. Relapse and disability outcomes in patients with multiple sclerosis treated with fingolimod: subgroup analyses of the double-blind, randomised, placebo-controlled FREEDOMS study. *Lancet Neurol* 2012
- Dias 2016** Dias S, Welton NJ, Sutton AJ, Ades AE. NICE DSU technical support document 2: generalised linear modelling framework for pairwise and network meta-analysis of randomised controlled trials . Wrzesień 2016.  
Dostępne online pod adresem: <http://www.bristol.ac.uk/population-health-sciences/centres/cresyda/mpes/mtc/>. Data ostatniego dostępu: 12 grudnia 2017 r.
- Dobrołowicz 2021** Dobrołowicz M. Pandemia a stwardnienie rozsiane. Lekarze apelują o łatwiejszy dostęp do terapii. Dostępne online pod adresem: [https://twojezdrowie.rmfm24.pl/choroby/news-pandemia-a-stwardnienie-rozsiane-lekarze-apeluja-o-latwiejsz,nld,5022937#crp\\_state=1utm\\_source=paste&utm\\_medium=paste&utm\\_campaign=chrome](https://twojezdrowie.rmfm24.pl/choroby/news-pandemia-a-stwardnienie-rozsiane-lekarze-apeluja-o-latwiejsz,nld,5022937#crp_state=1utm_source=paste&utm_medium=paste&utm_campaign=chrome) Dostępne online pod adresem: [https://twojezdrowie.rmfm24.pl/choroby/news-pandemia-a-stwardnienie-rozsiane-lekarze-apeluja-o-latwiejsz,nld,5022937#crp\\_state=1](https://twojezdrowie.rmfm24.pl/choroby/news-pandemia-a-stwardnienie-rozsiane-lekarze-apeluja-o-latwiejsz,nld,5022937#crp_state=1) Data ostatniego dostępu: 18.05.2021 r.
- Duquette 1993** Duquette P, Girard M, Despault L, DuBois R, Knobler RL, Lublin FD, Kelley L, Francis GS, Lapierre Y, Antel J, Freedman M, Hum S, Greenstein JI, Mishra B, Muldoon J, Whitaker JN, Evans BK, Layton B, Sibley WA. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. I. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo- controlled trial. *NEUROLOGY* 1993; 43(4 I):655-661
- Durelli 2002** Durelli L, Verdun E, Barbero P, Bergui M, Versino E, Ghezzi A, Montanari E, Zaffaroni M. Every-other-day interferon beta-1b versus once-weekly interferon beta-1a for multiple sclerosis: results of a 2-year prospective randomised multicentre study (INCOMIN). *Lancet (london, england)* 2002; 359(9316):1453-1460
- Ebers 1998** Ebers GC, Rice G, Lesaux J, et al. Randomised double-blind placebo-controlled study of interferon beta-1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. *PRISMS (Prevention of*



- Relapses and Disability by Interferon beta-1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis) Study Group. *Lancet*. 1998;352(9139):1498-1504
- ECTRIMS 2019** Highlights from ECTRIMS 2019; European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis, Stockholm, Sweden 11-13 September 2019. Induction therapy over treatment escalation. Dostępne online pod adresem : <https://conferences.m3medical.com/ectrims-2019/article/induction-therapy-over-treatment-escalation/> Data ostatniego dostępu : 02.09.2021
- EMA 2015** European Medicines Agency. 26 March 2015, EMA/CHMP/771815/2011, Rev. 2, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of Multiple Sclerosis.  
Dostępne on-line pod adresem:  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guide-line/2015/03/WC500185161.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guide-line/2015/03/WC500185161.pdf)
- EMA 2017** European Medicines Agency. 22 June 2017, EMA/435731/2017, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment report. Mavenclad, International non-proprietary name: cladribine. Procedure No. EMEA/H/C/004230/0000.  
Dostępne on-line pod adresem:  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/004230/WC500234563.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004230/WC500234563.pdf)
- EMA 2017a** European Medicines Agency. Mavenclad 10 mg tablets: EU summary of product characteristics. 2017. <http://www.ema.europa.eu/>. Accessed 27 July 2018
- EMA 2021** What are the risks associated with Mavenclad?  
Dostęp on-line pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/mavenclad>  
Data ostatniego dostępu: 13.05.2021 r.
- Etemadifar 2006** Etemadifar M, Janghorbani M, Shaygannejad V. Comparison of Betaferon, Avonex, and Rebif in treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 2006; 113(5):283-287
- EudraVigilance 2021** Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzanym działaniu niepożądanych leków. Dostęp on-line pod adresem: <http://www.adrreports.eu/pl/search.html#>  
Data ostatniego dostępu: 13.05.2021 r.
- Fazekas 1999** Fazekas F, Barkhof F, Filippi M, et al. The contribution of magnetic resonance imaging to the diagnosis of multiple sclerosis. *Neurology* 1999;53:448-56.
- FDA 2021** Mavenclad  
Dostęp on-line pod adresem:[https://search.usa.gov/search?utf8=%E2%9C%93&affiliate=fda1&sort\\_by=&query=Mavenclad](https://search.usa.gov/search?utf8=%E2%9C%93&affiliate=fda1&sort_by=&query=Mavenclad)  
Data ostatniego dostępu: 13.05.2021 r.
- FDA 2021a** FDA Adverse Events Reporting System (FEARS) Public Dashboard  
Dostęp on-line pod adresem: <https://fis.fda.gov/sense/app/d10be6bb-494e-4cd2-82e4-0135608ddc13/sheet/45beeb74-30ab-46be-8267-5756582633b4/state/analysis>  
Data ostatniego dostępu: 13.05.2021 r.
- Flechter 2002** Flechter S, Vardi J, Pollak L, Rabey JM (2002) Comparison of glatiramer acetate (Coxalone) and interferon beta-1b (Betaferon) in multiple sclerosis patients: an open-label 2-year follow-up. *J Neurol Sci* 197:51-5



- Fox 2012** Fox RJ, Miller DH, Phillips JT, et al; CONFIRM Study Investigators. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 or glatiramer in multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2012; 367:1087–1097.
- Freedman 2020** Freedman M, Padro G, De Stefano N et al. Age-related efficacy of cladribine tablets in patients with relapsing-remitting ms in the clarity extension study. P0284. *Multiple Sclerosis Journal* 2020;26(S3):257
- Galazka 2017** Galazka A, Nolting A, Cook S, et al. An analysis of malignancy risk in the clinical development programme of cladribine tablets in patients with relapsing multiple sclerosis (RMS) [abstract no. P1878]. *Mult Scler J.* 2017;23(S3):999-1000
- Giovannoni 2010** Giovannoni G, Comi G, Cook S, Rammohan K, Rieckmann P, Soelberg Sorensen P, Vermersch P, Chang P, Hamlett A, Musch B, Greenberg SJ. A placebo-controlled trial of oral cladribine for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010; 362(5):416-426
- Giovannoni 2011** Giovannoni G, Cook S, Rammohan K, Rieckmann P, Sorensen PS, Vermersch P, Hamlett A, Viglietta V, Greenberg S. Sustained disease-activity-free status in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis treated with cladribine tablets in the CLARITY study: a post-hoc and subgroup analysis. *Lancet Neurol* 2011; 10(4):329-337
- Giovannoni 2017** Giovannoni G. Cladribine to Treat Relapsing Forms of Multiple Sclerosis. *Neurotherapeutics.* 2017;14(4):874-887.
- Giovannoni 2018** Giovannoni G, Soelberg Sorensen P, Cook S, Rammohan K, Rieckmann P, Comi G, Dangond F, Adeniji AK, Vermersch P. Safety and efficacy of cladribine tablets in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: Results from the randomized extension trial of the CLARITY study. *Mult Scler* 2018; 24(12):1594-1604
- Giovannoni 2018a** Giovannoni G, Keller B, Jack D. Durability of NEDA-3 status in patients with relapsing multiple sclerosis receiving cladribine tablets: CLARITY extension. *ECTRIMS Online Library*; 228737; P894
- Giovannoni 2018b** Giovannoni G, Rammohan K, Cook S et al. EPR1101. Efficacy of cladribine tablets 3.5 mg/kg in patients ≤50 and >50 years of age with relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS): a post hoc analysis from CLARITY. *European Journal of Neurology* 2018;27(Suppl2):331
- Giovannoni 2019** Giovannoni G, Soelberg Sorensen P, Cook S, Rammohan KW, Rieckmann P, Comi G, Dangond F, Hicking C, Vermersch P. Efficacy of Cladribine Tablets in high disease activity subgroups of patients with relapsing multiple sclerosis: A post hoc analysis of the CLARITY study. *Mult Scler* 2019; 25(6):819-827
- Giovannoni 2019a** Giovannoni G, Keller B, Jack D. Durability of NEDA-3 status in patients with relapsing multiple sclerosis receiving cladribine tablets: CLARITY Extension (P3.2-100). *Neurology* 2019;92(Suppl15)
- Giovannoni 2020** Giovannoni G, Rammohan K, Leist T. Durable efficacy of cladribine tablets: cumulative relapse incidence over 5 years in clarity and clarity extension. P0202. *Multiple Sclerosis Journal* 2020;26(S3):215
- Giovannoni 2020a** Giovannoni G, Comi G, Rammohan K et al. EPR3084. Long-term Disease Stability Assessed by the Expanded Disability Status Scale in Patients Treated with Cladribine Tablets in the CLARITY and CLARITY Extension Studies. *European Journal of Neurology* 2020;27(Suppl1):468
- Giovannoni 2020b** Giovannoni G, Comi G, Rammohan K et al. Long-Term Disease Stability Assessed by the Expanded Disability Status Scale in Patients Treated with Cladribine Tablets (1942). *Neurology* 2020;94(Suppl15)
- Giovannoni 2018** Giovannoni G. Disease-modifying treatments for early and advanced multiple sclerosis: a new treatment paradigm. *Curr Opin Neurol.* 2018;31(3):233-243.

- Gold 2012** Gold R, Kappos L, Arnold DL, et al; DEFINE Study Investigators. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2012;367:1098-1107
- Hauser 2017** Hauser SL, Bar-Or A, Comi G, et al (2017) Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med* 376:221-234
- Hawkins 2009** Hawkins N, Scott DA, Woods BS, Thatcher N. No study left behind: a network meta-analysis in non-small-cell lung cancer demonstrating the importance of considering all relevant data. *Value Health*. 2009;12(6):996-1003.
- He 2020** He A, Merkel B, Brown JW, Zhovits Ryerson L, Kister I, Malpas CB, Sharmin S, Horakova D, Kubala Havrdova E, Spelman T, Izquierdo G, Eichau S, Trojano M, Lugaresi A, Hupperts R, Sola P, Ferraro D, Lycke J, Grand'Maison F, Prat A, Girard M, Duquette P, Larochelle C, Svenningsson A, Petersen T, Grammond P, Granella F, Van Pesch V, Bergamaschi R, McGuigan C, Coles A, Hillert J, Piehl F, Butzkueven H, Kalincik T; MSBase study group. Timing of high-efficacy therapy for multiple sclerosis: a retrospective observational cohort study. *Lancet Neurol*. 2020;19(4):307-316.
- Hermann 2019** Hermann R, Litwin JS, Friberg LE, Dangond F, Munafò A. Effects of cladribine tablets on heart rate, atrio-ventricular conduction and cardiac repolarization in patients with relapsing multiple sclerosis. *Br J Clin Pharmacol* 2019; 85(7):1484-1494
- Higgins 2017** Higgins JPT, Green S (red.). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Wersja 5.2.0 [aktualizacja czerwiec 2017]. The Cochrane Collaboration, 2017.
- Higgins 2020** Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.1 (updated September 2020). Cochrane, 2020. Available from [www.training.cochrane.org/handbook](http://www.training.cochrane.org/handbook).
- IFNB MS 1995** Interferon beta-1b in the treatment of multiple sclerosis: final outcome of the randomized controlled trial. The IFNB Multiple Sclerosis Study Group and The University of British Columbia MS/MRI Analysis Group. *Neurology* 1995; 45(7):1277-1285
- Jacobs 1995** Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA, Herndon RM, Richert JR, Salazar AM, Fischer JS, Goodkin DE, Granger CV, Simon JH, et al. A phase III trial of intramuscular recombinant interferon beta as treatment for exacerbating-relapsing multiple sclerosis: design and conduct of study and baseline characteristics of patients. Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG). *Mult Scler* 1995; 1(2):118-135
- Jacobs 1996** Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA, Herndon RM, Richert JR, Salazar AM, Fischer JS, Goodkin DE, Granger CV, Simon JH, Alam JJ, Bartoszak DM, Bourdette DN, Braiman J, Brownschidle CM, Coats ME, Cohan SL, Dougherty DS, Kinkel RP, Mass MK, Munschauer FE 3rd, Priore RL, Pullicino PM, Scherokman BJ, Whitham RH, et al. Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG). *Ann Neurol* 1996; 39(3):285-294
- Jadad 1996** Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, McQuay HJ. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*. 1996;17(1):1-12.
- Johnson 1995** Johnson K P, Brooks B R, Cohen J A, Ford C C, Goldstein J, Lisak R P, Myers L W, Panitch H S, Rose J W, Schiffer R B, Vollmer T, Weiner L P, Wolinsky J S, Bird S J, Kolson D L, Gonzalez-Scarano F, Brennan D, Mandler R N, Rosenberg G A. Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing- remitting multiple sclerosis: Results of a phase III multicenter, double- blind, placebo-controlled trial. *Neurology* 1995; 45:1268-1276

- Johnson 1998** Johnson K P, Brooks B R, Cohen J A, Ford C C, Goldstein J, Lisak R P, Myers L W, Panitch H S, Rose J W, Schiffer R B, Vollmer T, Weiner L P, Wolinsky J S. Extended use of glatiramer acetate (Copaxone) is well tolerated and maintains its clinical effect on multiple sclerosis relapse rate and degree of disability. *Neurology* 1998; 50:701-708
- Kalincik 2018** Kalincik T, Jokubaitis V, Spelman T, Horakova D, Havrdova E, Trojano M, Lechner-Scott J, Lugaresi A, Prat A, Girard M, Duquette P, Grammond P, Solaro C, Grand'Maison F, Hupperts R, Prevost J, Sola P, Ferraro D, Terzi M, Butler E, Slee M, Kermodé A, Fabis-Pedrini M, McCombe P, Barnett M, Shaw C, Hodgkinson S, Butzkueven H. Cladribine versus fingolimod, natalizumab and interferon  $\beta$  for multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal* 2018; 24(12):1617-1626
- Kappos 2010** Kappos L, Radue EW, O'Connor P, Polman C, Hohlfeld R, Calabresi P, Selmaj K, Agopoulou C, Leyk M, Zhang-Auberson L, Burtin P. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010; 362(5):387-401
- Kappos 2011** Kappos L, Li D, Calabresi PA, O'Connor P, Bar-Or A, Barkhof F, Yin M, Leppert D, Glanzman R, Tinbergen J, Hauser SL. Ocrelizumab in relapsing-remitting multiple sclerosis: a phase 2, randomised, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet (london, england)* 2011; 378(9805):1779-1787
- Kappos 2015** Kappos L, Wiendl H, Selmaj K, et al. Daclizumab HYP versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med.* 2015;373(15):1418-1428
- Kappos 2016** Kappos L, Radue EW, Chin P, Ritter S, Tomic D, Lublin F. Onset of clinical and MRI efficacy occurs early after fingolimod treatment initiation in relapsing multiple sclerosis. *J Neurol* 2016; 263(2):354-360
- Khan 2013** Khan O, Rieckmann P, Boyko A, Selmaj K, Zivadinov R. Three times weekly glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2013; 73:705-713
- Khayat-Khoei 2021** Khayat-Khoei M, Conway S, Rubinson DA, Jarolim P, Houtchens MK. Negative anti-SARS-CoV-2 S antibody response following Pfizer SARS-CoV-2 vaccination in a patient on ocrelizumab. *J Neurol.* 2021:1-3.
- Kieseier 2015** Kieseier D. L.; Balcer, L. J.; Boyko, A. A.; Pelletier, J.; Liu, S.; Zhu, Y.; Seddighzadeh, A.; Hung, S.; Deykin, A.; Sheikh, S. I.; Calabresi, P. A. BC. A (2015) Peginterferon beta-1a in multiple sclerosis: 2-year results from ADVANCE. *Mult Scler* 21:1025-1035
- Knobler 1993** Knobler RL, Greenstein JI, Johnson KP, Lublin FD, Panitch HS, Conway K, Grant-Gorsen SV, Muldoon J, Marcus SG, Wallenberg JC, et al. Systemic recombinant human interferon-beta treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: pilot study analysis and six-year follow-up. *J Interferon Res* 1993; 13(5):333-340
- Kurtzke 1983** Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis An expanded disability status scale (EDSS). *Neurology.* 1983;33(11):1444-1444. doi:10.1212/WNL.33.11.1444.
- Lebrun 2018** Lebrun C, Rocher F. Cancer Risk in Patients with Multiple Sclerosis: Potential Impact of Disease-Modifying Drugs. *CNS Drugs* 2018; 32(10):939-949
- Leist 2011** Leist TP, Weissert R. Cladribine: mode of action and implications for treatment of multiple sclerosis. *Clin Neuropharmacol.* 2011;34(1):28-35.
- Leist 2020** Leist T, Cook S, Comi G, Montalban X, Giovannoni G, Nolting A, Damian D, Syed S, Galazka A. Long-term safety data from the cladribine tablets clinical development program in multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord* 2020; 46:102572
- Liberati 2009** Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *Ann Intern Med.* 2009;151:W-65-W-94.

- Lindsey 2012** Lindsey J W, Scott T F, Lynch S G, Cofield S S, Nelson F, Conwit R, Gustafson T, Cutter G R, Wolinsky J S, Lublin F D. The CombiRx trial of combined therapy with interferon and glatiramer acetate in relapsing remitting MS: Design and baseline characteristics. *Mult Scler Relat Disord* 2012; 1:81-86
- Lizak 2021** Lizak N, Hodgkinson S, Butler E, Lechner-Scott J, Slee M, McCombe PA, Shaw C, Skibina O, Vucic S, Shuey N, Barnett MH, Parratt J, Butzkueven H, Jack D, Fabris J, Kalincik T. Real-world effectiveness of cladribine for Australian patients with multiple sclerosis: An MSBase registry substudy. *Mult Scler* 2021; 27(3):465-474
- Lu 2004** Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med*. 2004;23(20):3105-3124.
- Lublin 2013** Lublin FD, Cofield SS, Cutter GR, Conwit R, Narayana PA, Nelson F, Salter AR, Gustafson T, Wolinsky JS. Randomized study combining interferon and glatiramer acetate in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2013; 73(3):327-340
- Lucchetta 2019** Lucchetta RC, Leonart LP, Becker J, Pontarolo R, Fernandez-Llimós F, Wiens A. Safety outcomes of disease-modifying therapies for relapsing–remitting multiple sclerosis: A network meta-analysis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders* 2019; 35:7-15
- Merck 2010** Merck Serono. CLARITY trial report 2010.
- Mikol 2008** Mikol DD, Barkhof F, Chang P, Coyle PK, Jeffery DR, Schwid SR, Stubinski B, Uitdehaag B. Comparison of subcutaneous interferon beta-1a with glatiramer acetate in patients with relapsing multiple sclerosis (the REbif vs Glatiramer Acetate in Relapsing MS Disease [REGARD] study): a multicentre, randomised, parallel, open-label trial. *Lancet Neurol* 2008; 7(10):903-914
- Milanese 2003** Milanese C, La Mantia L, Palumbo R, et al (2003) A post-marketing study on interferon beta 1b and 1a treatment in relapsing-remitting multiple sclerosis: different response in drop-outs and treated patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 74:1689-1692
- Minagara 2008** Minagara T. J. A. M (2008) Efficacy and tolerability of intramuscular interferon beta-1a compared with subcutaneous interferon beta-1a in relapsing MS: results from PROOF. *Curr Med Res Opin* 24:1049-1055
- Moher 2009** Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al.: Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Ann Intern Med*. 2009; 151: 264–269.
- Mokhber 2014** Mokhber N, Azarpazhooh A, Orouji E, Rao SM, Khorram B, Sahraian MA, Foroghi-poor M, Gharavi MM, Kakhi S, Nikkhah K, Azarpazhooh MR. Cognitive dysfunction in patients with multiple sclerosis treated with different types of interferon beta: a randomized clinical trial. *J Neurol Sci* 2014; 342(1-2):16-20
- Mokhber 2015** Mokhber N, Azarpazhooh A, Orouji E, Khorram B, Modares Gharavi M, Kakhi S, Khallaghi H, Azarpazhooh MR. Therapeutic effect of Avonex, Rebif and Betaferon on quality of life in multiple sclerosis. *Psychiatry and clinical neurosciences* 2015; 69(10):649-657
- MSIF 2021** MSIF. Global COVID-19 advice for people with MS. 5 March 2021. Dostępne online pod adresem: <http://www.neuroimmunology.jp/jpn/news/Feb-2021-MSIF-Global-advice-on-COVID-19-for-people-with-MS-FINAL.pdf> Data ostatniego dostępu: 18.05.2021 r.
- MZ 08/01/2021** ROZPORZĄDZENIE MINISTRA ZDROWIA z dnia 8 stycznia 2021 r. 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 spożywczego specjalnego przeznaczenia

- żywniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
- NICE 2015** Quality assessment for Case series. Dostępne on-line pod adresem: <http://www.nice.org.uk/guidance/cg3/resources/appendix-4-quality-of-case-series-form2>.
- NICE 2017** National Institute For Health And Care Excellence 2017. Single Technology Appraisal. Cladribine tablets for treating relapsingremitting multiple sclerosis [ID64]. Committee Papers. Dostępne on-line pod adresem: <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-tag392/documents/committee-papers>
- NICE 2017a** National Institute For Health And Care Excellence. Final appraisal determination. Cladribine tablets for treating relapsing-remitting multiple sclerosis. October 2017. Dostępne on-line pod adresem: <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-tag392/documents/final-appraisal-determination-document>
- Niewada 2011** Niewada M. Ocena metodologicznej jakości badania klinicznego – wybrane aspekty. W: Jakubczyk M, Niewada M. Elementy oceny organizacji i wyników badań klinicznych. Warszawa 2011.
- O'Connor 2006** O'Connor P W, Li D, Freedman M S, Bar-Or A, Rice G P A, Confavreux C, Paty D W, Stewart J A, Scheyer R. A phase II study of the safety and efficacy of teriflunomide in multiple sclerosis with relapses. *Neurology* 2006; 66:894-900
- O'Connor 2009** O'Connor P, Filippi M, Arnason B, et al, for the BEYOND Study Group. 250 µg or 500 µg interferon beta-1b versus 20mg glatirameracetate in relapsing-remitting multiple sclerosis: a prospective, randomised, multicentre study. *Lancet Neurol.* 2009;8:889–897
- O'Connor 2011** O'Connor P, Wolinsky JS, Confavreux C, et al; TEMSO Trial Group. Randomized trial of oral teriflunomide for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2011;365: 1293-1303
- O'Connor 2011a** O'Connor P, Filippi M, Arnason B, et al (2009) 250 microg or 500 microg interferon beta-1b versus 20 mg glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis: a prospective, randomised, multicentre study. *Lancet Neurol* 8:889-897
- OWIMS 1999** (1999) Evidence of interferon beta-1a dose response in relapsing-remitting MS: the OWIMS Study. The Once Weekly Interferon for MS Study Group. *Neurology* 53:679-86
- Pakpoor 2015** Pakpoor J, Disanto G, Altmann DR, Pavitt S, Turner BP, Marta M, Juliusson G, Baker D, Chataway J, Schmierer K. No evidence for higher risk of cancer in patients with multiple sclerosis taking cladribine. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2015;2(6):e158. doi:10.1212/NXI.000000000000158.
- Panitch 2002** Panitch H, Goodin DS, Francis G, et al (2002) Randomized, comparative study of interferon beta-1a treatment regimens in MS: The EVIDENCE Trial. *Neurology* 59:1496-150
- Pfeuffer 2021** Pfeuffer S, Rolfes L, Hackert J, Kleinschnitz K, Ruck T, Wiendl H, Klotz L, Kleinschnitz C, Meuth SG, Pul R. Effectiveness and safety of cladribine in MS: Real-world experience from two tertiary centres. *Mult Scler* 2021:13524585211012227
- Popova 2017** Popova A. N.; Boiko, O. V.; for the study, group; Alifirova, V. M.; Anishenko, L. I.; Belova, A. N.; Greshnova, I. V.; Dorogov, N. V.; Korotkevich, N. A.; Laskov, V. B.; Magzhanov, R. V.; Malkova, N. A.; Maslova, N. N.; Parshina, E. V.; Patrusheva, O. P. EV. B (2017) Results of a Randomized Open Multicenter Comparative Study of the Tolerability and Safety of Cladribine Tablets in the Treatment of Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics* 42:103-111

- (fingolimod) in Patients with Relapsing Multiple Sclerosis (the GIMN study). *Neurosci Behav Physiol* 47:102-106
- PRAC 2021** Sprawozdania ze spotkań komisji PRAC  
Dostęp on-line pod adresem:  
[https://www.ema.europa.eu/en/search/search/field\\_ema\\_committee%253Atitle\\_field/PRAC?search\\_api\\_views\\_fulltext=mavenclad](https://www.ema.europa.eu/en/search/search/field_ema_committee%253Atitle_field/PRAC?search_api_views_fulltext=mavenclad)  
Data ostatniego dostępu: 13.05.2021 r.
- PRISMS 1998** PRISMS (1998) Randomised double-blind placebo-controlled study of interferon beta-1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. PRISMS (Prevention of Relapses and Disability by Interferon beta-1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis) Study Group. *Lancet* (London, England) 352:1498-504
- Prosperini 2020** Prosperini L, Mancinelli CR, Solaro CM, et al. Induction Versus Escalation in Multiple Sclerosis: A 10-Year Real World Study. *Neurotherapeutics : the Journal of the American Society for Experimental Neurotherapeutics*. 2020;17(3):994-1004.
- Putzki 2007** Putzki V.; Malessa, R.; Zettl, U. K.; Koehler, J.; Japp, C.; Haller, P.; Elias, W.; Obhof, W.; Viehöver, A.; Meier, U.; Brosig, A.; Hasford, J.; Kalski, G.; Wernsdörfer, C. N. L (2007) QUASIMS: An observational study in Germany on interferon beta preparations as therapy for relapsing multiple sclerosis. *Aktuelle Neurol* 34:1-7
- Rammohan 2012** Rammohan K, Giovannoni G, Comi G, Cook S, Rieckmann P, Soelberg Sorensen P, Vermersch P, Hamlett A, Kurukulasuriya N. Cladribine tablets for relapsing-remitting multiple sclerosis: Efficacy across patient subgroups from the phase III CLARITY study. *Mult Scler Relat Disord* 2012; 1:49-54
- Rolfes 2021** Rolfes L, Pfeuffer S, Hackert J, Pawlitzki M, Ruck T, Sondermann W, Korsen M, Wiendl H, Meuth SG, Kleinschnitz C, Pul R. Skin Reactions in Patients With Multiple Sclerosis Receiving Cladribine Treatment. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2021; 8(3)
- Rovaris 2001** Rovaris M, Comi G, Rocca MA, et al (2001) Short-term brain volume change in relapsing-remitting multiple sclerosis: effect of glatiramer acetate and implications. *Brain* 124:1803-1812
- Saccà 2019** Saccà F, Lanzillo R, Signori A, Maniscalco GT, Signoriello E, Lo Fermo S, Repice A, Annovazzi P, Baroncini D, Clerico M, Binello E, Cerqua R, Mataluni G, Bonavita S, Lavorgna L, Zarbo IR, Laroni A, Rossi S, Pareja Gutierrez L, La Gioia S, Frigeni B, Barcella V, Frau J, Cocco E, Fenu G, Torri Clerici V, Sartori A, Rasia S, Cordioli C, Di Sapia A, Pontecorvo S, Grasso R, Barrilà C, Russo CV, Esposito S, Ippolito D, Bovis F, Gallo F, Sormani MP. Determinants of therapy switch in multiple sclerosis treatment-naïve patients: A real-life study. *Mult Scler*. 2019 Aug;25(9):1263-1272.
- Saida 2012** Saida T, Kikuchi S, Itoyama Y, Hao Q, Kurosawa T, Nagato K, Tang D, Zhang-Auberson L, Kira J. A randomized, controlled trial of fingolimod (FTY720) in Japanese patients with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2012; 18(9):1269-1277
- Saida 2019** Saida T, Yamamura T, Kondo T, Yun J, Yang M, Li J, Mahadavan L, Zhu B, Sheikh SI. A randomized placebo-controlled trial of delayed-release dimethyl fumarate in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis from East Asia and other countries. *BMC Neurol* 2019; 19(1):5
- Schmierer 2021** Schmierer K, Sørensen PS, Baker D. Highly effective disease-modifying treatment as initial MS therapy. *Curr Opin Neurol*. 2021;34(3):286-294.
- Schwid 2005** Schwid SR, Thorpe J, Sharief M, Sandberg-Wollheim M, Rammohan K, Wendt J, Panitch H, Goodin D, Li D, Chang P, Francis G. Enhanced benefit of increasing interferon beta-1a dose and frequency in relapsing multiple sclerosis: the EVIDENCE Study. *Arch Neurol* 2005; 62(5):785-792



- Schwid 2007** Schwid SR, Panitch HS. Full results of the Evidence of Interferon Dose-Response-European North American Comparative Efficacy (EVIDENCE) study: a multicenter, randomized, assessor-blinded comparison of low-dose weekly versus high-dose, high-frequency interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis. *Clin Ther* 2007; 29(9):2031-2048
- Shea 2017** Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kris-tjansson E, Henry DA. 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.  
Dostępne on-line pod adresem: <https://amstar.ca/index.php>
- Siddiqui 2017** Siddiqui MK, Khurana IS, Budhia S, Hettle R, Harty G, Wong SL. Systematic literature review and network meta-analysis of cladribine tablets versus alternative disease-modifying treatments for relapsing-remitting multiple sclerosis. *Curr Med Res Opin*. November 2017;1-11. doi:10.1080/03007995.2017.1407303.
- Siddiqui 2018** Siddiqui MK, Khurana IS, Budhia S, Hettle R, Harty G, Wong SL. Systematic literature review and network meta-analysis of cladribine tablets versus alternative disease-modifying treatments for relapsing-remitting multiple sclerosis. *Curr Med Res Opin* 2018; 34(8):1361-1371
- Signori 2020** Signori A, Saccà F, Lanzillo R, Maniscalco GT, Signoriello E, Repice AM, Annovazzi P, Baroncini D, Clerico M, Binello E, Cerqua R, Mataluni G, Perini P, Bonavita S, Lavorgna L, Zarbo IR, Laroni A, Pareja-Gutierrez L, La Gioia S, Frigeni B, Barcella V, Frau J, Cocco E, Fenu G, Clerici VT, Sartori A, Rasia S, Cordioli C, Stromillo ML, Di Sapio A, Pontecorvo S, Grasso R, Barone S, Barrilà C, Russo CV, Esposito S, Ippolito D, Landi D, Visconti A, Sormani MP. Cladribine vs other drugs in MS: Merging randomized trial with real-life data. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2020; 7(6)
- Simon 1998** Simon JH, Jacobs LD, Champion M, et al (1998) Magnetic resonance studies of intramuscular interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative R search Group. *Ann Neurol* 43:79-87
- Singer 2012** Singer B, Bandari D, Cascione M, LaGanke C, Huddleston J, Bennett R, Dangond F. Comparative injection-site pain and tolerability of subcutaneous serum-free formulation of interferon-1a versus subcutaneous interferon-1b: results of the randomized, multicenter, Phase IIIb REFORMS study. *BMC neurology* 2012; 12:154
- Sormani 2020** Sormani MP, Giovannoni G, Signori A, Alexandri N. Disability improvement in relapsing-remitting multiple sclerosis patients receiving cladribine tablets, evaluated by expanded disability status scale. P0201. *Multiple Sclerosis Journal* 2020;26(S3):215
- Stamatellos 2021** Stamatellos VP, Siafis S, Papazisis G. Disease-modifying agents for multiple sclerosis and the risk for reporting cancer: a disproportionality analysis using US Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System (FAERS) database. *Br J Clin Pharmacol*. 2021 May 16.
- Sterne 2019** Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, Cates CJ, Cheng H-Y, Corbett MS, Eldridge SM, Hernán MA, Hopewell S, Hróbjartsson A, Junqueira DR, Jüni P, Kirkham JJ, Lasserson T, Li T, McAleenan A, Reeves BC, Shepperd S, Shrier I, Stewart LA, Tilling K, White IR, Whiting PF, Higgins JPT. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2019; 366: l4898.
- Stępień 2013** Stępień A, Chalimoniuk M, Lubina-Dabrowska N, Chrapusta SJ, Galbo H, Langfort J. Effects of interferon beta-1a and interferon beta-1b monotherapies on selected serum cytokines and nitrite levels in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a 3-year longitudinal study. *Neuroimmunomodulation* 2013; 20(4):213-222

- Tafazzoli 2020** Tafazzoli A, Chavan A, Harty G, Moller J, Wong SL. Efficiency Model of Cladribine Tablets Versus Infusion-Based Disease-Modifying Drugs for Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. *Adv Ther.* 2020;37(9):3791-3806.
- Trojano 2003** Trojano M.; Paolicelli, D.; Zimatore, G. B.; De Robertis, F.; Avolio, C.; Giuliani, F.; Fuiani, A.; Livrea, P. M. L (2003) Interferon beta in relapsing-remitting multiple sclerosis: an independent postmarketing study in southern Italy. *Mult Scler* 9:451-457
- URPL 2021** Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Dostęp on-line pod adresem: <http://urpl.gov.pl/pl/search/node/mavenclad>  
Data ostatniego dostępu: 13.05.2021 r.
- Vermersch 2014** Vermersch P, Czlonkowska A, Grimaldi LM, et al; TENERE Trial Group. Teriflunomide versus subcutaneous interferon beta-1a in patients with relapsing multiple sclerosis: a randomised, controlled phase 3 trial. *Mult Scler* 2014;20:705–716.
- Vermersch 2018** Vermersch P, Giovannoni G, Soelberg Sorensen et al. Sustained efficacy in relapsing remitting multiple sclerosis following switch to placebo treatment from cladribine tablets in patients with high disease activity at baseline. *ECTRIMS Online Library*; 228408; P564
- Vermersch 2019** Vermersch P, Rammohan K, Damian D et al. The CLARITY study: efficacy outcomes among patients who received disease-modifying therapies prior to treatment with cladribine tablets. *ECTRIMS Online Library*; 278984; P624
- Vermersch 2019a** Vermersch P, Giovannoni G, Soelberg Sorensen et al. Reduction of risk of secondary progressive multiple sclerosis within two years of treatment with Cladribine tablets: an analysis of the CLARITY study. *ECTRIMS Online Library*; 278746; P385
- Vermersch 2019b** Vermersch P, Giovannoni G, Soelberg Sorensen et al. CLARITY extension: sustained efficacy in relapsing remitting multiple sclerosis following switch from cladribine tablets to placebo in patients with high disease activity at baseline. EPO3211. *European Journal of Neurology* 2019;27(Suppl1):867
- Vermersch 2020** Vermersch P, Giovannoni G, Soelberg Sorensen et al. Reduction of Risk of Secondary Progressive Multiple Sclerosis Within Two Years of Treatment with Cladribine Tablets (1961). *Neurology* 2020;94(Suppl15)
- Vermersch 2021** Vermersch P, Galazka A, Dangond F, Damian D, Wong SL, Jack D, Harty G. Efficacy of cladribine tablets in high disease activity patients with relapsing multiple sclerosis: post hoc analysis of subgroups with and without prior disease-modifying drug treatment. *Curr Med Res Opin* 2021; 37(3):459-464
- Vickrey 1995** Vickrey BG. Multiple Sclerosis Quality of Life (MSQOL)-54 Instrument.  
Dostęp on-line pod adresem:  
[https://www.nationalmssociety.org/For-Professionals/Researchers/Resources-for-Researchers/Clinical-Study-Measures/Multiple-Sclerosis-Quality-of-Life-54-\(MSQOL-54\)](https://www.nationalmssociety.org/For-Professionals/Researchers/Resources-for-Researchers/Clinical-Study-Measures/Multiple-Sclerosis-Quality-of-Life-54-(MSQOL-54))
- VigiAccess 2021** VigiAccess™ database. Uppsala Monitoring Centre, WHO Collaborating Centre for International Monitoring.  
Dostęp on-line pod adresem: <http://www.vigiaccess.org/>  
Data ostatniego dostępu: 13.05.2021 r.
- Vollmer 2013** Vollmer TL, Sorensen PS, Selmaj K, et al (2014) A randomized placebo-controlled phase III trial of oral laquinimod for multiple sclerosis. *J Neurol* 261:773-783
- Vollmer 2014** Vollmer TL, Sorensen PS, Selmaj K, Zipp F, Havrdova E, Cohen JA, Sasson N, Gilgun-Sherki Y, Arnold DL. A randomized placebo-controlled phase III trial of oral laquinimod for multiple sclerosis. *J Neurol* 2014; 261(4):773-783



- Ware 1998** Ware JE, Gandek B. Overview of the SF-36 health survey and the international quality of life assessment (IQOLA) project. *J Clin Epidemiol* Vol. 51, No. 11, pp. 903-912, 1998.
- Wells 2009** Wells GA, Sultan SA, Chen L, Khan M, Coyle D. *Indirect Evidence: Indirect Treatment Comparisons in Meta-Analysis*. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2009.
- Wells 2015** Wells G.A., Shea B., O'Connell D. et al.: The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. Dostępne on-line pod adresem: [http://www.ohri.ca/programs/clinical\\_epidemiology/oxford.asp](http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp).
- Wolinsky 2015** Wolinsky JS, Freedman MS, Truffinet P, Thangavelu K, Ruffi P, O'Connor PW. Efficacy of teriflunomide treatment in achieving no evidence of disease activity in the TEMSO long-term extension study. *ECTRIMS Online Library* 2015; 115858
- Wolinsky 2015a** Wolinsky JS, Borresen TE, Dietrich DW, et al (2015) GLACIER: An open-label, randomized, multicenter study to assess the safety and tolerability of glatiramer acetate 40 mg three-times weekly versus 20 mg daily in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord* 4:370-376
- Wroe 2005** Wroe SJ. Effects of dose titration on tolerability and efficacy of interferon beta-1b in people with multiple sclerosis. *J Int Med Res* 2005; 33(3):309-318