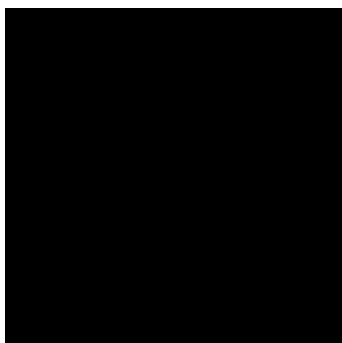




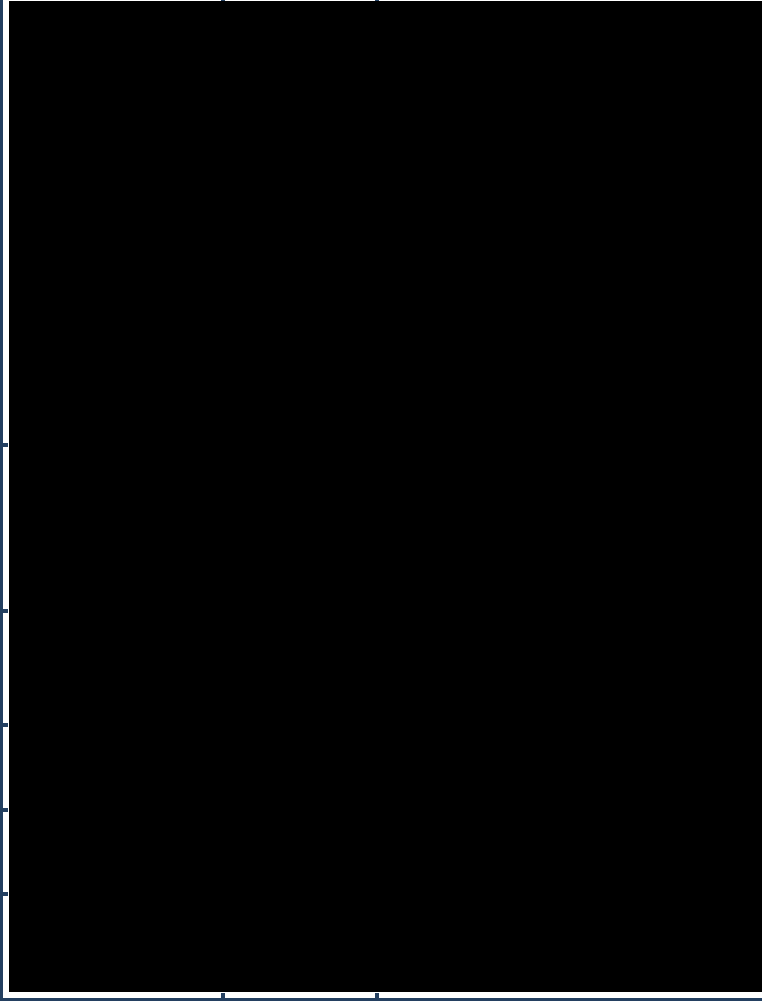
**OFATUMUMAB (KESIMPTA®)
W LECZENIU RZUTOWO-REMISYJNEJ POSTACI
STWARDNIENIA ROZSIANEGO**

**ANALIZA KLINICZNA (AK)
– PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY BADAŃ**



Kraków, sierpień 2021 (uzupełnienie: grudzień 2021)

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY KLINICZNEJ

Analizę kliniczną opracowało (nazwa firmy, dane kontaktowe)	Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Spółka komandytowa os. Mozarta 1/29, 31-232 Kraków e-mail: centrumhta@centrumhta.com telefon: 0 607 345 792		
Autorzy analizy klinicznej	Imię i nazwisko (inicjały)	Stanowisko	Wkład pracy
			
Analiza kliniczna została wykonana na zlecenie i sfinansowana przez (nazwa firmy, dane kontaktowe)	Novartis Poland Sp. z o.o. ul. Marynarska 15 02-674 Warszawa, Polska		
Konflikt interesów	Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów		

SPIS TREŚCI

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY KLINICZNEJ.....	5
ZDEFINIOWANIE NIEKTÓRYCH OKREŚLEŃ UŻYTYCH W ANALIZIE KLINICZNEJ NA PODSTAWIE ROZPORZĄDZENIA MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 8 STYCZNIA 2021 ROKU.....	8
STRESZCZENIE	9
1. CEL PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK).....	25
2. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)	25
2.1. SPOSÓB PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK).....	25
2.2. METODY WYSZUKIWANIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH	26
2.3. METODY WYSZUKIWANIA PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH	27
2.4. KRYTERIA WŁĄCZENIA BADAŃ W RAMACH PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO	28
2.5. OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA	30
2.6. SELEKCJA INFORMACJI	31
2.7. METODY OCENY WIARYGODNOŚCI BADAŃ KLINICZNYCH I OPRACOWAŃ WTÓRNYCH	31
2.8. METODY EKSTRAKCJI DANYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ	34
2.9. SYNTEZA DANYCH	35
3. ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO – NA PODSTAWIE SCHEMATU PICO	38
4. PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH	46
4.1. WSTĘP	46
4.2. WYNIKI PRZEGLĄDU MEDYCZNYCH BAZ DANYCH	47
5. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ OFATUMUMABU W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z RZUTOWO-REMISYJNĄ POSTACIĄ STWARDNIENIA ROZSIANEGO	50
5.1. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ OFATUMUMABU W BEZPOŚREDNIM PORÓWNANIU DO TERYFLUNOMIDU W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z RZUTOWYMI POSTACIAMI STWARDNIENIA ROZSIANEGO	50
5.1.1. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ OFATUMUMABU W PORÓWNANIU DO TERYFLUNOMIDU W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z RZUTOWNYMI POSTACIAMI STWARDNIENIA ROZSIANEGO.....	53
5.1.2. ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA OFATUMUMABU W PORÓWNANIU DO TERYFLUNOMIDU W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z RZUTOWYMI POSTACIAMI STWARDNIENIA ROZSIANEGO	65
5.1.3. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI OFATUMUMABU W PORÓWNANIU DO TERYFLUNOMIDU W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z RZUTOWO-REMISYJNĄ POSTACIĄ STWARDNIENIA ROZSIANEGO – ANALIZY W PODGRUPACH.....	87
5.2. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ OFATUMUMABU W PORÓWNANIU DO INNYCH TERAPII MODYFIKUJĄCYCH PRZEBIEG CHOROBY W LECZENIU POSTACI RZUTOWYCH STWARDNIENIA ROZSIANEGO	97
5.2.1. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ OFATUMUMABU W POŚREDNIM PORÓWNANIU DO INNYCH TERAPII MODYFIKUJĄCYCH PRZEBIEG CHOROBY, W LECZENIU RZUTOWYCH POSTACI STWARDNIENIA ROZSIANEGO – WYNIKI META-ANALIZY SIECIOWEJ	107
5.2.2. ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA OFATUMUMABU W PORÓWNANIU DO TERAPII MODYFIKUJĄCYCH PRZEBIEG CHOROBY W LECZENIU POSTACI RZUTOWYCH STWARDNIENIA ROZSIANEGO – WYNIKI META-ANALIZY SIECIOWEJ	127
6. BADANIA O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI DLA OFATUMUMABU.....	132
7. DODATKOWA OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA OFATUMUMABU.....	135
7.1. PODSUMOWANIE DODATKOWEJ OCENY PROFILU BEZPIECZEŃSTWA OFATUMUMABU.....	136
8. OPRACOWANIA (BADANIA) WTÓRNE.....	138
8.1. PODSUMOWANIE WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z OPRACOWAŃ WTÓRNYCH	138
9. DYSKUSJA.....	141
10. OGRANICZENIA ANALIZY KLINICZNEJ	157

11. WNIOSKI KOŃCOWE.....	161
12. BIBLIOGRAFIA.....	164
13. SPIS TABEL, SCHEMATÓW I RYSUNKÓW	177
14. ANEKS	186
14.1. PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH	186
14.1.1. STRATEGIA WYSZUKIWANIA OPRACOWAŃ WTÓRNYCH ORAZ PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH.....	186
14.1.2. STRATEGIA WYSZUKIWANIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH ORAZ PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH W INNYCH, DODATKOWYCH BAZACH.....	192
14.1.3. WYNIKI PRZEGLĄDU MEDYCZNYCH BAZ DANYCH (DIAGRAMY PRISMA)	194
14.2. TABELARYCZNE ZESTAWIENIE PUBLIKACJI WYKLUCZONYCH Z ANALIZY KLINICZNEJ.....	200
14.3. CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO.....	201
14.4. CHARAKTERYSTYKI BADAŃ KLINICZNYCH WŁĄCZONYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ (ANG. <i>CRITICAL APPRAISAL</i>) ORAZ CHARAKTERYSTYKI WYJŚCIOWE POPULACJI PACJENTÓW BIORĄCYCH UDZIAŁ W TYCH BADANIACH .	202
14.5. DODATKOWE ANALIZY POST-HOC W SUBPOPULACJACH WYODRĘBNIONYCH Z BADAŃ ASCLEPIOS I i ASCLEPIOS II.....	215
14.6. ANALIZA WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z BADAŃ O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI DEDYKOWANYCH OFATUMUMABOWI.....	220
14.7. ANALIZA WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z REFERENCJI UWZGLĘDNIONYCH W DODATKOWEJ OCENIE BEZPIECZEŃSTWA OFATUMUMABU.....	228
14.7.1. DANE Z CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO I RAPORTÓW O DZIAŁANIACH NIEPOŻĄDANYCH.....	228
14.7.2. DANE Z BADAŃ NIESPEŁNIAJĄCYCH KRYTERIÓW WŁĄCZENIA DO GŁÓWNEJ ANALIZY	241
14.8. ANALIZA WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH.....	245
14.9. BADANIA NIEOPUBLIKOWANE.....	262
14.10. WYKRESY PRZEDSTAWIAJĄCE WYNIKI META-ANALIZ	279
14.11. WYKRESY PRZEDSTAWIAJĄCE WYNIKI META-ANALIZY SIECIOWEJ.....	311
14.12. WYNIKI ANALIZ WRAŻLIWOŚCI PRZEPROWADZONYCH W OPRACOWANIU SAMJOO i wsp. 2020.....	316
14.13. OCENA RYZYKA BŁĘDU SYSTEMATYCZNEGO DLA RANDOMIZOWANYCH BADAŃ KLINICZNYCH (RCT).....	338
14.14. OCENA BADAŃ JEDNORAMIENNYCH W SKALI NICE.....	343
14.15. OCENA METODOLOGII PRZEGLĄDÓW SYSTEMATYCZNYCH W SKALI AMSTAR 2	343
14.16. OPIS SKAL I KWESTIONARIUSZY WYKORZYSTANYCH W BADANIACH KLINICZNYCH WŁĄCZONYCH DO ANALIZY	346
14.17. TABELY POMOCNICZE.....	348
14.18. ANKIETA ZGODNOŚCI PRZEPROWADZENIA ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO ORAZ ANALIZY KLINICZNEJ Z „ROZPORZĄDZENIEM MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 8 STYCZNIA 2021 ROKU W SPRAWIE MINIMALNYCH WYMAGAŃ, JAKIE MUSZĄ SPEŁNIAĆ ANALIZY UWZGLĘDNIONE WE WNIOSKACH O OBJĘCIE REFUNDACJĄ I USTALENIE URZĘDOWEJ CENY ZBYTU, O OBJĘCIE REFUNDACJĄ I USTALENIE URZĘDOWEJ CENY ZBYTU TECHNOLOGII LEKOWEJ O WYSOKIEJ WARTOŚCI KLINICZNEJ ORAZ O PODWYŻSZENIE URZĘDOWEJ CENY ZBYTU LEKU, ŚRODKA SPECJALNEGO PRZEZNACZENIA ŻYWIENIOWEGO, WYROBU MEDYCZNEGO, KTÓRE NIE MAJĄ ODPOWIEDNIKA REFUNDOWANEGO W DANYM WSKAZANIU”	354
14.19. ANKIETA ZGODNOŚCI PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ Z „WYTYCZNYMI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH”, OPUBLIKOWANYMI NA STRONACH AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI (AOTMIT) WE WRZEŚNIU 2016 ROKU	357

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY KLINICZNEJ

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
AAN	ang. <i>American Academy of Neurology</i> ; Amerykańska Akademia Neurologiczna
ABN	ang. <i>Association of British Neurologist</i> ; Stowarzyszenie Brytyjskich Neurologów
ACTRIMS	ang. <i>Americas Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis</i> ; Amerykański Komitet ds. Leczenia i Badań nad Stwardnieniem Rozsianym
AHRQ	ang. <i>Agency for Healthcare Research and Quality</i> ; Amerykańska Agencja Badawcza
AK	Analiza kliniczna
ALEM	Alemtuzumab
AMSTAR	ang. <i>A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews</i> ; Skala stosowana do oceny jakości przeglądów systematycznych
ANA	ang. <i>American Neurological Association</i> ; Amerykańskie Towarzystwo Neurologiczne
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
ARR	ang. <i>Annualized Relapse Rate</i> ; Roczny wskaźnik rzutów choroby
ASCLEPIOS I ASCLEPIOS II	Akronimy randomizowanych badań klinicznych uwzględniających porównanie ofatumumabu z teryflunomidem w populacji dorosłych pacjentów z rzutową postacią stwardnienia rozsianego
bd	Brak danych
BID	Dwa razy dziennie
CDP-3	ang. <i>Confirmed disability progression at 3 months</i> ; 3-miesięczna potwierdzona progresja niepełnosprawności
CDP-6	ang. <i>Confirmed disability progression at 6 months</i> ; 6-miesięczna potwierdzona progresja niepełnosprawności
CDSR	ang. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> ; Baza danych przeglądów systematycznych Biblioteki <i>Cochrane'a</i>
CENTRAL	ang. <i>The Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> ; Rejestr kontrolowanych badań klinicznych Biblioteki <i>Cochrane'a</i>
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	ang. <i>Confidence Interval</i> ; Przedział ufności
CLAD	Kladrybina
CrI	ang. <i>Credible Interval</i> ; Przedział wiarygodności
CRD	ang. <i>Centre for Reviews and Dissemination</i> ; Brytyjska instytucja zajmująca się Oceną Technologii Medycznych
DMF	Fumaran dimetylu
DMT	ang. <i>Disease-modifying Therapy</i> ; Leki/ terapia modyfikująca przebieg choroby
EBM	ang. <i>Evidence Based Medicine</i> ; Medycyna Oparta na Dowodach Naukowych
ECTRIMS	ang. <i>European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis</i> ; Europejski Komitet ds. Leczenia i Badań nad Stwardnieniem Rozsianym
EDSS	ang. <i>Expanded Disability Status Scale</i> ;

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
	Rozszerzona skala niepełnosprawności ruchowej
EFNS	ang. <i>European Federation of Neurological Societies</i> ; Europejska Federacja Towarzystw Neurologicznych
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> ; Europejska Agencja ds. Leków
EMBASE	ang. <i>Excerpta Medica Database</i> ; Baza bibliograficzna z dziedziny medycyny i nauk pokrewnych
EMTREE	ang. <i>Elsevier's Life Science Thesaurus</i> ; Język haseł przedmiotowych z zakresu medycyny i nauk pokrewnych
EPAR	ang. <i>European Public Assessment Report</i> ; Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> ; Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
FIN	Fingolimod
GD+	ang. <i>Gadolinium-enhanced lesion</i> ; Zmiany w mózgu uwidocznione po podaniu gadolinu (tj. środka kontrastowego opartego na gadolinie)
HBV	ang. <i>Hepatitis B Virus</i> ; Wirus zapalenia wątroby typu B
HC	ang. <i>Health Canada</i> ; Kanadyjska agencja oceny technologii medycznych
HR	ang. <i>Hazard Ratio</i> ; Hazard względny
HTA	ang. <i>Health Technology Assessment</i> ; Ocena technologii medycznych
Ig	Immunoglobulina
IM	Domięśniowe podanie leku
INAHTA	ang. <i>International Network of Agencies for Health Technology Assessment</i> ; Międzynarodowa Agencja Oceny Technologii Medycznych
INFβ	Interferon beta
IQWiG	niem. <i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i> ; Niemiecka Agencja Oceny Technologii Medycznych
IQR	ang. <i>Interquartile Range</i> ; Przedział międzykwartylowy
IRR	ang. <i>Infusion related reaction</i> ; Reakcje związane z wstrzyknięciem/infuzją leku
ITT	ang. <i>Intention To Treat</i> ; Analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem
IV	ang. <i>Intravenous</i> ; Dożylnie podanie leku
MD	ang. <i>Mean Difference</i> ; Różnica w średnich wartościach; "średnia różnica"
MedDRA	ang. <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> ; Słownik terminologii medycznej
MEDLINE	ang. <i>Medical Literature Analysis and Retrieval System Online</i> ; Baza bibliograficzna z dziedziny medycyny i nauk pokrewnych
MESH	ang. <i>Medical Subject Headings</i> ; Język haseł przedmiotowych z zakresu medycyny i nauk pokrewnych
MRI	ang. <i>Magnetic Resonance Imaging</i> ; Obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
MTC	ang. <i>Mixed-Treatment Comparison</i> ; Metaanaliza sieciowa
n	Liczba pacjentów, u których wystąpił analizowany punkt końcowy
N	Liczebność próby (grupy badanej lub kontrolnej) w badaniu klinicznym
NAT	Natalizumab
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> ; Narodowy Instytut Standardów Zdrowotnych i Klinicznych
NIHR	ang. <i>National Institute for Health Research</i> ; Narodowy Instytut Badań nad Zdrowiem
NNH	ang. <i>Number Needed to Harm</i> ; Liczba pacjentów, u których stosowanie danej technologii medycznej (interwencji/technologii wnioskowanej) zamiast komparatora (technologii opcjonalnej) spowoduje pojawienie się jednego dodatkowego niekorzystnego efektu w określonym czasie.
NNT	ang. <i>Number Needed to Treat</i> ; Liczba, która określa, ile osób musi zostać poddanych danej terapii, aby zapobiec wystąpieniu jednego niekorzystnego wyniku klinicznego lub uzyskać efekt pozytywny, w określonym czasie.
OCR	Okrelizumab
OMB	Ofatumumab
OR	ang. <i>Odds Ratio</i> ; Iloraz szans
P	Wartość p (współczynnik istotności statystycznej); miara prawdopodobieństwa popełnienia błędu I rodzaju (błąd alfa).
PBO	Placebo
PICO	ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i> ; Populacja, interwencja (technologia wnioskowana), komparator (technologia opcjonalna), wynik zdrowotny
PICOS	ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome, Study</i> ; Populacja, interwencja (technologia wnioskowana), komparator (technologia opcjonalna), wynik zdrowotny, badanie
PML	ang. <i>Progressive Multifocal Leukoencephalopathy</i> ; Postępująca, wielogniskowa leukoencefalopatia
PO	łac. <i>Per os</i> ; Doustne podanie leku
PPMS	ang. <i>Primary Progressive Multiple Sclerosis</i> ; Postać pierwotnie postępująca stwardnienia rozsianego
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i> ; Wytyczne przygotowania przeglądów systematycznych i meta-analiz
Q24W	Podanie leku raz na 24 tygodnie
Q2D	Podanie leku raz, bo drugi dzień
Q2W	Podanie leku raz na dwa tygodnie
Q4W	Podanie leku raz na cztery tygodnie
QD	Podanie leku raz dziennie
QW	Podanie leku raz w tygodniu
RB	ang. <i>Relative Benefit</i> ; Korzyść względna
RCT	ang. <i>Randomized Controlled Trial</i> ; Randomizowane badanie kliniczne
RES	ang. <i>Rapidly evolving severe</i> ; Szybko rozwijająca się, ciężka postać stwardnienia rozsianego

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
RMS	ang. <i>Relapsing Multiple Sclerosis</i> ; Postać rzutowa stwardnienia rozsianego
RR	ang. <i>Rate Ratio</i> ; Współczynnik częstości
RR	ang. <i>Relative Risk</i> ; Ryzyko względne
RRMS	ang. <i>Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis</i> ; Postać rzutowo-remisyjna (nawracająco-ustępująca) stwardnienia rozsianego
SBU	ang. <i>Swedish Council on Technology Assessment in Health Care</i> ; Szwedzka Rada ds. Oceny Technologii Medycznych w Służbie Zdrowia
SC	ang. <i>Subcutaneous</i> ; Podanie leku podskórne
SD	ang. <i>Standard Deviation</i> ; Odchylenie standardowe
SM	łac. <i>Sclerosis multiplex</i> ; Stwardnienie rozsiane
TERI	Teryflunomid
TIW	Podanie leku trzy razy w tygodniu
ULN	ang. <i>Upper limit of normal</i> ; Górna granica normy
URPLWmiPB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> ; Światowa Organizacja Zdrowia

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

Pojęcie	Definicja na podstawie Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku [157]
Porównanie	Przedstawienie badań, których przedmiotem jest wykazanie lub opis różnic pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, a w przypadku braku takich badań – przedstawienie odrębnych badań odnoszących się do technologii wnioskowanej oraz technologii opcjonalnej lub naturalnego przebiegu choroby.
Refundowana technologia opcjonalna	Technologia opcjonalna finansowana ze środków publicznych na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42b ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r. poz. 1389, z późn. zm.) lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt. 21 i 28 ustawy.
Technologia opcjonalna	Procedura medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.

STRESZCZENIE

Cel analizy klinicznej:

Celem niniejszej analizy klinicznej jest ocena efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Kesimpta® (ofatumumab 20 mg, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu) w leczeniu dorosłych pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego (RRMS).

Metody:

- analizę przygotowano z wykorzystaniem kryteriów oceny wiarygodności publikacji naukowych i na podstawie wytycznych, dotyczących przeprowadzania klinicznej oceny technologii medycznych według Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [155], jak również w oparciu o wytyczne opracowane przez *Cochrane Collaboration* - „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 5.1.0 z marca 2011 roku [156] oraz Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku [157];
- analizę przeprowadzono w oparciu o: randomizowane badania kliniczne oceniające skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa analizowanej opcji terapeutycznej oraz badania o niższej wiarygodności;
- przeszukano najważniejsze źródła informacji medycznej (w tym *MEDLINE* – dostęp przez *PubMed*, *EMBASE*, *Cochrane*, *CRD* oraz inne);
- wiarygodność badań klinicznych, spełniających kryteria włączenia do analizy została określona za pomocą narzędzia *Cochrane Collaboration* (badania prospektywne z grupą kontrolną i randomizacją), skali NICE (badania jednoramienne) oraz skali AMSTAR 2 (przeglądy systematyczne);
- na wszystkich etapach selekcja odnalezionych publikacji była dokonywana przez co najmniej dwóch analityków, pracujących w sposób niezależny;
- przy opracowaniu wyników korzystano z MS Excel 2016 oraz programu StatsDirect 3.

Uwzględniając wytyczne praktyki klinicznej, opcje refundowane i stosowane w Polsce w analizowanym wskazaniu, jako interwencje alternatywne (komparatory) do porównania z produktem leczniczym Kesimpta® (ofatumumab) stosowanym w leczeniu dorosłych pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego, wybrano leki finansowane w ramach programu lekowego B.29 „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)” [163], tj. teryflunomid i fumaran dimetylu (jako komparatory główne) oraz interferon beta-1a, interferon beta-1b, peginterferon beta-1a i octan glatirameru (jako komparatory dodatkowe).

Badania włączone do analizy klinicznej:

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

- 2 randomizowane badania kliniczne o akronimach ASCLEPIOS I i ASCLEPIOS II [1]-[22], o identycznej metodycie, zawierające bezpośrednie porównanie ofatumumabu z teryflunomidem;
- 1 randomizowane badanie kliniczne o akronimie APLIOS [23]-[28], uwzględniające porównanie biorównoważności dwóch form podania ofatumumabu (wstrzykiwacz automatyczny vs ampułko-strzykawka oraz podanie w brzuch vs udo);
- 1 randomizowane badanie kliniczne o akronimie APOLITOS [29]-[31], dotyczące porównania ofatumumabu względem placebo;
- 1 badanie jednoramienne o akronimie ALITHIOS [32]-[34], dotyczące długoterminowych efektów stosowania ofatumumabu;
- 1 badanie ankietowe Ross i wsp. 2021 [35], w którym oceniano wygodę stosowania wstrzykiwacza Sensoready®, z którego podawano ofatumumab, względem innych wstrzykiwaczy, wykorzystywanych do podawania leków modyfikujących przebieg choroby przeznaczonych do podania podskórnego/domieśniowego;
- 7 referencji uwzględnionych w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa: Charakterystykę Produktu Leczniczego (ChPL) Kesimpta® [87], ulotkę do produktu leczniczego Kesimpta® wydaną przez amerykańską Agencję do spraw Żywności i Leków (FDA) [88], raporty dotyczące zdarzeń niepożądanych w trakcie stosowania ofatumumabu opublikowane na

stronie *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb* [89], zalecenia dotyczące badań przesiewowych w kierunku wirusowego zapalenia wątroby typu B (HBV) przed rozpoczęciem leczenia ofatumumabem, opublikowane na stronie Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLWMIpB) [90], opis pojedynczego przypadku Flores-Gonzalez i wsp. 2021 [91] oraz 2 analizy zbiorcze dotyczące istotnych aspektów związanych z bezpieczeństwem stosowania ofatumumabu: Bar-Or i wsp. 2020 [92] i Cross i wsp. 2020 [93] oraz 1 skorygowane porównanie bezpieczeństwa ofatumumabu względem placebo Gupta i wsp. 2021 [94];

- 6 opracowań wtórnych: 3 przeglądy systematyczne z meta-analizą sieciową - Samjoo i wsp. 2020 [49], Samjoo i wsp. 2021 [83], Liu i wsp. 2021 [84] oraz 3 przeglądy systematyczne bez meta-analizy - Cotchett i wsp. 2021 [82], Margoni i wsp. 2021 [85] i CADTH 2021 [86];
- 10 badań w toku (nieopublikowanych): NCT04486716 [36], NCT04510220 [37], NCT04353492/ E dura CT 2019-001341-40 [38]-[39], NCT04667117 [40], NCT03500328 [41], NCT04788615/E dura CT 2020-004505-32 [42]-[43], NCT03535298 [44], E dura CT2021-000307-20/NCT04869358 [45]-[46], NCT04847596 [47], NCT04878211 [48].

WYNIKI:

Skuteczność kliniczna oraz bezpieczeństwo stosowania ofatumumabu w bezpośrednim porównaniu do teryflunomidu

W wyniku przeszukania medycznych baz danych zidentyfikowano 2 podwójnie zaślepione, randomizowane badania kliniczne o identycznej metodzie: ASCLEPIOS I i ASCLEPIOS II [1]-[22], oceniające efekty stosowania ofatumumabu w porównaniu z teryflunomidem. Bazując na kryteriach włączenia, uczestniczyli w nich pacjenci dorośli (w wieku od 18-55 lat) ze zdiagnozowanymi rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego (RMS), tj. aktywną rzutowo-remisyjną postacią SM (RRMS) lub wtórnie postępującą SM (SPMS) przebiegającą z aktywnością rzutową/zmianami w obrazowaniu metodą rezonansu magnetycznego (MRI). W kryteriach kwalifikacji zaznaczono, że u pacjentów powinien wystąpić co najmniej 1 rzut w okresie roku przed fazą screeningową, co najmniej 2 rzuty w ciągu 2 lat przed fazą screeningową lub co najmniej jedna zmiana po wzmocnieniu gadolinem (GD+) w badaniu metodą rezonansu magnetycznego (MRI) w ciągu roku przed fazą screeningową. Pacjentów przydzielono losowo do dwóch grup w każdym z badań [1]:

- grupy badanej, leczonej ofatumumabem wstrzykiwanym podskórnie w dawce 20 mg co 4 tygodnie, zgodnie z zarejestrowanym w ChPL Kesimpta® [87] dawkowaniem wraz z placebo imitującym teryflunomid (łącznie w obu badaniach: 946 chorych, w tym w badaniu ASCLEPIOS I: N=465, a w ASCLEPIOS II: N=481);
- grupy kontrolnej, leczonej teryflunomidem, stosowanym doustnie w dawce 14 mg/dobę (zgodnej z ChPL Aubagio® [212]) wraz z placebo imitującym ofatumumab (łącznie w obu badaniach: 936 chorych, w tym w badaniu ASCLEPIOS I: N=462, a w ASCLEPIOS II: N=474).

Okres leczenia wyniósł 30 miesięcy, dodatkowo w ramach oceny bezpieczeństwa, pacjentów obserwowano do 9 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki przypisanej terapii, a głównym punktem końcowym ocenianym w badaniu był roczny wskaźnik rzutów (ARR) [1], [5], [6].

Z uwagi na wysoką homogenność obu badań wynikającą zarówno z identycznej metodyki jak i cech demograficznych oraz przebiegu choroby pacjentów w nich uczestniczących, możliwe było przeprowadzenie meta-analizy (bądź analizy zbiorczej) ich wyników z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa. W większości zidentyfikowanych referencji badania ASCLEPIOS I i ASCLEPIOS II były opisywane łącznie [1]-[22].

Zdecydowaną większość zrekrutowanych chorych w obu badaniach stanowiły osoby z RRMS (ogółem >94%)

[co w wysokim stopniu odpowiada kryteriom włączenia do proponowanego, zmodyfikowanego programu lekowego B.29 [162], w ramach którego Podmiot odpowiedzialny ubiega się o refundację ofatumumabu], natomiast pozostała część chorych (<6%) stanowiły osoby z aktywnym rzutowo SPMS. Około 40% pacjentów nie stosowało wcześniej terapii lekami modyfikującymi przebieg choroby (DMT) [1], [5], [6], [9].

Ofatumumab 20 mg co 4 tygodnie vs teryflunomid 14 mg/dobę – skuteczność kliniczna

Przeprowadzona analiza badań ASCLEPIOS I i II wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego ofatumumabu w dawce 20 mg/co 4 tygodnie w porównaniu z teryflunomidem w dawce 14 mg/dobę, wiąże się z:

- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$):**
 - **niższym rocznym wskaźnikiem rzutów [ARR] - w badaniu ASCLEPIOS I redukcja ARR wyniosła 51%; a w badaniu ASCLEPIOS II redukcja ARR wyniosła 58% (analiza zbiorcza wyników obu badań: redukcja ARR=54%);**
 - **niższym ryzykiem wystąpienia 3-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności** w okresie obserwacji wynoszącym 24 miesiące (redukcja ryzyka o: 35% w badaniu ASCLEPIOS I, o 34% w badaniu ASCLEPIOS II i analizie zbiorczej);
 - **niższym ryzykiem wystąpienia 6-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności** w okresie obserwacji wynoszącym 24 miesiące (redukcja ryzyka o: 39% w badaniu ASCLEPIOS I, o 32% w analizie zbiorczej);
 - **niższą liczbą nowych zmian GD+ w obrazach T1-zależnych** (analiza indywidualnych wyników i zbiorcza/meta-analiza badań ASCLEPIOS I i II) – mniejsza liczba zmian o 94-97% w wyniku zastosowania ofatumumabu;
 - **niższą roczną liczbą nowych lub powiększających się zmian w obrazach T2-zależnych** (analiza indywidualnych wyników i meta-analzy badań ASCLEPIOS I i II) – mniejsza liczba zmian o 82-85% w wyniku zastosowania ofatumumabu;
 - **niższą redukcją objętości mózgu (rocznego wskaźnika)** - meta-analiza badań ASCLEPIOS I i II;
 - **niższym stężeniem łańcucha lekkiego neurofilamentu** w osoczu w 3., 12. i 24. miesiącu terapii (analiza indywidualnych wyników badań ASCLEPIOS I i II - redukcja o 7-27%);
 - **wyższą szansą na uzyskanie braku aktywności choroby** (złożony punkt końcowy NEDA-3) w 0-12 miesiącu terapii jak również w 12-24 miesiącu terapii;
- **brakiem istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) w zakresie:**
 - prawdopodobieństwa uzyskania potwierdzonej 6-miesięcznej poprawy niepełnosprawności (analiza zarówno indywidualnych wyników badań ASCLEPIOS I i II, jak również analiza zbiorcza wyników z obu badań) w okresie obserwacji wynoszącym 24 miesiące;
 - średnich rocznych zmian objętości mózgu (analiza indywidualnych wyników badań ASCLEPIOS I i II);
 - ryzyka przerwania terapii w badaniu (analiza wyników badania ASCLEPIOS II jak i meta-analiza wyników obu badań).

Meta-analizę wyników obu badań przeprowadzono w sytuacji, gdy w publikacjach referencyjnych nie przedstawiano zbiorczej analizy wyników badań ASCLEPIOS I/II (za wyjątkiem głównego punktu końcowego)

Tabela 1. Skuteczność kliniczna ofatumumabu w porównaniu z teryflunomidem, w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego - podsumowanie wyników dla wybranych, najważniejszych punktów końcowych (populacja ogólna) [1], [10], [19], [20] - zielonym tłem oznaczono wyniki istotne statystycznie na korzyść ofatumumabu.

Punkt końcowy	Badanie	Grupa badana Ofatumumab 20 mg/co 4 tyg.	Grupa kontrolna Teryflunomid 14 mg/dobę	Różnica [95% CI]/RR [95% CI]/HR [95% CI]/OR [95% CI]	Wartość P
Roczny wskaźnik rzutów (ARR)	ASCLEPIOS I	Skorygowany ARR [95% CI]*: 0,11 [0,09; 0,14]	Skorygowany ARR [95% CI]*: 0,22 [0,18; 0,26]	Różnica: -0,11 [-0,16]; - 0,06]* RR=0,49 [0,37;	<0,001*

Punkt końcowy	Badanie	Grupa badana Ofatumumab 20 mg/co 4 tyg.	Grupa kontrolna Teryflunomid 14 mg/dobę	Różnica [95% CI]/RR [95% CI]/HR [95% CI]/OR [95% CI]	Wartość P
				0,65]*	
	ASCLEPIOS II	Skorygowany ARR [95% CI]*: 0,10 [0,08; 0,13]	Skorygowany ARR [95% CI]*: 0,25 [0,21; 0,30]	Różnica: -0,15 [-0,20; - 0,09]* RR=0,42 [0,31; 0,56]*	<0,001*
	Analiza zbiorcza wyników z ASCLEPIOS I i II	0,11 [0,09; 0,13] N=923	0,24 [0,21; 0,27] N=921	RR=0,460 [0,375; 0,563]*	<0,001*
Meta-analiza wyników badań ASCLEPIOS I i II (fixed effects) Cochran Q=1,1124 (df=1), p=0,2915				Różnica: -0,13 [-0,17; -0,09]^	<0,05^
Potwierdzone 3-miesięczne pogorszenie niepełnosprawności - liczba zdarzeń/liczba pacjentów (oszacowanie metodą Kapłana-Meiera po 24 miesiącach) [%]	ASCLEPIOS I	45/465 11,3%	63/459 15,4%	HR=0,65 [0,45; 0,96]	<0,05*
	ASCLEPIOS II	43/479 10,5%	62/472 14,6%	HR=0,66 [0,45; 0,97]	<0,05*
	Analiza zbiorcza wyników z ASCLEPIOS I i II	88/944 10,9%	125/931 15,0%	HR=0,66 [0,50; 0,86]	0,002*
Potwierdzone 6-miesięczne pogorszenie niepełnosprawności - liczba zdarzeń/liczba pacjentów (oszacowanie metodą Kapłana-Meiera po 24 miesiącach) [%]	ASCLEPIOS I	35/465 8,2%	53/459 13,0%	HR=0,61 [0,40; 0,93]*	<0,05*
	ASCLEPIOS II	36/479 8,0%	46/472 10,9%	HR=0,76 [0,49; 1,17]*	>0,05*
	Analiza zbiorcza wyników z ASCLEPIOS I i II	71/944 8,1%	99/931 12,0%	HR=0,68 [0,50; 0,92]*	0,01*
Potwierdzona 6-miesięczna poprawa niesprawności - liczba zdarzeń/liczba pacjentów (oszacowanie metodą Kapłana-Meiera po 24 miesiącach) [%]	ASCLEPIOS I	33/375 9,7%	26/363 8,2%	HR=1,19 [0,71; 1,98]*	>0,05*
	ASCLEPIOS II	41/374 12,3%	27/360 8,1%	HR=1,52 [0,93; 2,47]*	>0,05*
	Analiza zbiorcza wyników z ASCLEPIOS I i II	74/749 11,0%	53/723 8,1%	HR=1,35 [0,95; 1,92]*	>0,05*
Liczba zmian GD+ w obrazach T1-zależnych w przeliczeniu na skan, średnia [95% CI]	ASCLEPIOS I	0,01 [0,01; 0,02] N=432	0,45 [0,36; 0,58] N=422	RR=0,03 [0,01; 0,05]*	<0,001*
	ASCLEPIOS II	0,03 [0,02; 0,05] N=439	0,51 [0,40; 0,66] N=434	RR=0,06 [0,04; 0,10]*	<0,001*
	Analiza zbiorcza wyników z ASCLEPIOS I i II	0,02 [0,01; 0,03]	0,50 [0,42; 0,59]	% różnica: 95,9%*	<0,001*
Liczba nowych lub powiększonych zmian w obrazach T2-zależnych w momencie zakończenia badania, średnia w przeliczeniu na rok [95% CI]	ASCLEPIOS I	0,72 [0,61; 0,85] N=440	4,00 [3,37; 4,61] N=431	RR=0,18 [0,15; 0,22]*	<0,001*
	ASCLEPIOS II	0,64 [0,55; 0,75] N=448	4,15 [3,64; 4,74] N=443	RR=0,15 [0,13; 0,19]*	<0,001*
Meta-analiza wyników badań ASCLEPIOS I i II (fixed effects) Cochran Q=0,3042 (df=1), p=0,5813				WMD=-3,40 [-3,81; -2,99]^	<0,05^
Zmiana objętości mózgu, roczny wskaźnik zmiany# [95% CI] (%)	ASCLEPIOS I	-0,28 [-0,34; -0,22] N=418	-0,35 [-0,41; -0,29] N=409	Różnica=0,07 [-0,02; 0,15]*	0,12*
	ASCLEPIOS II	-0,29 [-0,35; -0,23] N=437	-0,35 [-0,42; -0,29] N=434	Różnica=0,07 [-0,02; 0,15]*	0,13*
Meta-analiza wyników badań ASCLEPIOS I i II (random effects) Cochran Q=0,0255 (df=1), p=0,873				WMD=0,065 [0,004; 0,13]^	<0,05^
NEDA-3 (%)	Analiza zbiorcza wyników z	0-12 miesięcy 47,0%	0-12 miesięcy 24,5%	OR=3,36 [2,67; 4,21]*	<0,001*

Punkt końcowy	Badanie	Grupa badana Ofatumumab 20 mg/co 4 tyg.	Grupa kontrolna Teryflunomid 14 mg/dobę	Różnica [95% CI]/RR [95% CI]/HR [95% CI]/OR [95% CI]	Wartość p
	ASCLEPIOS I i II	12-24 miesiąc 87,8%	12-24 miesiąc 48,2%	OR=8,09 [6,26; 10,45]*	<0,001*

HR (ang. *hazard ratio*) – hazard względny; RR (ang. *rate ratio*) – współczynnik częstości; OR (ang. *odds ratio*) – iloraz szans; WMD – średnia ważona różnica; NEDA-3 - brak aktywności choroby definiowanej jako spełnienie jednocześnie trzech kryteriów (brak rzutów, brak progresji niepełnosprawności, brak zmian w obrazach T1, T2 w MRI); *wartości podane w referencji, ^wartości obliczone przez Autorów Analizy na podstawie danych z referencji.

Ofatumumab 20 mg co 4 tygodnie vs teryflunomid 14 mg/dobę – profil bezpieczeństwa

Przeprowadzona analiza wyników pojedynczych badań ASCLEPIOS I i II, jak również meta-analiza wyników obu badań wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego ofatumumabu w dawce 20 mg/co 4 tygodnie w porównaniu z teryflunomidem w dawce 14 mg/dobę, **wiąże się z brakiem istotnych statystycznie różnic (p>0,05) w zakresie ryzyka wystąpienia:**

- jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych;
- zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania terapii;
- infekcji;
- ciężkich zdarzeń niepożądanych (w tym ciężkich infekcji, ciężkich reakcji związanych z podaniem leku, nowotworów złośliwych);
- zgonów;

w okresie obserwacji wynoszącym do 100 dni po podaniu ostatniej dawki leku.

Przeprowadzona analiza wyników badania ASCLEPIOS I jak również meta-analiza wyników obu badań ASCLEPIOS I i II, wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego ofatumumabu w dawce 20 mg/co 4 tygodnie w porównaniu z teryflunomidem w dawce 14 mg/dobę, **wiąże się z brakiem istotnych statystycznie różnic (p>0,05) w zakresie ryzyka wystąpienia** ogólnoustrojowych reakcji związanych z podaniem leku, w okresie obserwacji wynoszącym do 100 dni po podaniu ostatniej dawki leku. W badaniu ASCLEPIOS II wykazano natomiast istotnie statystycznie (p<0,05) wyższe ryzyko wystąpienia ogólnoustrojowych reakcji związanych z podaniem leku, w grupie badanej w porównaniu z grupą kontrolną.

Tabela 2. Bezpieczeństwo stosowania ofatumumabu w porównaniu z teryflunomidem, w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego – ogólny profil bezpieczeństwa (populacja ogólna; Safety Set)^ [1].

Punkt końcowy	Badanie	Grupa badana Ofatumumab 20 mg/co 4 tyg. n/N (%)	Grupa kontrolna Teryflunomid 14 mg/dobę n/N (%)	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNH [95% CI]*
Jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane	ASCLEPIOS I	382/465 (82,2%)	380/462 (82,3%)	RR=1,00 [0,94; 1,06]	>0,05	-
	ASCLEPIOS II	409/481 (85,0%)	408/474 (86,1%)	RR=0,99 [0,94; 1,04]	>0,05	-
Meta-analiza wyników badań ASCLEPIOS I i II (fixed effects) Cochran Q=0,0743 (df=1), p=0,7851				RR=0,99 [0,95; 1,03]	>0,05	-
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	ASCLEPIOS I	27/465 (5,8%)	24/462 (5,2%)	RR=1,12 [0,66; 1,90]	>0,05	-
	ASCLEPIOS II	27/481 (5,6%)	25/474 (5,3%)	RR=1,06 [0,63; 1,80]	>0,05	-
Meta-analiza wyników badań ASCLEPIOS I i II (fixed effects) Cochran Q=0,0163 (df=1), p=0,8984				RR=1,09 [0,75; 1,59]	>0,05	-

Punkt końcowy	Badanie	Grupa badana Ofatumumab 20 mg/co 4 tyg. n/N (%)	Grupa kontrolna Teryflunomid 14 mg/dobę n/N (%)	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNH [95% CI]*
Infekcje	ASCLEPIOS I	229/465 (49,2%)	238/462 (51,5%)	RR=0,96 [0,84; 1,09]	>0,05	-
	ASCLEPIOS II	259/481 (53,8%)	255/474 (53,8%)	RR=1,00 [0,89; 1,13]	>0,05	-
Meta-analiza wyników badań ASCLEPIOS I i II (fixed effects) Cochran Q=0,2691 (df=1), p=0,6039				RR=0,98 [0,90; 1,07]	>0,05	-
Ogólnoustrojowe reakcje związane z wstrzyknięciem leku†	ASCLEPIOS I	75/465 (16,1%)	76/462 (16,5%)	RR=0,98 [0,73; 1,31]	>0,05	-
	ASCLEPIOS II	116/481 (24,1%)	64/474 (13,5%)	RR= 1,79 [1,36; 2,36]	<0,05	NNH=9 [6; 17]
Meta-analiza wyników badań ASCLEPIOS I i II (random effects) Cochran Q=8,5914 (df=1), p=0,0035				RR=1,33 [0,74; 2,39]	>0,05	-
Ciężkie zdarzenia niepożądane	ASCLEPIOS I	48/465 (10,3%)	38/462 (8,2%)	RR=1,26 [0,84; 1,88]	>0,05	-
	ASCLEPIOS II	38/481 (7,9%)	36/474 (7,6%)	RR=1,04 [0,67; 1,61]	>0,05	-
Meta-analiza wyników badań ASCLEPIOS I i II (fixed effects) Cochran Q=0,3800 (df=1), p=0,5376				RR=1,15 [0,85; 1,55]	>0,05	-
Ciężkie infekcje	ASCLEPIOS I	12/465 (2,6%)	7/462 (1,5%)	RR=1,70 [0,70; 4,16]	>0,05	-
	ASCLEPIOS II	12/481 (2,5%)	10/474 (2,1%)	RR=1,18 [0,53; 2,65]	>0,05	-
Meta-analiza wyników badań ASCLEPIOS I i II (fixed effects) Cochran Q=0,3320 (df=1), p=0,5644				RR=1,40 [0,76; 2,58]	>0,05	-
Ciężkie reakcje związane z wstrzyknięciem leku	ASCLEPIOS I	2/465 (0,4%)	0/462 (0%)	Peto OR=7,36 [0,46; 117,80]	>0,05	-
	ASCLEPIOS II	0/481 (0%)	0/474 (0%)	-	>0,05	-
Meta-analiza wyników badań ASCLEPIOS I i II (fixed effects) Cochran Q=0 (df=0), p=-				Peto OR=7,36 [0,46; 117,80]	>0,05	-
Ciężkie zdarzenia niepożądane – nowotwory złośliwe	ASCLEPIOS I	3/465 (0,6%)	3/462 (0,6%)	RR=0,99 [0,23; 4,28]	>0,05	-
	ASCLEPIOS II	2/481 (0,4%)	1/474 (0,2%)	RR=1,97 [0,26; 15,01]	>0,05	-
Meta-analiza wyników badań ASCLEPIOS I i II (fixed effects) Cochran Q=0,2176 (df=1), p=0,6409				RR=1,24 [0,33; 4,60]	>0,05	-
Zgony	ASCLEPIOS I	0/465 (0%)	0/462 (0%)	-	-	-
	ASCLEPIOS II	0/481 (0%)	1/474 (0,2%)	Peto OR =0,13 [0,003; 6,72]	>0,05	-
Meta-analiza wyników badań ASCLEPIOS I i II (fixed effects) Cochran Q=0 (df=0), p=-				Peto OR =0,13 [0,003; 6,75]	>0,05	-

*Wartości obliczone przez Autorów Analizy na podstawie danych z publikacji referencyjnej. ^ liczba pacjentów z co najmniej jednym zdarzeniem i odsetek wszystkich pacjentów w każdej grupie. Zdarzenie niepożądane zakodowano zgodnie z preferowanymi terminami w ang. *Medical Dictionary for Regulatory Activities*, wersja 20.0. Wykluczono rzuty stwardnienia rozsianego, które zostały zgłoszone jako zdarzenia niepożądane. † Uwzględniono tylko reakcje lub objawy, które wystąpiły w ciągu 24 godzin po wstrzyknięciu (tj. czas do wystąpienia reakcji ≤ 24 godziny).

Zdarzeniami niepożądanymi, które wystąpiły u co najmniej 10% pacjentów leczonych ofatumumabem były: reakcje związane z wstrzyknięciem, zapalenie nosogardzieli, ból głowy, odczyn w miejscu wstrzyknięcia, zakażenie górnych dróg oddechowych i zakażenie dróg moczowych. Zdarzenia, które wystąpiły u co najmniej 10% osób leczonych teryflunomidem, to zapalenie błony śluzowej nosa i gardła, reakcje po wstrzyknięciu, łysienie, zakażenie górnych dróg oddechowych, ból głowy i biegunka. Poważne

zdarzenia niepożądane zgłoszono u 9,1% pacjentów leczonych ofatumumabem i 7,9% leczonych teryflunomidem. Jeden zgon nastąpił w grupie teryflunomidu (rozwarstwienie aorty) w okresie obserwacji po leczeniu [1].

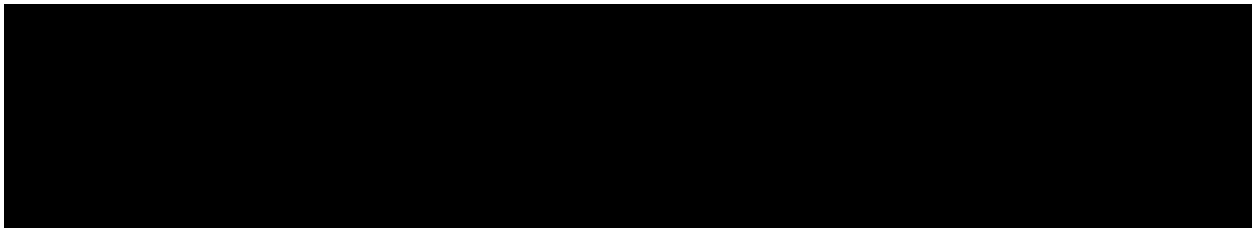
Przynajmniej jedną reakcję ogólnoustrojową związaną z wstrzyknięciem, zdefiniowaną jako reakcja ogólnoustrojowa występująca w ciągu 24 godzin po wstrzyknięciu, zgłoszono u 20,2% pacjentów, którzy otrzymali ofatumumab i 15,0% pacjentów, którym podano placebo w grupie teryflunomidu. Reakcje w miejscu wstrzyknięcia wystąpiły u 10,9% i 5,6% pacjentów, którzy otrzymali odpowiednio zastrzyki ofatumumabu lub placebo naśladujące ofatumumab. Większość reakcji ogólnoustrojowych związanych z wstrzyknięciami (np. ból głowy, zaczerwienienie i „inne”) wystąpiła po pierwszym wstrzyknięciu (14,4% i 7,5% wśród pacjentów, którzy otrzymali odpowiednio ofatumumab lub zastrzyki placebo), była łagodna lub umiarkowana (stopień nasilenia 1 lub 2) i nie wymagała leczenia. W grupie ofatumumabu zgłoszono dwie (0,2%) ciężkie (stopień 3.) reakcje ogólnoustrojowe związane z wstrzyknięciem, z których jedna (0,1%) doprowadziła do przerwania leczenia po pierwszym wstrzyknięciu. Nie zgłoszono żadnych zagrażających życiu ani anafilaktoidalnych reakcji związanych z wstrzyknięciem (stopień 4). Po czwartym wstrzyknięciu 74,4% pacjentów stosowało ofatumumab w domu [1].

Ofatumumab 20 mg co 4 tygodnie vs teryflunomid 14 mg/dobę – wyniki analiz w subpopulacjach

Wyniki analiz *post-hoc* badań ASCLEPIOS I i ASCLEPIOS II w subpopulacji z RRMS wyodrębnionych w zależności od wcześniejszego stosowania terapii modyfikujących przebieg choroby bądź nie [2],

[REDACTED]

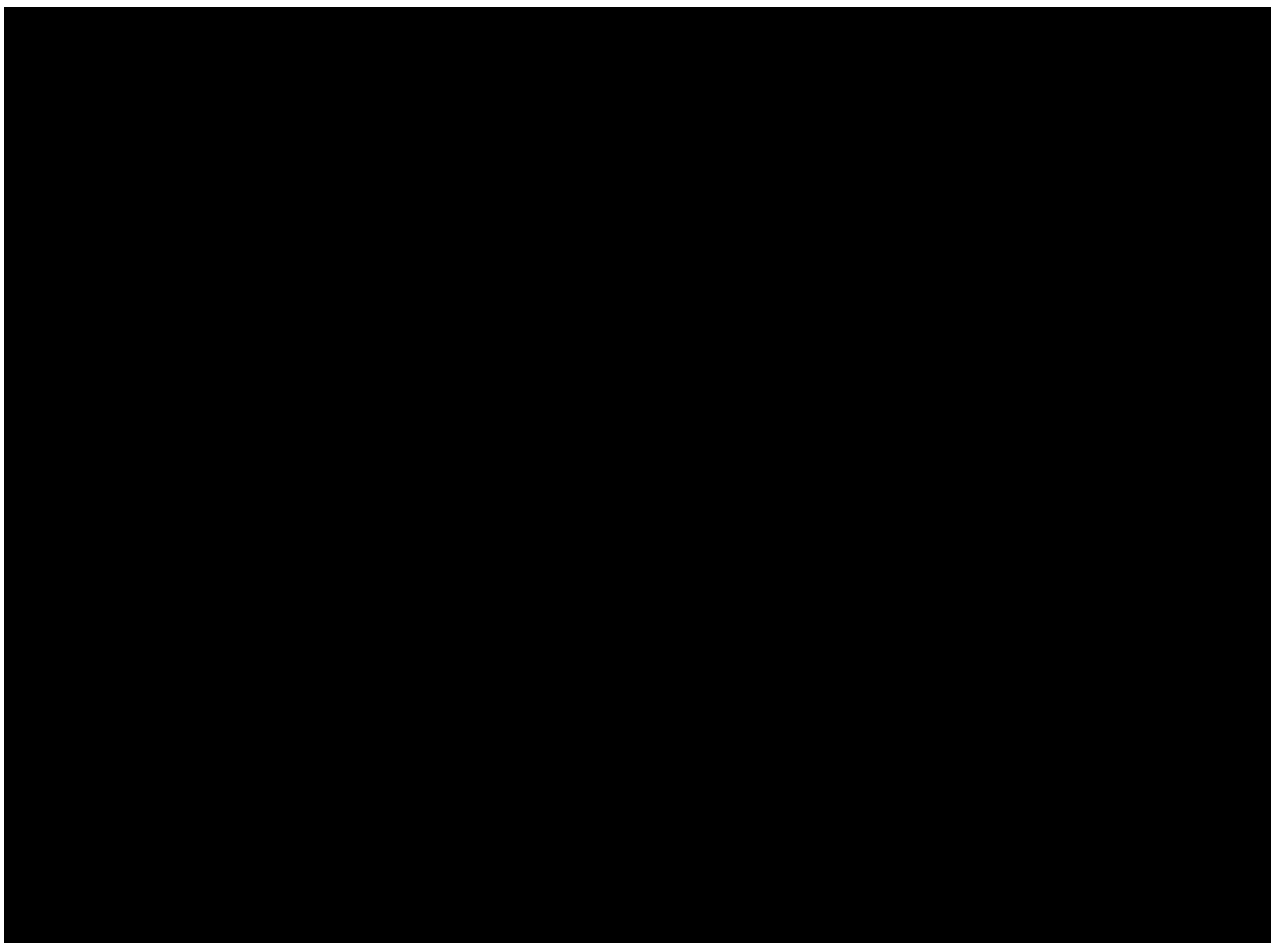
[REDACTED]



Przeprowadzona analiza wykazała, że zastosowanie ofatumumabu w dawce 20 mg/co 4 tygodnie w porównaniu z teryflunomidem w dawce 14 mg/dobę, w subpopulacji pacjentów z rzutowymi postaciami nowo-rozpoznanego SM (mediana czasu od diagnozy do rozpoczęcia terapii wynosiła 0,35 roku), wcześniej nieleczonych wiąże się z:

- istotnie statystycznie ($p < 0,05$):
 - większą o 50,3% redukcją rocznego wskaźnika rzutów;
 - niższym o 46% ryzykiem wystąpienia potwierdzonego 6-miesięcznego pogorszenia niepełnosprawności;
 - większą o 95,4% redukcją liczby nowych zmian GD+ w obrazach T1, w przeliczeniu na skan;
 - większą o 82,0% redukcją liczby nowych lub nowo-powiększonych zmian w obrazach T2-zależnych/rok;
- brakiem istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) w zakresie:
 - ryzyka potwierdzonego 3-miesięcznego pogorszenia niepełnosprawności [17].

Profil bezpieczeństwa ofatumumabu i teryflunomidu był ogólnie porównywalny; odnotowano jedynie znaczne dysproporcje pod względem częstości występowania ogólnoustrojowych reakcji związanych z pierwszym wstrzyknięciem pomiędzy grupami, które miało miejsce w ośrodku badania (wstrzyknięcie ofatumumabu vs wstrzyknięcie placebo w grupie teryflunomidu). Ogółem 99,8% reakcji związanych z wstrzyknięciem cechowało się w tej grupie stopniem nasilenia łagodnym do umiarkowanego [17].



Skuteczność kliniczna oraz bezpieczeństwo stosowania ofatumumabu w pośrednim porównaniu do komparatorów – wyniki meta-analizy sieciowej

Nie zidentyfikowano badań bezpośrednio porównujących stosowanie ofatumumabu względem interferonu beta-1a (IFN- β -1a), interferonu beta-1b (IFN- β -1b), peginterferonu, fumaranu dimetylu czy octanu glatirameru. Odnaleziono jednakże wiarygodny przegląd systematyczny z meta-analizą sieciową (NMA), Samjoo i wsp. 2020 [49], którego celem było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ofatumumabu w rekomendowanym w ChPL dawkowaniu (20 mg co 4 tygodnie) [87] z innymi dotychczas zarejestrowanymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (w tym ze zdefiniowanymi komparatorami dla ofatumumabu), stosowanymi w leczeniu pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego. Z NMA wykluczano badania, w których powyżej 25% pacjentów cierpiało na wtórnie postępujące stwardnienie rozsiane bez aktywności rzutowej, pierwotnie postępujące i/ lub postępująco-nawracające stwardnienie rozsiane (w większości włączonych badań uczestniczyli pacjenci z RRMS, lub stanowili oni zdecydowaną większość pacjentów), co w wysokim stopniu odpowiada populacji wnioskowanej dla ofatumumabu.

W opracowaniu Samjoo i wsp. 2020 [49] uwzględniono wszystkie dostępne badania dla ofatumumabu w analizowanym wskazaniu (w tym również pełne raporty z tych prób klinicznych), spełniające kryteria włączenia do NMA; ponadto w czasie przeprowadzonego przez Autorów Analizy klinicznej przeszukania medycznych baz danych od 2019 roku (tj. daty przeszukania w ramach przeglądu systematycznego) nie odnaleziono nowych badań dla komparatorów, spełniających kryteria włączenia do meta-analizy, w związku z czym wyniki z publikacji [49] uznano za aktualne. Pomimo ograniczeń wynikających z samego porównania pośredniego, jak również uwzględnienia w omawianym przeglądzie zróżnicowanych badań pod kątem wcześniej stosowanych terapii, wykorzystane w nim dane stanowią najlepsze dostępne dowody dotyczące zastosowania leków modyfikujących przebieg choroby w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego (głównie RRMS).

Jako komparatory główne dla ofatumumabu uwzględniono następujące schematy terapeutyczne (poniższe substancje czynne w podanych dawkach są refundowane w Polsce w rozpatrywanym wskazaniu):

- teryflunomid podawany doustnie, w dawce 14 mg raz dziennie;

- **fumaran dimetylu** podawany doustnie, w dawce 240 mg dwa razy dziennie;
- a jako komparatory dodatkowe:
- **interferon beta-1a (IFN-β-1a)** podawany domięśniowo, w dawce 30 µg raz w tygodniu;
 - **interferon beta-1a (IFN-β-1a)** podawany podskórnym, w dawce 44 µg trzy razy w tygodniu;
 - **interferon beta-1b (IFN-β-1b)** podawany podskórnym, w dawce 250 µg co dwa dni;
 - **peginterferon beta-1a** podawany podskórnym, w dawce 125 µg co 2 tygodnie;
 - **octan glatirameru** podawany podskórnym, w dawce 20 mg raz dziennie;
 - **octan glatirameru** podawany podskórnym, w dawce 40 mg trzy razy w tygodniu.

Ofatumumab 20 mg co 4 tygodnie vs komparatory – wyniki analizy skuteczności

Wyniki przeprowadzonej meta-analizy sieciowej [49] wskazują, że stosowanie ofatumumabu w dawce 20 mg/co 4 tygodnie w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego wiąże się z istotnie statystycznie ($p < 0,05$) **niższym rocznym wskaźnikiem rzutów (ARR) w porównaniu do wszystkich komparatorów** zdefiniowanych w ramach niniejszej Analizy klinicznej, tj.:

- **fumaranu dimetylu** podawanego doustnie, 240 mg dwa razy dziennie (redukcja o 41%);
- **octanu glatirameru** podawanego podskórnym, 20 mg raz dziennie (redukcja o 52%);
- **octanu glatirameru** podawanego podskórnym, 40 mg trzy razy w tygodniu (redukcja o 55%);
- **IFN-β-1a** podawanego domięśniowo, 30 µg raz w tygodniu (redukcja 62%);
- **IFN-β-1a** podawanego podskórnym, 44 µg trzy razy w tygodniu (redukcja o 52%);
- **IFN-β-1b** podawanego podskórnym, 250 µg co dwa dni (redukcja o 56%);
- **teryflunomidu** podawanego doustnie, 14 mg raz dziennie (redukcja o 55%);

a także **peginterferonu beta-1a (porównanie przeprowadzono w ramach analizy wrażliwości, ponieważ brytyjska agencja NICE uznała wyniki badania ADVANCE za odstające od innych).**

Analiza wrażliwości przeprowadzona z uwzględnieniem badania ASSESS (dostępnego w momencie publikacji opracowania Samjoo i wsp. 2020 jedynie w postaci abstraktu, uwzględniającego porównanie: octan glatirameru vs fingolimod) była zgodna z wynikami uzyskanymi w analizie głównej.

W przypadku oceny potwierdzonej 3- i 6- miesięcznej progresji niepełnosprawności, w analizie uwzględniono 2 definicje tych punktów końcowych:

- predefiniowane kryteria, zgodne z definicją stosowaną w badaniach ASCLEPIOS;
- kryteria stosowane w badaniach OPERA.

Przeprowadzona meta-analiza sieciowa [49] wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego ofatumumabu w dawce 20 mg/co 4 tygodnie, wiąże się z:

- **statystycznie istotnym ($p < 0,05$) wydłużeniem czasu do 3-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności (predefiniowane kryteria z badań ASCLEPIOS) w porównaniu do:**
 - **octanu glatirameru** podawanego podskórnym, 20 mg raz dziennie (redukcja wystąpienia progresji niepełnosprawności o 41%);
 - **IFN-β-1a** podawanego domięśniowo, 30 µg raz w tygodniu (redukcja wystąpienia progresji niepełnosprawności o 43%);
 - **IFN-β-1b** podawanego podskórnym, 250 µg co dwa dni (redukcja wystąpienia progresji niepełnosprawności o 42%);
 - **teryflunomidu** podawanego doustnie, 14 mg raz dziennie (redukcja wystąpienia progresji niepełnosprawności o 34%);
- brakiem **statystycznie istotnych różnic ($p > 0,05$) w zakresie czasu do 3-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności (predefiniowane kryteria z badań ASCLEPIOS) w porównaniu do:**

- o **fumaranu dimetylu** podawanego doustnie, 240 mg dwa razy na dobę;
- o **IFN-β-1a** podawanego podskórnym, 44 µg trzy razy w tygodniu;

a także **peginterferonu beta-1a (porównanie przeprowadzone w ramach analizy wrażliwości, ponieważ brytyjska agencja NICE uznała wyniki badania ADVANCE za odstające od innych).**

W przypadku analizy czasu do **3-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności**, zdefiniowanego przy zastosowaniu kryteriów z badania OPERA, trend i istotność statystyczna wyników dla porównania ofatumumabu względem komparatorów były takie same, jak w przypadku kryteriów predefiniowanych.

Przeprowadzona meta-analiza sieciowa [49] wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego ofatumumabu w dawce 20 mg/co 4 tygodnie, wiąże się z:

- **statystycznie istotnym ($p < 0,05$) wydłużeniem czasu do 6-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności (predefiniowane kryteria z badań ASCLEPIOS) w porównaniu do:**
 - o **teryflunomidu** podawanego doustnie, 14 mg raz dziennie (redukcja wystąpienia progresji niepełnosprawności o 32%);
 - brakiem **statystycznie istotnych różnic ($p > 0,05$) w zakresie czasu do 6-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności (predefiniowane kryteria z badań ASCLEPIOS) w porównaniu do:**
 - o **fumaranu dimetylu** podawanego doustnie, 240 mg dwa razy na dobę;
 - o **IFN-β-1a** podawanego podskórnym, 44 µg trzy razy w tygodniu;
 - o **octanu glatirameru** podawanego podskórnym, 20 mg raz dziennie;
 - o **IFN-β-1a** podawanego domięśniowo, 30 µg raz w tygodniu;
- a także **peginterferonu beta-1a (porównanie przeprowadzone w ramach analizy wrażliwości ponieważ brytyjska agencja NICE uznała wyniki badania ADVANCE za odstające od innych).**

W przypadku czasu do **6-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności** zdefiniowanego przy zastosowaniu kryteriów z badania OPERA, trend i istotność statystyczna wyników dla porównania ofatumumabu względem komparatorów były zgodne z wynikami uzyskanymi w oparciu o kryteria predefiniowane.

Tabela 3. Porównanie ofatumumabu względem komparatorów stosowanych w leczeniu postaci rzutowych stwardnienia rozsianego – zestawienie najważniejszych wyników meta-analizy sieciowej z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa [49] -zielonym tłem oznaczono wyniki istotne statystycznie na korzyść ofatumumabu.

Komparator	Porównanie względem ofatumumabu						
	ARR, mediana RR [95% CrI]	3-miesięczna potwierdzona progresja niepełnosprawności [^] , mediana HR [95% CrI]	3-miesięczna potwierdzona progresja niepełnosprawności – kryteria z badania OPERA, mediana HR [95% CrI]	6-miesięczna potwierdzona progresja niepełnosprawności [^] , mediana HR [95% CrI]	6-miesięczna potwierdzona progresja niepełnosprawności – kryteria z badania OPERA, mediana HR [95% CrI]	Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych, mediana HR [95% CrI]	Przerwanie leczenia z dowolnej przyczyny, mediana HR [95% CrI]
Interferon beta-1a (domięśniowo)	0,38 [0,27-0,53], p<0,05	0,57 [0,35-0,93], p<0,05	0,55 [0,33-0,93], p<0,05	0,76 [0,42-1,32], p>0,05	0,61 [0,33-1,12], p>0,05	1,21 [0,43-3,13], p>0,05	0,74 [0,45-1,13], p>0,05
Interferon beta-1b (podskórnym)	0,44 [0,31-0,63], p<0,05	0,58 [0,34-0,97], p<0,05	0,56 [0,33-0,96], p<0,05	0,68 [0,35-1,35], p>0,05	0,56 [0,27-1,15], p>0,05	0,7 [0,17-2,43], p>0,05	1,01 [0,57-1,64], p>0,05
Teryflunomid, 14 mg	0,45 [0,35-0,56], p<0,05	0,66 [0,49-0,88], p<0,05	0,64 [0,46-0,88], p<0,05	0,68 [0,48-0,96], p<0,05	0,54 [0,37-0,80], p<0,05	1,09 [0,58-2,1], p>0,05	0,75 [0,56-1,0]; p>0,05
Octan glatirameru, 40 mg	0,45 [0,30-0,70], p<0,05	-	-	-	-	0,75 [0,17-3,03], p>0,05	0,53 [0,28-0,99]; p<0,05
Interferon beta-1a (podskórnym), 44 µg	0,48 [0,35-0,68], p<0,05	0,70 [0,41-1,16], p>0,05	0,67 [0,39-1,15], p>0,05	-	-	0,69 [0,25-1,69], p>0,05	0,55 [0,34-0,85], p<0,05

Komparator	Porównanie względem ofatumumabu						
	ARR, mediana RR [95% CrI]	3-miesięczna potwierdzona progresja niepełnosprawności [^] , mediana HR [95% CrI]	3-miesięczna potwierdzona progresja niepełnosprawności – kryteria z badania OPERA, mediana HR [95% CrI]	6-miesięczna potwierdzona progresja niepełnosprawności [^] , mediana HR [95% CrI]	6-miesięczna potwierdzona progresja niepełnosprawności – kryteria z badania OPERA, mediana HR [95% CrI]	Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych, mediana HR [95% CrI]	Przerwanie leczenia z dowolnej przyczyny, mediana HR [95% CrI]
Octan glatirameru, 20 mg	0,48 [0,35-0,68], p<0,05	0,59 [0,36-0,94], p<0,05	0,57 [0,35-0,93], p<0,05	0,69 [0,39-1,25], p>0,05	0,56 [0,30-1,05], p>0,05	1,03 [0,34-2,56], p>0,05	0,91 [0,56-1,37], p>0,05
Fumaran dimetylu	0,59 [0,41-0,86], p<0,05	0,68 [0,41-1,12], p>0,05	0,67 [0,40-1,13], p>0,05	0,80 [0,44-1,42], p>0,05	0,64 [0,34-1,19], p>0,05	1,33 [0,46-3,58], p>0,05	0,84 [0,52-1,31], p>0,05
Peginterferon beta-1a*	0,47 [0,29; 0,73], p<0,05	0,73 [0,39; 1,36], p>0,05	-	1,15 [0,53; 2,56], p>0,05	-	-	-

* w przypadku porównania z peginterferonem beta-1a dowody naukowe potwierdzające skuteczność kliniczną ofatumumabu cechują się największymi ograniczeniami – porównanie przeprowadzono jedynie w ramach analizy wrażliwości, **ponieważ agencja NICE [217] uznała wyniki badania ADVANCE dedykowanego peginterferonowi za odstające od innych**; [^]kryteria progresji definiowane analogicznie jak w badaniach ASCLEPIOS; ARR – roczny wskaźnik rzutów; CrI – przedział wiarygodności; HR – hazard względny.

Ofatumumab 20 mg co 4 tygodnie vs komparatory – wyniki analizy bezpieczeństwa

W ramach oceny bezpieczeństwa przeprowadzono analizę jakościową (zestawienie wyników dla poszczególnych punktów końcowych z zakresu bezpieczeństwa dla DMT) oraz ilościową (NMA¹).

Jakościowo, na podstawie dostępnych danych z włączonych badań, odsetek pacjentów, którzy przerwali udział w badaniu z powodu zdarzenia niepożądanego, odsetek osób, które doświadczyły ciężkiego zdarzenia niepożądanego czy co najmniej jednej ciężkiej infekcji, były podobne w przypadku wszystkich analizowanych interwencji (komparatorów i pozostałych DMT). Odsetek osób, które przerwały terapię z jakichkolwiek przyczyn był porównywalny dla ofatumumabu i komparatorów.

Analiza jakościowa sugeruje, że **ofatumumab jest stosunkowo dobrze tolerowany w odniesieniu do reakcji związanych z podaniem/ występujących w miejscu wstrzyknięcia i nie jest związany z podwyższonym ryzykiem przerwania leczenia z powodu zdarzenia niepożądanego, przerwania leczenia z jakiegokolwiek przyczyny, ciężkich zdarzeń niepożądanych, zakażeń lub ciężkich zakażeń w porównaniu z innymi przeciwciałami monoklonalnymi (które jednakże nie stanowią komparatorów w niniejszej analizie klinicznej) w leczeniu rzutowych postaci stwardnienia rozsianego [49].**

Przeprowadzona meta-analiza sieciowa [49] wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego ofatumumabu w dawce 20 mg/co 4 tygodnie wiąże się z brakiem **statystycznie istotnych różnic (p>0,05) w zakresie ryzyka przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych w porównaniu do:**

- **fumaranu dimetylu** podawanego doustnie, 240 mg dwa razy na dobę;
- **IFN-β-1a** podawanego podskórnie, 44 µg trzy razy w tygodniu;
- **octanu glatirameru** podawanego podskórnie, 20 mg raz dziennie;
- **octanu glatirameru** podawanego podskórnie, 40 mg trzy razy w tygodniu;
- **IFN-β-1a** podawanego domięśniowo, 30 µg raz w tygodniu;
- **IFN-β-1b** podawanego podskórnie, 250 µg co dwa dni;
- **teryflunomidu** podawanego doustnie, 14 mg raz dziennie.

¹ W ocenie Autorów opracowania Sajmoo i wsp. 2020 analiza jakościowa była odpowiedniejsza niż NMA, z uwagi na liczne czynniki zakłócające np. schemat czy drogę podania poszczególnych leków.

Przeprowadzona meta-analiza sieciowa [49] wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego ofatumumabu w dawce 20 mg/co 4 tygodnie, wiąże się z:

- brakiem **statystycznie istotnych różnic ($p > 0,05$) w zakresie ryzyka przerwania leczenia z dowolnej przyczyny w porównaniu do:**
 - **fumaranu dimetylu** podawanego doustnie, 240 mg dwa razy dziennie;
 - **octanu glatirameru** podawanego podskórnie, 20 mg raz dziennie;
 - **IFN- β -1a** podawanego domięśniowo, 30 μ g raz w tygodniu;
 - **teryflunomidu** podawanego doustnie, 14 mg raz dziennie;
- **statystycznie istotnie niższym ($p < 0,05$) ryzykiem przerwania leczenia z dowolnej przyczyny w porównaniu do IFN- β -1a** podawanego podskórnie, w dawce 44 μ g trzy razy w tygodniu (redukcja o 45%) i **octanu glatirameru** podawanego podskórnie, 40 mg trzy razy w tygodniu (redukcja o 47%).

Pozostałe badania dla ofatumumabu

W wyniku przeprowadzonego przeszukania medycznych baz danych zidentyfikowano 3 dodatkowe badania eksperymentalne, dotyczące zastosowania ofatumumabu w populacji dorosłych pacjentów z rzutową/rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego: APLIOS [23]-[28], APOLITOS [29]-[31] i ALITHIOS [32]-[34]. Podsumowanie metodyki i wyników z ww. badań przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 4. Charakterystyka i wyniki dodatkowych badań dotyczących zastosowania ofatumumabu w leczeniu dorosłych pacjentów z rzutową/rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego.

Badanie [ref.]	Metodyka	Populacja i schemat leczenia	Najważniejsze wyniki
Badanie o akronimie APLIOS [23]-[28]	Badanie eksperymentalne fazy II, randomizowane, otwarte, w układzie grup równoległych, wielośrodkowe, (podejście do testowanej hipotezy: <i>bioequivalence</i>)	Pacjenci dorośli z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego*, N=284. <u>Grupa badana I:</u> ofatumumab 20 mg co 4 tygodnie podawany ze wstrzykiwacza automatycznego (Sensoready) w brzuch, N=128. <u>Grupa badana II:</u> ofatumumab 20 mg co 4 tygodnie podawany z ampułko-strzykawki w brzuch, N=130, <u>Grupa badana III:</u> ofatumumab 20 mg co 4 tygodnie podawany ze wstrzykiwacza automatycznego (Sensoready) w udo, N=13, <u>Grupa badana IV:</u> ofatumumab 20 mg co 4 tygodnie podawany z ampułko-strzykawki w udo, N=13. <u>Okres leczenia i obserwacji:</u> 12 tygodni.	Terapia ofatumumabem, niezależnie od sposobu podania wiąże się z: - szybkim i trwałym obniżeniem liczby krążących limfocytów B w czasie 12 tygodni; - zwiększeniem odsetka pacjentów wolnych od zmian GD+ do 66,5% po 4 tygodniach, 86,7% po 8 tygodniach i 94,1% po 12 tygodniach terapii; - ogólnie niskim odsetkiem pacjentów z przeciwciałami skierowanymi przeciwko ofatumumabowi, który nie zwiększa się wraz z długością trwania terapii; - niską częstością występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych (do 3%) ogółem we wszystkich badanych grupach (podanie ofatumumabu wstrzykiwaczem automatycznym vs z ampułko-strzykawki, w brzuch lub udo); - ryzykiem wystąpienia nieciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem u około 50% pacjentów; najczęściej notowano reakcje w miejscu wstrzyknięcia. Częstość występowania poszczególnych nieciężkich zdarzeń niepożądanych była ogólnie porównywalna pomiędzy grupami, niezależnie od sposobu podania ofatumumabu
Badanie o akronimie APOLITOS [29]-[31]	Badanie eksperymentalne fazy II, randomizowane, podwójnie zaślepienie, wielośrodkowe przeprowadzone w układzie grup równoległych (podejście do testowanej hipotezy: <i>superiority</i>).	Pacjenci dorośli z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego*, N=64. <u>Grupa badana:</u> ofatumumab, 20 mg co 4 tygodnie, N=43. <u>Grupa kontrolna:</u> placebo naśladujące ofatumumab, N=21. <u>Okres leczenia i obserwacji:</u> 24 tygodnie fazy RCT, następnie pacjenci mogli uczestniczyć w fazie otwartej, w której otrzymywali ofatumumab przez co najmniej 24 tygodnie (do maksymalnie 48 tygodni).	Zastosowanie ofatumumabu w porównaniu z placebo wiąże się z: - istotną statystycznie ($p < 0,001$) redukcją o 93,6% ryzyka wystąpienia zmian GD+; wyniki te były spójne w poszczególnych regionach geograficznych; - wyraźnym trendem ($p = 0,119$) wskazującym na redukcję rocznego wskaźnika rzutów o 58,0%. Odsetek pacjentów, którzy doświadczyli zdarzeń niepożądanych był liczbowo niższy w grupie leczonej ofatumumabem (69,8%) w porównaniu z placebo (81,0%); do najczęściej notowanych zdarzeń niepożądanych należały reakcje w miejscu wstrzyknięcia (20,9% w grupie

Badanie [ref.]	Metodyka	Populacja i schemat leczenia	Najważniejsze wyniki
			ofatumumabu vs 19,0% w grupie placebo)
Badanie o akronimie ALITHIOS [32]-[34]	Badanie eksperymentalne fazy IIIb, otwarte, jednoramienne, wielośrodkowe.	Pacjenci dorośli z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego*, w momencie częściowej analizy N=1671 (docelowo N=2010). <u>Grupa badana:</u> ofatumumab 20 mg co 4 tygodnie, N=1671 (liczba osób opisanych w abstrakcie konferencyjnym). <u>Okres leczenia i obserwacji:</u> do 5 lat.	Wstępne wyniki badania wskazują że zdarzenia niepożądane są przyczyną przerwania terapii ofatumumabem przez niewielki odsetek pacjentów (0,5%) z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego
Ross i wsp. 2021 [35]	Badanie ankietowe, wielośrodkowe	Pacjenci z rzutowo-remisyjnym stwardnieniem rozsianym N=80 i pielęgniarki zaangażowane w terapię pacjentów ze stwardnieniem rozsianym, N=50. <u>Porównanie:</u> ofatumumab podawany za pomocą automatycznego wstrzykiwacza Sensoready® vs inne leki modyfikujące przebieg choroby, podawane podskórnio lub domięśniowo, za pomocą innych automatycznych wstrzykiwaczy.	Zarówno pacjenci ze stwardnieniem rozsianym, jak i pielęgniarki preferują wstrzykiwacz automatyczny Sensoready® do podawania podskórnego ofatumumabu w dawce 20 mg, w porównaniu z innymi wstrzykiwaczami, za pomocą których podawane są inne leki modyfikujące przebieg choroby, głównie ze względu na łatwość podawania

*w badaniu nie podano odsetka pacjentów z RRMS, przy czym w praktyce większość pacjentów z RMS stanowią chorzy z RRMS.

Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa ofatumumabu

Publikacje uwzględnione w dodatkowej analizie bezpieczeństwa odnoszące się do zastosowania ofatumumabu w formie podania podskórnego w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego (głównie RRMS) wskazują, że większość zdarzeń niepożądanych występujących w trakcie terapii analizowaną interwencją cechowała się nieciężkim charakterem, a ogólna częstość przerwania terapii z powodu zdarzeń niepożądanych była niska, i wynosiła około 3% [93]. Do najczęściej raportowanych działań niepożądanych w trakcie stosowania analizowanej interwencji należą reakcje związane z wstrzyknięciem (w tym ogólnoustrojowe lub miejscowe) [87], [88], [89], spośród których 99,8% cechowała się stopniem nasilenia łagodnym do umiarkowanego. Zdarzenia ogólnoustrojowe obejmowały głównie: gorączkę, ból głowy, bóle mięśni, dreszcze i zmęczenie, z kolei do miejscowych reakcji w miejscu podania należały: zaczerwienienie, ból, swędzenie i obrzęk. Częstość reakcji związanych z wstrzyknięciem była najwyższa po pierwszym podaniu leku i wyraźnie zmniejszała się przy kolejnych wstrzyknięciach [87], [88], [92], [93]. Do innych częstych działań niepożądanych (występujących z częstością >10%) notowanych w czasie terapii ofatumumabem zaliczane są: zakażenia górnych dróg oddechowych, zakażenia dróg moczowych a do częstych (częstość $\geq 1/100$ do $< 1/10$) - opryszczka jamy ustnej oraz zmniejszenie stężenia immunoglobuliny (Ig) M we krwi [87], [88], [89].

W oparciu o obserwacje dla innych preparatów zawierających przeciwciała anty CD-20 czy dane dla ofatumumabu stosowanego w wyższych dawkach i w postaci dożylniej, przed podaniem analizowanej interwencji zalecane jest przeprowadzenie testu w kierunku wirusowego zapalenia wątroby typu B (HBV) oraz oznaczenie poziomu immunoglobulin (Ig), a także ustalenie czy u pacjenta nie występują inne aktywne infekcje [87], [88]. Potwierdzenie aktywnej infekcji ogólnoustrojowej czy aktywnego zakażenia HBV stanowi przeciwwskazanie do rozpoczęcia terapii ofatumumabem [87], [88]. Wyniki analizy zbiorczej obejmującej 1 873 pacjentów leczonych ofatumumabem w zalecanym w ChPL schemacie dawkowania wskazują, że częstość występowania infekcji w trakcie terapii wynosi 38,5%, w tym o ciężkim przebiegu zaledwie 1,8%. Nie raportowano jednakże reaktywacji wirusowego zapalenia wątroby typu B, postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML), zgonów czy infekcji oportunistycznych [93]. W analizie porównawczej wyników bezpieczeństwa ofatumumabu z badań ASCLEPIOS, skorygowanych o cechy pacjentów, względem wyników z grup placebo pochodzących z badań dla fingolimodu, wykazano, że większość częstych zdarzeń/działań niepożądanych obserwowanych w przypadku ofatumumabu występuje rzadziej w porównaniu z placebo [94].

Opis pojedynczego przypadku pacjentki stosującej ofatumumab, która uzyskała pozytywny wynik testu na obecność RNA wirusa SARS-CoV-2 i pozostała bezobjawowa wskazuje, że chorzy otrzymujący podskórnio analizowaną interwencję mogą uzyskać skuteczną odpowiedź humoralną na zakażenie SARS-CoV-2 [91].

Podsumowując, ofatumumab jest ogólnie dobrze tolerowany przez pacjentów, a zdarzenia niepożądane występujące w trakcie jego stosowania są typowe dla leków z grupy anty-CD20 czy terapii immunomodulujących. Niezbędne jest jednakże przestrzeganie odpowiednich środków ostrożności zaleconych w ChPL Kesimpta®, informowanie pacjentów o możliwych działaniach niepożądanych w czasie stosowania ofatumumabu oraz uważne monitorowanie chorych, zwłaszcza w przypadku długotrwałego stosowania.

Opracowania (badania) wtórne:

Wyniki i wnioski ze zidentyfikowanego przeglądu systematycznego bez meta-analizy Cotchett i wsp. 2021 [82], Margoni i wsp. 2021 [85] i CADTH 2021 [86] są spójne z rezultatami uzyskanymi w ramach niniejszej Analizy klinicznej, ponieważ opierają się na tych samych badaniach, dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ofatumumabu w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego (głównie RRMS). Ofatumumab jest skuteczny w leczeniu SM, co przejawia się istotną redukcją liczby zmian GD+ oraz redukcją rocznego wskaźnika rzutów o 50,5% i 58,5% w badaniach ASCLEPIOS I i II w porównaniu z teryflunomidem, a ponadto w porównaniu z innymi przeciwciałami anty CD-20 ofatumumab stosowany jest w dogodnej formie wstrzyknięcia podskórnego. Autorzy opracowania zalecają, aby przy wyborze najlepszego środka terapeutycznego z grupy anty-CD20, dla danego pacjenta wziąć pod uwagę kilka kluczowych różnic pomiędzy tymi lekami. Najważniejsze z nich to: skuteczność, ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych, czas do powrotu do wyjściowego poziomu limfocytów B, profil farmakokinetyczny, droga podania i cena. **Wyniki przeglądu systematycznego Samjoo i wsp. 2021 [83] wskazują, że ofatumumab jest preparatem o wysokiej skuteczności klinicznej w terapii SM, biorąc pod uwagę znaczną redukcję wskaźnika rzutów choroby. W meta-analizie Liu i wsp., 2021 [84] wykazano, że zastosowanie ofatumumabu wiąże się z istotną statystycznie redukcją ryzyka wystąpienia nawrotu (rzutów) choroby w porównaniu do fumaranu dimetylu, octanu glatirameru, interferonu beta-1a, interferonu beta-1b i teryflunomidu, przy zachowaniu porównywalnego profilu bezpieczeństwa, ocenianego na podstawie częstości przerwania terapii z powodu zdarzeń/działań niepożądanych. Ponadto, spośród wszystkich ocenianych w przeglądzie systematycznym interwencji (tj. wszystkich komparatorów zdefiniowanych w Analizie klinicznej oraz innych leków, w tym natalizumabu, fingolimodu), ofatumumab uplasował się na pierwszym miejscu w rankingu pod względem najwyższej skuteczności w zakresie redukcji ARR.**

Wnioski z analizy klinicznej:

Wyniki zidentyfikowanych badań wskazują, że ofatumumab stosowany w formie wstrzyknięcia podskórnego jest lekiem o wysokiej skuteczności klinicznej w leczeniu dorosłych pacjentów z rzutowo-remisyjnym stwardnieniem rozsianym. Jako przeciwciało anty-CD20 ofatumumab redukuje znacznie liczbę limfocytów B, które uczestniczą w patologicznej reakcji organizmu u osób z SM, skierowanej przeciwko osłonkom mielinowym własnych neuronów. Analizowana interwencja powoduje istotne zmniejszenie stanu zapalnego w ośrodkowym układzie nerwowym, przejawiające się redukcją liczby zmian po wzmocnieniu gadolinem czy nowych lub nowo powiększających się zmian w obrazach T2-zależnych w badaniu metodą rezonansu magnetycznego (MRI). Efekt ten przekłada się na istotną statystycznie poprawę, w porównaniu do aktywnego komparatora, teryflunomidu, klinicznie istotnych dla pacjenta punktów końcowych takich jak roczny wskaźnik rzutów czy redukcja 3- i 6- miesięcznej progresji niepełnosprawności. Profil bezpieczeństwa ofatumumabu jest ogólnie porównywalny do teryflunomidu, za wyjątkiem zwiększonego ryzyka reakcji związanych z podaniem leku. Zdarzenia te cechują się w większości stopniem nasilenia łagodnym do umiarkowanego, a ich częstość występowania maleje wraz z kolejnymi podaniami leku. Do innych częstych zdarzeń niepożądanych notowanych podczas terapii ofatumumabem należą infekcje, o zazwyczaj nieciężkim przebiegu, co jest typowe dla terapii immunomodulujących.

Wyniki meta-analizy sieciowej wskazują, że ofatumumab jest skuteczniejszy od wszystkich komparatorów zdefiniowanych w ramach niniejszej Analizy klinicznej (interferonu beta-1a, interferonu beta-1b, peginterferonu, octanu glatirameru, fumaranu dimetylu, teryflunomidu) pod względem redukcji rocznego

wskaźnika rzutów, a ponadto w porównaniu do interferonu beta-1a, interferonu beta-1b i octanu glatirameru wiąże się z istotnym wydłużeniem czasu do potwierdzonej 3-miesięcznej progresji niepełnosprawności. Czas do potwierdzonej 6-miesięcznej progresji niepełnosprawności jest porównywalny dla ofatumumabu, interferonu beta-1a, interferonu beta-1b, fumaranu dimetylu i octanu glatirameru. Zarówno analizowana interwencja jak i komparatory cechują się w większości podobnym ogólnym profilem bezpieczeństwa, pod względem ryzyka przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych czy z dowolnej przyczyny.

Biorąc pod uwagę, że przy doborze leków modyfikujących przebieg choroby w SM powinno się uwzględnić charakterystykę pacjenta, jego choroby współistniejące, skuteczność, profil bezpieczeństwa, aktywność choroby oraz preferencje chorego i przewidywany stopień przestrzegania zaleceń, niezwykle istotne jest zapewnienie jak najszerszej gamy refundowanych opcji terapeutycznych. Dzięki umożliwieniu dostępu do dużej liczby leków modyfikujących przebieg choroby dla pacjentów z rzutowo-remisyjnym stwardnieniem rozsianym, lekarz może dostosować plan leczenia dla każdego pacjenta indywidualnie. Uwzględniając znamienne statystycznie, ponad 50% redukcję ARR wykazaną w bezpośrednim porównaniu ofatumumabu z teryflunomidem oraz istotną przewagę ofatumumabu w zakresie ARR nad rozpatrywanymi komparatorami, tj. lekami zaliczonymi do grupy o umiarkowanej skuteczności, wykazaną w meta-analizie sieciowej, ofatumumab można określić jako lek o wysokiej skuteczności klinicznej w terapii rzutowego SM. Ponadto dzięki dogodnemu sposobowi podania w formie wstrzyknięcia podskórnego, które po odpowiednim przeszkoleniu pacjenci mogą wykonywać samodzielnie w domu 1 raz w miesiącu, analizowana interwencja może stanowić cenną opcję terapeutyczną w leczeniu RRMS już od I linii leczenia.

1. CEL PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)

Celem niniejszej Analizy klinicznej jest ocena efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Kesimpta® (ofatumumab 20 mg, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu) w leczeniu dorosłych pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego (RRMS).

2. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)

2.1. SPOSÓB PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)

Analizę przygotowano z wykorzystaniem kryteriów oceny wiarygodności publikacji naukowych oraz w oparciu o „Wytyczne Przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych” opublikowane na stronach Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) we wrześniu 2016 roku [155], a także Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku [157].

Schemat przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej analizowanego produktu leczniczego polega na:

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

- 2.1. Sposób przeprowadzenia analizy klinicznej (AK).
- 2.2. Metody wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych.



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

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

2.2. METODY WYSZUKIWANIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH

Zgodnie z zaleceniami zawartymi w Wytycznych Oceny Technologii Medycznych [155] w pierwszej kolejności identyfikowano opracowania (badania) wtórne, tj. niezależne przeglądy systematyczne, meta-analizy oraz opracowania HTA (ang. *Health Technology Assessment*) dotyczące analizowanego problemu zdrowotnego.

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

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

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

Hasła, kwerendy, strategię wyszukiwania oraz wyniki zaprezentowano w Aneksie do niniejszego opracowania. W momencie odnalezienia wiarygodnych opracowań (badań) wtórnych, w których uwzględniono poszukiwaną populację, wnioskowaną interwencję oraz punkty końcowe, brano pod uwagę pierwotne badania kliniczne włączone do tych opracowań (badań) wtórnych. Wyszukiwanie opracowań (badań) wtórnych przeprowadzono w bazach: *PubMed*, *Cochrane Library*, *Embase* oraz w innych bazach dnia 16.08.2021 roku. Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem nie był ograniczony (uwzględniono wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania).

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

2.3. METODY WYSZUKIWANIA PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH

W pierwszej kolejności do analizy włączano pierwotne badania kliniczne uwzględnione w zidentyfikowanych, wiarygodnych opracowaniach (badaniach) wtórnych. Następnie, punktem wyjścia dla przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej w analizowanym wskazaniu był przegląd medycznych baz danych, w wyniku którego uzyskano dodatkowe pierwotne badania kliniczne, nieujęte w opracowaniach (badaniach) wtórnych, które oceniono wstępnie pod kątem wiarygodności.

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

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

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

- *Medline* – dostęp przez *PubMed*;
- *Embase*®;
- *Cochrane Library*;

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

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

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

Hasła, kwerendy, strategie wyszukiwania oraz wyniki przedstawiono w Aneksie do niniejszego opracowania. Wyszukiwanie pierwotnych badań klinicznych przeprowadzono w bazach: *PubMed*, *Cochrane Library*, *Embase* oraz w innych bazach dnia 16.08.2021 roku. Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem nie był ograniczony (uwzględniono wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania).

2.4. KRYTERIA WŁĄCZENIA BADAŃ W RAMACH PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO

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

- **(P) populację pacjentów** (ang. *population*), którą stanowią dorośli pacjenci z aktywną rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego, zgodnie z kryteriami włączenia/wykluczenia przedstawionymi w zmodyfikowanej wersji programu lekowego B.29 [162];
- **(I) interwencję wnioskowaną** (ang. *intervention*): stosowanie ofatumumabu w postaci roztworu do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu (produkt leczniczy Kesimpta®), zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego [87] oraz proponowanym, zmodyfikowanym programem lekowym B.29 [162];
- **(C) komparator/refundowana technologia opcjonalna** (ang. *comparison*) które stanowią: fumaranu dimetylu, teryflunomid (główne komparatory) oraz interferon beta-1a, interferon beta-1b, peginterferon beta-1a, octan glatirameru (dodatkowe komparatory);
- **(O) punkty końcowe** – wyniki (ang. *outcomes*) z zakresu skuteczności klinicznej - roczny wskaźnik rzutów choroby, czas do wystąpienia pierwszego rzutu choroby, odsetek pacjentów z brakiem aktywności choroby w badaniu MRI i/lub w oparciu o kryteria kliniczne, odsetek pacjentów z progresją niepełnosprawności ruchowej/ ocena progresji niepełnosprawności ruchowej, liczba nowych lub nowo powiększonych hiperintensywnych zmian w obrazach T2-

zależnych, liczba nowych zmian po wzmocnieniu gadolinem, liczba nowych hipointensywnych zmian w obrazach T1-zależnych, objętość nowych lub nowo powiększonych hiperintensywnych zmian w obrazach T2-zależnych, objętość zmian po wzmocnieniu gadolinem, objętość hipointensywnych zmian w obrazach T1-zależnych, atrofia mózgu [zmiana objętości mózgu], ocena zmian w zdolnościach poznawczych, ocena funkcji wzrokowych, stężenie neurofilamentu z płynie mózgowo-rdzeniowym, jakość życia oraz **profilu bezpieczeństwa** - rezygnacja z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań/zdarzeń niepożądanych, ryzyko wystąpienia działań/zdarzeń niepożądanych: ogółem, ciężkich (ang. *serious*), poważnych (ang. *severe*), związanych z zastosowanym leczeniem, poszczególnych oraz wystąpienia zgonu;

- **(S) rodzaj badań klinicznych** (ang. *study*) – randomizowane i nierandomizowane badania kliniczne, uwzględniające porównanie skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa ofatumumabu względem komparatorów, jak również badania o niższej wiarygodności (jednoramienne, opisy przypadków) dedykowane wnioskowanej interwencji.

Kryteria przyjęte w celu wyszukania badań klinicznych do niniejszego opracowania:

- badania w języku: angielskim i polskim;
- wyłącznie badania kliniczne z udziałem ludzi;
- badania, w których populację docelową stanowili dorośli pacjenci z aktywną rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego (uwzględniano badania, w których większość chorych stanowiły osoby z RRMS; dopuszczono również możliwość włączenia badań, w których włączano pacjentów z aktywnymi rzutowymi postaciami SM (RMS), ponieważ w praktyce zdecydowana większość pacjentów z RMS stanowią osoby z RRMS);
- randomizowane badania kliniczne, a w przypadku braku takich badań dla danej populacji, również badania o niższej wiarygodności;
- w przypadku braku badań dotyczących bezpośredniego porównania z komparatorem, planowano rozważenie przeprowadzenia porównania pośredniego lub w przypadku dostępności, wykorzystanie już przeprowadzonych opracowań wtórnych opartych na przeglądzie systematycznym, zawierających takie porównanie.

W analizie nie brano pod uwagę:

- badań, w których ofatumumab stosowano:
 - w porównaniu z komparatorami innymi niż zdefiniowane (za wyjątkiem badań użytecznych do przeprowadzenia porównania pośredniego);
 - w innej formie niż roztwór do wstrzykiwań podskórnych (np. doustnej, dożylniej);
 - stosowano w schemacie dawkowania niezgodnym z zalecanym w Charakterystyce Produktu Leczniczego/proponowanym Programie Lekowym;
 - w skojarzeniu z innymi lekami modyfikującymi przebieg choroby;
 - w populacji innej niż rzutowo-remisyjna postać stwardnienia rozsianego;

- jedynie w populacji pediatrycznej (<18 roku życia);
- badań:
 - w których oceniano jedynie trzeciorzędowe, nieistotne klinicznie punkty końcowe;
 - oceniających jedynie właściwości farmakokinetyczne lub farmakodynamiczne wnioskowanej interwencji;
 - przeprowadzonych na zdrowych ochotnikach;
 - przeprowadzonych z zastosowaniem modeli zwierzęcych;
 - oceniających efektywność kosztową;
 - przeprowadzonych w warunkach *in vitro*;
- opracowań przeglądowych (niebędących: raportem HTA, przeglądem systematycznym, meta-analizą);
- opracowań farmakoekonomicznych i kosztowych;
- abstraktów do badań użytecznych do przeprowadzenia porównania pośredniego z komparatorami (uwzględniano jedynie publikacje pełnotekstowe).

2.5. OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA

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

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

- EPAR – ang. *European Public Assessment Reports*, w szczególności Karta Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL), publikowane przez agencję EMA (ang. *European Medicines Agency*),
- amerykańskiej agencji FDA (ang. *Food and Drug Administration*);
- URPLWMIpB (Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych);
- *Health Canada*;
- WHO (ang. *World Health Organisation*) poprzez *The Uppsala Monitoring Centre*;
- *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb*.

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

2.6. SELEKCJA INFORMACJI

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

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

Stopień zgodności pomiędzy analitykami dokonującymi selekcji na etapie analizy pełnych tekstów publikacji był bardzo wysoki (98,8%).

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

2.7. METODY OCENY WIARYGODNOŚCI BADAŃ KLINICZNYCH I OPRACOWAŃ WTÓRNYCH

Podczas przeglądu systematycznego uwzględniono wszystkie odnalezione badania, spełniające kryteria wyboru, ze szczególnym uwzględnieniem kontrolowanych badań klinicznych z randomizacją (RCT), bezpośrednio porównujących określone opcje terapeutyczne, przeprowadzonych na dużych grupach

pacjentów, z uwagi na fakt, iż są one najbardziej wiarygodnym źródłem informacji na temat skuteczności klinicznej leków oraz bezpieczeństwa ich stosowania. W przypadku braku badań o najwyższej wiarygodności lub ich ograniczeń dotyczących wąsko zdefiniowanej populacji lub krótkiego horyzontu czasowego, w ramach analizy klinicznej zostaną wzięte pod uwagę również badania o niższej wiarygodności (badania obserwacyjne).

Odnalezione i włączone do analizy badania kliniczne oceniano pod kątem (por. tabele opisu badań w Aneksie do niniejszego opracowania):

- wielkości badanej populacji;
- liczby ośrodków biorących udział w badaniu;
- czasu obserwacji;
- protokołu dawkowania porównywanych leków;
- parametrów klinicznych ocenianych w badaniu.

Zestawienie badań włączonych do analizy skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa analizowanych produktów leczniczych wykonano zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii, proponowaną przez AOTMiT [155].

Po przeszukaniu medycznych baz danych i odnalezieniu pełnych tekstów randomizowanych doniesień naukowych, przeprowadzono ocenę wiarygodności wybranych badań z randomizacją zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w *Cochrane Handbook*, zgodnie z wytycznymi AOTMiT z września 2016 [155], [156]. Ocena oparta na kategoriach (ang. *domain-based evaluation*) jest to narzędzie dwuczęściowe, uwzględniające siedem określonych kategorii, takich jak: dobór próby, utajenie kodu randomizacji, zaślepienie uczestników i personelu, zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktu końcowego, niekompletne dane dotyczące wyników, wybiórcze publikowanie wyników oraz inne kwestie nieuwzględnione w powyższych kategoriach. Każda z kategorii narzędzia służącego ocenie wiarygodności badania składa się z jednej lub więcej pozycji. W pierwszej części narzędzia przedstawia się szczegółowy opis ocenianego elementu w oparciu o dane z badania. Opis ten powinien być na tyle szczegółowy, by zapewnić przejrzystość uzyskanej oceny. Należy zaznaczyć, że zgodnie z zasadami opracowanymi przez *Cochrane* opis ten w szczególnych przypadkach może zostać przedstawiony w postaci cytatu z referencji źródłowej. Dodatkowo dopuszczalne jest dokonanie oceny poszczególnych badań z uwzględnieniem różnych doniesień jak: abstrakty konferencyjne, protokoły z badań, publikacje pełnotekstowe, komentarze do badań itp. W oparciu o opis przedstawiony w pierwszej części dokonuje się oceny danej kategorii w odniesieniu do ryzyka wystąpienia błędu systematycznego. Narzędzie *Cochrane Collaboration* dopuszcza przypisanie trzech wariantów odpowiedzi: niskie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego (ang. *low risk of bias*), wysokie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego (ang. *high risk of bias*) oraz niejasny wpływ na ryzyko wystąpienia błędu systematycznego (ang. *unclear risk of bias*) [156].

Ocenę wiarygodności badań jednoramiennych (bez grupy kontrolnej) zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) z 2016 roku [155] przeprowadzono w oparciu o skalę opracowaną przez NICE (ang. *National Institute for Health and Clinical Excellence*). Skala ta zawiera 8 pytań pozwalających ocenić jakość badania, na każde pytanie można udzielić odpowiedzi: TAK przyznając 1 punkt lub NIE przyznając 0 punktów. Maksymalna ocena badania jednoramiennego w skali opracowanej przez NICE wynosi 8 punktów [160].

Ocenę jakości metodologii przeglądów systematycznych przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) opublikowanymi w 2016 roku [155], w oparciu o aktualną skalę AMSTAR (ang. *A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews*). Najnowsza skala AMSTAR 2 [161] zawiera łącznie 16 pytań pozwalających ocenić jakość przeglądu systematycznego, uwzględniającego badania z randomizacją (RCT) i/lub badania bez randomizacji (nie-RCT). Każde z pytań zawiera pomocnicze podpunkty, których spełnienie przez przegląd determinuje, jaką odpowiedź należy przydzielić. Na pytania można udzielić odpowiedzi: „tak” lub „nie”, a dodatkowo niektóre z nich uwzględniają również odpowiedź „częściowo tak”. W przypadku niespełnienia składowych dla odpowiedzi „tak” lub „częściowo tak”, należy przydzielić odpowiedź „nie”.

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

- realizację przeglądu na podstawie wcześniej zarejestrowanego protokołu (pytanie 2.);
- odpowiednie przeprowadzenie wyszukiwania badań pierwotnych (pytanie 4.);
- uzasadnienie przyczyn wykluczenia poszczególnych badań z przeglądu, analizowanych na podstawie pełnych tekstów (pytanie 7.);
- ocenę ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (ang. *risk of bias*) dla każdego włączonego do przeglądu badania (pytanie 9.);
- ocenę poprawności zastosowanej metody meta-analizy (pytanie 11.);
- rozważenie wpływu ryzyka wystąpienia błędu systematycznego na interpretację wyników przeglądu (pytanie 13.);
- ocenę ryzyka wystąpienia błędu publikacji (ang. *publication bias*) i omówienie jego prawdopodobnego wpływu na wyniki przeglądu (pytanie 15.) [161].

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

- wysoka – w przypadku, gdy brakuje negatywnych odpowiedzi lub występuje jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanej za niekluczową; przegląd systematyczny zapewnia dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań;

- umiarkowana – w przypadku, gdy występuje więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanej za niekluczową; przegląd systematyczny może zapewniać dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań;
- niska – w przypadku, gdy występuje jedna negatywna odpowiedź w kluczowej domenie bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach niekluczowych; przegląd systematyczny może nie zapewniać dostatecznie dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań;
- krytycznie niska – w przypadku, gdy występuje więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej z lub bez negatywnych odpowiedzi w domenach niekluczowych; nie należy traktować przeglądu systematycznego jako dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań [161].

Szczegółowy opis powyższych skal przedstawiono w Aneksie do niniejszego opracowania (rozdz. 14.17, Tabele pomocnicze).

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

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

2.8. METODY EKSTRAKЦИИ DANYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ

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

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

- dane jakościowe:
 - kryteria włączenia/wykluczenia pacjentów z badania;
 - charakterystykę pacjentów w poszczególnych grupach;
 - charakterystykę interwencji;
 - definicję oraz metodę pomiaru poszczególnych punktów końcowych;

- okres obserwacji;
- podejście do testowanej hipotezy (badanie przewagi [ang. *superiority*] czy badanie wykazujące, że wnioskowana interwencja jest co najmniej równie skuteczna, co wybrany komparator [ang. *non-inferiority*]).
- dane ilościowe:
 - dla zmiennych dychotomicznych: liczbę osób, u których wystąpił badany punkt końcowy (n) oraz całkowitą liczebność grupy (N) lub w przypadku braku przedstawienia liczby zdarzeń w grupie określano ją na podstawie wskazanego w badaniu odsetka pacjentów, u których wystąpił badany punkt końcowy;
 - dla zmiennych ciągłych: średnią wraz z miarą jej rozrzutu w postaci odchylenia (ang. *standard deviation*, SD) lub błędu standardowego (ang. *standard error*, SE) lub medianę wraz z miarą jej rozrzutu (zakres) oraz dane dotyczące wielkości zmiany pomiędzy analizowanymi grupami.

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

2.9. SYNTEZA DANYCH

2.9.1. SYNTEZA JAKOŚCIOWA

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

W przypadku dostępnych w badaniach informacji na temat zmiennych dychotomicznych, wyniki przedstawiono w formie: korzyści względnej (ang. *Relative Benefit*, RB) i 95% przedziału ufności (95% CI, ang. *Confidence Interval*) dla pozytywnych punktów końcowych oraz parametru bezwzględnego – NNT (ang. *Number Needed to Treat* – liczba osób, które należy leczyć, aby u jednej uzyskać pozytywny efekt terapeutyczny w określonym czasie) lub NNH (ang. *Number Needed to Harm* – liczba osób, u których podanie określonej technologii wnioskowanej przez określony czas wiąże się z brakiem wystąpienia jednego dodatkowego, korzystnego punktu końcowego) i 95% przedziału ufności oraz wartości p. Dla negatywnych punktów końcowych wyniki przedstawiono za pomocą ryzyka względnego (ang. *Relative Risk*, RR) i 95% przedziału ufności (95% CI, ang. *Confidence Interval*), parametru bezwzględnego – NNT (ang. *Number Needed to Treat* – liczba osób, które należy leczyć, aby uzyskać pozytywny efekt terapeutyczny w określonym czasie obserwacji) lub NNH (ang. *Number Needed to Harm* – liczba osób, u których podanie określonej technologii wnioskowanej wiąże

się z wystąpieniem niekorzystnego punktu końcowego w określonym czasie obserwacji) i 95% przedziału ufności [95% CI] oraz wartości p [158].

W przypadku, gdy w jednej grupie terapeutycznej nie odnotowano wystąpienia danego dychotomicznego punktu końcowego, wyniki przedstawiono za pomocą ilorazu szans (ang. *Odds Ratio*, OR) obliczanego metodą Peto.

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

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

Jeżeli było to możliwe, dokonywano obliczeń dotyczących wartości RB/RR/HR/WMD oraz wartości p ; jeżeli nie można było obliczyć jednej lub więcej wartości, wtedy wyszukiwano odpowiednie wartości w artykułach referencyjnych. Wyniki porównania w przypadku punktów końcowych dychotomicznych przedstawiano w postaci parametrów względnych (RB/RR) oraz w postaci parametrów bezwzględnych (NNT/NNH). Należy dodać, iż na podstawie parametru NNT/NNH wnioskowano o istotności klinicznej wyniku. Parametr NNT/NNH obliczano jedynie wówczas, gdy wartości p dla różnicy pomiędzy analizowanymi grupami była istotna statystycznie ($p < 0,05$).

2.9.2. SYNTEZA ILOŚCIOWA (W TYM META-ANALIZA)

Agregację wyników planowano przeprowadzić dla tych prób klinicznych, które charakteryzowały się:

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

W ramach opracowania przeprowadzono ocenę heterogeniczności klinicznej i metodologicznej badań włączonych do poszczególnych analiz. W pierwszym etapie oceniano badania pod względem zgodności w zakresie populacji, interwencji wnioskowanej oraz refundowanej technologii opcjonalnej, punktów końcowych i metodyki. Wyniki badań ocenionych na tej podstawie jako jednorodne, włączane były do

meta-analizy. W dalszej kolejności przeprowadzano analizę heterogeniczności statystycznej w oparciu o wyniki badań klinicznych. Przyjmowano, że badania włączone do analizy są homogenne, jeżeli w teście statystycznym dla heterogeniczności wartość p przy teście *Cochran Q* była większa lub równa 0,1 ($p \geq 0,1$). W przypadku stwierdzenia heterogeniczności badań klinicznych na podstawie ich wyników (wartość $p < 0,1$), przeprowadzono kumulację wyników tych badań metodą *random effects*. W innych przypadkach przeprowadzano kumulację wyników metodą *fixed effects*.

Ekstrakcji danych oraz ich syntezy jakościowej dokonano przy uwzględnieniu powszechnie akceptowanych metod ekstrakcji i analizy statystycznej.

Przy opracowywaniu wyników korzystano z następujących narzędzi analitycznych:

- MS Excel 2016;
- StatsDirect®.

2.9.3. PORÓWNANIE POŚREDNIE

W przypadku braku wiarygodnych badań klinicznych umożliwiających przeprowadzenie bezpośredniego porównania (ang. *head-to-head*) planowano posłużyć się metodą porównania pośredniego (ang. *adjusted indirect comparison*) z wykorzystaniem tzw. wspólnego komparatora [164]-[168].

Pomimo doniesień na temat niskiej wiarygodności przeprowadzenia porównania pośredniego [165] większość opublikowanych doniesień naukowych świadczy, iż wyniki porównania pośredniego w zadowalający sposób odzwierciedlają wyniki otrzymane w ramach bezpośredniego porównania skuteczności klinicznych interwencji medycznych [167]-[169].

Metoda ta polega na porównaniu pośrednim efektywności klinicznej dwóch substancji aktywnych, które oceniono w odrębnych badaniach pierwotnych lub meta-analizach, w których wykorzystano taki sam komparator (substancję referencyjną) w grupach kontrolnych. W takiej sytuacji wspólny komparator stanowił rodzaj pomostu umożliwiającego odniesienie do siebie wyników badań klinicznych dotyczących pośrednio porównywanych substancji aktywnych.

By pośrednio porównać ze sobą efektywność kliniczną substancji badanych A i C odniesiono do siebie efekt kliniczny wspomnianych interwencji medycznych w grupach kontrolnych, będących referencją w stosunku do A i C (ta sama substancja B w dwóch różnych badaniach klinicznych), tak by następnie adekwatnie do tych wartości obliczyć wypadkowy efekt kliniczny w odniesieniu do grup badanych, otrzymujących substancję A i C.

Wykonując porównanie pośrednie opierano się na modelu Buchera. W modelu tym dla obliczenia porównania pośredniego dla leku A vs C wykorzystywani dane przy posiadanych porównaniach bezpośrednich dla A vs B i C vs B.

W obliczeniach posłużono się następującymi przekształceniami:

$$E_{A/C} = E_{A/B} - E_{C/B}$$

$$\text{var}(E_{A/C}) = \text{var}(E_{A/B}) + \text{var}(E_{C/B})$$

, gdzie:

$E_{A/C}$ - to wypadkowy efekt kliniczny zastosowania interwencji A w odniesieniu interwencji C,

$E_{A/B}$ - to wypadkowy efekt kliniczny zastosowania interwencji A w odniesieniu wspólnego komparatora (B),

$E_{C/B}$ - to wypadkowy efekt kliniczny zastosowania interwencji C w odniesieniu wspólnego komparatora (B),

$\text{var}(E_{i/j})$ - to wariancja wypadkowej efekty klinicznej porównywanych interwencji i oraz j.

Przy określeniu wyników porównania pośredniego zmiennych dychotomicznych lub zmiennych typu czas do zdarzenia przy określeniu wypadkowych efektów klinicznych (RB/RR, OR lub HR) uwzględniono transformację logarytmiczną, tj. uwzględniono zlogarytmowane wartości parametrów efektywności ($E_{i/j}$ z powyższego wzoru).

Porównanie pośrednie oparte na opracowaniach wtórnych

W przypadku zidentyfikowania wiarygodnych i aktualnych opracowań wtórnych, opartych na przeglądzie systematycznym, zawierających porównanie pośrednie (proste i/lub sieciowe) analizowanej interwencji i komparatora/komparatorów, dopuszczono możliwość ich wykorzystania w niniejszej Analizie klinicznej i odstąpienia od przeprowadzenia własnego, oddzielnego porównania pośredniego.

3. ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO – NA PODSTAWIE SCHEMATU PICO

Szczegółowe omówienie analizowanego problemu decyzyjnego (leczenie pacjentów ze stwardnieniem rozsianym) pod względem informacji z zakresu: etiologii, czynników ryzyka, diagnostyki, epidemiologii, wytycznych praktyki klinicznej oraz opisu wyboru komparatorów znajduje się w Analizie Problemu Decyzyjnego (APD) opracowanej przez Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Spółka komandytowa [159].

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

(P) Populację pacjentów (ang. *population*) w stanie klinicznym wskazanym we wniosku stanowią dorośli chorzy na aktywną, rzutowo-remisyjną postaci stwardnienia rozsianego, zgodnie z kryteriami włączenia/wykluczenia przedstawionymi w zmodyfikowanej wersji programu lekowego B.29 [162].

Stwardnienie rozsiane (łac. *sclerosis multiplex*, SM) jest najczęstszą przewlekłą, nieuleczalną, demielinizacyjną chorobą ośrodkowego układu nerwowego (OUN) o nieznannej etiologii i podłożu autoimmunologicznym z wtórną neurodegeneracją [170], [171], [172], [173]. Etiologia stwardnienia rozsianego nie została jednoznacznie ustalona, z uwagi na skomplikowane, wieloczynnikowe zaburzenia. Uważa się, że na rozwój SM mają wpływ czynniki genetyczne, egzogenne i środowiskowe [174], [175], [176], które mogą indukować rozwinięcie się odpowiedzi immunologicznej (autoagresji) skierowanej przeciwko własnym tkankom, prowadzącej do uszkodzenia i zniszczenia osłonek mielinowych otaczających włókna nerwowe w ośrodkowym układzie nerwowym (demyelinizacji), a także skierowanej przeciwko oligodendrocytom oraz włóknom osiowym nerwowym (aksonom) [175], [176], [177], [178], [179], [180]. **Demyelinizacja związana jest ze stanem zapalnym OUN, a dokładne objawy kliniczne, z którymi ma do czynienia pacjent ze stwardnieniem rozsianym, są uzależnione od neuroanatomicznego położenia zmian demielinizacyjnych, w związku czym choroba ta charakteryzuje się dużą zmiennością oraz trudnym do przewidzenia przebiegiem** [170], [171], [172], [173].

Cechą charakterystyczną jest lokalizacyjne i czasowe rozsianie objawów (uszkodzenie różnych obszarów ośrodkowego układu nerwowego w różnym czasie). U chorych objawy mogą pojawiać się w różnych połączeniach i z różnym nasileniem [170].

Najczęściej wyróżnia się 3 kliniczne postaci SM [171], [175]:

- **rzutowo-remisyjną** (inaczej nawracająco-ustępującą; ang. *relapsing-remitting multiple sclerosis*; **RRMS**) – najczęściej występująca postać choroby (**około 90% przypadków**), charakteryzującą się występowaniem okresów pogorszeń czyli rzutów i okresów remisji, w których dochodzi do poprawy i stabilizacji stanu neurologicznego pacjenta. W części przypadków postać rzutowo-remisyjna stwardnienia rozsianego może przechodzić we wtórnie postępującą;
- **wtórnie-postępującą** (ang. *secondary-progressive multiple sclerosis*; **SPMS**) – główną cechą kliniczną jest stałe narastanie niepełnosprawności. W początkowym okresie występuje zazwyczaj zmienna aktywność choroby; mogą występować rzuty, ale między nimi obserwuje się systematyczne pogarszanie stanu neurologicznego, choć mogą występować okresy stabilizacji;
- **pierwotnie-postępującą** - od początku choroby występuje systematyczna progresja objawów neurologicznych.

Pod pojęciem RMS rozumiana jest postać RRMS oraz wczesna postać SPMS z występującą aktywnością rzutową.

Częstość występowania stwardnienia rozsianego uzależniona jest od regionu geograficznego; kontynentem z najwyższą chorobowością zarówno w roku 2013 (108,25/100 000 osób) jak i 2020 (142,81/100 000 osób) pozostaje Europa [186]. **Na tle innych krajów na świecie, współczynniki zapadalności i chorobowości MS w Polsce są stosunkowo wysokie [187]**; w zależności od źródła można szacować, że w Polsce liczba chorych na stwardnienie rozsiane waha się między 43 000 [185], a 46 000 chorych [188], [187], co odpowiada chorobowości na poziomie 103,6 – 120/ 100 000 mieszkańców. Z kolei zapadalność na SM wynosi 4,1-4,5 przypadków/100 000 rocznie [187], [182], [183].

Najczęściej występującą postacią SM w Polsce, podobnie jak na świecie, jest forma rzutowo-remisyjna. W zależności od źródła w populacji polskiej, odsetek pacjentów z postacią RRMS wynosił od 64 do 71%, z SPMS od 15 do 24,4%, z PPMS od 5 do 18% a z PRMS 2,9% [181]-[184].

Populacja docelowa (populacja pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku) będzie odpowiadała populacji dorosłych chorych kwalifikujących się do aktualnie obowiązującego programu lekowego B.29 „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)” [163], tj. obejmowała dorosłych pacjentów z rzutową postacią stwardnienia rozsianego, u których wystąpił minimum 1 rzut kliniczny albo co najmniej jedno nowe ognisko GD+ [tj. zmiana po wzmocnieniu gadolinem] w ciągu 12 miesięcy, a także subpopulację chorych u których niezbędna jest zmiana leku na inny w ramach I linii leczenia z uwagi na wystąpienie objawów niepożądanych, opinię lekarza prowadzącego wskazującą że zamiana taka wykazuje korzyść terapeutyczną dla pacjenta albo z powodu częściowej nieskuteczności terapii. Proponowana przez Podmiot odpowiedzialny modyfikacja programu lekowego B.29 [162] polega jedynie na dodaniu zapisów dla ofatumumabu przy zachowaniu dotychczasowych kryteriów włączenia do programu, z uwzględnieniem zastosowania analizowanej interwencji jedynie u pacjentów dorosłych.

W praktyce do programu lekowego włączani są pacjenci z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego, ponieważ kryterium wykluczenia z programu lekowego B.29 [163] stanowi przejście stwardnienia rozsianego w formę wtórnie postępującą.

(I) Interwencję wnioskowaną (ang. *intervention*) stanowi stosowanie ofatumumabu w postaci roztworu do wstrzykiwań w wstrzykiwaczu (20 mg, produkt leczniczy Kesimpta®).

Ofatumumab jest pierwszym w pełni ludzkim przeciwciałem monoklonalnym, które wiąże się z CD20, powodując zmniejszenie liczby limfocytów B i zmniejszenie interakcji między limfocytami B i T, co z kolei może zmniejszyć stan zapalny w ośrodkowym układzie nerwowym. Zalecana dawka to 20 mg ofatumumabu podawana we wstrzyknięciu podskórnym:

- dawkę początkową podaje się w tygodniach 0., 1. i 2., a następnie
- kolejne dawki podaje się co miesiąc, począwszy od tygodnia 4 [87].

Ofatumumab (Kesimpta®) jest przeznaczony do samodzielnego podawania przez pacjenta we wstrzyknięciu podskórnym. Do typowych miejsc wstrzyknięć podskórnych należą brzuch, udo i zewnętrzna górna część ramienia. Pierwsze wstrzyknięcie powinno zostać podane pod nadzorem osoby należącej do fachowego personelu medycznego [87].

Oceniana technologia lekowa (ofatumumab, produkt leczniczy Kesimpta®), zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem, jest wskazana do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego (ang. *relapsing forms of multiple sclerosis*, RMS) z aktywną chorobą potwierdzoną w badaniu klinicznym lub obrazowym² [83].

Zatem populacja wnioskowana dla ofatumumabu jest nieznacznie węższa od zarejestrowanego wskazania (dotyczy tylko pacjentów z RRMS).

(C) Komparatory (ang. *comparison*) – technologie opcjonalne stanowi podanie: interferonu beta-1a, interferonu beta-1b, peginterferonu beta-1a, octanu glatirameru, fumaranu dimetylu lub teryflunomidu.

W ramach pierwszej linii leczenia RRMS wytyczne praktyki klinicznej najczęściej zalecają stosowanie leków modyfikujących przebieg choroby (DMT) o umiarkowanej skuteczności: interferonów, peginterferonu, octanu glatirameru, teryflunomidu czy fumaranu dimetylu [171], [189]-[196]. Jeśli wystąpią objawy niepożądane, nietolerancja jednego z tych leków lub występuje jedynie aktywność radiologiczna choroby mimo zastosowanego leczenia, to należy rozważyć jego zamianę w obrębie wyżej wymienionej grupy [171], [189], [191]-[190], [196].

W sytuacjach, w których wymagana jest większa skuteczność leków modyfikujących przebieg choroby (czy to w pierwszej linii leczenia, w sytuacji wysokiej aktywności choroby czy w przypadku braku odpowiedzi na terapię lekami I linii) **zaleca się zastosowanie fingolimodu, kladrybiny, natalizumabu, okrelizumabu czy alemtuzumabu, a więc leków o wysokiej skuteczności [171], [189], [191]-[190], [192], [193], [194], [196], [195].** Istotną kwestią w przypadku leków o wysokiej skuteczności jest ich profil bezpieczeństwa; przy doborze leków u indywidualnego pacjenta należy wziąć pod uwagę specyficzne działania niepożądane związane z ich stosowaniem [171], [196], [195]. Zalecenia opisane w przytoczonych wytycznych praktyki klinicznej znajdują odzwierciedlenie w kryteriach kwalifikacji do programów lekowych, w ramach których w Polsce są aktualnie refundowane DMT [163]: programu lekowego B.29 „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)” oraz B.46 „Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego lub pierwotnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)”.

² Pod pojęciem RMS rozumiana jest postać aktywna RRMS oraz SPMS z występującą aktywnością rzutową.

Biorąc pod uwagę zalecenia polskich i światowych grup ekspertów (wytyczne praktyki klinicznej), zarejestrowane wskazania, populację docelową oraz finansowanie produktów ze środków publicznych w Polsce (wykaz świadczeń gwarantowanych) [163], w leczeniu pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego, u których wystąpił co najmniej jeden rzut kliniczny lub co najmniej jedno nowe ognisko GD+ w ostatnim roku, a także w subpopulacji chorych, u których konieczna jest zmiana leków w obrębie I linii leczenia **za odpowiednie komparatory do porównania z produktem leczniczym Kesimpta® (ofatumumab) uznano wszystkie leki refundowane w ramach programu lekowego B.29 [163]³ tj. interferon beta-1a, interferon beta-1b, peginterferon beta-1a, octan glatirameru, fumaran dimetylu oraz teryflunomid.**

Spośród wymienionych leków refundowanych w programie lekowym B.29, **za podstawowe (główne) komparatory** dla ofatumumabu uznano:

- fumaran dimetylu, ponieważ był stosowany przez największą liczbę pacjentów w programie B.29 w 2020 roku (pacjentów pierwszorazowych oraz pacjentów zmieniających leczenie w programie B.29), zatem jego wykorzystanie w praktyce klinicznej w Polsce było najwyższe [159];
- teryflunomid, ponieważ jest jedynym lekiem poza fumaranem dimetylu, którego udział w rynku leków refundowanych w ramach programu B.29. konsekwentnie wzrasta w ostatnich latach, a ponadto stanowi komparator w randomizowanych badaniach klinicznych ASCLEPIOS I i II [1] potwierdzających skuteczność wnioskowanej technologii [159].

Pozostałe leki refundowane w ramach programu B.29 tj. interferon beta-1a, interferon beta-1b, octan glatirameru, i peginterferon beta-1a uznano **za dodatkowe komparatory** dla ofatumumabu w rozpatrywanym wskazaniu [159].

Tabela 5. Sposób refundacji komparatorów dla ofatumumabu na podstawie wykazu leków refundowanych (stan na grudzień 2021) [163].

Substancja czynna	Produkt leczniczy (postać)	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Poziom odpłatności
Dimethylis fumaras	Tecfidera, kaps. dojel. twarde, 120 mg	1145.0, Fumaran dimetylu	1021,68	1072,76	1072,76	bezpłatny
	Tecfidera, kaps. dojel. twarde, 240 mg		4086,72	4291,06	4291,06	bezpłatny
Glatirameri acetat	Copaxone, roztwór do wstrzykiwań, 20 mg/ml	1061.0, Glatirameri acetat	3240,00	3402,00	2447,17	bezpłatny
	Copaxone, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg/ml		3510,00	3685,50	2097,57	bezpłatny
	Remurel,		2330,64	2447,17	2447,17	bezpłatny

³ a więc programu lekowego, w którym docelowo miały być refundowany ofatumumab.

Substancja czynna	Produkt leczniczy (postać)	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Poziom odpłatności
	roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 20 mg/ml		1998,00	2097,90	2097,57	bezpłatny
	Remurel, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 40 mg/ml					
Interferon beta-1b	Betaferon, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 300 µg	1024.5, Interferonum beta 1b	2674,08	2807,78	2807,78	bezpłatny
Interferonum beta-1a	Avonex, roztwór do wstrzykiwań, 30 µg/0,5 ml	1024.41, Interferonum beta 1a a 30 mcg	2928,68	3075,11	3075,11	bezpłatny
	Avonex, roztwór do wstrzykiwań, 30 µg/0,5 ml		2928,68	3075,11	3075,11	bezpłatny
	Rebif, roztwór do wstrzykiwań, 44 µg/0,5 ml	1024.43, Interferonum beta 1a a 44 mcg	3855,60	4048,38	4048,38	bezpłatny
	Rebif, roztwór do wstrzykiwań, 44 µg/0,5 ml		3855,60	4048,38	4048,38	bezpłatny
Peginterferonum beta-1a	Plegridy, roztwór do wstrzykiwań, 125 µg	1074.3, Peginterferonum beta-1a	3075,12	3228,88	3228,88	bezpłatny
	Plegridy, roztwór do wstrzykiwań, 125 µg		3075,12	3228,88	3228,88	bezpłatny
	Plegridy, roztwór do wstrzykiwań, 63 µg; 94 µg		3075,12	3228,88	2027,74	bezpłatny
	Plegridy, roztwór do wstrzykiwań, 63 µg; 94 µg		3075,12	3228,88	2027,74	bezpłatny
Teriflunomidum	Aubagio, tabl. powł., 14 mg	1159.0, Teryflunomid	2991,60	3141,18	3141,18	bezpłatny

PLN- polski nowy złoty.

Jako komparatorów nie uwzględniono leków refundowanych w ramach programu lekowego B.46, ponieważ stosowane są w innym stanie klinicznym, niż wskazany wniosku, tj. w subpopulacji

pacjentów z ciężką, szybko rozwijającą się postacią SM i/lub w populacji pacjentów z udokumentowaną nieskutecznością co najmniej rocznego cyklu terapii lekami z programu B.29 (nieskuteczność definiowano jako spełnienie jednocześnie kryteriów aktywności rzutowej i aktywności choroby w badaniu MRI) [163].

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

a) w zakresie skuteczności klinicznej:

- roczny wskaźnik rzutów choroby (ang. *Annualized Relapse Rate; ARR*) definiowany jako łączna liczba nawrotów choroby zaobserwowanych w czasie trwania leczenia, podzielona przez pacjentolata);
- czas do wystąpienia pierwszego rzutu choroby;
- odsetek pacjentów z brakiem aktywności choroby mierzonej w badaniu MRI i/lub w oparciu o kryteria kliniczne (np. wg kryteriów NEDA, ang. *no evidence of disease activity*);
- odsetek pacjentów z progresją niepełnosprawności ruchowej/ ocena progresji niesprawności ruchowej (skala EDSS, 6-minutowy test marszu [6-MWT], skala MSFC [ang. *Multiple Sclerosis Functional Composite*]);
- zmiany w badaniu MRI świadczące o aktywności choroby:
 - liczba nowych lub nowo powiększonych hiperintensywnych zmian w obrazach T2-zależnych;
 - liczba zmian po wzmocnieniu gadolinem (Gd+);
 - liczba nowych hipointensywnych zmian w obrazach T1-zależnych (ang. *black hole*; czarne dziury);
 - objętość nowych lub nowo powiększonych hiperintensywnych zmian w obrazach T2-zależnych,
 - objętość zmian po wzmocnieniu gadolinem;
 - objętość hipointensywnych zmian w obrazach T1-zależnych;
- atrofia mózgu (utrata objętości mózgu);
- ocena zmian w zdolnościach poznawczych;
- ocena funkcji wzrokowych;
- stężenie neurofilamentu w płynie mózgowo-rdzeniowym;
- ocena zależnej od zdrowia jakości życia (ang. *health related quality of life, HRQoL*).

b) w zakresie bezpieczeństwa - ryzyko:

- rezygnacji z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań/zdarzeń niepożądanych;
- wystąpienia działań/zdarzeń niepożądanych: ogółem, ciężkich (ang. *serious*), o dużym natężeniu (ang. *severe*), związanych z zastosowanym leczeniem;
- wystąpienia poszczególnych działań/zdarzeń niepożądanych;
- wystąpienia zgonu.

Oceniono, że przedstawione powyżej efekty kliniczne (zarówno w zakresie skuteczności klinicznej, jak i profilu bezpieczeństwa) są w sposób jednoznaczny związane z ocenianą jednostką chorobową

i jej przebiegiem oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego, jak również pozwolą na ocenę efektywności klinicznej porównywanych schematów leczenia.

4. PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH

4.1. WSTĘP

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

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

4.2. WYNIKI PRZEGLĄDU MEDYCZNYCH BAZ DANYCH

W tabeli poniżej przedstawiono poszczególne rodzaje publikacji włączonych do niniejszego opracowania. Z kolei w Aneksie do niniejszego opracowania przedstawiono diagramy szczegółowo opisujące proces wyszukiwania i selekcji opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych (diagramy PRISMA, rozdział 14.1.3). Wyniki zidentyfikowanych badań randomizowanych ASCLEPIOS I i ASCLEPIOS II [1]-[22] dotyczących porównania ofatumumabu względem teryflunomidu, wyniki przeglądu systematycznego z meta-analizą sieciową Samjoo i wsp. 2020 [49] uwzględniającego porównanie ofatumumabu z pozostałymi komparatorami przedstawiono w rozdziale 5., natomiast rezultaty dodatkowych badań eksperymentalnych APLIOS [23]-[28], APOLITOS [29]-[31], ALITHIOS [32]-[34] przedstawiono w rozdziale 6.

Tabela 6. Zestawienie publikacji wykorzystanych w ramach analizy klinicznej (badania pierwotne, w tym badania o niższej wiarygodności, opracowania (badania) wtórne, badania nieopublikowane, dodatkowe publikacje oceniające bezpieczeństwo), dotyczących stosowania ofatumumabu (w postaci roztworu do wstrzykiwań podskórnych) w leczeniu dorosłych pacjentów z rzutowo-remisyjnym stwardnieniem rozsianym.

Populacja	Porównanie	Rodzaj porównania	Referencja
Randomizowane badania kliniczne			
Dorośli pacjenci z aktywnymi rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego (>94% z rzutowo-remisyjnym stwardnieniem rozsianym)	Ofatumumab (dawki wysycające 20 mg w 1., 7., i 14. dniu, a następnie dawki podtrzymujące 20 mg co 4 tygodnie) vs teryflunomid (14 mg/dobę, doustnie)	bezpośrednie	Badania ASCLEPIOS I i ASCLEPIOS II (o identycznej metodzie) [1]-[22]
Dorośli pacjenci z aktywnymi rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego*	Ofatumumab (dawki wysycające 20 mg w 1., 7., i 14. dniu, a następnie dawki podtrzymujące 20 mg co 4 tygodnie): porównanie dwóch form podania – wstrzykiwacz automatyczny vs ampułko-strzykawka	bezpośrednie	APLIOS [23]-[28]
Dorośli pacjenci z aktywnymi rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego*	Ofatumumab (dawki wysycające 20 mg w 1., 7., i 14. dniu, a następnie dawki podtrzymujące 20 mg co 4 tygodnie) vs placebo	bezpośrednie	APOLITOS [29]-[31]
Badania o niższej wiarygodności			
Dorośli pacjenci z aktywnymi rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego*; badanie jednoramienne, eksperymentalne	Ofatumumab (20 mg co 4 tygodnie)	-	ALITHIOS [32]-[34]
Pacjenci z rzutowo-remisyjnym stwardnieniem rozsianym oraz pielęgniarki podające leki modyfikujące przebieg choroby	Ofatumumab (20 mg) podawany za pomocą wstrzykiwacza Sensoready® vs leki podawane za	bezpośrednie	Ross i wsp. 2021 [35]

Populacja		Porównanie	Rodzaj porównania	Referencja
		pomocą innych wstrzykiwaczy		
Populacja	Źródło	Interwencja		Rodzaj badania/publikacji
Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa				
Pacjenci z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego	<i>European Medicines Agency (EMA)</i>	Ofatumumab (20 mg co 4 tygodnie)		ChPL Kesimpta® oraz streszczenie EPAR (Europejskiego Publicznego Sprawozdania Oceniającego) [87]
Pacjenci z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego lub zespołem izolowanym klinicznie	<i>Food and Drug Administration (FDA)</i>	Ofatumumab (20 mg co 4 tygodnie)		Ulotka dla produktu leczniczego Kesimpta® [88]
Pacjenci z różnymi wskazaniami stosujący ofatumumab	<i>Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb</i>	Ofatumumab (brak danych na temat dawkowania czy formy podania)		Raporty dotyczące działań niepożądanych [89]
Pacjenci z różnymi schorzeniami	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLWMIpB)	Ofatumumab (brak danych na temat dawkowania czy formy podania) oraz inne przeciwciała anti-CD20		Zalecenia dotyczące badań przesiewowych w kierunku wirusowego zapalenia wątroby typu B przed rozpoczęciem leczenia ofatumumabem [90]
Opis przypadku pacjentki z rzutową postacią stwardnienia rozsianego, z potwierdzoną obecnością wirusa SARS-CoV-2		Ofatumumab, 20 mg co 4 tygodnie, podskórnie^		Flores-Gonzalez i wsp. 2021 [91]
Analiza zbiorcza dotycząca tolerancji różnych dawek i sposobów podawania ofatumumabu w populacji pacjentów ze stwardnieniem rozsianym i reumatoidalnym zapaleniem stawów		Ofatumumab, 20 mg co 4 tygodnie, podskórnie oraz inne sposoby dawkowania i podawania ofatumumabu (w tym dożylnie)		Bar-Or i wsp. 2020 [92]
Analiza zbiorcza dotycząca bezpieczeństwa długo- i krótkoterminowego stosowania ofatumumabu w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego		Ofatumumab, 20 mg co 4 tygodnie, podskórnie		Cross i wsp. 2020 [93]
Porównanie z dopasowaniem populacji; pacjenci z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego		Ofatumumab, 20 mg co 4 tygodnie, podskórnie vs placebo		Gupta i wsp. 2021 [94]
Opracowania (badania) wtórne				
Dorośli pacjenci z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego (zdecydowana większość z RRMS)	Przegląd systematyczny z meta-analizą sieciową	Ofatumumab w porównaniu z zarejestrowanymi lekami modyfikującymi przebieg choroby, w tym z interferonem beta-1a, interferonem beta-1b, peginterferonem, octanem glatirameru, teryflunomidem, fumaranem dimetylu		Samjoo i wsp. 2020 [49] (referencje do badań RCT uwzględnionych w przeglądzie: [50]-[81])
Pacjenci ze stwardnieniem rozsianym (w tym z RRMS)	Przegląd systematyczny bez meta-analizy	Przeciwciała anti-CD20, w tym ofatumumab		Cotchett i wsp. 2021 [82]
Dorośli pacjenci z rzutowymi	Przegląd systematyczny	Ofatumumab w porównaniu z zarejestrowanymi lekami		Samjoo i wsp. 2021 [83]

Populacja		Porównanie	Rodzaj porównania	Referencja
postaciami stwardnienia rozsianego (zdecydowana większość z RRMS)	z meta-analizą sieciową	modyfikującymi przebieg choroby, w tym z interferonem beta-1a, interferonem beta-1b, peginterferonem, octanem glatirameru, teryflunomidem, fumaranem dimetylu		
Pacjenci z RRMS	Przegląd systematyczny z meta-analizą sieciową	Porównanie leków modyfikujących przebieg choroby, w tym ofatumumab i komparatory		Liu i wsp. 2021 [84]
Pacjenci ze stwardnieniem rozsianym	Przegląd systematyczny bez meta-analizy	Przeciwciała anti-CD20, w tym ofatumumab		Margoni i wsp. 2021 [85]
Pacjenci ze stwardnieniem rozsianym	Przegląd systematyczny bez meta-analizy	Ofatumumab		CADTH 2021 [86]
Badania nieopublikowane/w toku				
Pacjenci z aktywnymi rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego	www.clinicaltrials.gov , https://www.clinicaltrialsregister.eu/	Ofatumumab w dawce 20 mg, podskórnie		NCT04486716 [36], NCT04510220 [37], NCT04353492/ E dura CT 2019-001341-40 [38]-[39] NCT04667117 [40], NCT03500328 [41] NCT04788615/E dura CT 2020-004505-32 [42]-[43] NCT03535298 [44] E dura CT2021-000307-20/NCT04869358 [45]-[46] NCT04847596 [47] NCT04878211 [48]

EMA – ang. *European Medicines Agency*; Europejska Agencja ds. Leków; FDA – ang. *Food and Drug Administration*; ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego; * w badaniu nie podano odsetka pacjentów z RRMS, przy czym w praktyce większość pacjentów z RMS stanowią chorzy z RRMS; ^ najprawdopodobniej stosowane dawkowanie na podstawie metodyki badań klinicznych, w których uczestniczyła chora.

5. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ OFATUMUMABU W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z RZUTOWO-REMISYJNĄ POSTACIĄ STWARDNIENIA ROZSIANEGO

W ramach analizy klinicznej badano skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa ofatumumabu (produkt leczniczy Kesimpta®) względem stosowania komparatorów, w leczeniu dorosłych pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego (głównie RRMS). W niniejszej części analizy klinicznej przedstawiono dane z:

- 2 randomizowanych badań klinicznych o akronimach ASCLEPIOS I i ASCLEPIOS II, dotyczących bezpośredniego porównania ofatumumabu względem teryflunomidu [1]-[22];
- przeglądu systematycznego Samjoo i wsp. 2020 [49] z meta-analizą sieciową, w którym przedstawiono wyniki porównania pośredniego ofatumumabu względem innych leków modyfikujących przebieg choroby (DMT), w tym interferonu beta-1a, interferonu beta-1b, peginterferonu beta, octanu glatirameru, fumaranu dimetylu, teryflunomidu.

Szczegółową charakterystykę:

- powyższych badań pierwotnych (ang. *critical appraisal*) wraz charakterystykami wyjściowymi pacjentów w nich uczestniczących przedstawiono w Aneksie, w rozdziale 14.4.;
- ocenę jakości metodologicznej badań RCT zamieszczono w rozdziale 14.13. a przeglądu systematycznego z meta-analizą w rozdziale 14.15;
- wszystkich skal i kwestionariuszy wykorzystanych w badaniach opisano w rozdziale 14.16.

5.1. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ OFATUMUMABU W BEZPOŚREDNIM PORÓWNANIU DO TERYFLUNOMIDU W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z RZUTOWYMI POSTACIAMI STWARDNIENIA ROZSIANEGO

W wyniku przeszukania medycznych baz danych zidentyfikowano 2 randomizowane badania kliniczne, o identycznej metodyce, opisane razem, oceniające efekty stosowania ofatumumabu w bezpośrednim porównaniu z teryflunomidem, przeprowadzone w populacji dorosłych pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego: ASCLEPIOS I i ASCLEPIOS II [1]-[22].

Oba zidentyfikowane badania, ASCLEPIOS I i ASCLEPIOS II [1]-[22] były randomizowane, podwójnie zaślepione (technika *double-dummy*) i przeprowadzone w układzie grup równoległych. Uczestniczyli w nich pacjenci dorośli (w wieku od 18-55 lat) ze zdiagnozowanymi postaciami stwardnienia rozsianego, przebiegającymi z aktywnością rzutową: tj. aktywną, rzutowo-remisyjną postacią SM (RRMS) lub wtórnie postępującą SM (SPMS), przebiegającą z aktywnością rzutową/zmianami w obrazowaniu metodą rezonansu magnetycznego (MRI). W kryteriach kwalifikacji zaznaczono, że u pacjentów powinien wystąpić co najmniej 1 rzut w czasie roku przed fazą screeningową, co najmniej 2 rzuty w

ciągu 2 lat przed fazą screeningową lub co najmniej jedna zmiana po wzmocnieniu gadolinem (GD+) w badaniu MRI, w ciągu roku przed fazą screeningową.

Pacjentów przydzielono losowo do dwóch grup w każdym z badań [1]:

- grupy badanej, leczonej ofatumumabem wstrzykiwanym podskórnie w dawce 20 mg co 4 tygodnie, zgodnie z zarejestrowanym w ChPL Kesimpta® [87] dawkowaniem (łącznie w obu badaniach: 946 chorych, w tym w badaniu ASCLEPIOS I: N=465, a w ASCLEPIOS II: N=481);
- grupy kontrolnej, leczonej teryflunomidem, stosowanym doustnie w dawce 14 mg/dobę [dawkowanie zgodne z ChPL Aubagio® [212] (łącznie w obu badaniach: 936 chorych, w tym w badaniu ASCLEPIOS I: N=462, a w ASCLEPIOS II: N=474).

Okres leczenia wynosił 30 miesięcy, dodatkowo w ramach oceny bezpieczeństwa, pacjentów obserwowano do 9 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki przypisanej terapii, a głównym punktem końcowym ocenianym w badaniu był roczny wskaźnik rzutów (ARR) [1], [5], [6].

Szczegółowe porównanie metodologii zidentyfikowanych badań RCT przedstawiono w Tabela 7.

Z uwagi na wysoką homogenność obu badań wynikającą zarówno z identycznej metodyki jak i cech demograficznych oraz przebiegu choroby pacjentów w nich uczestniczących, możliwe było przeprowadzenie meta-analizy (bądź analizy zbiorczej) ich wyników z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa. W większości zidentyfikowanych referencji, badania ASCLEPIOS I i ASCLEPIOS II były opisywane łącznie [1]-[22].

Meta-analizę wyników obu badań przeprowadzano w sytuacji, gdy w publikacjach referencyjnych nie przedstawiano zbiorczej analizy wyników badań ASCLEPIOS I/II.

Tabela 7. Podsumowanie metodyki badań ASCLEPIOS I i ASCLEPIOS II [1]-[22].

Opis metodyki badania	ASCLEPIOS I i ASCLEPIOS II
Metodyka badania	Badania randomizowane, podwójnie zaślepione (technika <i>double-dummy</i>), III fazy, przeprowadzone w układzie grup równoległych, podejście do testowanej hipotezy: <i>superiority</i>
Populacja – główne kryteria włączenia i wykluczenia	<p>Najważniejsze kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - wiek 18-55 lat; - diagnoza stwardnienia rozsianego (zgodnie ze zrewidowanymi kryteriami McDonalda z 2010 roku), z przebiegiem rzutowo-remisyjnym (RRMS) lub wtórnie postępującym (SPMS), z aktywnością choroby (zgodnie z kryteriami Lublina 2013); - wynik w Rozszerzonej Skali Niepełnosprawności (ang. <i>Expanded Disability Status Scale</i>; EDSS) wynoszący od 0 do 5,5; - co najmniej jeden rzut w roku poprzedzającym fazą screeningową, co najmniej 2 rzuty w czasie 2 lat przez screeningiem lub co najmniej 1 zmiana po wzmocnieniu gadolinem stwierdzona podczas rezonansu magnetycznego (MRI) w czasie roku przed randomizacją; - stabilny stan neurologiczny przez co najmniej miesiąc przed randomizacją. <p>Najważniejsze kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - stosowanie wcześniej leków modyfikujących przebieg choroby (stosowanie takich leków wcześniej było dozwolone jedynie z uwzględnieniem odpowiedniego okresu wymywania, zdefiniowanego szczegółowo w protokole badania); - pierwotnie postępująca postać stwardnienia rozsianego lub postać wtórnie postępująca bez aktywności choroby.

Opis metodyki badania	ASCLEPIOS I i ASCLEPIOS II
Grupa badana	Ofatumumab; dawki wysycające - 20 mg podskórnym w dniu 1., 7. i 14., a następnie 20 mg co 4 tygodnie (+codziennie placebo naśladujące teryflunomid); ASCLEPIOS I: N=465; ASCLEPIOS II: N=481.
Grupa kontrolna	Teryflunomid, 14 mg 1x/dobę (+wstrzyknięcie podskórne placebo naśladujące ofatumumab); ASCLEPIOS I: N=462; ASCLEPIOS II: N=474.
Okres leczenia/obserwacji	Okres leczenia: 30 miesięcy; Okres obserwacji: 30 miesięcy+minimum 9 miesięcy po ostatniej dawce leku.
Oceniane punkty końcowe	Roczny wskaźnik rzutów (ARR) po 30 miesiącach terapii, definiowany jako liczba potwierdzonych rzutów stwardnienia rozsianego w przeliczeniu na rok. [Główny punkt końcowy]
	Potwierdzone 3-miesięczne pogorszenie niepełnosprawności
	Potwierdzone 6-miesięczne pogorszenie niepełnosprawności
	Potwierdzona 6-miesięczna poprawa niepełnosprawności (czyli poprawa sprawności pacjenta)
	Liczba zmian po wzmocnieniu gadolinem (GD+) w obrazach T1
	Liczba nowych lub powiększonych zmian w obrazach T2 w przeliczeniu na rok
	Roczny wskaźnik zmniejszenia objętości mózgu
	Stężenie łańcucha lekkiego neurofilamentu w surowicy
Sposób raportowania wyników dla punktów końcowych	Profil bezpieczeństwa Analiza ITT dla skuteczności. Analiza bezpieczeństwa – uwzględnieni pacjenci, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę przypisaną terapii, w praktyce odpowiada populacji ITT. Główny punkt końcowy i kluczowe drugorzędne punkty końcowe wykorzystywały metody analizy, które uwzględniają mechanizm losowy generujący braki danych.

ITT (ang. *intention-to-treat analysis*) – analiza zgodna z intencją leczenia.

Zdecydowaną większość zrekrutowanych chorych w obu badaniach stanowiły osoby z RRMS (ogółem >94%), natomiast pozostałą część chorych (<6%) stanowiły osoby z aktywnym SPMS, co w wysokim stopniu odpowiada wnioskowanej populacji dla ofatumumabu. Około 40% pacjentów nie stosowało wcześniej terapii lekami modyfikującymi przebieg choroby, natomiast spośród pozostałych 60% osób stosujących wcześniej inne terapie, w przypadku około 40% był to interferon beta, a około 25% - octan glatirameru. U około 40% pacjentów odnotowano wystąpienie zmian po wzmocnieniu gadolinem (GD+) w wyjściowym badaniu MRI [1], [5], [6], [9].

Średnia liczba rzutów w roku poprzedzającym włączenie do badania wynosiła: 1,2-1,3, a średnia liczba rzutów w okresie od 12 miesięcy do 24 miesięcy przed włączeniem do badania wynosiła: 0,7-0,9.

Stan sprawności pacjentów w skali EDSS wynosił: 2,86-2,97, a średnia liczba zmian po wzmocnieniu gadolinem w obrazach T1-zależnych od 1,2-1,7; przy czym u około 60% pacjentów w ogóle nie występowały zmiany po wzmocnieniu gadolinem w MRI [1].

Mediana czasu uczestnictwa pacjentów w obu badaniach wynosiła 1,6 roku (w tym 1,5 roku w badaniu ASCLEPIOS I i 1,6 roku w badaniu ASCLEPIOS II). Ogółem ponad 30% chorych uczestniczyło w badaniach przez ponad 2 lata. Badanie ASCLEPIOS I ukończyło 89,5% chorych z grupy badanej i 81,4% z grupy kontrolnej, a badanie ASCLEPIOS II odpowiednio 82,5% i 82,1% pacjentów [1].

Badania opisano przede wszystkim na podstawie publikacji pełnotekstowej wraz z suplementem [1], a dane uzupełniono dodatkowymi informacjami z analizy dostarczonej przez Zamawiającego [2], abstraktów konferencyjnych [3]-[17]⁴ oraz danymi z rejestrów badań klinicznych [19]-[22].

5.1.1. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ OFATUMUMABU W PORÓWNANIU DO TERYFLUNOMIDU W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z RZUTOWNYMI POSTACIAMI STWARDNIENIA ROZSIANEGO

Wyniki z zakresu skuteczności klinicznej w badaniach ASCLEPIOS I i ASCLEPIOS II przedstawiono dla wszystkich zrandomizowanych pacjentów (analiza ITT)⁵: łącznie 946 z grupy badanej leczonej ofatumumabem (w tym w badaniu ASCLEPIOS I N=465, a w badaniu ASCLEPIOS II N=481) i 936 z grupy kontrolnej leczonej teryflunomidem (w tym w badaniu ASCLEPIOS I N=462, a w badaniu ASCLEPIOS II N=474) [1].

Roczny wskaźnik rzutów (ARR)

Roczny wskaźnik rzutów (ARR), definiowano jako liczbę potwierdzonych rzutów stwardnienia rozsianego w przeliczeniu na rok [1].

Rzut zdefiniowano jako pojawienie się nowej nieprawidłowości neurologicznej lub pogorszenie wcześniej ustabilizowanej lub poprawiającej się nieprawidłowości neurologicznej, która wystąpiła w odstępie co najmniej 30 dni od początku poprzedzającego klinicznego zdarzenia demielinizacyjnego. Nieprawidłowość taka musiała utrzymywać się przez co najmniej 24 godziny i występować przy braku gorączki (<37,5°C) lub znanej infekcji. Oceny, leczenia i zgłaszania nawrotów stwardnienia rozsianego dokonywał lekarz. Potwierdzony rzut stwardnienia rozsianego zdefiniowano jako nawrót, któremu towarzyszyła klinicznie istotna zmiana w EDSS stwierdzona przez niezależnego lekarza oceniającego EDSS (tj. wzrost o co najmniej 0,5 punkt w skali EDSS lub wzrost o 1,0 punkt w dwóch skalach czynnościowych (FS) lub 2,0 punkty w jednej FS, z wyłączeniem zmian obejmujących jelito / pęcherz lub mózgowie FS) [1].

Tabela 8. Skuteczność kliniczna ofatumumabu w porównaniu z teryflunomidem, w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego – roczny wskaźnik rzutów (ARR) (populacja ogólna) [1], [2], [19], [20].

Punkt końcowy	Badanie	Grupa badana Ofatumumab 20 mg/co 4 tyg.	Grupa kontrolna Teryflunomid 14 mg/dobę	Różnica [95% CI]	RR [95% CI]	Wartość P
Roczny wskaźnik rzutów (ARR)	ASCLEPIOS I	Całkowita liczba rzutów: 90	Całkowita liczba rzutów: 177	-0,11 [-0,16; -0,06]*	0,49 [0,37; 0,61]	<0,001*

⁴ Włączone abstrakty, z których dane finalnie nie zostały wykorzystane w analizie klinicznej, opisywały metodykę lub wstępne wyniki badań ASCLEPIOS.

⁵ Niemniej jednak dla niektórych punktów końcowych, liczebności pacjentów uwzględnionych w analizie były niższe, niż wynikało by to z analizy ITT.

Punkt końcowy	Badanie	Grupa badana Ofatumumab 20 mg/co 4 tyg.	Grupa kontrolna Teryflunomid 14 mg/dobę	Różnica [95% CI]	RR [95% CI]	Wartość p
		N=454	N=452		0,65]*	
		Skorygowany ARR [95% CI]*: 0,11 [0,09; 0,14]	Skorygowany ARR [95% CI]*: 0,22 [0,18; 0,26]			
	ASCLEPIOS II	Całkowita liczba rzutów: 95 N=469	Całkowita liczba rzutów: 198 N=469	-0,15 [-0,20; -0,09]*	0,42 [0,31; 0,56]*	<0,001*
		Skorygowany ARR [95% CI]*: 0,10 [0,08; 0,13]	Skorygowany ARR [95% CI]*: 0,25 [0,21; 0,30]			
Analiza zbiorcza wyników z ASCLEPIOS I i II	0,11 [0,09; 0,13] N=923	0,24 [0,21; 0,27] N=921	-	0,460 [0,375; 0,563]*	<0,001*	
Meta-analiza wyników badań ASCLEPIOS I i II (fixed effects) Cochran Q=1,1124 (df=1), p=0,2915				Różnica: -0,13 [-0,17; -0,09]^		<0,05^

RR (ang. *rate ratio*) – współczynnik częstości; *Wartości podane w referencji; obliczone z zastosowaniem modelu negatywnej binominalnej regresji, z uwzględnieniem czasu spędzonego w badaniu w latach w celu dostosowania do różnych czasów trwania leczenia wśród pacjentów; ^wartości obliczone przez Autorów Analizy na podstawie danych z referencji.

Przeprowadzona w publikacji referencyjnej [1] analiza jak i meta-analiza wyników badań ASCLEPIOS I i II wykazały, że stosowanie w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego ofatumumabu w dawce 20 mg/co 4 tygodnie w porównaniu z teryflunomidem w dawce 14 mg/dobę, **wiąże się z istotnie statystycznie (p<0,05) niższym rocznym wskaźnikiem rzutów** (w badaniu ASCLEPIOS I redukcja ARR wyniosła 51%; a w badaniu ASCLEPIOS II redukcja ARR wyniosła 58%).

Wyniki analizy wrażliwości z zastosowaniem wielokrotnych imputacji przy założeniach MNAR (ang. *Missing Not At Random* – nielosowego mechanizmu generującego braki danych) były zgodne z główną analizą dla ARR, konsekwentnie wykazując znacznie niższy ARR w przypadku leczenia ofatumumabem w porównaniu z teryflunomidem (tj. współczynnik ARR <1) [1].

Ofatumumab okazał się skuteczniejszy od teryflunomidu w zakresie ARR we wszystkich skumulowanych punktach czasowych tj. w miesiącach 0-3 (p=0,011) i 0-27 (p<0,001) [10].

Ocena wskaźników niepełnosprawności

Potwierdzone 3-miesięczne i 6-miesięczne pogorszenie niepełnosprawności, zdefiniowano jako wzrost w stosunku do wartości wyjściowej wyniku EDSS, utrzymujący się odpowiednio przez co najmniej 3 i 6 miesięcy. Kryteriami pogorszenia się niepełnosprawności były:

- wzrost wyniku EDSS o co najmniej 1,5 punktu, jeśli wyjściowy wynik EDSS wynosił 0;
- wzrost wyniku EDSS o co najmniej 1,0 punkt, jeśli wyjściowy wynik EDSS wynosił 1,0–5,0 punktów;

- wzrost wyniku EDSS o co najmniej 0,5 punktu, jeśli wyjściowy wynik EDSS wyniósł co najmniej 5,5 punktu.

Trzymiesięczne lub sześciomiesięczne potwierdzone pogorszenie niepełnosprawności mogło mieć początek podczas każdej zaplanowanej lub nieplanowanej wizyty, jeśli zostały spełnione kryteria pogorszenia niepełnosprawności. Pogorszenie niepełnosprawności można było potwierdzić podczas zaplanowanej wizyty tylko wtedy, gdy w okresie odpowiednio 3 miesięcy (≥ 90 dni = $3 * 30$) i 6 miesięcy (≥ 166 dni = $6 * 30-14$) wszystkie oceny spełniały kryterium pogorszenia. Potwierdzoną 6-miesięczną poprawę niepełnosprawności zdefiniowano jako obniżenie wyniku EDSS w stosunku do wartości wyjściowej utrzymujące się przez co najmniej 6 miesięcy. Kryteriami poprawy niepełnosprawności były:

- obniżenie wyniku EDSS o co najmniej 1,0 punkt, jeśli wyjściowy wynik EDSS wynosił 2,0–6,0 punktów;
- obniżenie wyniku EDSS o co najmniej 0,5 punktu, jeśli wyjściowy wynik EDSS wynosił 6,5–9,0 punktów [1].

Tabela 9. Skuteczność kliniczna ofatumumabu w porównaniu z teryflunomidem, w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego – potwierdzone 3- i 6-miesięczne pogorszenie niepełnosprawności, potwierdzona 6-miesięczna poprawa niesprawności (populacja ogólna) [1], [19], [20].

Punkt końcowy	Badanie	Grupa badana Ofatumumab 20 mg/co 4 tyg.	Grupa kontrolna Teryflunomid 14 mg/dobę	HR [95% CI]*	Wartość p*
Potwierdzone 3-miesięczne pogorszenie niepełnosprawności - liczba zdarzeń/liczba pacjentów (oszacowanie metodą Kaplana-Meiera po 24 miesiącach) [%]	ASCLEPIOS I	45/465 11,3%	63/459 15,4%	0,65 [0,45; 0,96]	<0,05
	ASCLEPIOS II	43/479 10,5%	62/472 14,6%	0,66 [0,45; 0,97]	<0,05
	Analiza zbiorcza wyników z ASCLEPIOS I i II	88/944 10,9%	125/931 15,0%	0,66 [0,50; 0,86]	0,002
Potwierdzone 6-miesięczne pogorszenie niepełnosprawności - liczba zdarzeń/liczba pacjentów (oszacowanie metodą Kaplana-Meiera po 24 miesiącach) [%]	ASCLEPIOS I	35/465 8,2%	53/459 13,0%	0,61 [0,40; 0,93]	<0,05
	ASCLEPIOS II	36/479 8,0%	46/472 10,9%	0,76 [0,49; 1,17]	>0,05
	Analiza zbiorcza wyników z ASCLEPIOS I i II	71/944 8,1%	99/931 12,0%	0,68 [0,50; 0,92]	0,01
Potwierdzona 6-miesięczna poprawa niepełnosprawności - liczba zdarzeń/liczba pacjentów (oszacowanie metodą Kaplana-Meiera po 24 miesiącach) [%]	ASCLEPIOS I	33/375 9,7%	26/363 8,2%	1,19 [0,71; 1,98]	>0,05
	ASCLEPIOS II	41/374 12,3%	27/360 8,1%	1,52 [0,93; 2,47]	>0,05
	Analiza zbiorcza wyników z ASCLEPIOS I i II	74/749 11,0%	53/723 8,1%	1,35 [0,95; 1,92]	>0,05

*Wartości podane w referencji lub oszacowane na podstawie 95% CI, analiza z zastosowaniem modelu proporcjonalnego hazardu Cox'a.

Przeprowadzona w publikacji referencyjnej [1] analiza wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego ofatumumabu w dawce 20 mg/co 4 tygodnie w porównaniu z teryflunomidem w dawce 14 mg/dobę, **wiąże się z istotnie statystycznie ($p < 0,05$) niższym ryzykiem:**

- **wystąpienia 3-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności** (redukcja ryzyka o: 35% w badaniu ASCLEPIOS I, o 34% w badaniu ASCLEPIOS II i analizie zbiorczej);
- **wystąpienia 6-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności** (redukcja ryzyka o: 39% w badaniu ASCLEPIOS I, o 32% w analizie zbiorczej);

w okresie obserwacji wynoszącym 24 miesiące.

Nie wykazano natomiast istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) pomiędzy grupami w zakresie prawdopodobieństwa uzyskania potwierdzonej 6-miesięcznej poprawy niepełnosprawności (analiza zarówno indywidualnych wyników badań ASCLEPIOS I i II, jak również analiza zbiorcza wyników z obu badań) oraz ryzyka wystąpienia 6-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności (analiza indywidualnych wyników badania ASCLEPIOS II), w okresie obserwacji wynoszącym 24 miesiące.

Wyniki analizy wrażliwości 3- i 6- miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności były zgodne z główną analizą tego parametru i wskazywały na przewagę terapii ofatumumabem nad teryflunomidem [1].

W referencji [14] przedstawiono analizy wskaźników niepełnosprawności w trzech subpopulacjach pacjentów:

- bez potwierdzonych rzutów w trakcie badania;
- bez potwierdzonych rzutów w trakcie badania lub przed zdarzeniem typu potwierdzona 3-/6-miesięczna progresja niepełnosprawności;
- z wtórnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego bez potwierdzonych rzutów w trakcie badania.

Tabela 10. Skuteczność kliniczna ofatumumabu w porównaniu z teryflunomidem, w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego – potwierdzone 3- i 6-miesięczne pogorszenie niepełnosprawności (analiza zbiorcza wyników badań ASCLEPIOS I i II) [14].

Punkt końcowy	Grupa badana Ofatumumab 20 mg/co 4 tyg.; n/N (%)	Grupa kontrolna Teryflunomid 14 mg/dobę; n/N (%)	HR [95% CI]/redukcja ryzyka*	RR [95% CI]^	Wartość p	NNT [95% CI]*
3-miesięczne potwierdzone pogorszenie niepełnosprawności						
Pacjenci bez potwierdzonych rzutów w trakcie badania	50/793 (6,3%)^	67/661 (10,1%)^	HR=0,587 [0,407; 0,848] Redukcja ryzyka: 41,3%	RR=0,62 [0,44; 0,88]	0,004* <0,05^	NNT=27 [15; 98]

Punkt końcowy	Grupa badana Ofatumumab 20 mg/co 4 tyg.; n/N (%)	Grupa kontrolna Teryflunomid 14 mg/dobę; n/N (%)	HR [95% CI]/redukcja ryzyka*	RR [95% CI]^	Wartość p	NNT [95% CI]*
Pacjenci bez potwierdzonych rzutów w trakcie badania lub przed zdarzeniem typu potwierdzona 3-/6-miesięczna progresja niepełnosprawności	53/796 (6,7%)^	82/676 (12,1%)^	HR=0,516 [0,365; 0,729] Redukcja ryzyka: 48,4%	RR=0,88 [0,85; 0,90]	<0,001*	NNT=19 [12; 40]
Pacjenci z wtórnie postępującą postacią stwardnienia rozlanego bez potwierdzonych rzutów w trakcie badania	6/46 (13,0%)	11/37 (29,7%)	HR=0,312 [0,114; 0,859] Redukcja ryzyka: 68,8%	RR=0,44 [0,18; 1,04]	0,024* >0,05^	-
6-miesięczne potwierdzone pogorszenie niepełnosprawności						
Pacjenci bez potwierdzonych rzutów w trakcie badania	42/793 (5,3%)^	53/661 (8,0%)^	HR=0,632 [0,421; 0,974] Redukcja ryzyka: 36,8%	RR=0,66 [0,45; 0,97]	0,026* <0,05^	NNT=37 [19; 589]
Pacjenci bez potwierdzonych rzutów w trakcie badania lub wcześniejszym zdarzeniem typu potwierdzona 3-/6-miesięczna progresja niepełnosprawności	45/796 (5,7%)^	66/674 (9,8%)^	HR=0,551 [0,377; 0,805] Redukcja ryzyka: 44,9%	RR=0,58 [0,40; 0,83]	0,002*	NNT=25 [15; 71]
Pacjenci z wtórnie postępującą postacią stwardnienia rozlanego bez potwierdzonych rzutów w trakcie badania	6/46 (13,0%)^	8/37 (21,6%)^	HR=0,463 [0,158; 1,355] Redukcja ryzyka: 53,7%	RR=0,60 [0,24; 1,53]	0,160* >0,05^	-

*wartość podana w referencji; HR liczony modelem regresji Cox'a ze skorygowaniem; ^wartość obliczona przez Autorów Analizy na podstawie danych z referencji.

Przeprowadzona analiza zbiorcza wyników badań ASCLEPIOS I i II wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozlanego ofatumumabu w dawce 20 mg/co 4 tygodnie w porównaniu z teryflunomidem w dawce 14 mg/dobę, **wiąże się z istotnie statystycznie (p<0,05) niższym ryzykiem:**

- **wystąpienia 3-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności** w subpopulacji pacjentów:
 - bez potwierdzonych rzutów w trakcie badania (NNT=27);

- bez potwierdzonych rzutów w trakcie badania lub przed zdarzeniem typu potwierdzona 3-/6-miesięczna progresja niepełnosprawności (NNT=19);
- **wystąpienia 6-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności** w subpopulacji pacjentów:
 - bez potwierdzonych rzutów w trakcie badania (NNT=37);
 - bez potwierdzonych rzutów w trakcie badania lub przed zdarzeniem typu potwierdzona 3-/6-miesięczna progresja niepełnosprawności (NNT=25).

Nie wykazano natomiast istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) pomiędzy grupami⁶ w zakresie ryzyka uzyskania potwierdzonej 3- i 6-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności w subpopulacji z wtórnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego bez potwierdzonych rzutów w trakcie badania, co wynikało zapewne z niskiej liczebności chorych. Widoczny był natomiast wyraźny trend na korzyść ofatumumabu w tej podgrupie oraz 68,8% oraz 53,7% redukcja ryzyka odpowiednio 3- i 6-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności.

Punkty końcowe związane z wynikami rezonansu magnetycznego (MRI)

Na początku badania, po 12 i 24 miesiącach oraz w momencie zakończenia badania (jeśli w ciągu ostatnich 3 miesięcy nie były dostępne wyniki badania MRI), uzyskano następujące sekwencje MRI: skany ważone gęstością protonów i T1 przed i po wstrzyknięciu gadolinu (GD); FLAIR (ang. *Fluid-attenuated inversion recovery*) po wstrzyknięciu GD [1].

Tabela 11. Skuteczność kliniczna ofatumumabu w porównaniu z teryflunomidem, w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego – wyniki obrazowania metodą rezonansu magnetycznego (populacja ogólna; analiza ITT) [1], [10], [19], [20].

Punkt końcowy	Badanie	Grupa badana Ofatumumab 20 mg/co 4 tyg.	Grupa kontrolna Teryflunomid 14 mg/dobę	RR [95% CI]* / różnica [95% CI]*\$ / WMD [95% CI]*	Wartość p*
Liczba zmian GD+ w obrazach T1-zależnych w przeliczeniu na skan, średnia [95% CI] (SE, SD)^	ASCLEPIOS I	0,01 [0,01; 0,02] (SE=0,0026; SD=0,054)^ N=432	0,45 [0,36; 0,58] (SE=0,0561; SD=1,152)^ N=422	RR=0,03 [0,01; 0,05]	<0,001
	ASCLEPIOS II	0,03 [0,02; 0,05] (SE=0,0077; SD=0,161)^ N=439	0,51 [0,40; 0,66] (SE=0,0663; SD=1,381)^ N=434	RR=0,06 [0,04; 0,10]	<0,001
	Analiza zbiorcza wyników z ASCLEPIOS I i II	0,02 [0,01; 0,03]	0,50 [0,42; 0,59]	% różnica: 95,9%	<0,001

⁶ Na podstawie wartości obliczonych przez Autorów Analizy; w przypadku 3- miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności, w referencji wykazano istotną przewagę ofatumumabu nad teryflunomidem w subpopulacji pacjentów z SPMS, bez potwierdzonych rzutów w trakcie badania.

Punkt końcowy	Badanie	Grupa badana Ofatumumab 20 mg/co 4 tyg.	Grupa kontrolna Teryflunomid 14 mg/dobę	RR [95% CI]* / różnica [95% CI]*§ / WMD [95% CI]*	Wartość p*
Meta-analiza wyników badań ASCLEPIOS I i II (fixed effects) Cochran Q=0,2103 (df=1), p=0,6465				WMD=-0,46 [-0,54; -0,37]	<0,05
Liczba nowych lub powiększonych zmian w obrazach T2- zależnych w momencie zakończenia badania, średnia w przeliczeniu na rok [95% CI] (SE, SD)^	ASCLEPIOS I	0,72 [0,61; 0,85] (SE=0,0612; SD=1,283)^ N=440	4,00 [3,47; 4,61] (SE=0,2980; SD=6,187)^ N=431	RR=0,18 [0,15; 0,22]	<0,001
	ASCLEPIOS II	0,64 [0,55; 0,75] (SE=0,0510; SD=1,079)^ N=448	4,15 [3,64; 4,74] (SE=0,2806; SD=5,906)^ N=443	RR=0,15 [0,13; 0,19]	<0,001
	Analiza zbiorcza wyników z ASCLEPIOS I i II	-	-	-	-
Meta-analiza wyników badań ASCLEPIOS I i II (fixed effects) Cochran Q=0,3042 (df=1), p=0,5813				WMD=-3,40 [-3,81; -2,99]	<0,05
Zmiana objętości mózgu, roczny wskaźnik zmiany# [95% CI] (%) (SE, SD)^	ASCLEPIOS I	-0,28 [-0,34; -0,22] (SE=0,0306; SD=0,626)^ N=418	-0,35 [-0,41; - 0,29] (SE=0,0306; SD=0,619)^ N=409	Różnica=0,07 [-0,02; 0,15]	0,12
	ASCLEPIOS II	-0,29 [-0,35; -0,23] (SE=0,0306; SD=0,640)^ N=437	-0,35 [-0,42; - 0,29] (SE=0,0332; SD=0,692)^ N=434	Różnica=0,07 [-0,02; 0,15]	0,13
	Analiza zbiorcza wyników z ASCLEPIOS I i II	-	-	-	-
Meta-analiza wyników badań ASCLEPIOS I i II (random effects) Cochran Q=0,0255 (df=1), p=0,873				WMD=0,065 [0,004; 0,13]	<0,05

RR (ang. *rate ratio*) – współczynnik częstości; N – liczba ocenianych pacjentów; *Wartości podane w referencji; dla liczby zmian GD+ oraz liczby nowych lub powiększających się zmian w obrazach T2-zależnych analiza przeprowadzona z zastosowaniem modelu negatywnej regresji binominalnej; §punkty procentowe; # Roczne tempo zmian objętości mózgu oszacowano zgodnie z nachyleniem z modelu współczynników losowych, na podstawie oceny procentowej zmiany w stosunku do wartości wyjściowej w objętości mózgu wykonanej w 12., 24. miesiącu i na koniec badania; ^wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych z referencji.

Przeprowadzona w publikacji referencyjnej [1] analiza wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego ofatumumabu w dawce 20 mg/co 4 tygodnie w porównaniu z teryflunomidem w dawce 14 mg/dobę, **wiąże się z istotnie statystycznie (p<0,05) niższą:**

- **liczbą nowych zmian GD+ w obrazach T1-zależnych** (analiza indywidualnych wyników jak i analiza zbiorcza/meta-analiza badań ASCLEPIOS I i II) – 94-97% mniejsza liczba zmian w wyniku zastosowania ofatumumabu;
- **roczną liczbą nowych lub powiększających się zmian w obrazach T2-zależnych** (analiza indywidualnych wyników i meta-analiza badań ASCLEPIOS I i II) – 82-85% mniejsza liczba zmian w wyniku zastosowania ofatumumabu.

Nie wykazano natomiast istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) pomiędzy grupami w zakresie średnich rocznych zmian objętości mózgu (analiza indywidualnych wyników badań ASCLEPIOS I i II), niemniej jednak wyniki meta-analizy obu badań wskazują na **istotnie statystycznie mniejszą ($p < 0,05$)** redukcję objętości mózgu w wyniku zastosowania ofatumumabu, w porównaniu z teryflunomidem.

Zmiana stężenia łańcucha lekkiego neurofilamentu w osoczu

Stężenie neurofilamentu stanowi biomarker odzwierciedlający degenerację aksonów; białko to jest głównym składnikiem cytoszkieletu aksonalnego i jest uwalniane po uszkodzeniu neuronów.

Stężenie łańcucha lekkiego neurofilementu (NFL) zostało przeanalizowane centralnie przez Navigate BioPharma (Carlsbad, Kalifornia) przy użyciu technologii testu immunologicznego z użyciem macierzy pojedynczych cząsteczek. NFL oznaczono ilościowo przy użyciu zestawu Quanterix Simoa NFlight Assay Advantage, ilościowego cyfrowego testu immunologicznego [1].

Tabela 12. Skuteczność kliniczna ofatumumabu w porównaniu z teryflunomidem, w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego – stężenie łańcucha lekkiego neurofilamentu w osoczu (populacja ogólna) [1], [19], [20].

Punkt końcowy	Badanie	Grupa badana Ofatumumab 20 mg/co 4 tyg.	Grupa kontrolna Teryflunomid 14 mg/dobę	% różnica*	Wartość p*
Stężenie łańcucha lekkiego neurofilamentu w osoczu:					
w 3 miesiącu terapii, średnia geometryczna[^] [95% CI] (pg/ml)	ASCLEPIOS I	8,8 [8,5; 9,1] N=430	9,4 [9,1; 9,8] N=404	7%	0,01
	ASCLEPIOS II	8,9 [8,6; 9,2] N=425	10,0 [9,7; 10,4] N=423	11%	<0,001
w 12 miesiącu terapii, średnia geometryczna [95% CI] (pg/ml)	ASCLEPIOS I	7,0 [6,7; 7,3] N=414	9,6 [9,2; 10,1] N=399	27%	<0,001
	ASCLEPIOS II	7,1 [6,8; 7,4] N=406	9,5 [9,1; 10,0] N=406	26%	<0,001
w 24 miesiącu terapii, średnia geometryczna[^] [95% CI] (pg/ml)	ASCLEPIOS I	6,9 [6,6; 7,2] N=371	9,0 [8,6; 9,5] N=350	23%	<0,001
	ASCLEPIOS II	6,8 [6,5; 7,1] N=345	9,0 [8,6; 9,4] N=349	24%	<0,001

N – liczba ocenianych pacjentów; *Wartości podane w referencji, dane dotyczące stężenia łańcucha lekkiego neurofilamentu w surowicy analizowano z zastosowaniem modelu powtarzanych pomiarów po transformacji logarytmicznej danych; efekt leczenia przedstawiono jako procentowe zmniejszenie stężenia łańcuchów lekkich neurofilamentu na podstawie stosunku średnich geometrycznych (względne zmniejszenie średnich geometrycznych z ofatumumabem w porównaniu z teryflunomidem); [^]brak możliwości obliczenia WMD oraz przeprowadzenia meta-analizy z uwagi na podanie średniej geometrycznej w badaniu.

Przeprowadzona w publikacji referencyjnej [1] analiza wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego ofatumumabu w dawce 20 mg/co 4 tygodnie w porównaniu z teryflunomidem w dawce 14 mg/dobę **wiąże się z istotnie statystycznie ($p < 0,05$) niższym stężeniem łańcucha lekkiego neurofilamentu w osoczu w 3., 6. i 12. miesiącu terapii** (analiza indywidualnych wyników badań ASCLEPIOS I i II – redukcja o 7 do 27%).

Efekt terapeutyczny ofatumumabu i teryflunomidu na zmiany w obrazach T2 i utratę objętości mózgu był podobny, niezależnie od wyjściowego poziomu neurofilamentu [1].

U pacjentów z wysokim poziomem łańcucha lekkiego neurofilamentu w osoczu (>mediany) na początku badania, wystąpiło więcej nowych lub nowo-powiększonych zmian w obrazach T2-zależnych rocznie, niż u pacjentów z niskim (\leq mediany) poziomem łańcucha lekkiego neurofilamentu (skorygowana średnia częstość: ofatumumab: 0,95 vs 0,39, względny wzrost 143%, $p < 0,001$; teryflunomid 5,28 vs 3,02, względny wzrost 74,5%, $p < 0,001$). Wartość prognostyczna wyjściowego stężenia łańcucha lekkiego neurofilamentu w osoczu utrzymywała się w 2. roku (wysokie vs niskie, ofatumumab: 0,09 vs 0,06; 64,5%, $p = 0,124$; teryflunomid 4,53 vs 3,12; 45,6%, $p = 0,003$). Pojedyncza ocena stężenia łańcucha lekkiego neurofilamentu w osoczu na początku badania nie miała wartości prognostycznej dla rzutów w badaniu i pogorszenia niepełnosprawności. Pacjenci z wysokim wyjściowym stężeniem łańcucha lekkiego neurofilamentu w osoczu mieli wyższy roczny wskaźnik utraty objętości mózgu niż pacjenci z niskim stężeniem łańcucha lekkiego neurofilamentu w osoczu (ofatumumab: 0,32% vs 0,23%, względna różnica 37,3%, $p = 0,045$; teryflunomid: 0,43% vs 0,29%, względna różnica 49,4%, $p < 0,001$). Podobne wyniki uzyskano w podgrupie nowo-zdiagnozowanych, wcześniej nieleczonych pacjentów. Względny efekt terapeutyczny ofatumumabu w porównaniu z teryflunomidem był podobny we wszystkich pomiarach zarówno w grupach z wysokim, jak i niskim stężeniem neurofilamentu w osoczu [15].

Czas do przerwania udziału w badaniu i czas do przerwania terapii

W badaniu ASCLEPIOS I wykazano, że zastosowanie w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego ofatumumabu w dawce 20 mg/co 4 tygodnie w porównaniu z teryflunomidem w dawce 14 mg/dobę, **wiąże się z istotnie statystycznie niższym ryzykiem:**

- przerwania udziału w badaniu ($p=0,002$, test log-rank);
- przerwania terapii ($p=0,007$, test log-rank).

Z kolei w badaniu ASCLEPIOS II nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą badaną a kontrolną w zakresie ryzyka przerwania udziału w badaniu ($p=0,798$, test log-rank) czy ryzyka przerwania terapii ($p=0,657$, test log-rang) [1].

W obu badaniach nie było wyraźnych różnic w powodach przerwania leczenia między grupą badaną a kontrolną [1].

W badaniu ASCLEPIOS I, 759/927 (81,9%) zrandomizowanych pacjentów (ofatumumab: 400/465 [86,0%]; teryflunomid 359/462 [77,7%]) ukończyło badanie. Odsetek pacjentów przerywających leczenie wynosił 14,0% w grupie ofatumumabu i 21,2% w grupie teryflunomidu. Najczęstszymi przyczynami przerwania leczenia ($> 2\%$ w dowolnej grupie) były: decyzja pacjenta / opiekuna

(ofatumumab: 4,9%; teryflunomid: 8,2%), zdarzenia niepożądane (ofatumumab: 5,2%; teryflunomid: 5,0%) oraz decyzja lekarza (ofatumumab: 2,2%; teryflunomid: 6,5%) [13].

W badaniu ASCLEPIOS II 753/955 (78,8%) zrandomizowanych pacjentów (ofatumumab: 383/481 [79,6%]; teryflunomid: 370/474 [78,1%]) ukończyło badanie. Odsetek pacjentów przerywających leczenie wynosił 20% w grupie ofatumumabu i 21,5% w grupie teryflunomidu. Przyczyną przerwania leczenia była decyzja pacjenta / opiekuna (ofatumumab: 7,3%; teryflunomid: 7,8%), zdarzenie niepożądane (ofatumumab: 5,6%; teryflunomid: 4,9%) oraz decyzja lekarza (ofatumumab: 5,2%; teryflunomid: 6,8%). W obu badaniach stopień przestrzegania zaleceń był wysoki (>95% pacjentów w $\geq 90\%$ przestrzegala zaleceń) w grupach badanych i kontrolnych [13].

Tabela 13. Skuteczność kliniczna ofatumumabu w porównaniu z teryflunomidem, w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego – odsetek pacjentów, którzy przegrali terapię (populacja ogólna) [13].

Punkt końcowy	Badanie	Grupa badana Ofatumumab 20 mg/co 4 tyg.	Grupa kontrolna Teryflunomid 14 mg/dobę	RR [95% CI] *	Wartość p*	NNT [95% CI]*
Przerwanie terapii, n/N (%)	ASCLEPIOS I	65*/465 (14,0%)	98*/462 (21,2%)	RR=0,66 [0,50; 0,88]	<0,05	NNT=14 [9; 43]
	ASCLEPIOS II	96*/481 (20,0%)	102*/474 (21,5%)	RR=0,93 [0,72; 1,19]	>0,05	-
Meta-analiza wyników badań ASCLEPIOS I i II (Random effects) Cochran Q=3,1347 (df=1), p=0,0766				RR=0,79 [0,56; 1,10]	>0,05	-

*wartość obliczona przez Autorów Analizy na podstawie danych z referencji.

Przeprowadzona analiza wyników badania ASCLEPIOS I wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego ofatumumabu w dawce 20 mg/co 4 tygodnie w porównaniu z teryflunomidem w dawce 14 mg/dobę, **wiąże się z istotnie statystycznie ($p < 0,05$) niższym ryzykiem przerwania terapii** (parametr NNT wyniósł 14, co oznacza że podanie ofatumumabu zamiast teryflunomidu 14 pacjentom spowoduje, że 1 z nich nie przerwie terapii).

Z kolei przeprowadzona analiza wyników badania ASCLEPIOS II i meta-analiza wyników obu badań ASCLEPIOS wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego ofatumumabu w dawce 20 mg/co 4 tygodnie w porównaniu teryflunomidem w dawce 14 mg/dobę, **wiąże się z brakiem istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) w zakresie ryzyka przerwania terapii).**

NEDA-3

W referencji [10] oceniano wystąpienie złożonego punktu końcowego NEDA-3, czyli braku aktywności choroby definiowanego jako spełnienie jednocześnie trzech kryteriów: braku sześciomiesięcznego

potwierzonego pogorszenia niepełnosprawności, braku rzutu, braku nowych zmian GD+ w obrazach T1-zależnych i braku nowych lub nowo-powiększonych zmian w obrazach T2-zależnych.

Tabela 14. Skuteczność kliniczna ofatumumabu w porównaniu z teryflunomidem, w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego – brak aktywności choroby (NEDA-3) (populacja ogólna; analiza zbiorcza wyników badań ASCLEPIOS I i II) [10].

Punkt końcowy	Punkt czasowy	Grupa badana Ofatumumab 20 mg/co 4 tyg.	Grupa kontrolna Teryflunomid 14 mg/dobę	OR [95% CI]*	Wartość p*
NEDA-3 (%)	0-12 miesięcy	47,0%	24,5%	3,36 [2,67; 4,21]	<0,001
	12-24 miesiąc	87,8%	48,2%	8,09 [6,26; 10,45]	<0,001
Poszczególne komponenty wchodzące w skład NEDA-3					
Pacjenci bez rzutów (%)	2 lata	82,3%	69,2%	-^	-
Pacjenci z brakiem aktywności choroby w badaniu MRI (%)	2 lata	54,1%	27,5%	-^	-
Pacjenci bez 6-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności (%)	2 lata	91,9%	88,9%	-^	-

OR (ang. *odds ratio*) – iloraz szans; *wartości podane w referencji; ^brak możliwości wykonania obliczeń RR z uwagi na brak danych w referencji na temat liczby pacjentów w grupie badanej i kontrolnej, dla których dostępne były dane.

Przeprowadzona w publikacji referencyjnej [10] analiza zbiorcza wyników badań ASCLEPIOS I i II wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego ofatumumabu w dawce 20 mg/co 4 tygodnie w porównaniu z teryflunomidem w dawce 14 mg/dobę, **wiąże się z istotnie statystycznie ($p < 0,05$):**

- 3-krotnie wyższą szansą uzyskania braku aktywności choroby (złożony punkt końcowy NEDA-3) w 0-12 miesiącu terapii;
- 8-krotnie wyższą szansą uzyskania braku aktywności choroby (złożony punkt końcowy NEDA-3) w 12-24 miesiącu terapii.

Rozpatrując poszczególne komponenty oceniane w ramach NEDA-3, po 2 latach wykazano trend wskazujący na wyższy odsetek pacjentów bez rzutów jak również bez zmian w badaniu MRI, w wyniku stosowania ofatumumabu w porównaniu z teryflunomidem [10].

W abstrakcie [14] przedstawiono wyniki analizy *post-hoc* dotyczące między innymi skuteczności i bezpieczeństwa z badań ASCLEPIOS, w zależności od rasy/pochodzenia etnicznego pacjentów. Spośród chorych leczonych ofatumumabem (N=935), 829 pacjentów było rasy białej, 28 rasy czarnej/afroamerykańskiej, 36 azjatyckiej a 42 – innej.

Tabela 15. Skuteczność kliniczna ofatumumabu w zależności od rasy/pochodzenia etnicznego (analiza zbiorcza wyników badań ASCLEPIOS I i II) - roczny wskaźnik rzutów [14].

Rasa/pochodzenie etniczne	Grupa badana - Ofatumumab 20 mg/co 4 tyg. ARR [95% CI]	Grupa kontrolna Teryflunomid 14 mg/dobę ARR [95% CI]	RR*	Wartość p*
Biała [kaukaska]	0,13 [0,11; 0,15]	0,26 [0,23; 0,30]	0,48	<0,001
Czarna/afroamerykańska	0,07 [0,02; 0,22]	0,23 [0,12; 0,45]	0,29	0,075
Azjatycka	0,08 [0,03; 0,24]	0,09 [0,04; 0,24]	0,88	0,862
Inna	0,08 [0,03; 0,18]	0,30 [0,15; 0,57]	0,26	0,014

ARR – roczny wskaźnik rzutów., RR – rate ratio; *wartości podane w referencji.

Roczny wskaźnik rzutów po zastosowaniu ofatumumabu był niski i zbliżony we wszystkich podgrupach pacjentów, wyodrębnionych ze względu na rasę/pochodzenie etniczne [14].

Pozostałe, dodatkowe punkty końcowe

W 2. tygodniu > 95% pacjentów uzyskało stężenie limfocytów B poniżej dolnej granicy normy, przy czym u 82%, 92% i 98% pacjentów doszło do zmniejszenia liczby limfocytów B do poziomu ≤ 10 komórek / μl odpowiednio w 2., 4. i 12. tygodniu badania [1].

W abstrakcie [3] i [4] przedstawiono wyniki z zakresu skuteczności, w ramach których oceniano efekty stosowania ofatumumabu i teryflunomidu w subpopulacjach wyodrębnionych w zależności od kwartyli [Q] wyjściowej masy ciała: Q1 (<60,1 kg), Q2 ($\geq 60,1$ kg $\leq 70,8$ kg), Q3 ($\geq 70,8$ $\leq 84,4$) i Q4 ($\geq 84,4$ kg). Wykazano, ofatumumab stosowany zgodnie ze schematem dawkowania ocenianym w badaniach ASCLEPIOS I i ASCLEPIOS II pozwolił na uzyskanie szybkiego obniżenia liczby limfocytów B, niezależnie od masy ciała. Potwierdzono również wyższą skuteczność ofatumumabu nad teryflunomidem w zakresie ARR oraz potwierdzonej 3- i 6-miesięcznej progresji niepełnosprawności we wszystkich wyodrębnionych ze względu na masę ciała subpopulacjach.

5.1.2. ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA OFATUMUMABU W PORÓWNANIU DO TERYFLUNOMIDU W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z RZUTOWYMI POSTACIAMI STWARDNIENIA ROZSIANEGO

W analizie bezpieczeństwa w badaniach ASCLEPIOS I i ASCLEPIOS II uwzględniono wszystkich pacjentów, którzy otrzymali badane leki (ang. *Safety Set*, w praktyce odpowiada analizie ITT). Ocena bezpieczeństwa prowadzona w czasie okresu leczenia; dodatkowo po przyjęciu ostatniej dawki leku pacjentów nadal obserwowano przez co najmniej 9 miesięcy. Zdarzenia niepożądane, które wystąpiły w okresie leczenia, zgłaszano od momentu przyjęcia pierwszej dawki i do 100 dni (około 5-krotność okresu półtrwania ofatumumabu) po całkowitym przerwaniu leczenia, a wszystkie poważne zdarzenia niepożądane zgłaszano do ostatniej wizyty przez ostatniego pacjenta. Zdarzenia niepożądane raportowano z zastosowaniem Wspólnych Kryteriów Terminologicznych Dotyczących Zdarzeń Niepożądanych (CTCAE, ang. *Common Terminology Criteria for Adverse Events*) [1].

Ogólny profil bezpieczeństwa

Tabela 16. Bezpieczeństwo stosowania ofatumumabu w porównaniu z teryflunomidem, w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozlanego – ogólny profil bezpieczeństwa (populacja ogólna; *Safety Set*)[^] [1].

Punkt końcowy	Badanie	Grupa badana Ofatumumab 20 mg/co 4 tyg. n/N (%)	Grupa kontrolna Teryflunomid 14 mg/dobę n/N (%)	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNH [95% CI]*
Jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane	ASCLEPIOS I	382/465 (82,2%)	380/462 (82,3%)	RR=1,00 [0,94; 1,06]	>0,05	-
	ASCLEPIOS II	409/481 (85,0%)	408/474 (86,1%)	RR=0,99 [0,94; 1,04]	>0,05	-
Meta-analiza wyników badań ASCLEPIOS I i II (fixed effects) Cochran Q=0,0743 (df=1), p=0,7851				RR=0,99 [0,95; 1,03]	>0,05	-
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	ASCLEPIOS I	27/465 (5,8%)	24/462 (5,2%)	RR=1,12 [0,66; 1,90]	>0,05	-
	ASCLEPIOS II	27/481 (5,6%)	25/474 (5,3%)	RR=1,06 [0,63; 1,80]	>0,05	-
Meta-analiza wyników badań ASCLEPIOS I i II (fixed effects) Cochran Q=0,0163 (df=1), p=0,8984				RR=1,09 [0,75; 1,59]	>0,05	-
Infekcje	ASCLEPIOS I	229/465 (49,2%)	238/462 (51,5%)	RR=0,96 [0,84; 1,09]	>0,05	-
	ASCLEPIOS II	259/481 (53,8%)	255/474 (53,8%)	RR=1,00 [0,89; 1,13]	>0,05	-
Meta-analiza wyników badań ASCLEPIOS I i II (fixed effects) Cochran Q=0,2691 (df=1), p=0,6039				RR=0,98 [0,90; 1,07]	>0,05	-
Ogólnoustrojowe reakcje związane z wstrzyknięciem leku [†]	ASCLEPIOS I	75/465 (16,1%)	76/462 (16,5%)	RR=0,98 [0,73; 1,31]	>0,05	-
	ASCLEPIOS II	116/481 (24,1%)	64/474 (13,5%)	RR=1,79 [1,36; 2,36]	<0,05	NNH=9 [6; 17]

Punkt końcowy	Badanie	Grupa badana Ofatumumab 20 mg/co 4 tyg. n/N (%)	Grupa kontrolna Teryflunomid 14 mg/dobę n/N (%)	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNH [95% CI]*
Meta-analiza wyników badań ASCLEPIOS I i II (random effects) Cochran Q=8,5914 (df=1), p=0,0035				RR=1,33 [0,74; 2,39]	>0,05	-
Ciężkie zdarzenia niepożądane	ASCLEPIOS I	48/465 (10,3%)	38/462 (8,2%)	RR=1,26 [0,84; 1,88]	>0,05	-
	ASCLEPIOS II	38/481 (7,9%)	36/474 (7,6%)	RR=1,04 [0,67; 1,61]	>0,05	-
Meta-analiza wyników badań ASCLEPIOS I i II (fixed effects) Cochran Q=0,3800 (df=1), p=0,5376				RR=1,15 [0,85; 1,55]	>0,05	-
Ciężkie infekcje‡	ASCLEPIOS I	12/465 (2,6%)	7/462 (1,5%)	RR=1,70 [0,70; 4,16]	>0,05	-
	ASCLEPIOS II	12/481 (2,5%)	10/474 (2,1%)	RR=1,18 [0,53; 2,65]	>0,05	-
Meta-analiza wyników badań ASCLEPIOS I i II (fixed effects) Cochran Q=0,3320 (df=1), p=0,5644				RR=1,40 [0,76; 2,58]	>0,05	-
Ciężkie reakcje związane z wstrzyknięciem leku	ASCLEPIOS I	2/465 (0,4%)	0/462 (0%)	Peto OR=7,36 [0,46; 117,80]	>0,05	-
	ASCLEPIOS II	0/481 (0%)	0/474 (0%)	-	>0,05	-
Meta-analiza wyników badań ASCLEPIOS I i II (fixed effects) Cochran Q=0 (df=0), p= -				Peto OR=7,36 [0,46; 117,80]	>0,05	-
Ciężkie zdarzenia niepożądane – nowotwory złośliwe§	ASCLEPIOS I	3/465 (0,6%)	3/462 (0,6%)	RR=0,99 [0,23; 4,28]	>0,05	-
	ASCLEPIOS II	2/481 (0,4%)	1/474 (0,2%)	RR=1,97 [0,26; 15,01]	>0,05	-
Meta-analiza wyników badań ASCLEPIOS I i II (fixed effects) Cochran Q=0,2176 (df=1), p=0,6409				RR=1,24 [0,33; 4,60]	>0,05	-
Zgony	ASCLEPIOS I	0/465 (0%)	0/462 (0%)	-	-	-
	ASCLEPIOS II	0/481 (0%)	1/474 (0,2%)¶	Peto OR =0,13 [0,003; 6,72]	>0,05	-
Meta-analiza wyników badań ASCLEPIOS I i II (fixed effects) Cochran Q=0 (df=0), p= -				Peto OR =0,13 [0,003; 6,75]	>0,05	-

*Wartości obliczone przez Autorów Analizy na podstawie danych z publikacji referencyjnej. ^ liczba pacjentów z co najmniej jednym zdarzeniem i procent wszystkich pacjentów w każdej grupie. Zdarzenie niepożądane zakodowano zgodnie z preferowanymi terminami w ang. *Medical Dictionary for Regulatory Activities*, wersja 20.0. Wykluczono rzuty stwardnienia rozsianego, które zostały zgłoszone jako zdarzenia niepożądane. † Uwzględniono tylko reakcje lub objawy, które wystąpiły w ciągu 24 godzin po wstrzyknięciu (tj. czas do wystąpienia reakcji ≤ 24 godziny). ‡ Poważne zakażenia i zarażenia pasożytnicze, które zgłaszano w grupie ofatumumabu, to zapalenie wyrostka robaczkowego (u 8 pacjentów), zapalenie żołądka i jelit (u 3), zakażenie dróg moczowych (u 3), grypa (u 2) i zapalenie pęcherza, zakażenie dróg moczowych *escherichia*, zakażenie nerek, zakażenie dolnych dróg oddechowych, posocznica neutropeniczna, zapalenie kości i szpiku, zapalenie płuc, zakażenie górnych dróg oddechowych, urosepsa i wirusowe zakażenie dróg oddechowych (u 1 pacjenta). Poważne zakażenia i zarażenia pasożytnicze, które zgłaszano w grupie teryflunomidu, obejmowały zapalenie wyrostka robaczkowego (u 2 pacjentów), zakażenie dróg moczowych (u 2) i ropień gruczołów potowych, zakażenie kamykoblakteryą, zapalenie pęcherza, grypowe zapalenie płuc, zapalenie kości i szpiku, zanokcica, zapalenie otrzewnej, zapalenie płuc, ropień pooperacyjny, zapalenie jajowodów, posocznica, wirusowe zapalenie mózgu odkleszczowe i zakażenie wirusowe (u 1 pacjenta). § Nowotwory, które odnotowano u pacjentów otrzymujących ofatumumab to jeden przypadek czerniaka złośliwego *in situ* (czas do wystąpienia 39 dni), jeden przypadek inwazyjnego raka piersi (czas do wystąpienia, 149 dni), jeden przypadek nawrotowego chłoniaka nieziarnicznego (czas do wystąpienia, 31 dni) i dwa przypadki raka podstawnkomórkowego (czas do wystąpienia, 120 i 258 dni). Nowotwory zgłaszane u pacjentów otrzymujących teryflunomid obejmowały jeden przypadek włóknakiomięsaka (czas do wystąpienia 652 dni), jeden przypadek raka szyjki macicy (czas do wystąpienia, 341 dni) i dwa przypadki raka podstawnkomórkowego (czas do wystąpienia, 8 i 401 dni). Żadne z zdarzeń nowotworowych nie zostało uznane przez badacza za związane z leczeniem próbnym i nie zidentyfikowano nadreprezentacji którejsz grupy nowotworów. ¶ Przyczyną śmierci było rozwarstwienie aorty.

Przeprowadzona analiza wyników pojedynczych badań ASCLEPIOS I i II, jak również meta-analiza wyników obu badań wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozlanego ofatumumabu w dawce 20 mg/co 4 tygodnie w porównaniu z teryflunomidem w dawce 14 mg/dobę, **wiąże się z brakiem istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) w zakresie ryzyka wystąpienia:**

- jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych;
- zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania terapii;
- infekcji;
- ciężkich zdarzeń niepożądanych (w tym ciężkich infekcji, ciężkich reakcji związanych z podaniem leku, nowotworów złośliwych);
- zgonów;

w okresie obserwacji wynoszącym do 100 dni po podaniu ostatniej dawki leku.

Przeprowadzona analiza wyników badania ASCLEPIOS I jak również meta-analiza wyników obu badań ASCLEPIOS I i II, wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozlanego ofatumumabu w dawce 20 mg/co 4 tygodnie w porównaniu z teryflunomidem w dawce 14 mg/dobę, **wiąże się z brakiem istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) w zakresie ryzyka wystąpienia** ogólnoustrojowych reakcji związanych z podaniem leku, w okresie obserwacji wynoszącym do 100 dni po podaniu ostatniej dawki leku. W badaniu ASCLEPIOS II wykazano natomiast istotnie statystycznie ($p < 0,05$) wyższe ryzyko wystąpienia ogólnoustrojowych reakcji związanych z podaniem leku, w grupie badanej w porównaniu z grupą kontrolną.

Biorąc pod uwagę parametr NNH obliczony na podstawie wyników badania ASCLEPIOS II wykazano, że stosowanie ofatumumabu zamiast teryflunomidu w analizowanej populacji chorych spowoduje, że u 1 pacjenta na 9 wystąpi ogólnoustrojowa reakcja związana z podaniem leku, w okresie obserwacji wynoszącym do 100 dni po podaniu ostatniej dawki leku.

Poszczególne zdarzenia niepożądane

Zdarzeniami niepożądanymi, które wystąpiły u co najmniej 10% pacjentów leczonych ofatumumabem, były reakcje związane z wstrzyknięciem, zapalenie nosogardzieli, ból głowy, odczyn w miejscu wstrzyknięcia, zakażenie górnych dróg oddechowych i zakażenie dróg moczowych. Zdarzenia, które wystąpiły u co najmniej 10% osób leczonych teryflunomidem, to zapalenie błony śluzowej nosa i gardła, reakcje po wstrzyknięciu, łysienie, zakażenie górnych dróg oddechowych, ból głowy i biegunka. Poważne zdarzenia niepożądane zgłoszono u 9,1% pacjentów leczonych ofatumumabem i 7,9% leczonych teryflunomidem. Jeden zgon nastąpił w grupie teryflunomidu (rozwarstwienie aorty) w okresie obserwacji po leczeniu [1].

Tabela 17. Bezpieczeństwo stosowania ofatumumabu w porównaniu z teryflunomidem, w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego – poszczególne zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia, które wystąpiły u co najmniej 5 chorych (0,5%) w którejkolwiek z grup (populacja ogólna; Safety Set – w referencji przedstawiono analizę zbiorczą wyników z badań ASCLEPIOS I i ASCLEPIOS II) [1].

Punkt końcowy	Grupa badana Ofatumumab 20 mg/co 4 tyg. N=946, n (%)	Grupa kontrolna Teryflunomid 14 mg/dobę N=936, n (%)	RR/Peto OR [95% CI]* /OR [95% CI]^	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]*
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	32 (3,4%)	44 (4,7%)	RR=0,72 [0,46; 1,12] OR=0,71 [0,43; 1,16]	>0,05	-
Niedokrwistość	10 (1,1%)	12 (1,3%)	RR=0,82 [0,37; 1,86] OR=0,82 [0,32; 2,09]	>0,05	-
Niedokrwistość z niedoboru żelaza	5 (0,5%)	3 (0,3%)	RR=1,65 [0,44; 6,23] OR=1,65 [0,32; 10,67]	>0,05	-
Limfadenopatia	5 (0,5%)	4 (0,4%)	RR=1,24 [0,36; 4,24] OR=1,24 [0,27; 6,26]	>0,05	-
Zaburzenia kardiologiczne	26 (2,7%)	33 (3,5%)	RR=0,78 [0,47; 1,29] OR=0,77 [0,44; 1,35]	>0,05	-
Tachykardia	12 (1,3%)	16 (1,7%)	RR=0,74 [0,36; 1,53] OR=0,74 [0,32; 1,68]	>0,05	-
Zaburzenia ucha i błędnika	41 (4,3%)	34 (3,6%)	RR=1,19 [0,77; 1,86] OR=1,20 [0,74; 1,97]	>0,05	-
Zawroty głowy	24 (2,5%)	21 (2,2%)	RR=1,13 [0,64; 2,00] OR=1,13 [0,60; 2,16]	>0,05	-
Ból ucha	8 (0,8%)	4 (0,4%)	RR=1,98 [0,64; 6,16] OR=1,99 [0,53; 9,05]	>0,05	-
Zaburzenia endokryjne	9 (1,0%)	3 (0,3%)	RR=2,97 [0,87; 10,11] OR=2,99 [0,74; 17,20]	>0,05	-
Zaburzenia okulistyczne	55 (5,8%)	59 (6,3%)	RR=0,92 [0,65; 1,31] OR=0,92 [0,62; 1,37]	>0,05	-
Niewyraźne widzenie	10 (1,1%)	13 (1,4%)	RR=0,76 [0,34; 1,69] OR=0,76 [0,30; 1,88]	>0,05	-
Ból oka	9 (1,0%)	6 (0,6%)	RR=1,48 [0,55; 3,99] OR=1,49 [0,47; 5,10]	>0,05	-
Podwójne widzenie	5 (0,5%)	3 (0,3%)	RR=1,65 [0,44; 6,23] OR=1,65 [0,32; 10,67]	>0,05	-
Suchość oczu	5 (0,5%)	6 (0,6%)	RR=0,82 [0,27; 2,54] OR=0,82 [0,20; 3,25]	>0,05	-
Zaburzenia widzenia	4 (0,4%)	7 (0,7%)	RR=0,56 [0,18; 1,80] OR=0,56 [0,12; 2,23]	>0,05	-
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	224 (23,7%)	286 (30,6%)	RR=0,77 [0,67; 0,90] OR=0,71 [0,57; 0,87]	<0,05	NNT=15 [10; 35]
Nudności	61 (6,4%)	64 (6,8%)	RR=0,94 [0,67; 1,32] OR=0,94 [0,64; 1,37]	>0,05	-
Biegunka	49 (5,2%)	111 (11,9%)	RR=0,44 [0,32; 0,60] OR=0,41 [0,28; 0,58]	<0,05	NNT=15 [11; 24]
Ból brzucha	27 (2,9%)	31 (3,3%)	RR=0,86 [0,52; 1,42] OR=0,86 [0,49; 1,50]	>0,05	-
Zaparcie	24 (2,5%)	14 (1,5%)	RR=1,70 [0,89; 3,22] OR=1,71 [0,85; 3,61]	>0,05	-
Ból nadbrzusza	20 (2,1%)	31 (3,3%)	RR=0,64 [0,37; 1,10] OR=0,63 [0,34; 1,15]	>0,05	-

Punkt końcowy	Grupa badana Ofatumumab 20 mg/co 4 tyg. N=946, n (%)	Grupa kontrolna Teryflunomid 14 mg/dobę N=936, n (%)	RR/Peto OR [95% CI]* / OR [95% CI]^	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]*
Wymioty	19 (2,0%)	33 (3,5%)	RR=0,57 [0,33; 0,99] OR=0,56 [0,30; 1,02]	<0,05	NNT=66 [33; 2710]
Ból zęba	16 (1,7%)	18 (1,9%)	RR=0,88 [0,46; 1,69] OR=0,88 [0,42; 1,84]	>0,05	-
Niestrawność	12 (1,3%)	16 (1,7%)	RR=0,74 [0,36; 1,53] OR=0,74 [0,32; 1,68]	>0,05	-
Próchnica zębów	10 (1,1%)	5 (0,5%)	RR=1,98 [0,71; 5,51] OR=1,99 [0,62; 7,44]	>0,05	-
Choroba refluksowa żołądka	10 (1,1%)	8 (0,9%)	RR=1,24 [0,51; 3,03] OR=1,24 [0,44; 3,63]	>0,05	-
Hemoroidy	7 (0,7%)	11 (1,2%)	RR=0,63 [0,25; 1,57] OR=0,63 [0,21; 1,78]	>0,05	-
Wzdęcia	6 (0,6%)	8 (0,9%)	RR=0,74 [0,27; 2,04] OR=0,74 [0,21; 2,44]	>0,05	-
Zatrucie pokarmowe	5 (0,5%)	2 (0,2%)	RR=2,47 [0,56; 11,03] OR=2,48 [0,40; 26,11]	>0,05	-
Zapalenie żołądka i dwunastnicy	5 (0,5%)	9 (1,0%)	RR=0,55 [0,19; 1,56] OR=0,55 [0,14; 1,83]	>0,05	-
Dyskomfort w obrębie brzucha	4 (0,4%)	8 (0,9%)	RR=0,49 [0,16; 1,54] OR=0,49 [0,11; 1,85]	>0,05	-
Dysfagia	4 (0,4%)	11 (1,2%)	RR=0,36 [0,12; 1,07] OR=0,36 [0,08; 1,21]	>0,05	-
Owrzodzenie ust	4 (0,4%)	5 (0,5%)	RR=0,79 [0,23; 2,71] OR=0,79 [0,16; 3,69]	>0,05	-
Ból podbrzusza	3 (0,3%)	5 (0,5%)	RR=0,59 [0,16; 2,24] OR=0,59 [0,09; 3,06]	>0,05	-
Suchość w ustach	3 (0,3%)	6 (0,6%)	RR=0,49 [0,13; 1,80] OR=0,49 [0,08; 2,32]	>0,05	-
Nietrzymanie stolca	1 (0,1%)	7 (0,7%)	RR=0,14 [0,02; 0,88] OR=0,14 [0,00; 1,10]	>0,05	-
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania leku	257 (27,2%)	203 (21,7%)	RR=1,25 [1,07; 1,47] OR=1,35 [1,08; 1,67]	<0,05	NNH=18 [10; 62]
Reakcje w miejscu wstrzyknięcia	103 (10,9%)	52 (5,6%)	RR=1,96 [1,42; 2,70] OR=2,08 [1,45; 3,00]	<0,05	NNH=18 [12; 34]
Zmęczenie	71 (7,5%)	72 (7,7%)	RR=0,98 [0,71; 1,33] OR=0,97 [0,68; 1,39]	>0,05	-
Gorączka	37 (3,9%)	26 (2,8%)	RR=1,41 [0,86; 2,30] OR=1,42 [0,83; 2,47]	>0,05	-
Objawy grypopodobne	21 (2,2%)	10 (1,1%)	RR=2,08 [1,00; 4,32] OR=2,10 [0,94; 5,03]	>0,05	-
Astenia	18 (1,9%)	18 (1,9%)	RR=0,99 [0,52; 1,87] OR=0,99 [0,48; 2,03]	>0,05	-
Ból	12 (1,3%)	8 (0,9%)	RR=1,48 [0,63; 3,52] OR=1,49 [0,56; 4,22]	>0,05	-
Zaburzenia chodu	10 (1,1%)	10 (1,1%)	RR=0,99 [0,42; 2,31] OR=0,99 [0,37; 2,66]	>0,05	-

Punkt końcowy	Grupa badana Ofatumumab 20 mg/co 4 tyg. N=946, n (%)	Grupa kontrolna Teryflunomid 14 mg/dobę N=936, n (%)	RR/Peto OR [95% CI]* / OR [95% CI]^	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]*
Niekardiologiczny ból klatki piersiowej	9 (1,0%)	11 (1,2%)	RR=0,81 [0,35; 1,89] OR=0,81 [0,29; 2,16]	>0,05	-
Obrzęk obwodowy	8 (0,8%)	11 (1,2%)	RR=0,72 [0,30; 1,73] OR=0,72 [0,25; 1,97]	>0,05	-
Dreszcze	6 (0,6%)	5 (0,5%)	RR=1,19 [0,29; 3,65] OR=1,19 [0,30; 4,94]	>0,05	-
Obrzęk obwodowy	5 (0,5%)	10 (1,1%)	RR=0,49 [0,18; 1,38] OR=0,49 [0,13; 1,59]	>0,05	-
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	17 (1,8%)	17 (1,8%)	RR=0,99 [0,51; 1,90] OR=0,99 [0,47; 2,08]	>0,05	-
Kamica żółciowa	8 (0,8%)	5 (0,5%)	RR=1,58 [0,55; 4,58] OR=1,59 [0,46; 6,19]	>0,05	-
Zaburzenia ze strony układu immunologicznego	16 (1,7%)	27 (2,9%)	RR=0,59 [0,32; 1,07] OR=0,58 [0,29; 1,12]	>0,05	-
Sezonowa alergia	9 (1,0%)	13 (1,4%)	RR=0,68 [0,30; 1,56] OR=0,68 [0,26; 1,73]	>0,05	-
Infekcje i zarażenia pasożytnicze	488 (51,6%)	493 (52,7%)	RR=0,98 [0,90; 1,07] OR=0,96 [0,80; 1,15]	>0,05	-
Zapalenie jamy nosowej i gardła	170 (18,0%)	156 (16,7%)	RR=1,08 [0,88; 1,31] OR=1,10 [0,86; 1,40]	>0,05	-
Infekcje górnych dróg oddechowych	97 (10,3%)	120 (12,8%)	RR=0,81 [0,63; 1,04] OR=0,78 [0,58; 1,04]	>0,05	-
Infekcje dróg moczowych	97 (10,3%)	78 (8,3%)	RR=1,23 [0,93; 1,63] OR=1,26 [0,91; 1,74]	>0,05	-
Grypa	62 (6,6%)	59 (6,3%)	RR=1,04 [0,74; 1,47] OR=1,04 [0,71; 1,53]	>0,05	-
Zapalenie zatok	30 (3,2%)	31 (3,3%)	RR=0,96 [0,59; 1,56] OR=0,96 [0,55; 1,65]	>0,05	-
Zapalenie gardła	28 (3,0%)	19 (2,0%)	RR=1,46 [0,83; 2,57] OR=1,47 [0,79; 2,81]	>0,05	-
Nieżyt żołądka i jelit	27 (2,9%)	22 (2,4%)	RR=1,21 [0,70; 2,10] OR=1,22 [0,66; 2,27]	>0,05	-
Opryszczka jamy ustnej	25 (2,6%)	25 (2,7%)	RR=0,99 [0,58; 1,70] OR=0,99 [0,54; 1,81]	>0,05	-
Nieżyt nosa	25 (2,6%)	22 (2,4%)	RR=1,12 [0,64; 1,97] OR=1,13 [0,61; 2,11]	>0,05	-
Zapalenie oskrzeli	24 (2,5%)	33 (3,5%)	RR=0,72 [0,43; 1,20] OR=0,71 [0,40; 1,25]	>0,05	-
Wirusowa infekcja górnych dróg oddechowych	22 (2,3%)	13 (1,4%)	RR=1,67 [0,86; 3,26] OR=1,69 [0,81; 3,68]	>0,05	-
Zapalenie pęcherza	19 (2,0%)	15 (1,6%)	RR=1,25 [0,65; 2,42] OR=1,26 [0,60; 2,68]	>0,05	-
Infekcja dróg oddechowych	18 (1,9%)	12 (1,3%)	RR=1,48 [0,73; 3,02] OR=1,49 [0,68; 3,42]	>0,05	-

Punkt końcowy	Grupa badana Ofatumumab 20 mg/co 4 tyg. N=946, n (%)	Grupa kontrolna Teryflunomid 14 mg/dobę N=936, n (%)	RR/Peto OR [95% CI]* / OR [95% CI]^	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]*
Półpasiec	15 (1,6%)	7 (0,7%)	RR=2,12 [0,89; 5,04] OR=2,14 [0,82; 6,23]	>0,05	-
Zapalenie spojówek	13 (1,4%)	11 (1,2%)	RR=1,17 [0,54; 2,55] OR=1,17 [0,48; 2,90]	>0,05	-
Grzybica sromu i pochwy	13 (1,4%)	12 (1,3%)	RR=1,07 [0,50; 2,29] OR=1,07 [0,45; 2,59]	>0,05	-
Zapalenie migdałków	11 (1,2%)	13 (1,4%)	RR=0,84 [0,38; 1,82] OR=0,84 [0,34; 2,03]	>0,05	-
Infekcja zęba	10 (1,1%)	10 (1,1%)	RR=0,99 [0,42; 2,31] OR=0,99 [0,37; 2,66]	>0,05	-
Infekcja ucha	9 (1,0%)	7 (0,7%)	RR=1,27 [0,49; 3,28] OR=1,27 [0,42; 4,05]	>0,05	-
Wirusowa infekcja dróg oddechowych	9 (1,0%)	12 (1,3%)	RR=0,74 [0,32; 1,71] OR=0,74 [0,27; 1,92]	>0,05	-
Zapalenie wyrostka robaczkowego	8 (0,8%)	2 (0,2%)	RR=3,96 [0,95; 16,44] OR=3,98 [0,79; 38,57]	>0,05	-
Kandydoza sromu i pochwy	8 (0,8%)	9 (1,0%)	RR=0,88 [0,35; 2,20] OR=0,88 [0,29; 2,58]	>0,05	-
Wirusowe zapalenie przewodu pokarmowego	7 (0,7%)	15 (1,6%)	RR=0,46 [0,19; 1,10] OR=0,46 [0,16; 1,20]	>0,05	-
Zapalenie ucha środkowego	7 (0,7%)	2 (0,2%)	RR=3,46 [0,82; 14,64] OR=3,48 [0,66; 34,41]	>0,05	-
Stomatologiczne zapalenie miazgi	6 (0,6%)	3 (0,3%)	RR=1,98 [0,54; 7,20] OR=1,99 [0,42; 12,30]	>0,05	-
Ropień zęba	6 (0,6%)	5 (0,5%)	RR=1,19 [0,39; 3,65] OR=1,19 [0,30; 4,94]	>0,05	-
Ostre zapalenie zatok	5 (0,5%)	5 (0,5%)	RR=0,99 [0,31; 3,18] OR=0,99 [0,23; 4,31]	>0,05	-
Wirusowe zapalenie żołądka i jelit	5 (0,5%)	2 (0,2%)	RR=2,47 [0,56; 11,03] OR=2,48 [0,40; 26,11]	>0,05	-
Zapalenie gardła i migdałków	5 (0,5%)	3 (0,3%)	RR=1,65 [0,44; 6,23] OR=1,65 [0,32; 10,67]	>0,05	-
Infekcja wirusowa	5 (0,5%)	4 (0,4%)	RR=1,24 [0,36; 4,24] OR=1,24 [0,27; 6,26]	>0,05	-
Czyrak	4 (0,4%)	7 (0,7%)	RR=0,57 [0,18; 1,80] OR=0,56 [0,12; 2,23]	>0,05	-
Paciorkowcowe zapalenie gardła	4 (0,4%)	7 (0,7%)	RR=0,57 [0,18; 1,80] OR=0,56 [0,12; 2,23]	>0,05	-
Zapalenie dziąseł	3 (0,3%)	5 (0,5%)	RR=0,59 [0,16; 2,24] OR=0,59 [0,09; 3,06]	>0,05	-
Zapalenie płuc	3 (0,3%)	7 (0,7%)	RR=0,42 [0,12; 1,50] OR=0,42 [0,07; 1,86]	>0,05	-
Bakteryjne zapalenie pochwy	2 (0,2%)	7 (0,7%)	RR=2,28 [0,7; 1,19] OR=0,28 [0,03; 1,48]	>0,05	-
Grzybica paznokci	2 (0,2%)	6 (0,6%)	RR=0,33 [0,08; 1,42] OR=0,33 [0,03; 1,84]	>0,05	-

Punkt końcowy	Grupa badana Ofatumumab 20 mg/co 4 tyg. N=946, n (%)	Grupa kontrolna Teryflunomid 14 mg/dobę N=936, n (%)	RR/Peto OR [95% CI]* / OR [95% CI]^	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]*
Zapalenie tchawicy	0 (0%)	7 (0,7%)	Peto OR=0,13 [0,03; 0,59]	<0,05	NNT=134 [66; 293]
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	278 (29,4%)	226 (24,1%)	RR=1,22 [0,05; 1,42] OR=1,31 [1,06; 1,61]	<0,05	NNH=19 [10; 80]
Reakcje związane z wstrzyknięciem	195 (20,6%)	143 (15,3%)	RR=1,35 [0,11; 1,64] OR=1,44 [1,13; 1,84]	<0,05	NNH=18 [11; 53]
Kontuzja/stłuczenie	15 (1,6%)	18 (1,9%)	RR=0,82 [0,42; 1,61] OR=0,82 [0,38; 1,74]	>0,05	-
Zerwanie więzadła	14 (1,5%)	7 (0,7%)	RR=1,98 [0,83; 4,75] OR=1,99 [0,75; 5,86]	>0,05	-
Uraz kończyny	10 (1,1%)	2 (0,2%)	RR=4,95 [1,22; 20,05] OR=4,99 [1,06; 46,92]	<0,05	NNH=118 [57; 670]
Ból związany z procedurą	10 (1,1%)	7 (0,7%)	RR=1,41 [0,56; 3,58] OR=1,42 [0,48; 4,41]	>0,05	-
Złamanie stopy	9 (1,0%)	7 (0,7%)	RR=1,27 [0,49; 3,28] OR=1,27 [0,42; 4,05]	>0,05	-
Zwichnięcie stawu	6 (0,6%)	0 (0%)	Peto OR=7,35 [1,48; 36,50]	<0,05	NNH=157 [72; 446]
Upadek	5 (0,5%)	7 (0,7%)	RR=0,71 [0,24; 2,10] OR=0,71 [0,18; 2,59]	>0,05	-
Uraz łokotki	5 (0,5%)	0 (0%)	Peto OR=7,34 [1,27; 42,46]	<0,05	NNH=189 [81; 843]
Złamanie zęba	5 (0,5%)	3 (0,3%)	RR=1,65 [0,44; 6,23] OR=1,65 [0,32; 10,67]	>0,05	-
Łuszczenie skóry	2 (0,2%)	5 (0,5%)	RR=0,40 [0,09; 1,76] OR=0,39 [0,04; 2,42]	>0,05	-
Nieprawidłowe wyniki badań	201 (21,2%)	192 (20,5%)	RR=1,04 [0,87; 1,23] OR=1,05 [0,83; 1,31]	>0,05	-
Obniżenie poziomu IgM	56 (5,9%)	21 (2,2%)	RR=2,64 [1,62; 4,03] OR=2,74 [1,62; 4,81]	<0,05	NNH=27 [18; 51]
Wzrost poziomu kreatyniny w surowicy	19 (2,0%)	12 (1,3%)	RR=1,57 [0,78; 3,16] OR=1,58 [0,72; 3,59]	>0,05	-
Wzrost poziomu aminotransferazy alaninowej	17 (1,8%)	37 (4,0%)	RR=0,45 [0,26; 0,80] OR=0,44 [0,23; 0,82]	<0,05	NNT=47 [27; 150]
Wzrost poziomu aminotransferazy asparaginianowej	17 (1,8%)	23 (2,5%)	RR=0,73 [0,40; 1,35] OR=0,73 [0,36; 1,43]	>0,05	-
Obniżenie poziomu immunoglobulin	15 (1,6%)	2 (0,2%)	RR=7,42 [1,90; 29,06] OR=7,52 [1,74; 67,94]	<0,05	NNH=72 [41; 168]
Wzrost masy ciała	13 (1,4%)	10 (1,1%)	RR=1,29 [0,58; 2,86] OR=1,29 [0,52; 3,30]	>0,05	-
Wzrost poziomu gamma-glutamylotransferazy	9 (1,0%)	19 (2,0%)	RR=0,47 [0,22; 1,01] OR=0,46 [0,18; 1,08]	>0,05	-
Wzrost poziomu bilirubiny we krwi	7 (0,7%)	9 (1,0%)	RR=0,77 [0,30; 1,98] OR=0,77 [0,24; 2,33]	>0,05	-

Punkt końcowy	Grupa badana Ofatumumab 20 mg/co 4 tyg. N=946, n (%)	Grupa kontrolna Teryflunomid 14 mg/dobę N=936, n (%)	RR/Peto OR [95% CI]* / OR [95% CI]^	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]*
Wzrost poziomu cholesterolu	7 (0,7)	5 (0,5%)	RR=1,39 [0,47; 4,12] OR=1,39 [0,38; 5,57]	>0,05	-
Obniżenia masy ciała	7 (0,7%)	18 (1,9%)	RR=0,38 [0,17; 0,89] OR=0,38 [0,13; 0,96]	<0,05	NNT=85 [43; 625]
Wzrost poziomu amylazy	6 (0,6%)	0 (0%)	Peto OR=7,35 [1,48; 36,50]	<0,05	NNH=157 [72; 446]
Wzrost ciśnienia krwi	5 (0,5%)	11 (1,2%)	RR=0,45 [0,16; 1,23] OR=0,45 [0,12; 1,40]	>0,05	-
Wzrost poziomu trójglicerydów we krwi	5 (0,5%)	7 (0,7%)	RR=0,71 [0,24; 2,10] OR=0,71 [0,18; 2,59]	>0,05	-
Wzrost temperatury ciała	5 (0,5%)	4 (0,4%)	RR=1,24 [0,36; 4,24] OR=1,24 [0,27; 6,26]	>0,05	-
Obniżenie poziomu IgG	4 (0,4%)	9 (1,0%)	RR=0,44 [0,14; 1,34] OR=0,44 [0,10; 1,57]	>0,05	-
Wzrost poziomu białka C-reaktywnego	4 (0,4%)	5 (0,5%)	RR=0,79 [0,23; 2,71] OR=0,79 [0,16; 3,69]	>0,05	-
Obniżenie liczby leukocytów	3 (0,3%)	13 (1,4%)	RR=0,23 [0,07; 0,74] OR=0,23 [0,04; 0,83]	<0,05	NNT=94 [49; 363]
Wzrost poziomu enzymów wątrobowych	2 (0,2%)	6 (0,6%)	RR=0,33 [0,08; 1,42] OR=0,33 [0,03; 1,84]	>0,05	-
Wzrost wyników testów oceniających funkcje wątroby	2 (0,2%)	7 (0,7%)	RR=0,28 [0,07; 1,19] OR=0,28 [0,03; 1,48]	>0,05	-
Obniżenie liczby neutrofilów	1 (0,1%)	9 (1,0%)	RR=0,11 [0,02; 0,67] OR=0,11 [0,00; 0,79]	<0,05	NNT=117 [59; 397]
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	53 (5,6%)	72 (7,7%)	RR=0,73 [0,52; 1,02] OR=0,71 [0,48; 1,04]	>0,05	-
Niedobór witaminy D	9 (1,0%)	6 (0,6%)	RR=1,48 [0,55; 3,99] OR=1,49 [0,47; 5,10]	>0,05	-
Hipercholesterolemia	8 (0,8%)	10 (1,1%)	RR=0,79 [0,32; 1,94] OR=0,79 [0,27; 2,23]	>0,05	-
Obniżenie apetytu	7 (0,7%)	12 (1,3%)	RR=0,58 [0,23; 1,42] OR=0,57 [0,19; 1,59]	>0,05	-
Hipertriglicydemia	5 (0,5%)	7 (0,7%)	RR=0,71 [0,24; 2,10] OR=0,71 [0,18; 2,59]	>0,05	-
Odwodnienie	2 (0,2%)	6 (0,6%)	RR=0,33 [0,8; 1,42] OR=0,33 [0,03; 1,84]	>0,05	-
Hiperlipidemia	2 (0,2%)	10 (1,1%)	RR=0,20 [0,05; 0,80] OR=0,20 [0,02; 0,92]	<0,05	NNT=117 [57; 608]
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	247 (26,1%)	230 (24,6%)	RR=1,06 [0,91; 1,24] OR=1,08 [0,88; 1,34]	>0,05	-
Ból pleców	72 (7,6%)	58 (6,2%)	RR=1,23 [0,88; 1,71] OR=1,25 [0,86; 1,82]	>0,05	-
Ból stawów	49 (5,2%)	44 (4,7%)	RR=1,10 [0,74; 1,63] OR=1,11 [0,71; 1,72]	>0,05	-

Punkt końcowy	Grupa badana Ofatumumab 20 mg/co 4 tyg. N=946, n (%)	Grupa kontrolna Teryflunomid 14 mg/dobę N=936, n (%)	RR/Peto OR [95% CI]* / OR [95% CI]^	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]*
Ból kończyn	46 (4,9%)	66 (7,1%)	RR=0,69 [0,48; 0,99] OR=0,67 [0,45; 1,01]	<0,05	NNT=46 [23; 1958]
Skurcze mięśni	24 (2,5%)	31 (3,3%)	RR=0,77 [0,46; 1,29] OR=0,76 [0,42; 1,35]	>0,05	-
Słabość mięśni	23 (2,4%)	13 (1,4%)	RR=1,75 [0,90; 3,40] OR=1,77 [0,85; 3,83]	>0,05	-
Ból mięśniowo- szkieletowy	18 (1,9%)	17 (1,8%)	RR=1,05 [0,55; 2,00] OR=1,05 [0,51; 2,18]	>0,05	-
Ból szyi	17 (1,8%)	16 (1,7%)	RR=1,05 [0,54; 2,04] OR=1,05 [0,50; 2,24]	>0,05	-
Ból mięśni	12 (1,3%)	11 (1,2%)	RR=1,08 [0,49; 2,38] OR=1,08 [0,43; 2,72]	>0,05	-
Sztywność mięśniowo- szkieletowa	9 (1,0%)	7 (0,7%)	RR=1,27 [0,49; 3,28] OR=1,27 [0,42; 4,05]	>0,05	-
Mięśniowo- szkieletowy ból klatki piersiowej	8 (0,8%)	4 (0,4%)	RR=1,98 [0,64; 6,16] OR=1,99 [0,53; 9,05]	>0,05	-
Wypadnięcie krążka międzykręgowego	6 (0,6%)	3 (0,3%)	RR=1,98 [0,54; 7,20] OR=1,99 [0,42; 12,30]	>0,05	-
Sztywność mięśni	6 (0,6%)	7 (0,7%)	RR=0,85 [0,30; 2,40] OR=0,85 [0,23; 2,96]	>0,05	-
Dyskomfort w obrębie kończyn	5 (0,5%)	5 (0,5%)	RR=0,99 [0,31; 3,18] OR=0,99 [0,23; 4,31]	>0,05	-
Zapalenie ścięgien	5 (0,5%)	5 (0,5%)	RR=0,99 [0,31; 3,18] OR=0,99 [0,23; 4,31]	>0,05	-
Opuchnięcie stawów	1 (0,1%)	7 (0,7%)	RR=0,14 [0,02; 0,88] OR=0,14 [0,00; 1,10]	<0,05	NNT=156 [70; 1396]
Ból w boku	0 (0%)	6 (0,6%)	Peto OR=0,13 [0,03; 0,66]	<0,05	NNT=156 [72; 426]
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym cysty i polipy)	24 (2,5%)	23 (2,5%)	RR=1,03 [0,59; 1,80] OR=1,03 [0,55; 1,93]	>0,05	-
Mięśniak gładki macicy	6 (0,6%)	4 (0,4%)	RR=1,48 [0,45; 4,88] OR=1,49 [0,35; 7,19]	>0,05	-
Zaburzenia ze strony układu nerwowego	272 (28,8%)	300 (32,1%)	RR=0,90 [0,78; 1,03] OR=0,86 [0,70; 1,05]	>0,05	-
Ból głowy	126 (13,3%)	116 (12,4%)	RR=1,07 [0,85; 1,36] OR=1,09 [0,82; 1,44]	>0,05	-
Zawroty głowy	39 (4,1%)	32 (3,4%)	RR=1,21 [0,77; 1,90] OR=1,21 [0,73; 2,02]	>0,05	-
Parestezja	27 (2,9%)	52 (5,6%)	RR=0,51 [0,33; 0,81] OR=0,50 [0,30; 0,82]	<0,05	NNT=38 [22; 111]
Niedoczulica	25 (2,6%)	34 (3,6%)	RR=0,73 [0,44; 1,20] OR=0,72 [0,41; 1,25]	>0,05	-
Migrena	21 (2,2%)	17 (1,8%)	RR=1,22 [0,66; 2,28] OR=1,23 [0,61; 2,49]	>0,05	-
Spastyczność mięśni	14 (1,5%)	16 (1,7%)	RR=0,87 [0,43; 1,74] OR=0,86 [0,39; 1,90]	>0,05	-

Punkt końcowy	Grupa badana Ofatumumab 20 mg/co 4 tyg. N=946, n (%)	Grupa kontrolna Teryflunomid 14 mg/dobę N=936, n (%)	RR/Peto OR [95% CI]* / OR [95% CI]^	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]*
Neuralgia	11 (1,2%)	15 (1,6%)	RR=0,73 [0,34; 1,54] OR=0,72 [0,30; 1,69]	>0,05	-
Omdlenie	10 (1,1%)	3 (0,3%)	RR=3,30 [0,98; 11,08] OR=3,32 [0,85; 18,84]	>0,05	-
Drżenie [drgawki]	10 (1,1%)	4 (0,4%)	RR=2,47 [0,82; 7,43] OR=2,49 [0,71; 10,91]	>0,05	-
Senność	9 (1,0%)	7 (0,7%)	RR=1,27 [0,49; 3,28] OR=1,27 [0,42; 4,05]	>0,05	-
Napięciowy ból głowy	9 (0,1%)	8 (0,9%)	RR=1,11 [0,45; 2,78] OR=1,11 [0,38; 3,33]	>0,05	-
Zespół niespokojnych nóg	8 (0,8%)	6 (0,6%)	RR=1,32 [0,48; 3,63] OR=1,32 [0,40; 4,64]	>0,05	-
Rwa kulszowa	7 (0,7%)	5 (0,5%)	RR=1,39 [0,47; 4,11] OR=1,39 [0,38; 5,57]	>0,05	-
Zaburzenia równowagi	6 (0,6%)	5 (0,5%)	RR=1,19 [0,39; 3,65] OR=1,19 [0,30; 4,94]	>0,05	-
Zaburzenia uwagi	6 (0,6%)	6 (0,6%)	RR=0,99 [0,34; 2,90] OR=0,99 [0,26; 3,72]	>0,05	-
Zaburzenia pamięci	6 (0,6%)	5 (0,5%)	RR=1,19 [0,39; 3,65] OR=1,19 [0,30; 4,94]	>0,05	-
Zjawisko Uhthoffa	5 (0,5%)	7 (0,7%)	RR=0,71 [0,24; 2,10] OR=0,71 [0,18; 2,59]	>0,05	-
Zaburzenia smaku	4 (0,4%)	7 (0,7%)	RR=0,57 [0,18; 1,80] OR=0,56 [0,12; 2,23]	>0,05	-
Neuralgia nerwu trójdzielnego	4 (0,4%)	8 (0,9%)	RR=0,49 [0,16; 1,54] OR=0,49 [0,11; 1,85]	>0,05	-
Zespół ciśni nadgarstka	3 (0,3%)	19 (2,0%)	RR=0,16 [0,05; 0,49] OR=0,15 [0,03; 0,52]	<0,05	NNT=59 [35; 123]
Uczucie pieczenia	2 (0,2%)	6 (0,6%)	RR=0,33 [0,08; 1,42] OR=0,33 [0,03; 1,84]	>0,05	-
Rzut stwardnienia rozsianego	1 (0,1%)	5 (0,5%)	RR=0,20 [0,03; 1,27] OR=0,20 [0,00; 1,77]	>0,05	-
Zaburzenia psychiatryczne	154 (16,3%)	135 (14,4%)	RR=1,13 [0,91; 1,40] OR=1,15 [0,89; 1,50]	>0,05	-
Depresja	45 (4,8%)	48 (5,1%)	RR=0,93 [0,63; 1,38] OR=0,92 [0,59; 1,43]	>0,05	-
Lęk	43 (4,5%)	33 (3,5%)	RR=1,29 [0,83; 2,00] OR=1,30 [0,80; 2,14]	>0,05	-
Bezsenna	39 (4,1%)	33 (3,5%)	RR=1,17 [0,75; 1,84] OR=1,18 [0,71; 1,95]	>0,05	-
Obniżony nastrój	7 (0,7%)	8 (0,9%)	RR=0,87 [0,33; 2,29] OR=0,86 [0,27; 2,74]	>0,05	-
Zaburzenie adaptacyjne z nastrojem depresyjnym	6 (0,6%)	1 (0,1%)	RR=5,94 [0,94; 37,51] OR=5,97 [0,72; 274,80]	>0,05	-
Zaburzenia snu	6 (0,6%)	7 (0,7%)	RR=0,85 [0,30; 2,40] OR=0,85 [0,23; 2,96]	>0,05	-

Punkt końcowy	Grupa badana Ofatumumab 20 mg/co 4 tyg. N=946, n (%)	Grupa kontrolna Teryflunomid 14 mg/dobę N=936, n (%)	RR/Peto OR [95% CI]* / OR [95% CI]^	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]*
Zaburzenia ze strony nerek i dróg moczowych	52 (5,5%)	73 (7,8%)	RR=0,70 [0,50; 0,99] OR=0,69 [0,47; 1,01]	<0,05	NNT=44 [22; 1914]
Parcie nagłające na mocz	9 (1,0%)	17 (1,8%)	RR=0,52 [0,24; 1,15] OR=0,52 [0,20; 1,24]	>0,05	-
Nietrzymanie moczu	8 (0,8%)	17 (1,8%)	RR=0,47 [0,21; 1,05] OR=0,46 [0,17; 1,13]	>0,05	-
Dysuria	7 (0,7%)	5 (0,5%)	RR=1,39 [0,47; 4,12] OR=1,39 [0,38; 5,57]	>0,05	-
Kamica nerkowa	6 (0,6%)	6 (0,6%)	RR=0,99 [0,34; 2,90] OR=0,99 [0,26; 3,72]	>0,05	-
Częstomocz	6 (0,6%)	9 (1,0%)	RR=0,66 [0,25; 1,77] OR=0,66 [0,19; 2,08]	>0,05	-
Krwimocz	4 (0,4%)	10 (1,1%)	RR=0,40 [0,13; 1,19] OR=0,39 [0,09; 1,37]	>0,05	-
Zatrzymanie moczu	4 (0,4%)	5 (0,5%)	RR=0,79 [0,23; 2,71] OR=0,79 [0,16; 3,69]	>0,05	-
Zaburzenia ze strony układu rozrodczego i piersi	58 (6,1%)	79 (8,4%)	RR=0,73 [0,52; 1,01] OR=0,71 [0,49; 1,02]	>0,05	-
Krwotok miesięczkowy	8 (0,8%)	13 (1,4%)	RR=0,61 [0,26; 1,42] OR=0,61 [0,22; 1,59]	>0,05	-
Zaburzenia erekcji	7 (0,7%)	6 (0,6%)	RR=1,15 [0,41; 3,26] OR=1,16 [0,33; 4,18]	>0,05	-
Bolesne miesięczkowanie	5 (0,5%)	5 (0,5%)	RR=0,99 [0,31; 3,18] OR=0,99 [0,23; 4,31]	>0,05	-
Cysta jajnika	5 (0,5%)	6 (0,6%)	RR=0,82 [0,27; 2,54] OR=0,82 [0,20; 3,25]	>0,05	-
Zaburzenia miesięczkowania	1 (0,1%)	5 (0,5%)	RR=0,20 [0,03; 1,27] OR=0,20 [0,00; 1,77]	>0,05	-
Nieprawidłowe krwawienia z macicy	1 (0,1%)	5 (0,5%)	RR=0,20 [0,03; 1,27] OR=0,20 [0,00; 1,77]	>0,05	-
Polip macicy	0 (0%)	5 (0,5%)	Peto OR=0,13 [0,02; 0,77]	<0,05	NNT=188 [81; 779]
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	106 (11,2%)	117 (12,5%)	RR=0,90 [0,70; 1,15] OR=0,88 [0,66; 1,18]	>0,05	-
Ból jamy ustnej i gardła	36 (3,8%)	32 (3,4%)	RR=1,11 [0,70; 1,77] OR=1,12 [0,67; 1,88]	>0,05	-
Kaszel	25 (2,6%)	37 (4,0%)	RR=0,67 [0,41; 1,10] OR=0,66 [0,38; 1,14]	>0,05	-
Duszność	10 (1,1%)	6 (0,6%)	RR=1,65 [0,63; 4,35] OR=1,66 [0,54; 5,57]	>0,05	-
Astma	6 (0,6%)	7 (0,7%)	RR=0,85 [0,30; 2,40] OR=0,85 [0,23; 2,96]	>0,05	-
Alergiczny nieżyt nosa	6 (0,6%)	8 (0,9%)	RR=0,74 [0,27; 2,04] OR=0,74 [0,21; 2,44]	>0,05	-
Katar	6 (0,6%)	12 (1,3%)	RR=0,49 [0,19; 1,27] OR=0,49 [0,15; 1,42]	>0,05	-

Punkt końcowy	Grupa badana Ofatumumab 20 mg/co 4 tyg. N=946, n (%)	Grupa kontrolna Teryflunomid 14 mg/dobę N=936, n (%)	RR/Peto OR [95% CI]* / OR [95% CI]^	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]*
Zatkanie nosa	5 (0,5%)	7 (0,7%)	RR=0,71 [0,24; 2,10] OR=0,71 [0,18; 2,59]	>0,05	-
Krwawienie z nosa	2 (0,2%)	7 (0,7%)	RR=0,28 [0,07; 1,19] OR=0,28 [0,03; 1,48]	>0,05	-
Zaburzenia ze strony skóry i tkanki podskórnej	158 (16,7%)	238 (25,4%)	RR=0,66 [0,55; 0,79] OR=0,59 [0,47; 0,74]	<0,05	NNT=12 [9; 20]
Łysienie	54 (5,7%)	138 (14,7%)	RR=0,39 [0,29; 0,52] OR=0,35 [0,25; 0,49]	<0,05	NNT=12 [9; 16]
Wysypka	20 (2,1%)	23 (2,5%)	RR=0,86 [0,48; 1,54] OR=0,86 [0,44; 1,65]	>0,05	-
Świąd	12 (1,3%)	27 (2,9%)	RR=0,44 [0,23; 0,85] OR=0,43 [0,20; 0,89]	<0,05	NNT=62 [34; 291]
Pokrzywka	10 (1,1%)	4 (0,4%)	RR=2,47 [0,82; 7,43] OR=2,49 [0,71; 10,91]	>0,05	-
Trądzik	9 (1,0%)	8 (0,9%)	RR=1,11 [0,45; 2,78] OR=1,11 [0,38; 3,33]	>0,05	-
Alergiczne zapalenie skóry	7 (0,7%)	5 (0,5%)	RR=1,39 [0,47; 4,12] OR=1,39 [0,38; 5,57]	>0,05	-
Rumień	7 (0,7%)	2 (0,2%)	RR=3,46 [0,82; 14,64] OR=3,48 [0,66; 34,41]	>0,05	-
Wyprysk	6 (0,6%)	19 (2,0%)	RR=0,31 [0,13; 0,76] OR=0,31 [0,10; 0,81]	>0,05	NNT=72 [39; 257]
Suchość skóry	4 (0,4%)	6 (0,6%)	RR=0,66 [0,20; 2,17] OR=0,66 [0,14; 2,79]	>0,05	-
Uogólniony świąd	2 (0,2%)	7 (0,7%)	RR=0,28 [0,07; 1,19] OR=0,28 [0,03; 1,48]	>0,05	-
Zaburzenia naczyniowe	55 (5,8%)	77 (8,2%)	RR=0,71 [0,51; 0,98] OR=0,69 [0,47; 1,00]	<0,05	NNT=42 [21; 949]
Nadciśnienie	35 (3,7%)	55 (5,9%)	RR=0,63 [0,42; 0,95] OR=0,62 [0,39; 0,97]	<0,05	NNT=46 [24; 397]
Zaczerwienienie (rumieniec)	4 (0,4%)	5 (0,5%)	RR=0,79 [0,23; 2,71] OR=0,79 [0,16; 3,69]	>0,05	-
Uderzenia gorąca	2 (0,2%)	6 (0,6%)	RR=0,33 [0,08; 1,42] OR=0,33 [0,03; 1,84]	>0,05	-

*Wartości obliczone przez Autorów Analizy na podstawie danych z publikacji referencyjnej; ^wartości podane w referencji.

Przeprowadzona analiza wyników obu badań, tj. ASCLEPIOS I i II wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego ofatumumabu w dawce 20 mg/co 4 tygodnie w porównaniu z teryflunomidem w dawce 14 mg/dobę, **wiąże się z brakiem istotnych statystycznie różnic (p>0,05) w zakresie ryzyka wystąpienia:**

- zaburzeń krwi i układu limfatycznego ogółem (w tym: niedokrwistości, niedokrwistości z niedoboru żelaza, limfadenopatii);
- zaburzeń kardiologicznych ogółem (w tym tachykardii);
- zaburzeń ucha i błędnika ogółem (w tym: zawrotów głowy, bólu ucha);
- zaburzeń endokrynnych;

- zaburzeń okulistycznych ogółem (w tym: niewyraźnego widzenia, bólu oka, podwójnego widzenia, suchości oczu, zaburzeń widzenia);
- następujących zaburzeń żołądkowo-jelitowych: nudności, bólu brzucha, zaparć, bólu nadbrzusza, bólu zęba, niestrawności, próchnicy zębów, choroby refluksowej żołądka, hemoroidów, wzdęć, zatruc pokarmowych, zapalenia żołądka i dwunastnicy, dyskomfortu w obrębie brzucha, dysfagii, owrzodzenia ust, bólu podbrzusza, suchości w ustach, nietrzymania stolca;
- następujących zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania leku: zmęczenia, gorączki, objawów grypopodobnych, astenii, bólu, zaburzenia chodu, niekardiologicznego bólu klatki piersiowej, obrzęku obwodowego, dreszczy, obrzęku obwodowego;
- zaburzeń wątroby i dróg żółciowych ogółem (w tym kamicy żółciowej);
- zaburzeń ze strony układu immunologicznego ogółem (w tym sezonowej alergii);
- infekcji i zarażeń pasożytniczych ogółem (w tym: zapalenia jamy nosowej i gardła, infekcji górnych dróg oddechowych, infekcji dróg moczowych, grypy, zapalenia zatok, zapalenia gardła, nieżytu żołądka i jelit, opryszczki jamy ustnej, nieżytu nosa, zapalenia oskrzeli, wirusowej infekcji górnych dróg oddechowych, zapalenia pęcherza, infekcji dróg oddechowych, półpaśca, zapalenia spojówek, grzybicy sromu i pochwy, zapalenia migdałków, infekcji zęba, infekcji ucha, wirusowej infekcji dróg oddechowych, zapalenia wyrostka robaczkowego, kandydozy sromu i pochwy, wirusowego zapalenia przewodu pokarmowego, zapalenia ucha środkowego, stomatologicznego zapalenia miążgi, ropnia zęba, ostrego zapalenia zatok, wirusowego zapalenia żołądka i jelit, zapalenia gardła i migdałków, infekcji wirusowej, czyraka, paciorkowcowego zapalenia gardła, zapalenia dziąseł, zapalenia płuc, bakteryjnego zapalenia pochwy, grzybicy paznokci);
- następujących urazów, zatruc i powikłań po zabiegach: kontuzji/stłuczeń, zerwania więzadła, bólu związanego z procedurą, złamania stopy, upadku, złamania zęba, łuszczenia skóry;
- nieprawidłowych wyników badań ogółem (w tym: wzrostu poziomu kreatyniny w surowicy, wzrostu poziomu aminotransferazy asparaginianowej, wzrostu masy ciała, wzrostu poziomu gamma-glutamylotransferazy, wzrostu poziomu bilirubiny we krwi, wzrostu poziomu cholesterolu, wzrostu ciśnienia krwi, wzrostu poziomu trójglicerydów we krwi, wzrostu temperatury ciała, obniżenia poziomu IgG, wzrostu poziomu białka C-reaktywnego, wzrostu poziomu enzymów wątrobowych, wzrostu wyników testów oceniających funkcje wątroby);
- zaburzeń metabolizmu i odżywiania ogółem (w tym: niedoboru witaminy D, hipercholesterolemii, obniżenia apetytu, hipertriglicydemii, odwodnienia);
- zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej ogółem (w tym: bólu pleców, bólu stawów, skurczów mięśni, słabości mięśni, bólu mięśniowo-szkieletowego, bólu szyi, bólu mięśni, sztywności mięśniowo-szkieletowej, mięśniowo-szkieletowego bólu klatki piersiowej, wypadnięcia krążka międzykręgowego, sztywności mięśni, dyskomfortu w obrębie kończyn, zapalenia ścięgien);
- nowotworów łagodnych, złośliwych i nieokreślonych (w tym cyst i polipów) ogółem (w tym: mięśniaków gładkich macicy);

- zaburzeń ze strony układu nerwowego ogółem (w tym: bólu głowy, zawrotów głowy, niedoczulicy, migreny, spastyczności mięśni, neuralgii, omdlenia, drzeń, senności, napięciowego bólu głowy, zespołu niespokojnych nóg, rwy kulszowej, zaburzeń równowagi, zaburzeń uwagi, zaburzeń pamięci, zjawiska Uhthoffa, zaburzeń smaku, neuralgii nerwu trójdzielnego, uczucia pieczenia, rzutu stwardnienia rozsianego);
 - zaburzeń psychiatrycznych ogółem (w tym: depresji, lęku, bezsenności, obniżonego nastroju, zaburzeń adaptacyjnych z nastrojem depresyjnym, zaburzeń snu);
 - następujących zaburzeń ze strony nerek i dróg moczowych: parcia naglącego na mocz, nietrzymania moczu, dysurii, kamicy nerkowej, częstomoczu, krwimoczu, zatrzymania moczu;
 - zaburzeń ze strony układu rozrodczego i piersi ogółem (w tym: krwotoku miesięczkowego, zaburzeń erekcji, bolesnego miesięczkowania, cyst jajnika, zaburzeń miesięczkowania, nieprawidłowych krwawień z macicy, polipa macicy);
 - zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia ogółem (w tym: bólu jamy ustnej i gardła, kaszlu, duszności, astmy, alergicznego nieżytu nosa, kataru, zatkania nosa, krwawienia z nosa);
 - następujących zaburzeń skóry i tkanki podskórnej: wysypki, pokrzywki, trądziku, alergicznego zapalenia skóry, rumienia, suchości skóry, uogólnionego świądu;
 - następujących zaburzeń naczyniowych: zaczerwienienia (rumieńca), uderzeń gorąca;
- w okresie obserwacji wynoszącym do 100 dni po podaniu ostatniej dawki leku.

Przeprowadzona analiza wyników obu badań, tj. ASCLEPIOS I i II wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego ofatumumabu w dawce 20 mg/co 4 tygodnie w porównaniu z teryflunomidem w dawce 14 mg/dobę, **wiąże się istotnie statystycznie ($p < 0,05$) niższym ryzykiem wystąpienia:**

- zaburzeń żołądkowo-jelitowych ogółem, w tym: biegunki, wymiotów;
 - następujących infekcji i zarażeń pasożytniczych: zapalenie tchawicy;
 - następujących nieprawidłowości w wynikach badań: wzrost poziomu aminotransferazy alaninowej, obniżenie masy ciała, spadek poziomu leukocytów, obniżenie liczby neutrofilów;
 - następujących zaburzeń metabolizmu i odżywiania: hiperlipidemia;
 - następujących zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej: ból kończyn, opuchnięcia stawów, ból w boku;
 - następujących zaburzeń ze strony układu nerwowego: parestezja, zespół cieśni nadgarstka;
 - zaburzeń ze strony nerek i dróg moczowych ogółem;
 - następujących zaburzeń ze strony układu rozrodczego i piersi: polip macicy;
 - zaburzeń skóry i tkanki podskórnej ogółem, w tym: łysienia, świądu, wyprysku;
 - zaburzeń naczyniowych ogółem, w tym: nadciśnienia;
- w okresie obserwacji wynoszącym do 100 dni po podaniu ostatniej dawki leku.

Biorąc pod uwagę parametr NNT obliczony na podstawie wyników badań ASCLEPIOS I i II wykazano, że stosowanie ofatumumabu zamiast teryflunomidu w analizowanej populacji chorych, spowoduje, że:

- u 1 pacjenta na 15 nie wystąpią zaburzenia żołądkowo-jelitowe ogółem; w tym u 1 chorego na 15 nie wystąpi biegunka a u 1 chorego na 66 – wymioty;
- u 1 pacjenta na 134 nie wystąpi zapalenie tchawicy;
- u 1 pacjenta na 47 nie wystąpi wzrost poziomu aminotransferazy alaninowej; u 1 pacjenta na 85 nie wystąpi obniżenie masy ciała, u 1 pacjenta na 94 nie nastąpi obniżenie poziomu leukocytów, u 1 pacjenta na 117 nie nastąpi obniżenie liczby neutrofilów;
- u 1 pacjenta na 117 nie wystąpi hiperlipidemia;
- u 1 pacjenta na 46 nie wystąpi ból kończyn, u 1 pacjenta na 156 nie wystąpi opuchnięcie stawów, u 1 pacjenta na 156 nie wystąpi ból w boku;
- u 1 pacjenta na 38 nie wystąpi parestezja, u 1 pacjenta na 59 nie wystąpi zespół cieśni nadgarstka;
- u 1 pacjenta na 44 nie wystąpią zaburzenia ze strony nerek i dróg moczowych (ogółem);
- u 1 pacjenta na 188 nie wystąpi polip macicy;
- u 1 pacjenta na 12 chorych nie wystąpią zaburzeń skóry i tkanki podskórnej (ogółem), w tym u 1 chorego na 12 nie wystąpi łysienie, u 1 chorego na 62 nie wystąpi świąd, u 1 chorego na 72 nie wystąpi wyprysk;
- u 1 pacjenta na 42 chorych nie wystąpią zaburzenia naczyniowe ogółem, w tym u 1 chorego na 46 nie wystąpi nadciśnienie;

w okresie obserwacji wynoszącym do 100 dni po podaniu ostatniej dawki leku.

Przeprowadzona analiza wyników obu badań, tj. ASCLEPIOS I i II wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego ofatumumabu w dawce 20 mg/co 4 tygodnie w porównaniu z teryflunomidem w dawce 14 mg/dobę, **wiąże się istotnie statystycznie ($p < 0,05$) wyższym ryzykiem wystąpienia:**

- zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania leku ogółem, w tym: reakcji w miejscu wstrzyknięcia;
- urazów, zatruc i powikłań po zabiegach ogółem, w tym: reakcji związanych z wstrzyknięciem, urazu kończyny, zwichnięcia stawu, urazu łąkotki;
- następujących nieprawidłowości w wynikach badań: obniżenie poziomu IgM; obniżenie poziomu immunoglobulin, wzrost poziomu amylazy;

w okresie obserwacji wynoszącym do 100 dni po podaniu ostatniej dawki leku.

Biorąc pod uwagę parametr NNH obliczony na podstawie wyników badań ASCLEPIOS I i II wykazano, że stosowanie ofatumumabu zamiast teryflunomidu w analizowanej populacji chorych, spowoduje, że:

- u 1 pacjenta na 18 wystąpią zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania leku ogółem; w tym u 1 chorego na 18 wystąpi reakcja w miejscu wstrzyknięcia, u 1 pacjenta na 19 wystąpią urazy,

zatrucia i powikłania po zabiegach ogółem; w tym u 1 chorego na 18 wystąpią reakcje w miejscu wstrzyknięcia, u 1 chorego na 118 wystąpi uraz kończyny, u 1 chorego na 157 wystąpi zwichnięcie stawu, u 1 chorego na 189 wystąpi uraz łąkotki;

- u 1 pacjenta na 27 wystąpi obniżenie poziomu IgM, w 1 pacjenta na 72 wystąpi obniżenie poziomu immunoglobulin; u 1 pacjenta a 157 wystąpi wzrost poziomu amylazy;
- w okresie obserwacji wynoszącym do 100 dni po podaniu ostatniej dawki leku.

Infekcje

Infekcje raportowano u 488 (51,6%) pacjentów leczonych ofatumumabem oraz 493 (52,7%) chorych przyjmujących teryflunomid. Infekcje zgłoszone u co najmniej 10% pacjentów w jednej z grup w obu badaniach to:

- zapalenie błony śluzowej nosa i gardła (18,0% w przypadku ofatumumabu i 16,7% w przypadku teryflunomidu);
- zakażenie górnych dróg oddechowych (odpowiednio 10,3% i 12,8%);
- zakażenie dróg moczowych (odpowiednio 10,3% i 8,3%).

Odsetek pacjentów, którzy zgłosili ciężkie zakażenie, wyniósł 2,5% w przypadku ofatumumabu i 1,8% w przypadku teryflunomidu. Odsetek pacjentów, którzy zgłosili infekcję związaną z herpeswirusem, wynosił 4,9% w grupie ofatumumabu i 4,2% w grupie teryflunomidu. Wszystkie zakażenia związane z herpeswirusem były łagodne (stopień 1 wg CTCAE) lub umiarkowane (stopień 2), ustąpiły, gdy pacjent kontynuował terapię i nie prowadziły do przerwania leczenia. Zapalenie oskrzeli zgłoszono u 2,5% pacjentów leczonych ofatumumabem i u 3,5% leczonych teryflunomidem; odpowiednie odsetki dla zapalenia płuc wynosiły odpowiednio 0,3% i 0,7%. Zapalenie wyrostka robaczkowego zgłoszono u 8 pacjentów, którzy otrzymywali ofatumumab i u 2 leczonych teryflunomidem. Nie zgłoszono żadnych zakażeń oportunistycznych [1].

Reakcje związane z wstrzyknięciem

Przynajmniej jedną reakcję ogólnoustrojową związaną z wstrzyknięciem, zdefiniowaną jako reakcja ogólnoustrojowa występująca w ciągu 24 godzin po wstrzyknięciu, zgłoszono u 20,2% pacjentów, którzy otrzymali ofatumumab i 15,0% pacjentów, którym podano placebo w grupie teryflunomidu. Reakcje w miejscu wstrzyknięcia wystąpiły u 10,9% i 5,6% pacjentów, którzy otrzymali odpowiednio zastrzyki ofatumumabu lub placebo. Większość reakcji ogólnoustrojowych związanych z wstrzyknięciami (np. ból głowy, zaczerwienienie i „inne”) wystąpiła po pierwszym wstrzyknięciu (14,4% i 7,5% wśród pacjentów, którzy otrzymali odpowiednio ofatumumab lub zastrzyki placebo), była łagodna lub umiarkowana (stopień nasilenia 1 lub 2) i nie wymagała leczenia. W grupie ofatumumabu zgłoszono dwie (0,2%) ciężkie (stopień 3.) reakcje ogólnoustrojowe związane z wstrzyknięciem, z których jedna (0,1%) doprowadziła do przerwania leczenia po pierwszym wstrzyknięciu. Nie zgłoszono żadnych zagrażających życiu ani anafilaktoidalnych reakcji związanych z

wstrzyknięciem (stopień 4). Po czwartym wstrzyknięciu 74,4% pacjentów stosowało ofatumumab w domu [1].

Obserwowano ograniczone korzyści płynące z premedykacji (sterydy, acetaminofen lub leki przeciwhistaminowe) na częstość reakcji ogólnoustrojowych związanych z wstrzyknięciem. Reakcje ogólnoustrojowe związane z wstrzyknięciem z placebo, przy pierwszym podaniu obserwowano u 12,3% u pacjentów, którzy otrzymali premedykację i 2,1% u pacjentów, którzy nie stosowali premedykacji w badaniu ASCLEPIOS I, a w badaniu ASCLEPIOS II odpowiednio 7,0% i 3,5% [1].

Tabela 18. Bezpieczeństwo stosowania ofatumumabu w porównaniu z teryflunomidem, w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego – ogólnoustrojowe reakcje związane z wstrzyknięciem w zależności od stosowania premedykacji (populacja ogólna; *Safety Set*) [1].

Nr wstrzyknięcia [podania leku]	Badanie	Grupa badana Ofatumumab 20 mg/co 4 tyg. n/N (%)	Grupa kontrolna Teryflunomid 14 mg/dobę n/N (%)	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]*
Brak zastosowania premedykacji						
1	ASCLEPIOS I	14/140 (10%)	3/145 (2,1%)	RR=4,83 [1,53; 15,48]	<0,05	NNH=12 [7; 37]
	ASCLEPIOS II	39/151 (25,8%)	5/146 (3,4%)	RR=7,54 [3,19; 8,21]	<0,05	NNH=4 [3; 6]
Meta-analiza wyników badań ASCLEPIOS I i II (fixed effects) Cochran Q=0,3300 (df=1), p=0,5656				RR=6,55 [3,17; 13,52]	<0,05	NNH=6 [4; 9]
2	ASCLEPIOS I	8/306 (2,6%)	6/291 (2,1%)	RR=1,27 [0,47; 3,46]	>0,05	-
	ASCLEPIOS II	14/336 (4,2%)	9/343 (2,6%)	RR=1,59 [0,71; 3,55]	>0,05	-
Meta-analiza wyników badań ASCLEPIOS I i II (fixed effects) Cochran Q=0,1097 (df=1), p=0,7405				RR=1,46 [0,76; 2,78]	>0,05	-
3	ASCLEPIOS I	2/330 (0,6%)	13/311 (4,2%)	RR=0,14 [0,04; 0,57]	<0,05	NNT=28 [16; 72]
	ASCLEPIOS II	7/355 (2,0%)	5/372 (1,3%)	RR=1,47 [0,50; 4,34]	>0,05	-
Meta-analiza wyników badań ASCLEPIOS I i II (random effects) Cochran Q=6,1266 (df=1), p=0,0133				RR=0,48 [0,05; 4,87]	>0,05	-
4	ASCLEPIOS I	5/350 (1,4%)	3/330 (0,9%)	RR=1,57 [0,42; 5,91]	>0,05	-
	ASCLEPIOS II	4/375 (1,1%)	2/386 (0,5%)	RR=2,06 [0,44; 9,57]	>0,05	-
Meta-analiza wyników badań ASCLEPIOS I i II (fixed effects) Cochran Q=0,0573 (df=1), p=0,8107				RR=1,76 [0,59; 5,22]	>0,05	-
5	ASCLEPIOS I	12/416 (2,9%)	8/421 (1,9%)	RR=1,52 [0,64; 3,58]	>0,05	-
	ASCLEPIOS II	11/421 (2,6%)	7/422 (1,7%)	RR=1,58 [0,64; 3,90]	>0,05	-
Meta-analiza wyników badań ASCLEPIOS I i II (fixed effects) Cochran Q=0,0031 (df=1), p=0,9552				RR=1,54 [0,81; 2,94]	>0,05	-

Nr wstrzyknięcia [podania leku]	Badanie	Grupa badana Ofatumumab 20 mg/co 4 tyg. n/N (%)	Grupa kontrolna Teryflunomid 14 mg/dobę n/N (%)	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]*
6	ASCLEPIOS I	10/384 (2,6%)	3/380 (0,8%)	RR=3,30 [0,99; 11,05]	>0,05	-
	ASCLEPIOS II	8/408 (2,0%)	2/406 (0,5%)	RR=3,98 [0,96; 16,50]	>0,05	-
Meta-analiza wyników badań ASCLEPIOS I i II (fixed effects) Cochran Q=0,0337 (df=1), p=0,8543				RR=3,57 [1,33; 9,57]	<0,05	NNH=61 [33; 201]
7	ASCLEPIOS I	5/410 (1,2%)	1/413 (0,2%)	RR=5,04 [0,78; 32,45]	>0,05	-
	ASCLEPIOS II	8/415 (1,9%)	2/412 (0,5%)	RR=3,97 [0,96; 16,46]	>0,05	-
Meta-analiza wyników badań ASCLEPIOS I i II (fixed effects) Cochran Q=0,0312 (df=1), p=0,8599				RR=4,32 [1,24; 15,11]	<0,05	NNH=82 [42; 328]
8	ASCLEPIOS I	4/405 (1,0%)	5/413 (1,2%)	RR=0,82 [0,24; 2,79]	>0,05	-
	ASCLEPIOS II	6/414 (1,4%)	3/404 (0,7%)	RR=1,95 [0,54; 7,08]	>0,05	-
Meta-analiza wyników badań ASCLEPIOS I i II (fixed effects) Cochran Q=0,8098 (df=1), p=0,3682				RR=1,25 [0,49; 3,15]	>0,05	-
9	ASCLEPIOS I	4/377 (1,1%)	2/375 (0,5%)	RR=1,99 [0,43; 9,25]	>0,05	-
	ASCLEPIOS II	4/409 (1,0%)	2/398 (0,5%)	RR=1,95 [0,42; 9,05]	>0,05	-
Meta-analiza wyników badań ASCLEPIOS I i II (fixed effects) Cochran Q=0,0003 (df=1), p=0,9857				RR=1,97 [0,59; 6,51]	>0,05	-
10	ASCLEPIOS I	6/410 (1,5%)	3/408 (0,7%)	RR=1,99 [0,55; 7,22]	>0,05	-
	ASCLEPIOS II	5/408 (1,2%)	2/395 (0,5%)	RR=2,42 [0,55; 10,77]	>0,05	-
Meta-analiza wyników badań ASCLEPIOS I i II (fixed effects) Cochran Q=0,0322 (df=1), p=0,8576				RR=2,16 [0,75; 6,20]	>0,05	-
Zastosowanie jakiejkolwiek premedykacji						
1	ASCLEPIOS I	40/325 (12,3%)	39/317 (12,3%)	RR=1,00 [0,66; 1,51]	>0,05	-
	ASCLEPIOS II	43/330 (13,0%)	23/328 (7,0%)	RR=1,86 [1,15; 3,00]	<0,05	NNH=16 [9; 68]
Meta-analiza wyników badań ASCLEPIOS I i II (random effects) Cochran Q=3,6562 (df=1), p=0,0559				RR=1,35 [0,73; 2,47]	>0,05	-
2	ASCLEPIOS I	10/158 (6,3%)	22/171 (12,9%)	RR=0,49 [0,24; 0,99]	<0,05	NNT=[16 [8; 802]
	ASCLEPIOS II	9/142 (6,3%)	11/131 (8,4%)	RR=0,75 [0,33; 1,72]	>0,05	-
Meta-analiza wyników badań ASCLEPIOS I i II (fixed effects) Cochran Q=0,5720 (df=1), p=0,4495				RR=0,58 [0,34; 1,01]	>0,05	-
3	ASCLEPIOS I	7/133 (5,3%)	12/150 (8,0%)	RR=0,66 [0,27; 1,57]	>0,05	-

Nr wstrzyknięcia [podania leku]	Badanie	Grupa badana Ofatumumab 20 mg/co 4 tyg. n/N (%)	Grupa kontrolna Teryflunomid 14 mg/dobę n/N (%)	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]*
	ASCLEPIOS II	7/119 (5,9%)	7/101 (6,9%)	RR=0,85 [0,32; 2,25]	>0,05	-
Meta-analiza wyników badań ASCLEPIOS I i II (fixed effects) Cochran Q=0,1353 (df=1), p=0,7129				RR=0,73 [0,37; 1,44]	>0,05	-
4	ASCLEPIOS I	5/112 (4,5%)	8/128 (6,3%)	RR=0,71 [0,25; 2,01]	>0,05	-
	ASCLEPIOS II	2/97 (2,1%)	2/85 (2,4%)	RR=0,88 [0,16; 4,89]	>0,05	-
Meta-analiza wyników badań ASCLEPIOS I i II (fixed effects) Cochran Q=0,0324 (df=1), p=0,857				RR=0,75 [0,29; 1,94]	>0,05	-
5	ASCLEPIOS I	1/41 (2,4%)	0/34 (0%)	Peto OR=6,23 [0,12; 319,38]	>0,05	-
	ASCLEPIOS II	1/48 (2,1%)	2/45 (4,4%)	RR=0,47 [0,06; 3,48]	>0,05	-
Meta-analiza wyników badań ASCLEPIOS I i II (fixed effects) Cochran Q=0,6916 (df=1), p=0,4056				RR=0,90 [0,16; 5,20]	>0,05	-
6	ASCLEPIOS I	1/69 (1,4%)	2/70 (2,9%)	RR=0,51 [0,07; 3,79]	>0,05	-
	ASCLEPIOS II	1/53 (1,9%)	2/52 (3,8%)	RR=0,49 [0,07; 3,65]	>0,05	-
Meta-analiza wyników badań ASCLEPIOS I i II (fixed effects) Cochran Q=0,0003 (df=1), p=0,9844				RR=0,50 [0,09; 2,67]	>0,05	-
7	ASCLEPIOS I	2/36 (5,6%)	0/32 (0%)	Peto OR=6,80 [0,41; 111,62]	>0,05	-
	ASCLEPIOS II	2/41 (4,9%)	3/41 (7,3%)	RR=0,67 [0,14; 3,19]	>0,05	-
Meta-analiza wyników badań ASCLEPIOS I i II (fixed effects) Cochran Q=1,1937 (df=1), p=0,2746				RR=1,25 [0,31; 4,98]	>0,05	-
8	ASCLEPIOS I	2/37 (5,4%)	0/27 (0%)	Peto OR=5,80 [0,34; 98,14]	>0,05	-
	ASCLEPIOS II	0/39 (0%)	3/43 (7,0%)	Peto OR=0,14 [0,01; 1,40]	>0,05	-
Meta-analiza wyników badań ASCLEPIOS I i II (random effects) Cochran Q=2,211 (df=1), p=0,137				RR=0,74 [0,03; 17,30]	>0,05	-
9	ASCLEPIOS I	3/62 (4,8%)	0/61 (0%)	Peto OR=7,52 [0,77; 73,62]	>0,05	-
	ASCLEPIOS II	1/41 (2,4%)	0/44 (0%)	Peto OR=7,95 [0,16; 401,63]	>0,05	-
Meta-analiza wyników badań ASCLEPIOS I i II (fixed effects) Cochran Q=0,0006 (df=1), p=0,9806				Peto OR=7,62 [1,06; 54,80]	<0,05	NNH=25 [10; 372]
10	ASCLEPIOS I	0/23 (0%)	0/18 (0%)	-	-	-
	ASCLEPIOS II	2/34 (5,9%)	3/39 (7,7%)	RR=0,76 [0,16; 3,63]	>0,05	-

*Wartości obliczone przez Autorów Analizy na podstawie danych z publikacji referencyjnej.

Przeprowadzona meta-analiza wyników badań ASCLEPIOS I i II wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozlanego ofatumumabu w dawce 20 mg/co 4 tygodnie w porównaniu z teryflunomidem w dawce 14 mg/dobę, **wiąże się z brakiem istotnych statystycznie różnic ($p>0,05$) w zakresie ryzyka wystąpienia** ogólnoustrojowych reakcji związanych z wstrzyknięciem, bez zastosowania premedykacji:

- po 2, 3, 4, 5, 8, 9 i 10 wstrzyknięciu.

Przeprowadzona meta-analiza wyników badań ASCLEPIOS I i II wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozlanego ofatumumabu w dawce 20 mg/co 4 tygodnie w porównaniu z teryflunomidem w dawce 14 mg/dobę, **wiąże się z istotnie statystycznie ($p<0,05$) większym ryzykiem wystąpienia** ogólnoustrojowych reakcji związanych z wstrzyknięciem, bez zastosowania premedykacji:

- po 1. wstrzyknięciu (NNH=6 dla meta-analzy wyników obu badań);
- po 6. wstrzyknięciu (NNH=61 dla meta-analzy wyników obu badań);
- po 7. wstrzyknięciu (NNH=82 dla meta-analzy wyników obu badań).

Przeprowadzona meta-analiza wyników badań ASCLEPIOS I i II wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozlanego ofatumumabu w dawce 20 mg/co 4 tygodnie w porównaniu z teryflunomidem w dawce 14 mg/dobę, **wiąże się z brakiem istotnych statystycznie różnic ($p>0,05$) w zakresie ryzyka wystąpienia** ogólnoustrojowych reakcji związanych z wstrzyknięciem, pomimo zastosowania premedykacji po 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 i 10 wstrzyknięciu, **natomiast istotnie statystycznie ($p<0,05$) wyższą szansą** wystąpienia tego typu zdarzeń po 9. wstrzyknięciu (NNH=25).

Inne aspekty związane z bezpieczeństwem

Ogółem pięć nowotworów (0,5%) wystąpiło w grupie ofatumumabu (dwa przypadki raka podstawnokomórkowego i po jednym przypadku czerniaka złośliwego *in situ*, nawrotowego chłoniaka nieziarnicznego i inwazyjnego raka piersi) i cztery (0,4%) w grupie teryflunomidu (dwa przypadki raka podstawnokomórkowego i po jednym przypadku raka szyjki macicy i włókniakomięsaka) [1].

W żadnej z grup nie zaobserwowano obniżenia poziomu IgG w osoczu poniżej 50% dolnej granicy normy. Poziom IgM w grupach badanych i kontrolnych uległ obniżeniu, przy czym nie odnotowano widocznego związku ze zwiększonym wzrostem ryzyka ciężkich/nieciężkich infekcji u pacjentów z SM [11].

Podczas wszystkich wizyt w trakcie badania, wyższy odsetek pacjentów leczonych ofatumumabem uzyskał poziom IgM poniżej dolnej granicy normy (LLN) (17,7% vs 6,6%), podczas gdy niższy odsetek

miał IgG poniżej LLN (14,2% vs 22,9%) w porównaniu z pacjentami leczonymi teryflunomidem. W 96 tygodniu zaobserwowano podobny trend (IgM <LLN: 11,1% vs 1,9%; IgG <LLN: 2,7% vs 6,0%).

Odsetek pacjentów leczonych ofatumumabem, u których wystąpiła ≥ 1 infekcja w ciągu 1. miesiąca przed i do 1. miesiąca po obniżeniu poziomu IgM poniżej LLN, wynosił 31,1% (52/167 przypadki; w tym 2 ciężkie) w porównaniu z 51,5% (400/777) z IgM \geq LLN (w tym 18 ciężkich). Podobnie u 27,6% (37/134) pacjentów odnotowano infekcje podczas obniżenia poziomu IgG poniżej LLN (w tym 3 ciężkie) w porównaniu do 50,6% (410/810) z IgG powyżej LLN (w tym 21 ciężkich). Najczęstszą infekcją było zapalenie błony śluzowej nosa i gardła. Ogółem 1/11 pacjentów ze współistniejącym poziomem IgM poniżej LLN i limfopenią i / lub neutropenią oraz 7/20 pacjentów z jednoczesnym poziomem IgG poniżej dolnej granicy normy i limfopenią i / lub neutropenią zgłosiło infekcje; żaden z przypadków nie był ciężki. Nie stwierdzono wyraźnego związku między obniżonymi stężeniami Ig i infekcjami, w połączeniu z limfopenią i (lub) neutropenią, u pacjentów z SM leczonych ofatumumabem [16].

W abstrakcie [14] przedstawiono wyniki analizy *post-hoc* dotyczące między innymi skuteczności i bezpieczeństwa z badań ASCLEPIOS, w zależności od rasy/pochodzenia etnicznego pacjentów. Spośród chorych leczonych ofatumumabem (N=935), 829 pacjentów było rasy białej, 28 rasy czarnej/afroamerykańskiej, 36 azjatyckiej a 53 – innej.


Tabela 19. Profil bezpieczeństwa ofatumumabu w zależności od pochodzenia etnicznego/rasy, w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego, analiza zbiorcza wyników badań ASCLEPIOS I i II [14].

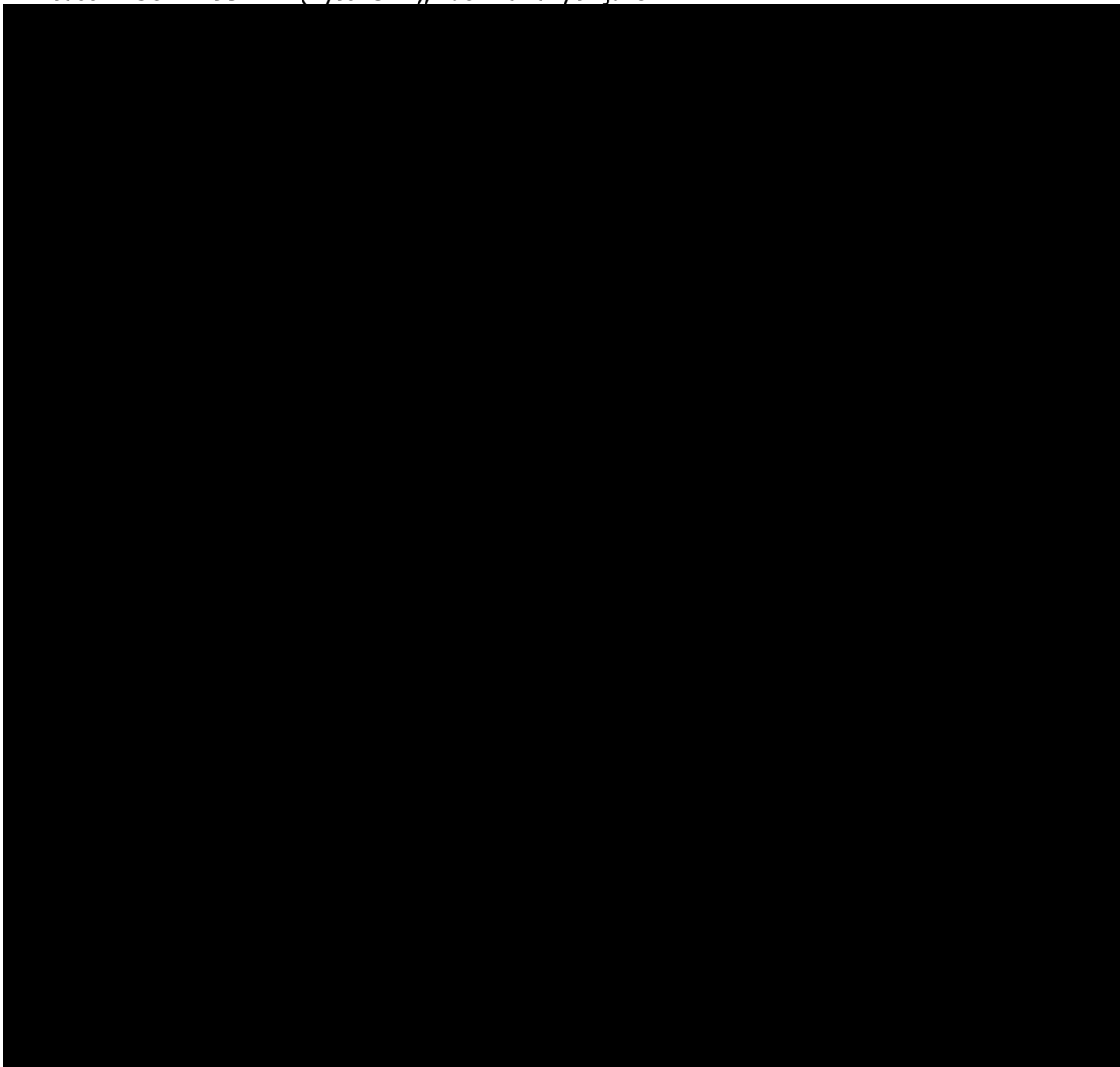
Zdarzenie	Pacjenci rasy kaukaskiej leczeni ofatumumabem, N=829, n (%)	Pacjenci rasy czarnej/ Afroamerykańskiej leczeni ofatumumabem, N=28, n (%)	Pacjenci rasy azjatyckiej leczeni ofatumumabem, N=36, n (%)	Pacjenci innej rasy leczeni ofatumumabem, N=53, n (%)
≥ 1 zdarzenie niepożądane	704 (84,9%)	26 (92,9%)	24 (66,7%)	37 (69,8%)
≥ 1 ciężkie zdarzenie niepożądane	78 (9,4%)	3 (10,7%)	1 (2,8%)	4 (7,5%)
Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania				
Ogólnoustrojowe reakcje związane z wstrzyknięciem	171 (20,6%)	5 (17,9%)	7 (19,4%)	6 (14,3%)
Reakcje w miejscu wstrzyknięcia	88 (10,6%)	4 (14,3%)	1 (2,8%)	5 (11,9%)
Infekcje	443 (53,4%)	16 (57,1%)	8 (22,2%)	21 (39,6%)
Nowotwory	22 (2,7%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (3,8%)
Związane z wątrobą	42 (5,1%)	0 (0%)	2 (5,6%)	0 (0%)
Neutropenia	9 (1,1%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

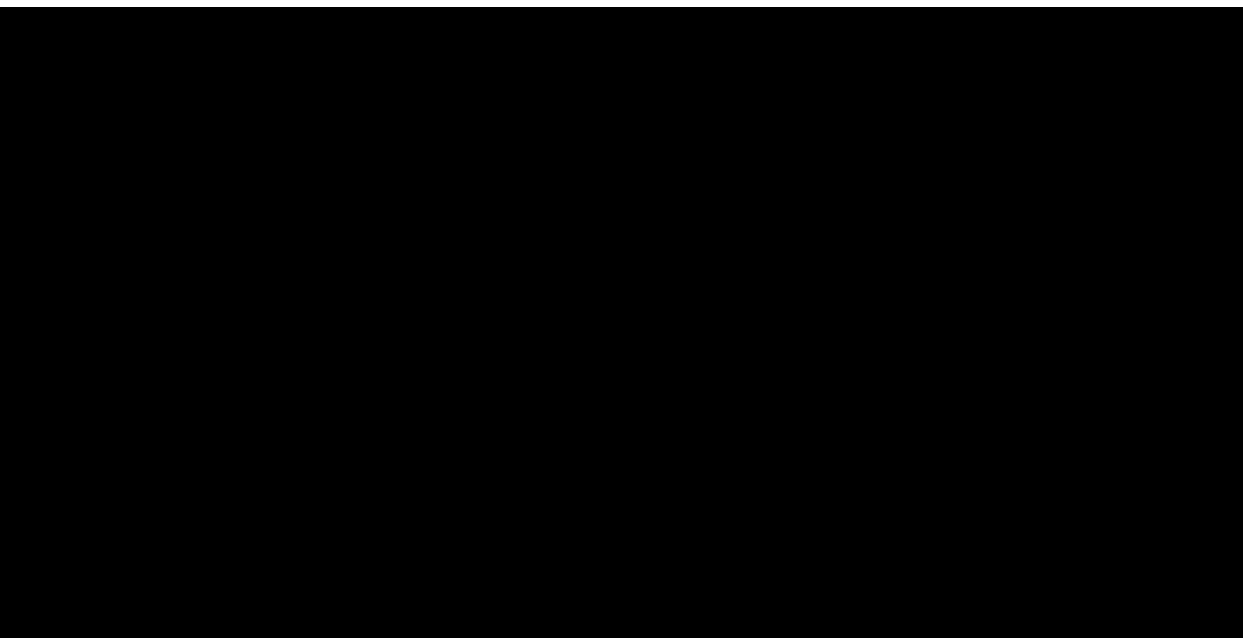
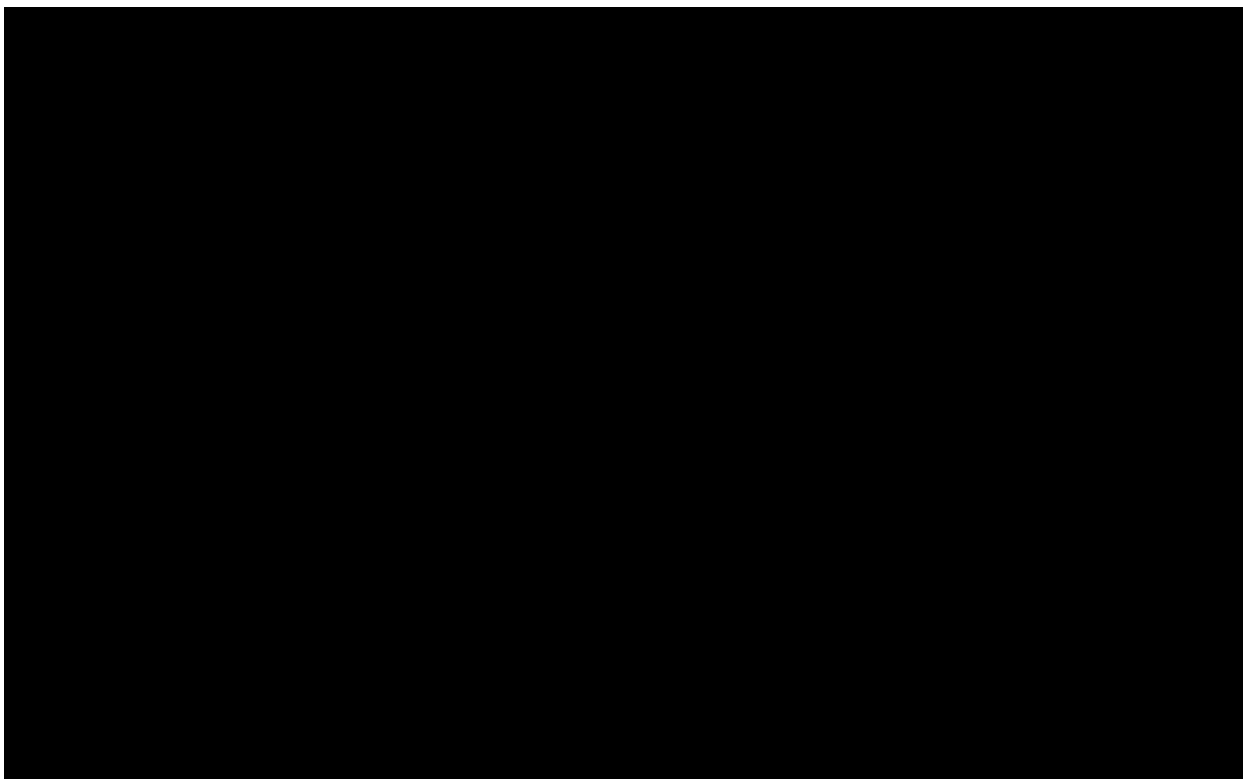
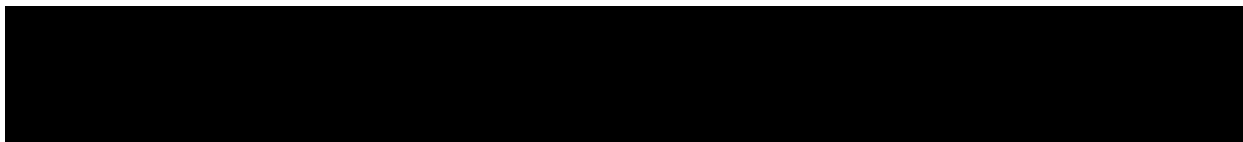
W referencji [14] zaznaczono, że nie odnotowano znamienych klinicznie różnic w częstości występowania zdarzeń niepożądanych pomiędzy subpopulacjami pacjentów leczonych

ofatumumabem, wyodrębnionych ze względu na rasę/pochodzenie etniczne. Ogólny wzór, częstość występowania i nasilenie zdarzeń niepożądanych w tych podgrupach były zgodne z wynikami uzyskanymi w populacji ogólnej pacjentów, bez dostrzegalnych trendów/sygnalów dotyczących bezpieczeństwa.

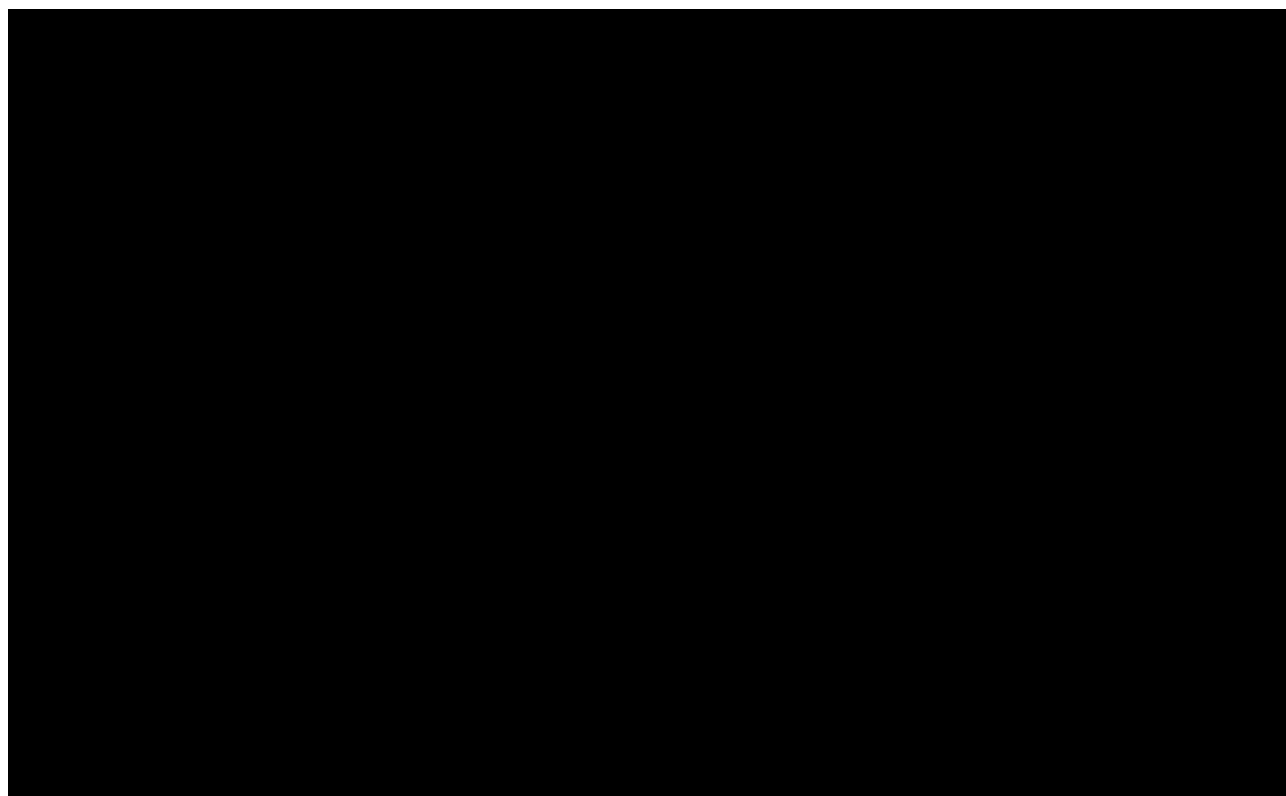
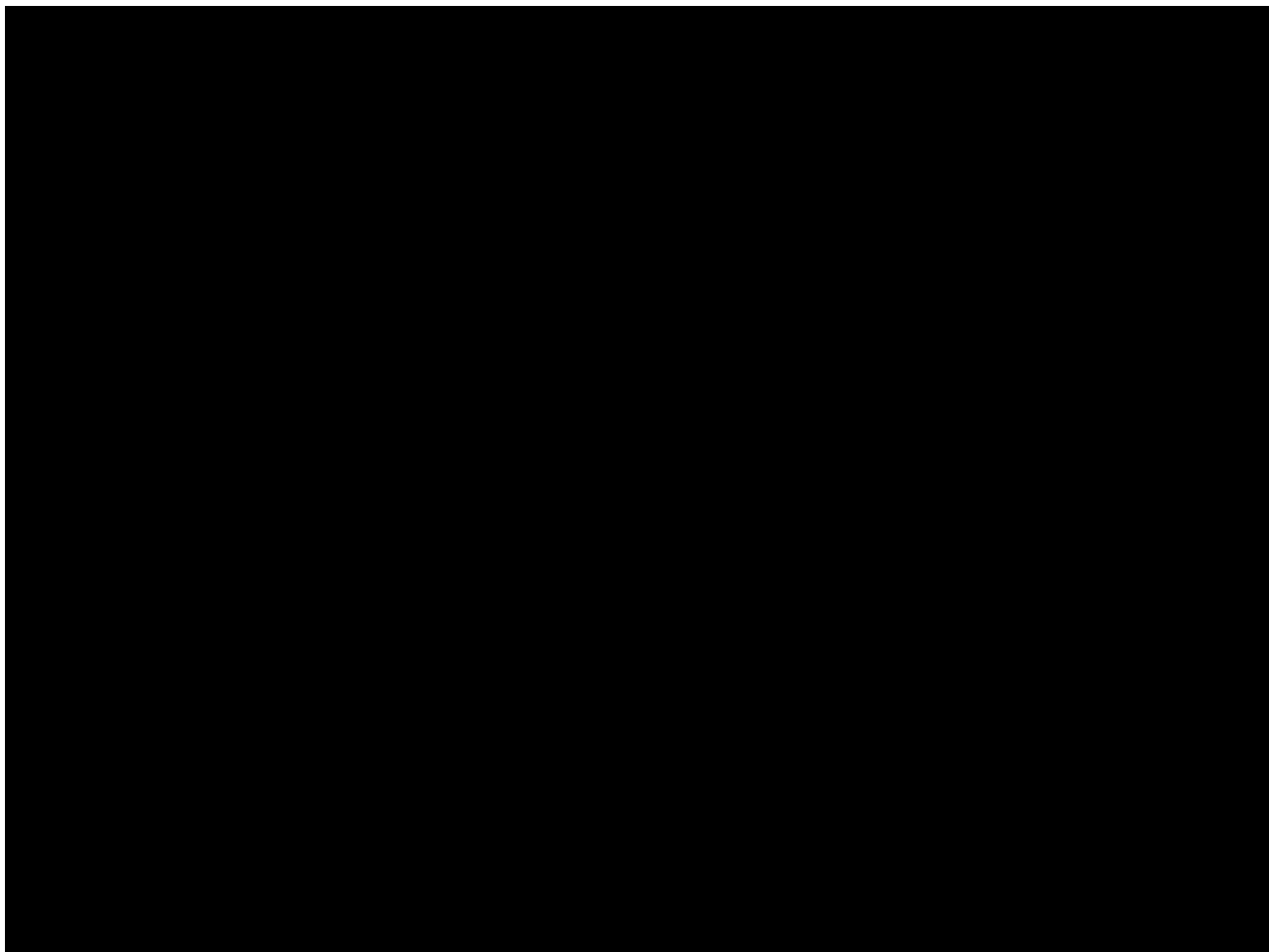
5.1.3. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI OFATUMUMABU W PORÓWNANIU DO TERYFLUNOMIDU W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z RZUTOWO-REMISYJNĄ POSTACIĄ STWARDNIENIA ROZSIANEGO – ANALIZY W PODGRUPACH

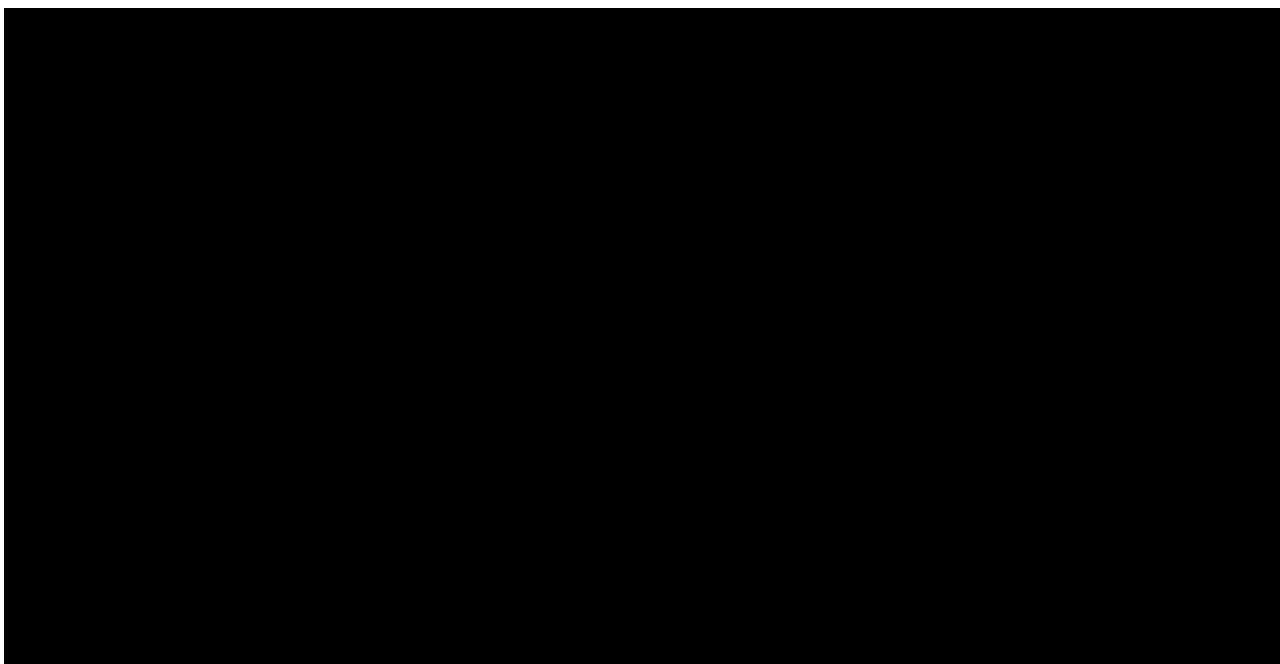
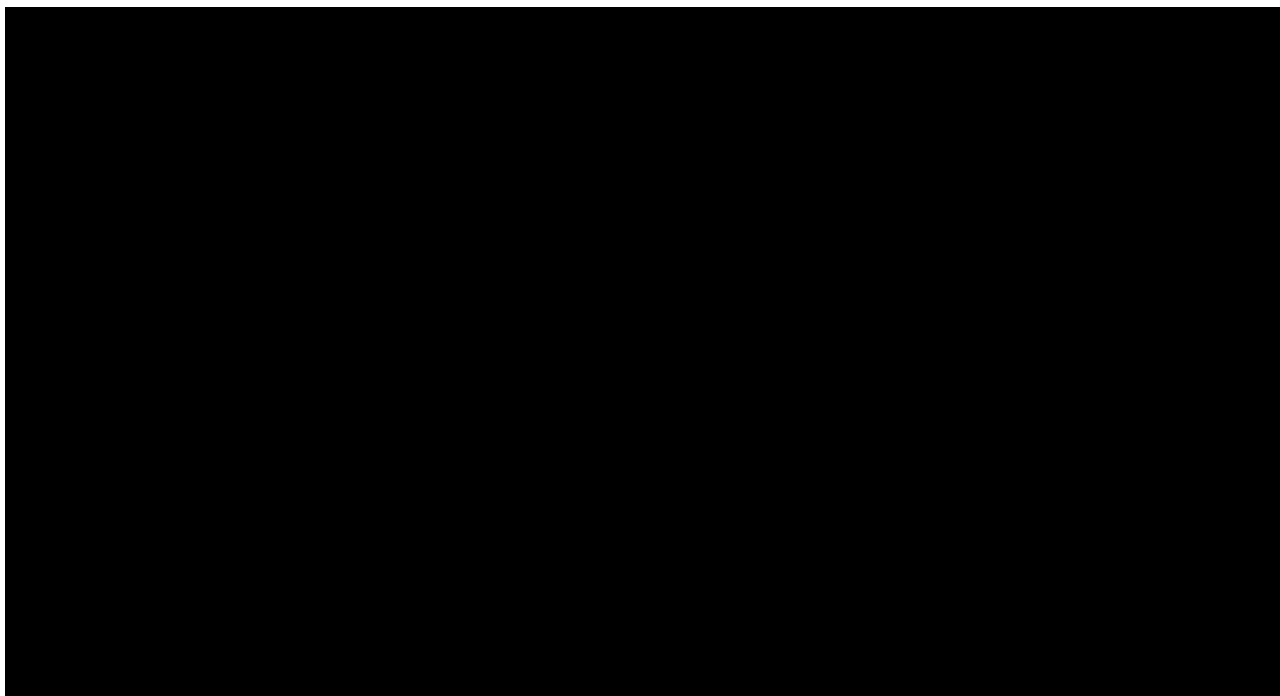
 a także w abstrakcie konferencyjnym [17], przedstawiono analizy post-hoc w następujących 10 subpopulacjach pacjentów z SM wyodrębnionych z badań ASCLEPIOS I i II (Rysunek 1), zdefiniowanych jako:





Wyniki dla pozostałych subpopulacji przedstawiono w aneksie w rozdziale 14.5.





W abstrakcie konferencyjnym [17] również przedstawiono wyniki analizy post-hoc w subpopulacji pacjentów z RMS wcześniej nieleczonych, przy czym analizą objęto łącznie 615 chorych z badań ASCLEPIOS I i II (32,7% z łącznej liczby 1882 pacjentów), nowo-zdiagnozowanych (tj. w ciągu 3 lat przed fazą screeningową).

Charakterystyka wyjściowa tej subpopulacji pacjentów była typowa dla osób z wczesnym stwardnieniem rozsianym; mediana wieku, w którym rozpoznano SM wynosiła 36 lat, a mediana czasu od diagnozy do rozpoczęcia terapii została oszacowana na 0,35 roku [17].

Tabela 22. Porównanie ofatumumabu z teryflunomidem w subpopulacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozlanego – wcześniej nieleczonych lekami modyfikującymi przebieg choroby, nowozdiagnozowanych (analiza zbiorcza wyników z badań ASCLEPIOS I i ASCLEPIOS II) na podstawie referencji [17].

Punkt końcowy	Grupa badana Ofatumumab 20 mg/co 4 tyg.	Grupa kontrolna Teryflunomid 14 mg/dobę	Ofatumumab vs teryflunomid*	Wartość p*
Wyniki z zakresu skuteczności				
Roczny wskaźnik rzutów	0,09	0,18	% redukcja: 50,3%	<0,001
Potwierdzone 3-miesięczne pogorszenie niepełnosprawności (%)	10,1%	12,8%	% redukcja: 38%	0,065
Potwierdzone 6-miesięczne pogorszenie niepełnosprawności (%)	5,9%	10,4%	% redukcja: 46%	0,044
Liczba zmian GD+ w obrazach T1, w przeliczeniu na skan	0,02	0,39	% redukcja: 95,4%	<0,001
Liczba nowych lub nowopowiększonych zmian w obrazach T2-zależnych/rok	0,86	4,78	% redukcja: 82,0%	<0,001
Wyniki z zakresu bezpieczeństwa				
Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia ogółem (%)	84,7%	86,0%	-^	bd
Ciężkie zdarzenia niepożądane (%)	7,0%	5,3%	-^	bd
Nowotwory złośliwe (%)	0%	0%	-^	bd
Infekcje (%)	56,1%	56,5%	-^	bd
Ciężkie infekcje (%)	1,9%	0,7%	-^	bd

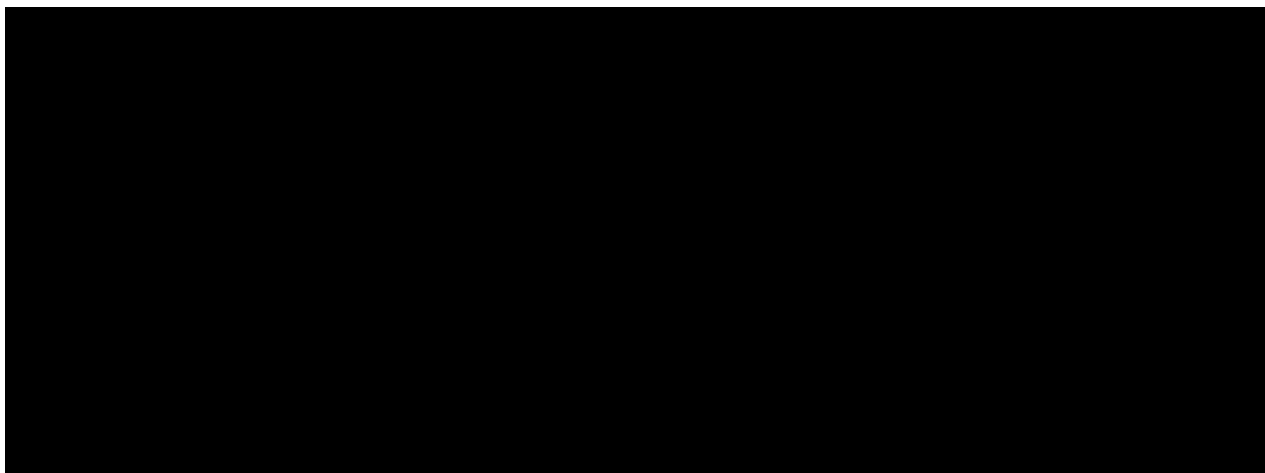
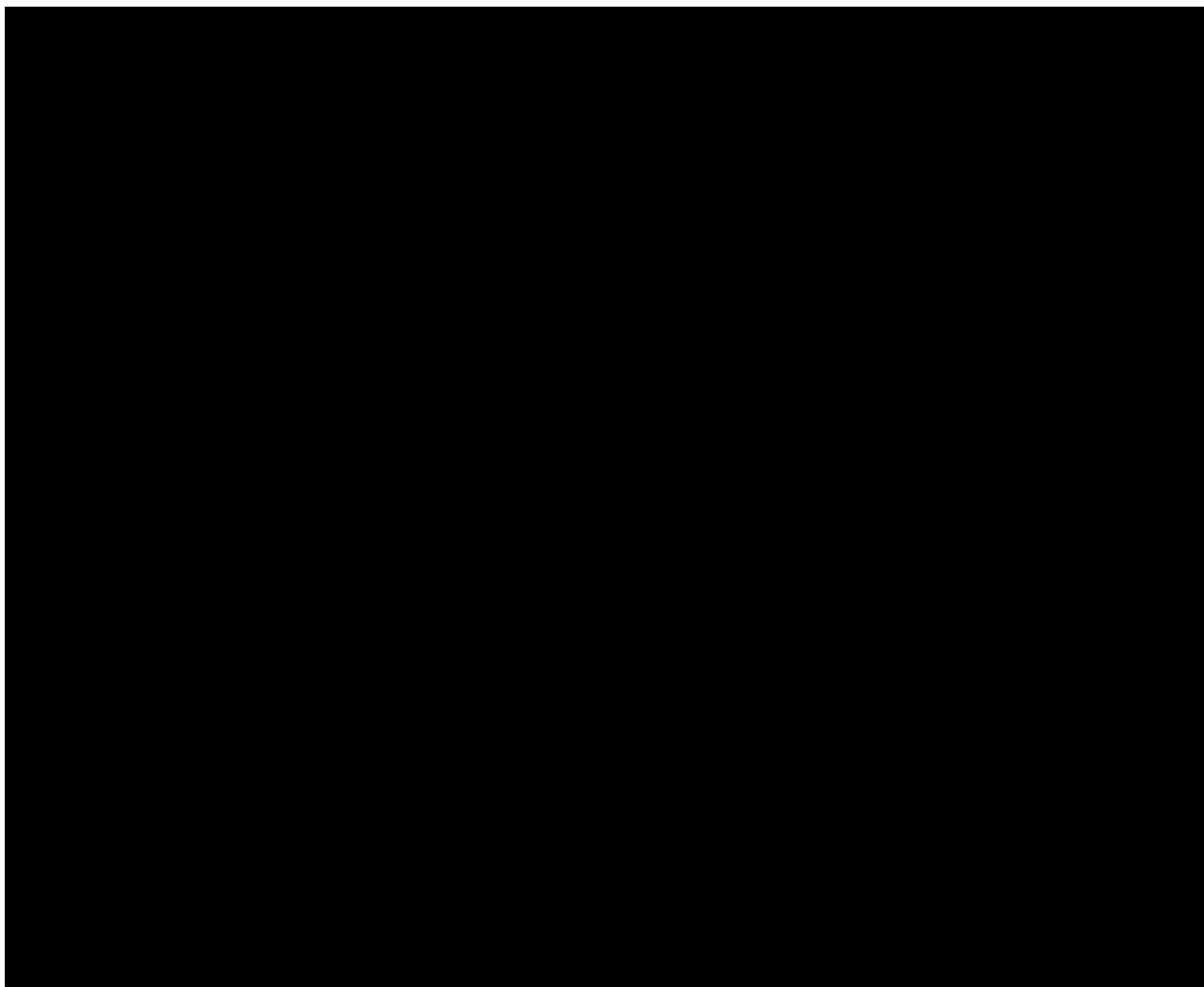
bd – brak danych; *wartości podane w referencji; ^brak możliwości wykonania obliczeń RR z uwagi na brak danych w referencji na temat liczby pacjentów w grupie badanej i kontrolnej, dla których dostępne były dane.

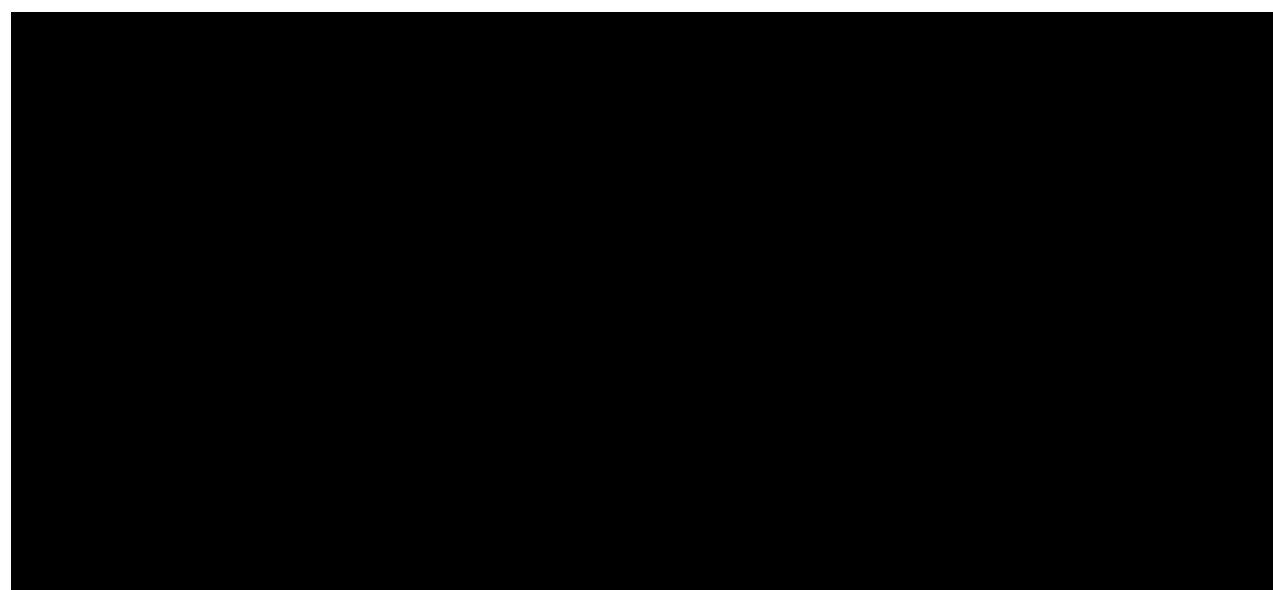
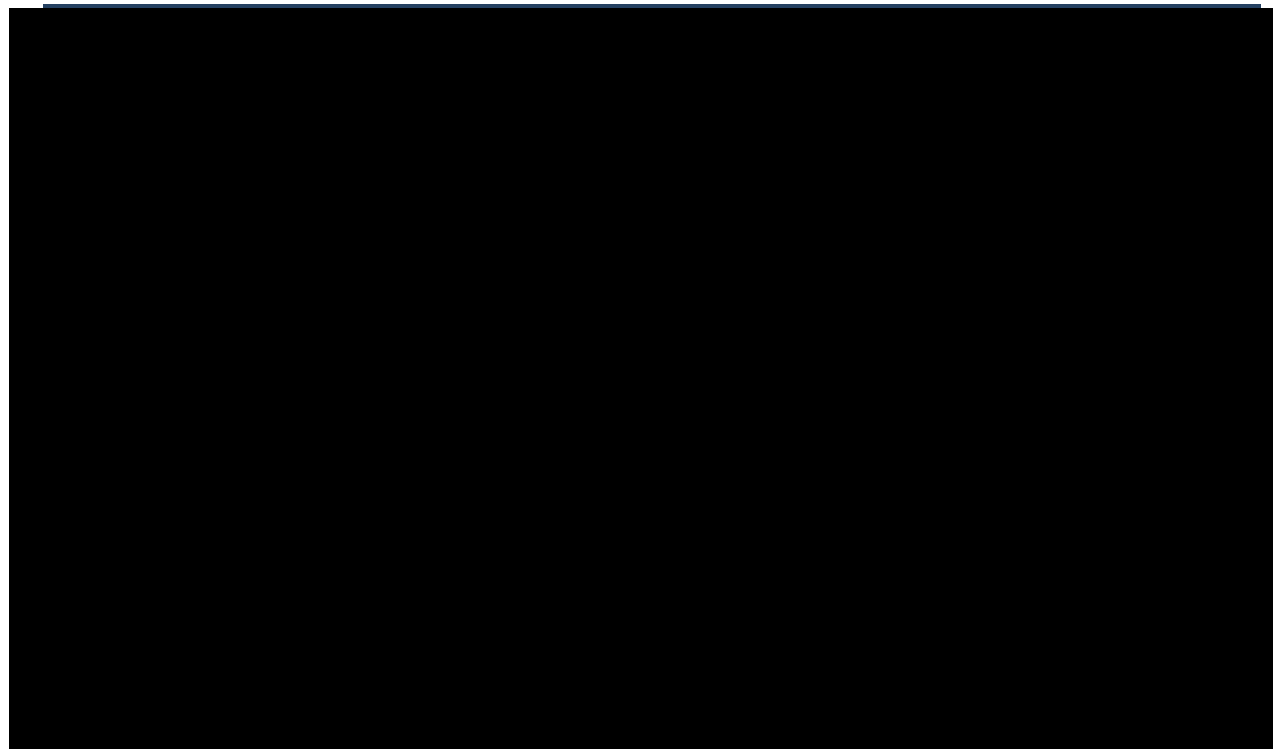
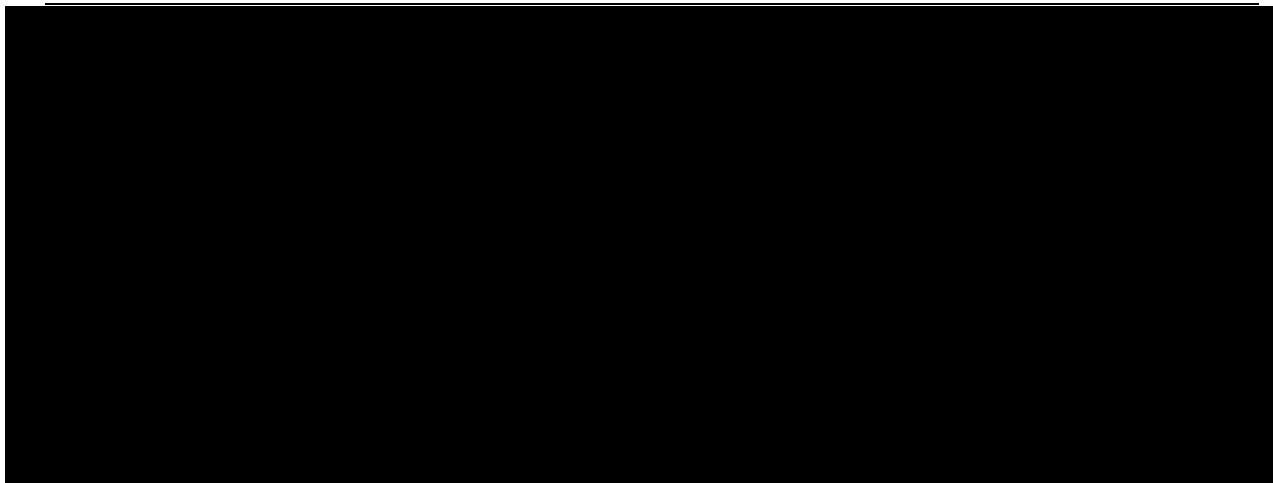
Przeprowadzona analiza wykazała, że zastosowanie ofatumumabu w porównaniu z teryflunomidem w subpopulacji pacjentów z rzutowymi postaciami nowo-rozpoznanego stwardnienia rozlanego, wcześniej nieleczonych lekami modyfikującymi przebieg choroby wiąże się z:

- istotnie statystycznie ($p < 0,05$):
 - większą o 50,3% redukcją rocznego wskaźnika rzutów;
 - niższym o 46% ryzykiem wystąpienia potwierdzonego 6-miesięcznego pogorszenia niepełnosprawności;
 - większą o 95,4% redukcją liczby nowych zmian GD+ w obrazach T1, w przeliczeniu na skan;
 - większą o 82,0% redukcją liczby nowych lub nowopowiększonych zmian w obrazach T2-zależnych/rok;
- brakiem istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) w zakresie:
 - ryzyka potwierdzonego 3-miesięcznego pogorszenia niepełnosprawności.

Profil bezpieczeństwa ofatumumabu i teryflunomidu był ogólnie porównywalny; odnotowano jedynie znaczne dysproporcje pod względem częstości występowania ogólnoustrojowych reakcji związanych z

pierwszym wstrzyknięciem pomiędzy grupami, które miało miejsce w ośrodku badania (wstrzyknięcie ofatumumabu vs wstrzyknięcie placebo w grupie teryflunomidu). Ogółem 99,8% reakcji związanych z wstrzyknięciem cechowało się w tej grupie stopniem nasilenia łagodnym do umiarkowanego. Po 4. wstrzyknięciu >70% chorych dokonywało podania leków samodzielnie w domu. Stopień przestrzegania zaleceń wynikających z terapii w grupie badanej, leczonej ofatumumabem był wysoki i wynosił 98,8% [17].

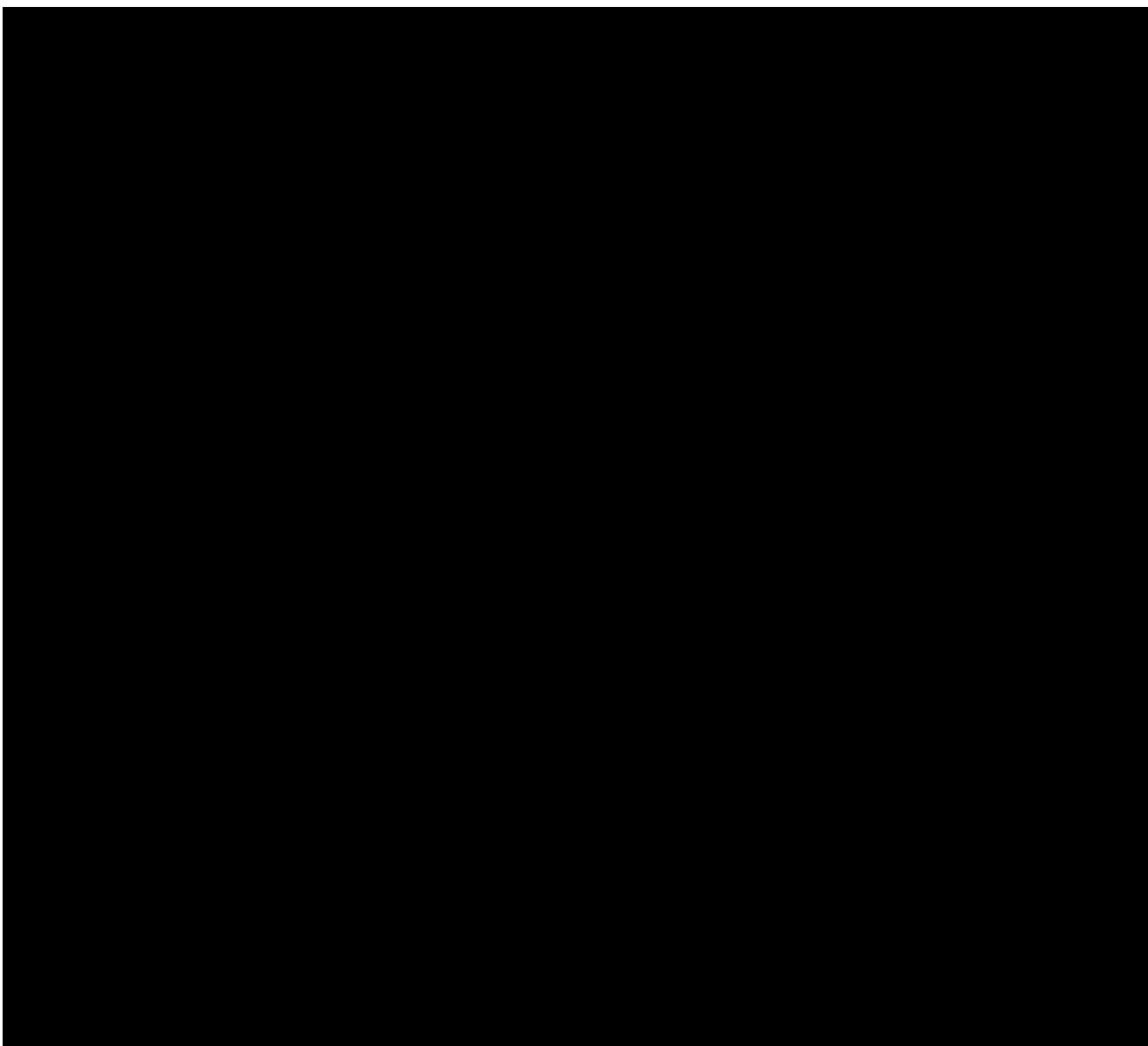
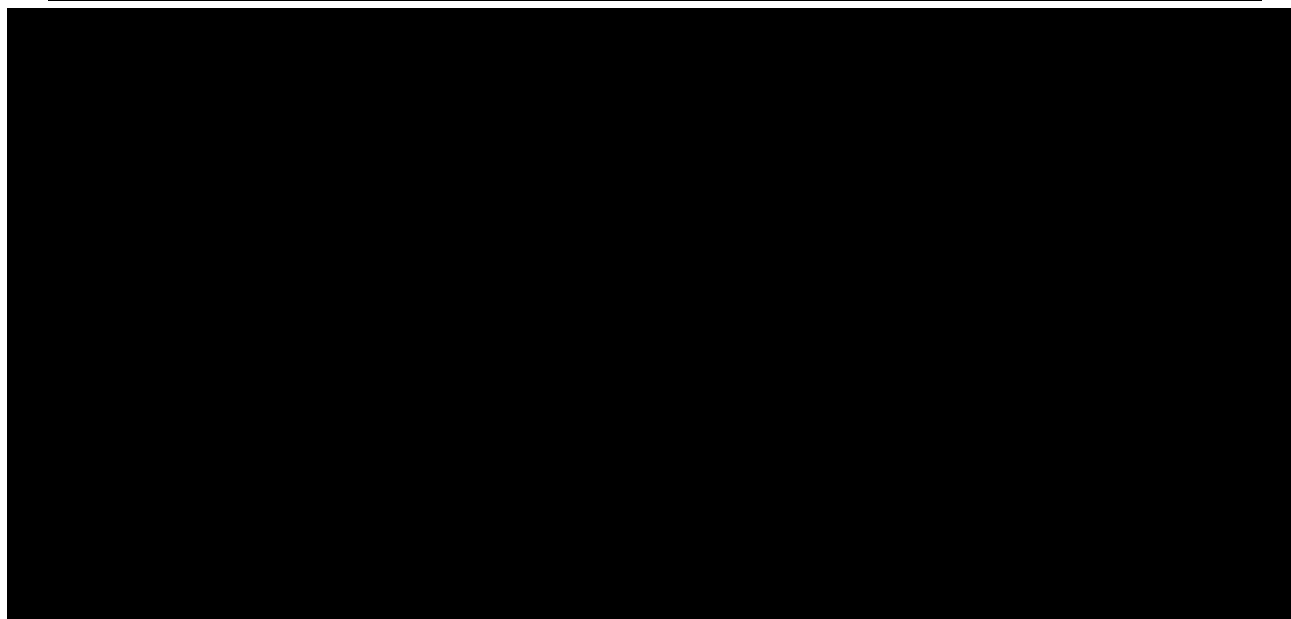


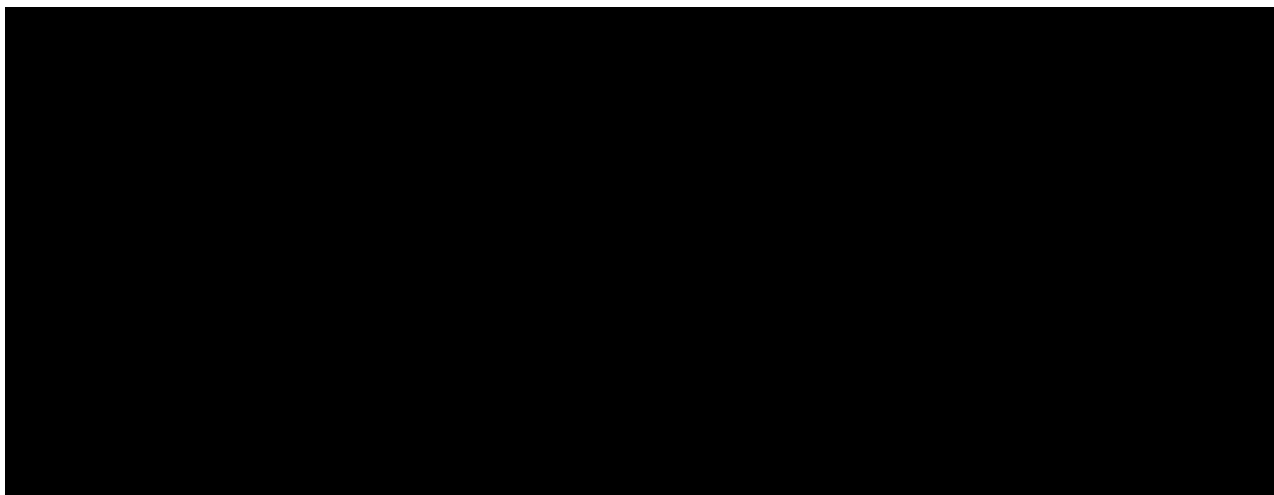


[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]





5.2. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ OFATUMUMABU W PORÓWNIANIU DO INNYCH TERAPII MODYFIKUJĄCYCH PRZEBIEG CHOROBY W LECZENIU POSTACI RZUTOWYCH STWARDNIENIA ROZLANEGO

Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących stosowanie ofatumumabu względem interferonu beta-1a, interferonu beta-1b, peginterferonu, octanu glatirameru oraz fumaranu dimetylu w populacji dorosłych pacjentów z postacią rzutowo-remisyjną stwardnienia rozlanego. Zidentyfikowano natomiast wiarygodny przegląd systematyczny z meta-analizą sieciową Samjoo i wsp. 2020 [49], w którym przedstawiono między innymi porównanie ofatumumabu z interferonem beta-1a, interferonem beta-1b, peginterferonem, octanem glatirameru oraz fumaranem dimetylu, w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozlanego.

Celem przeglądu systematycznego z meta-analizą sieciową i porównaniem pośrednim, Samjoo i wsp. 2020 [49], było porównanie skuteczności ofatumumabu z innymi terapiami modyfikującymi przebieg choroby (ang. *disease-modifying therapies*, DMT), w tym interferonem beta-1a, interferonem beta-1b, peginterferonem, octanem glatirameru oraz fumaranem dimetylu, w leczeniu postaci rzutowych stwardnienia rozlanego. Z NMA wykluczano badania, w których >25% pacjentów cierpiało na wtórnie postępujące stwardnienie rozlane bez aktywności rzutowej, pierwotnie postępujące i/ lub postępująco-nawracające stwardnienie rozlane (w większości włączonych badań uczestniczyli pacjenci z RRMS, lub stanowili oni zdecydowaną większość pacjentów), co w wysokim stopniu odpowiada populacji wnioskowanej dla ofatumumabu.

Szczegółową metodykę zidentyfikowanego przeglądu systematycznego z meta-analizą sieciową przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 26. Metodyka przeglądu systematycznego Samjoo i wsp. 2020 [49].

Aspekt metodologiczny	Opis
Uwzględniona populacja pacjentów	Chorzy z postaciami rzutowymi stwardnienia rozlanego.
Przeszukane bazy danych	Przeprowadzono systematyczny przegląd literatury i zastosowano metodologię identyfikacji dowodów zgodnie z zaleceniami <i>National Institute of Health and Care Excellence</i> (NICE). Przeprowadzenie przeglądu systematycznego, jak i analiza jego wyników były zgodne z wytycznymi <i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i> (PRISMA). Przeszukano: - bazy danych: EMBASE, Medline (w tym publikacje typu <i>in-process</i> oraz <i>ahead of print</i>), Cochrane, <i>Health Technology Assessment Data Base</i> , <i>Database of Abstracts of Reviews of Effects</i> (DARE), przez OvidSP; - abstrakty (z lat 2017-2019) z konferencji organizacji naukowych, w tym: <i>American Academy of Neurology</i> , <i>European Academy of Neurology</i> , <i>Consortium of Multiple Sclerosis Centres</i> , <i>Americas Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis</i> , <i>European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis</i> , <i>European Federation of Neurological Societies</i> , <i>European Multiple Sclerosis Platform</i> , <i>International MS Cognition</i>

Aspekt metodologiczny	Opis
	<p><i>Society;</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - strony internetowe agencji oceny technologii medycznych: <i>Canadian Agency for Drugs and Technology in Health, German Institute for Quality and Health Care, All Wales Medicines Strategy Group, Scottish Medicines Consortium, The National Institute for Health and Clinical Excellence, Haute Autorite de Sante, The utility-weight collection collated by Tufts New England Medical Center's Catalogue of Preference Scores;</i> - inne źródła/ strony internetowe: przeszukanie bibliografii innych przeglądów systematycznych, <i>clinicaltrials.gov, clinicaltrialsregister.eu, European Medicines Agency, World Health Organisation International Clinical Trials Registry Platform.</i> <p>Wyszukiwania przeprowadzono w grudniu 2019 roku.</p> <p>Dwóch analityków niezależnie przeanalizowało tytuły i streszczenia uzyskanych w przeszukaniu rekordów pod kątem kryteriów kwalifikacji. Na drugim etapie artykuły zostały niezależnie ocenione w formie pełnotekstowej przez dwóch analityków. Nieporozumienia rozstrzygał trzeci, niezależny analityk.</p>
<p>Kryteria włączenia badań do przeglądu według schematu PICOS</p>	<ul style="list-style-type: none"> - pacjenci: dorośli chorzy z postacią rzutową stwardnienia rozsianego; - interwencje: interferon-beta 1a, interferon-beta 1b, peginterferon beta-1a, octan glatirameru, natalizumab, fingolimod, teryflunomid, alemtuzumab, kładrybina, fumaran dimetylu, mitoksantron, okrelizumab, siponimod, terapie niezarejestrowane w analizowanym wskazaniu w momencie opracowywania przeglądu (ATX-MS-1467, ALKS 8700, ofatumumab, ozanimod, ponesimod, ublituksymab, rytuksymab, lakwinimod); - komparatory: dowolny z DMT (z wyjątkiem ofatumumabu) wyszczególniony w podpunkcie interwencje, placebo, najlepsza opieka wspomagająca; - punkty końcowe: - skuteczność: 3-miesięczna potwierdzona progresja niepełnosprawności (ang. <i>confirmed disability progression</i>, CDP), 6-miesięczna potwierdzona progresja niepełnosprawności, roczny wskaźnik rzutów (ang. <i>annualised relapse rate</i>; ARR), odsetek pacjentów z rzutami/ bez rzutów, wyniki MRI, wyniki dotyczące jakości życia; - profil bezpieczeństwa: zdarzenia niepożądane, ciężkie zdarzenia niepożądane, utrata pacjentów z badania; -typ badania: randomizowane badania kliniczne niezależnie od statusu zaślepienia.
<p>Kryteria wykluczenia badań z przeglądu</p>	<ul style="list-style-type: none"> - pacjenci z postaciami stwardnienia rozsianego innymi niż postaci rzutowe, - badania oceniające tylko niezarejestrowane dawki zatwierdzonych DMT, - badania bez komparatorów, - badania inne niż RCT, - publikacje w języku innym niż angielski.
<p>Ocena jakości metodologicznej zakwalifikowanych badań</p>	<p>Narzędzie <i>Centre for Reviews and Dissemination</i> do oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego.</p>
<p>Ekstrakcja danych z badań</p>	<p>Ekstrakcja danych została przeprowadzona przez dwóch niezależnych analityków przy użyciu standardowego formularza ekstrakcji danych zaprojektowanego w programie Microsoft Excel® (Microsoft Corporation, WA, USA). Charakterystyka projektu badania (np. autor, rok i czasopismo), szczegóły interwencji (np. leczenie, dawka, droga podania i częstotliwość), kryteria kwalifikacji pacjentów, charakterystyka wyjściowa grupy badanej (np. wiek, płeć, wyjściowy wynik w skali EDSS, i czas trwania choroby), docelowe punkty końcowe dotyczące skuteczności (tj. potwierdzona progresja niepełnosprawności/ pogorszenie, roczny wskaźnik rzutów) oraz definicje punktów końcowych specyficzne dla badania zostały wyodrębnione dla wszystkich RCT, jeśli były one raportowane. Rozbieżności w zebranych danych zostały rozwiązane w drodze konsensusu lub poprzez udział trzeciego, niezależnego analityka.</p>
<p>Metodyka meta-analizy sieciowej</p>	<p>Meta-analizę sieciową przeprowadzono, aby porównać ofatumumab z innymi terapiami modyfikującymi przebieg choroby. Jako istotne interwencje pod uwagę brano:</p> <ul style="list-style-type: none"> - alemtuzumab (12 mg); - kładrybinę (3,5 mg / kg lub 5,25 mg / kg); - fumaran dimetylu (240 mg dwa razy na dobę); - fingolimod (0,5 mg); - octan glatirameru (20 mg raz na dobę lub 40 mg trzy razy w tygodniu); - interferon beta-1a podawany domięśniowo (30 µg); - interferon beta-1a podawany podskórnie (22 µg trzy razy w tygodniu lub 44 µg trzy razy w tygodniu); - interferon beta-1b (250 µg); - natalizumab (300 mg); - okrelizumab (600 mg); - ofatumumab (20 mg); - peginterferon beta-1a (125 µg co dwa tygodnie);

Aspekt metodologiczny	Opis
	<p style="text-align: center;">- teryflunomid (7 mg lub 14 mg).</p> <p>Jako istotne interwencje wybrano leki posiadające rejestrację FDA i EMA w grudniu 2019 roku lub których rejestracja była spodziewana w przeciągu roku. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do meta-analizy sieciowej były węższe od zastosowanych w przeglądzie systematycznym, przy czym badania wykluczano z meta-analizy jeżeli:</p> <ul style="list-style-type: none"> - > 25% pacjentów cierpiało na wtórnie postępujące stwardnienie rozsiane bez aktywności rzutowej, pierwotnie postępujące i/ lub postępująco-nawracające stwardnienie rozsiane; - jedyne interwencje i komparatory były nieodpowiednie lub nieistotne (inne, niż DMT wymienione powyżej); - jedynym komparatorem była najlepsza opieka wspomagająca; - cele badania nie obejmowały bezpośredniego porównania skuteczności którejkolwiek z wyżej wymienionych interwencji z jakąkolwiek inną obejmującą DMT lub placebo; - w badaniu nie raportowano żadnego z istotnych punktów końcowych (tj. ARR, 3 lub 6-miesięczna progresja niepełnosprawności); - okres trwania badania był krótszy niż 48 tygodni. <p>Meta-analizę sieciową przeprowadzono dla następujących punktów końcowych:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 3-miesięczna potwierdzona progresja niepełnosprawności (CDP-3); - 6-miesięczna potwierdzona progresja niepełnosprawności (CDP-6); - roczny wskaźnik rzutów (ARR).
<p style="text-align: center;">Metody statystyczne</p>	<p>Do jednoczesnej syntezy wyników włączonych badań, dla każdego punktu końcowego wykorzystano model bayesowski.</p> <p>Wszystkie modele zostały oparte na NICE Evidence Synthesis Decision Support Unit (DSU) Technical Support Document (TSD). Do analizy przypadków bazowych wykorzystano modele efektów losowych, ponieważ przyjmują one mniej rygorystyczne założenia dotyczące spójności efektów. Analizy wykonano przy użyciu oprogramowania statystycznego WinBUGS 1.4.1, R 3.6.1 oraz Just Another Gibbs Sampler 4.3.0.</p> <p>Prawdopodobieństwo bycia najlepszą opcją terapeutyczną (p-best) i pole powierzchni pod skumulowaną listą rankingową (SUCRA) szacowano dla każdej ocenianej interwencji. SUCRA będzie wynosić 1, gdy jest pewne, że dane leczenie jest najlepsze lub 0 gdy jest pewne, że dane leczenie jest najgorsze.</p> <p>W przypadku ARR zastosowano model Poissona. Dane wejściowe dla modelu obejmowały ARR (średnia), czas trwania badania i liczbę pacjentów. W przypadku każdego badania czas trwania próby określono w tygodniach; jeśli w badaniu podano tylko liczbę miesięcy lub lat, przyjęto, że 1 rok = 52 tygodnie, a 12 miesięcy = 1 rok.</p> <p>Czas do 3-miesięcznego CDP (CDP-3) i czas do 6-miesięcznego CDP (CDP-6) modelowano jako model ciągłego przeżycia na skali log-hazard. Średni współczynnik ryzyka (HR) dla wyniku czasu do zdarzenia i jego 95%CrI dla CDP zostały wyodrębnione preferencyjnie. Określono log-HR i jego błąd standardowy (SE). Jeżeli w badaniu nie podano wyniku czasu do zdarzenia, a jedynie odsetek pacjentów, u których ono wystąpiło zdarzenie, log-HR i jego SE określano przy użyciu wzorów przedstawionych przez Watkinsa i Bennetta.</p>

CrI – przedział wiarygodności (ang. *credible interval*); PICOS: ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*; populacja, interwencja, komparator, wynik zdrowotny, badanie, CDP – potwierdzona progresja niepełnosprawności.

Podczas przeszukania medycznych baz danych przez Autorów niniejszej Analizy klinicznej nie zidentyfikowano żadnych nowych badań dotyczących zastosowania ofatumumabu w analizowanej populacji pacjentów, które spełniałyby kryteria włączenia zdefiniowane w przeglądzie systematycznym Samjoo i wsp. 2020 [49], jak również badań dla komparatorów (tj. interferonu beta-1a, interferonu beta-1b, peginterferonu, octanu glatirameru, fumaranu dimetylu) opublikowanych w formie pełnotekstowej po dacie ukazania się ww. przeglądu. W związku z tym uznano, że wyniki przedstawione w omawianym przeglądzie są aktualne.

Ponadto Autorzy publikacji [49] mieli dostęp do pełnych raportów z badań dla ofatumumabu (ASCLEPIOS I i II), zawierających wyniki tych prób klinicznych.

W czasie przeszukania medycznych baz danych, przeprowadzonego w 2019 roku w ramach przeglądu systematycznego Samjoo i wsp. 2020 [49], zidentyfikowano łącznie 13 773 pozycje; spośród nich do analizy pełnych tekstów zakwalifikowano 3 240 publikacji. Pod uwagę wzięto również 3 pozycje uzyskane z przeszukania abstraktów konferencyjnych, 5 – zidentyfikowanych na stronach internetowych agencji oceny technologii medycznych, 1. pochodzącą z przeszukania bibliografii innych opracowań i 2 pełne raporty z badań klinicznych. Ostatecznie, do przeglądu literatury włączono 82 badania (710 referencji). Finalnie do meta-analizy sieciowej włączono 34 publikacje.

Spośród 34 włączonych badań cztery zostały wykluczone z analizy podstawowej z następujących powodów:

- badanie o akronimie ASSESS zostało wykluczone, ponieważ dane pochodziły z posteru konferencyjnego, a nie z pełnotekstowej publikacji (ale wyniki tego badania uwzględniono w analizie wrażliwości⁷);
- badanie o akronimie ADVANCE (peginterferon β -1a vs placebo) zostało wykluczone z analizy podstawowej, ponieważ komisja NICE w raporcie oceniającym dla okrelizumabu uznała jego wyniki za odstające i pomijała jego wpływ na ocenę technologii medycznej dla tego leku [217] – w przytoczonym dokumencie NICE, wyniki uwzględnione w meta-analizie sieciowej dla potwierdzonej 24-tygodniowej progresji niepełnosprawności dla peginterferonu sugerowały, że jest on bardziej skuteczny niż interferony beta lub octan glatirameru, a ponadto cechuje się porównywalną skutecznością do terapii o wysokiej aktywności, takich jak natalizumab; wynik ten został uznany za niewiarygodny i pozostający w sprzeczności z doświadczeniami klinicznymi dotyczącymi peginterferonu oraz klinicznym konsensusem co do równoważności między interferonami beta i octanem glatirameru. Również w raporcie EPAR dla peginterferonu beta-1a [218] skomentowana została niekonwencjonalna definicja potwierdzonej progresji niepełnosprawności w badaniu ADVANCE – jak zaznaczyła EMA, analiza *post-hoc* z wykorzystaniem typowej definicji potwierdzonej 24-tygodniowej progresji niepełnosprawności skutkowało mniejszymi rozmiarami efektu w porównaniu z komparatorem (placebo), stąd w analizach dla ofatumumabu zastosowano podobne rozwiązanie tj. odstające wyniki z badania ADVANCE dla peginterferonu uwzględniono w ramach dodatkowych analiz wrażliwości - **w przypadku porównania z peginterferonem beta-1a dowody naukowe potwierdzające skuteczność kliniczną ofatumumabu cechują się zatem największymi ograniczeniami;**
- badanie o akronimie INCOMIN (IFN- β -1b podawany podskórnie vs IFN β -1a podawany domięśniowo), ponieważ jego wynik nie odzwierciedlał praktyki klinicznej pod względem drogi podania leku;

⁷ Podczas przeszukania przeprowadzonego przez Autorów Analizy klinicznej zidentyfikowano jedynie publikację pełnotekstową do badania ASSESS, którą dołączono do opracowania.

- badanie Boiko i wsp. zostało wykluczone, ponieważ była to analiza równoważności, porównująca różne preparaty tego samego DMT.

Badania te wzięto jednak pod uwagę w analizach wrażliwości (wyniki analiz wrażliwości przedstawiono w aneksie do niniejszego opracowania, rozdział 14.12).

We wszystkich 34 badaniach włączonych do meta-analizy sieciowej ryzyko błędu systematycznego było ogólnie niskie. Istniało pewne ryzyko związane z odpowiednim ukryciem kodu alokacji i zaślepieniem personelu medycznego podającego leczenie, uczestników, jak i osób oceniających wyniki terapii. Ryzyko błędu systematycznego było jednak niskie pod względem randomizacji, czynników prognostycznych, wycofania z badania i przerywania leczenia, punktów końcowych i odpowiedniego przeprowadzenia analizy ITT.

Skróconą ocenę ryzyka wystąpienia błędu systematycznego dla włączonych badań, przeprowadzoną w publikacji Samjoo i wsp. 2020 [49], przedstawiono w rozdziale 14.13.

Podsumowanie najważniejszych informacji dotyczących metodyki włączonych do meta-analizy sieciowej badań przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 27. Porównanie metodyki badań uwzględnionych w przeglądzie systematycznym Samjoo i wsp. 2020 [49].

Akronim badania/ Autor, rok	Porównanie (górną-oceniana interwencja, dolna – komparator)	Zaślepienie	Uwzględniona populacja pacjentów	Liczba pacjentów włączonych do badania	Czas trwania badania
ADVANCE [50]	Peginterferon beta-1a SC 125 µg Q2W Placebo	Podwójnie zaślepione	RRMS	1 512	2 lata
AFFIRM [51]	Natalizumab IV 300 mg Q4W Placebo	Podwójnie zaślepione	RRMS (tj. RMS, ale nie PPMS, SPMS i PRMS)	942	>2 lata
ASCLEPIOS I [52]	Ofatumumab SC 20 mg Q4W	Podwójnie zaślepione	RMS (tj. RRMS/ SPMS; >94% RRMS)	927	30 miesięcy
ASCLEPIOS II [52]	Teryflunomid PO 14 mg QD	Podwójnie zaślepione	RMS (tj. RRMS/ SPMS; >94% RRMS)	955	30 miesięcy
ASSESS [53]	Fingolimod PO 0,5 mg QD Octan glatirameru SC 20 mg QD	Pojedynczo zaślepione (bez zaślepienia pacjentów)	RRMS	1 064	12 miesięcy
BEYOND [54]	IFNB-1b SC 250 µg Q2D Octan glatirameru SC 20 mg QD	Otwarte	RRMS	2 244	>2 lata
Boiko i wsp., 2018 [55]	Octan glatirameru SC 20 mg QD Octan glatirameru SC 20 mg QD (Timexon®) Placebo	Podwójnie zaślepione	RRMS	158	48 tygodni
Bornstein i wsp., 1987 [56]	Octan glatirameru SC 20 mg QD Placebo	Podwójnie zaślepione	RRMS	50	2-3 lata
BRAVO [57]	IFNB-1a IM 30 µg QW Placebo	Otwarte	RRMS	1 331	2 lata
Calabrese i wsp., 2012 [58]	IFNB-1a SC 44 µg TIW IFNB-1a IM 30 µg QW Octan glatirameru SC 20 mg QD	Brak danych	RRMS	165	2 lata
CAMMS223 [59]	Alemtuzumab IV 12 mg (1 cykl co 12 miesięcy)	Otwarte	RRMS	334	3 lata

Akronim badania/ Autor, rok	Porównanie (górną-oceniąca interwencja, dolna – komparator)	Zaślepienie	Uwzględniona populacja pacjentów	Liczba pacjentów włączonych do badania	Czas trwania badania
	IFNB-1a SC 44 µg TIW				
CARE-MS I [60]	Alemtuzumab IV 12 mg (1 cykl co 12 miesięcy)	Otwarte	RRMS	581	2 lata
CARE –MS II [61]	IFNB-1a SC 44 µg TIW	Otwarte	RRMS	840	2 lata
CLARITY [62]	Kladrybina PO 3,5 mg / kg (2 cykle przez 2 lata) Kladrybina PO 5,25 mg / kg (2 cykle przez 2 lata) Placebo	Podwójnie zaślepione	RRMS	1 326	96 tygodni
CombiRx [63]	IFNB-1a IM 30 µg QW Octan glatirameru SC 20 mg QD	Podwójnie zaślepione	RRMS	1 008	>3 lata
CONFIRM [64]	Fumaran dimetylu PO 240 mg BID Octan glatirameru SC 20 mg QD Placebo	Podwójnie zaślepione (poza porównaniem z octanem glatirameru)	RRMS	1 430	2 lata
Copolymer 1 MS trial [65]	Octan glatirameru SC 20 mg QD Placebo	Podwójnie zaślepione	RRMS	251	2 lata
DEFINE [66]	Fumaran dimetylu PO 240 mg BID Placebo	Podwójnie zaślepione	RRMS	1 237	2 lata
EVIDENCE [67]	IFNB-1a SC 44 µg TIW IFNB-1a IM 30 µg QW	Pojedynczo zaślepione (brak zaślepienia pacjentów)	RRMS	677	48 tygodni
FREEDOMS [68]	Fingolimod PO 0.5 mg QD	Podwójnie zaślepione	RRMS	1 272	24 miesiące
FREEDOMS II [69]	Placebo	Podwójnie zaślepione	RRMS	1 083	24 miesiące
GALA [70]	Octan glatirameru SC 40 mg TIW Placebo	Podwójnie zaślepione	RRMS	1 404	>12 miesięcy
IFNB MS [71]	IFNB-1b SC 250 µg Q2D	Podwójnie zaślepione	RRMS	372	2 lata

Akronim badania/ Autor, rok	Porównanie (górną-oceniająca interwencja, dolna – komparator)	Zaślepienie	Uwzględniona populacja pacjentów	Liczba pacjentów włączonych do badania	Czas trwania badania
	Placebo				
INCOMIN [72]	IFNB-1a IM 30 µg QW IFNB-1b SC 250 µg Q2D	Otwarte	RRMS	188	24 miesiące
MSCRG [73]	IFNB-1a IM 30 µg QW Placebo	Podwójnie zaślepione	RMS (z wyłączeniem chorych z postacią przewlekło-progresywną)	301	2 lata
OPERA I* [74]	Okrelizumab IV 600 mg Q24W	Podwójnie zaślepione	RMS (z wyłączeniem pacjentów z PPMS)	821	96 tygodni
OPERA II* [74]	IFNB-1a SC 44 µg TIW	Podwójnie zaślepione	RMS (z wyłączeniem pacjentów z PPMS)	835	96 tygodni
PRISMS [75]	IFNB-1a SC 22 µg TIW IFNB-1a SC 44 µg TIW Placebo	Podwójnie zaślepione	RRMS	560	2 lata
REGARD [76]	IFNB-1a SC 44 µg TIW Octan glatirameru SC 20 mg QD	Otwarte	RRMS	764	96 tygodni
Stepien i wsp., 2013 [77]	IFNB-1a IM 30 µg QW IFNB-1b SC 250 µg Q2D	Brak danych	RRMS	68	3 lata
TEMSE [78]	Teryflunomid PO 7 mg QD Teryflunomid PO 14 mg QD Placebo	Podwójnie zaślepione	RMS (tj. RRMS, SPMS, lub PRMS; 91% RRMS)	1 088	108 tygodni
TENERE [79]	Teryflunomid PO 7 mg QD Teryflunomid PO 14 mg QD IFNB-1a SC 44 µg TIW	Pojedynczo zaślepione (brak zaślepienia pacjentów)	RMS (tj., RRMS, SPMS, lub PRMS; 99% RRMS)	324	48 tygodni
TOWER [80]	Teryflunomid PO 7 mg QD Teryflunomid PO 14 mg QD Placebo	Podwójnie zaślepione	RMS (tj., RRMS, SPMS, or PRMS; 97% RRMS)	1 169	>48 tygodni

Akronim badania/ Autor, rok	Porównanie (górną-oceniająca interwencja, dolna – komparator)	Zaślepienie	Uwzględniona populacja pacjentów	Liczba pacjentów włączonych do badania	Czas trwania badania
TRANSFORMS [81]	Fingolimod PO 0.5 mg QD IFNB-1a IM 30 µg QW	Podwójnie zaślepione	RRMS	1 292	12 miesięcy

*W przeglądzie literatury OPERA I i II traktowano jako jedno badanie; PPMS: pierwotnie postępujące stwardnienie rozsiane; PRMS: postępująco-nawracające stwardnienie rozsiane; RMS: rzutowe stwardnienie rozsiane; RRMS: rzutowo-remisyjne stwardnienie rozsiane; SPMS: wtórnie postępujące stwardnienie rozsiane; BID: dwa razy dziennie; IFNB: interferon beta; IM: domięśniowo; IV: dożylnie; PO: doustnie; Q24W: raz na 24 tygodnie; Q2D: co drugi dzień; Q2W: raz na dwa tygodnie; Q4W: raz na cztery tygodnie; QD: raz dziennie; QW: raz w tygodniu; SC: podskórne; TIW: trzy razy w tygodniu.

Charakterystykę pacjentów uczestniczących w badaniach włączonych do opracowania Samjoo i wsp., 2020 [49] przedstawiono w aneksie do niniejszej analizy.

Kryteria włączenia do poszczególnych badań przedstawiono w aneksie do opracowania Samjoo i wsp., 2020 [49] (Tabela S2.2.).

Włączone badania zostały opublikowane w latach 1987–2019. Generalnie, badania objęte meta-analizą sieciową miały podobny projekt, tj. większość z nich była badaniami III fazy, podwójnie zaślepionymi i wieloośrodkowymi, przeprowadzonymi w układzie grup równoległych.

Okres obserwacji dla raportowanych wyników we włączonych badaniach wynosił od 48 tygodni do >3 lat. Co istotne, w większości badań populację stanowili pacjenci z RRMS; w przypadku badań, w których włączano populację z RMS, zdecydowaną większość zrekrutowanych chorych stanowiły osoby z RRMS.

Populacje pacjentów w uwzględnionych badaniach były zasadniczo podobne we wszystkich RCT pod względem przedziału wiekowego, postaci SM, wyjściowego wyniku EDSS, historii rzutów, jak i ich ostatniego występowania. Odnotowano pewne różnice w zakresie czasu trwania choroby, zmian Gd+ i wcześniejszego przyjmowania terapii modyfikujących przebieg choroby.

We wszystkich włączonych RCT odnotowano niejednorodność kilku cech wyjściowych; były to: czas od pierwszych objawów SM, liczba zmian Gd+, objętość zmian w obrazach T2 i odsetek pacjentów, którzy stosowali wcześniej DMT.

Jako komparatory dla ofatumumabu, ze względu na cel niniejszej Analizy klinicznej, uwzględniono następujące schematy terapeutyczne (poniższe substancje czynne w podanych dawkowaniach są refundowane w Polsce w rozpatrywanym wskazaniu):

- **teryflunomid podawany doustnie, w dawce 14 mg raz dziennie (komparator główny);**
- **fumaran dimetylu podawany doustnie, w dawce 240 mg dwa razy dziennie (komparator główny);**
- **interferon beta-1a (IFN- β -1a) podawany domięśniowo, w dawce 30 μ g raz w tygodniu (komparator dodatkowy);**
- **interferon beta-1a (IFN- β -1a) podawany podskórnym, w dawce 44 μ g trzy razy w tygodniu komparator dodatkowy);**
- **interferon beta-1b (IFN- β -1b) podawany podskórnym, w dawce 250 μ g co dwa dni (komparator dodatkowy);**
- **peginterferon beta-1a podawany podskórnym, w dawce 125 μ g co 2 tygodnie (komparator dodatkowy);**
- **octan glatirameru podawany podskórnym, w dawce 20 mg raz dziennie (komparator dodatkowy);**

- **octan glatirameru podawany podskórnym, w dawce 40 mg trzy razy w tygodniu (komparator dodatkowy).**

5.2.1. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ OFATUMUMABU W POŚREDNIM PORÓWNANIU DO INNYCH TERAPII MODYFIKUJĄCYCH PRZEBIEG CHOROBY, W LECZENIU RZUTOWYCH POSTACI STWARDNIENIA ROZSIANEGO – WYNIKI META-ANALIZY SIECIOWEJ

Wyniki podsumowano również za pomocą wartości SUCRA (wartość 1, gdy jest pewne, że dane leczenie jest najlepsze lub 0 gdy jest pewne, że dane leczenie jest najgorsze) i p-best (prawdopodobieństwo bycia najlepszą opcją terapeutyczną).

Do analizy podstawowej wykorzystano modele efektów losowych, ponieważ przyjmują one mniej rygorystyczne założenia dotyczące spójności efektów.

Wykresy przedstawiające wyniki meta-analizy sieciowej z publikacji referencyjnej [49] przedstawiono w aneksie do niniejszego opracowania, w rozdziale 14.12.

Roczny wskaźnik rzutów

W tabeli poniżej przedstawiono definicje rzutu choroby oraz analizowanego punktu końcowego (roczny wskaźnik rzutów) w poszczególnych badaniach włączonych do opracowania Samjoo i wsp. 2020 [49].

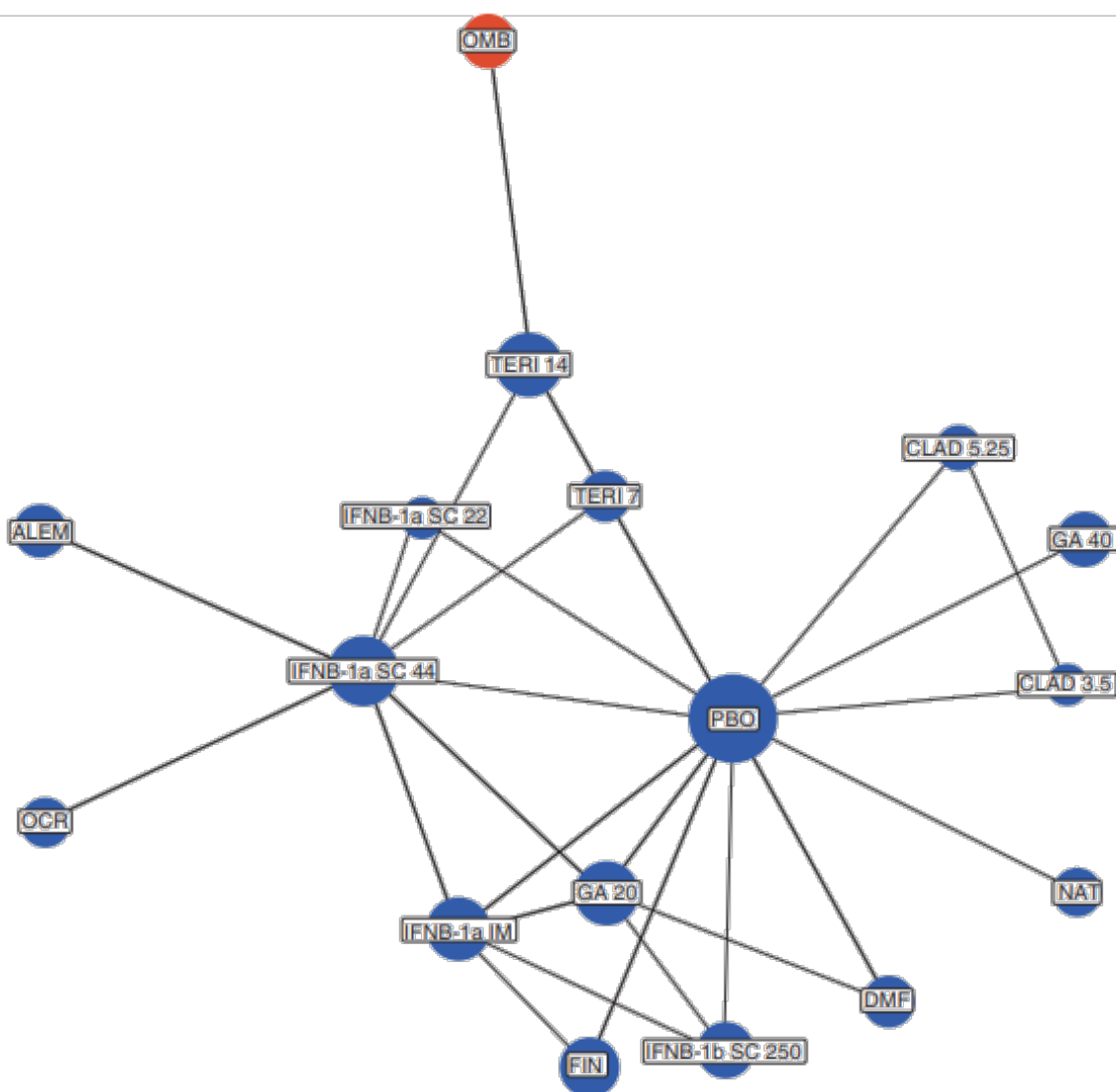
Tabela 28. Definicje rzutu choroby oraz analizowanego punktu końcowego (roczny wskaźnik rzutów) w poszczególnych badaniach włączonych do opracowania Samjoo i wsp. 2020 [49].

Definicja	Badania, w których wykorzystywano daną definicję
Rzut choroby*	
Nowe / nawracające / pogarszające się objawy / nieprawidłowości neurologiczne, które utrzymywały się przez co najmniej 24 godziny	ADVANCE; AFFIRM; ASCLEPIOS I; ASCLEPIOS II; ASSESS; BEYOND; CLARITY; CombiRx; CONFIRM; DEFINE; EVIDENCE; FREEDOMS; FREEDOMS II; IFNB MS; INCOMIN; OPERA I; OPERA II; PRISMS; Stepień i wsp. (2013); TEMSO; TENERE; TOWER; TRANSFORMS
Nowe / nawracające / pogarszające się objawy / nieprawidłowości neurologiczne, które utrzymywały się przez co najmniej 48 godzin	Bornstein i wsp. (1987); BRAVO; CAMMS223; CARE-MS I; CARE-MS II; Copolymer 1 MS trial; GALA; MSCRG; REGARD
Roczny wskaźnik rzutów^	
Oszacowane przy użyciu ujemnego modelu dwumianowego ze skumulowaną liczbą potwierdzonych rzutów na pacjenta jako zmienną odpowiedzi i naturalnym logarytmem czasu w badaniu w latach jako zmienną przesunięcia.	ASCLEPIOS I; ASCLEPIOS II
Całkowita liczba rzutów podzielona przez całkowitą liczbę pacjentolat w badaniu.	ADVANCE; AFFIRM; CombiRx; CONFIRM; DEFINE; MSCRG; OPERA I; OPERA II
Całkowita liczba potwierdzonych rzutów podzielona przez całkowitą liczbę dni w badaniu pomnożona przez 365,25.	ASSESS; CLARITY; FREEDOMS II
Zaostrzenia w przeliczeniu na pacjenta rocznie.	Boiko i wsp. (2018)
Oszacowano przy użyciu ujemnego modelu dwumianowego z całkowitą liczbą potwierdzonych rzutów w badaniu	BRAVO
Oszacowano przy użyciu modelu regresji Poissona z liczbą rzutów jako zmienną zależną i całkowitą logarytmiczną ilością obserwacji dla każdego uczestnika jako zmienną kompensacyjną	CAMMS223
Oszacowano przy użyciu ujemnego modelu dwumianowego z całkowitą liczbą rzutów na pacjenta jako zmienną zależną i logarytmiczną całkowitą ilością obserwacji dla każdego uczestnika jako zmienną przesunięcia	CARE-MS I; CARE-MS II
Rzuty w przeliczeniu na pacjenta oraz na czas badania	EVIDENCE
Liczba potwierdzonych rzutów rocznie	FREEDOMS
Łączna liczba potwierdzonych rzutów podzielona przez liczbę pacjentolat ekspozycji na leczenie	GALA
Całkowita liczba rzutów u wszystkich pacjentów podzielona przez całkowity czas badania u wszystkich pacjentów	REGARD
Całkowita liczba potwierdzonych rzutów, które wystąpiły w okresie leczenia, podzielona przez sumę czasu trwania leczenia	TEMSO; TENERE; TOWER
Liczba potwierdzonych rzutów w okresie 12 miesięcy	TRANSFORMS

*Definicji nie podano w badaniach: Boiko i wsp., Calabrese i wsp. i Bornstein i wsp.; ^Definicji nie podano w badaniach: BEYOND; Calabrese i wsp.; Copolymer 1 MS trial; IFN- MS; INCOMIN i Stepień i wsp.

Ogólnie, definicje rzutu choroby i rocznego wskaźnika rzutów uznano za wystarczająco podobne, aby umożliwiły przeprowadzenie meta-analizy sieciowej i porównania pomiędzy analizowanymi interwencjami.

Schemat analizy sieciowej dla rocznego wskaźnika rzutów przedstawiono na poniższym diagramie. Porównanie oparto na wynikach 30 badań, w których analizowano 17 schematów terapeutycznych (w tym placebo).



Rysunek 2. Diagram sieciowy dla rocznego wskaźnika rzutów choroby. ALEM: alemtuzumab; CLAD: kładrybina; DMF: fumaran dimetylu; FIN: fingolimod; GA: octan glatirameru; IFNB: interferon beta; IM: domięśniowo; NAT: natalizumab; OCR: okrelizumab; OMB: ofatumumab; PBO: placebo; SC: podskórnie; TERI: teryflunomid.

Porównanie skuteczności (mierzonej rocznym wskaźnikiem rzutów) ofatumumabu względem komparatorów (terapii modyfikujących przebieg choroby) stosowanych w leczeniu postaci rzutowych stwardnienia rozsianego przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 29. Porównanie skuteczności ofatumumabu względem komparatorów (terapii modyfikujących przebieg choroby) stosowanych w leczeniu postaci rzutowych stwardnienia rozsianego – roczny wskaźnik rzutów [49].

Komparator	Porównanie względem ofatumumabu	Wartość p
Komparatory dla ofatumumabu uwzględnione w niniejszej analizie klinicznej, mediana RR [95%CrI]		
Interferon beta-1a (domięśniowo)	0,38 [0,27-0,53]	<0,05
Interferon beta-1b (podskórnice)	0,44 [0,31-0,63]	<0,05
Teryflunomid, 14 mg	0,45 [0,35-0,56]	<0,05
Octan glatirameru, 40 mg	0,45 [0,30-0,70]	<0,05
Interferon beta-1a (podskórnice), 44 µg	0,48 [0,35-0,68]	<0,05
Octan glatirameru, 20 mg	0,48 [0,35-0,68]	<0,05
Fumaran dimetylu	0,59 [0,41-0,86]	<0,05
Pozostałe leki/ placebo brane pod uwagę w opracowaniu wtórnym, mediana RR [95%CrI]		
Placebo	0,30 [0,22-0,40]	<0,05
Teryflunomid, 7 mg	0,37 [0,28-0,50]	<0,05
Interferon beta-1a (podskórnice), 22 µg	0,43 [0,30-0,66]	<0,05
Fingolimod	0,65 [0,46-0,94]	<0,05
Kładrybina 5,25 mg / kg	0,66 [0,42-1,03]	>0,05
Kładrybina 3,5 mg / kg	0,70 [0,45-1,09]	>0,05
Okrelizumab	0,89 [0,61-1,37]	>0,05
Natalizumab	0,94 [0,62-1,44]	>0,05
Alemtuzumab	1,08 [0,76-1,66]	>0,05

CrI: przedział wiarygodności (ang. *credible interval*); RR: współczynnik częstości (ang. *rate ratio*).

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego ofatumumabu podawanego podskórnice w dawce 20 mg raz na cztery tygodnie, wiąże się ze **statystycznie istotną (p<0,05) redukcją rocznej liczby rzutów w porównaniu do:**

- **fumaranu dimetylu** podawanego doustnie, 240 mg dwa razy dziennie (redukcja o 41%);
- **octanu glatirameru** podawanego podskórnice, 20 mg raz dziennie (redukcja o 52%);
- **octanu glatirameru** podawanego podskórnice, 40 mg trzy razy w tygodniu (redukcja o 55%);
- **IFN-β-1a** podawanego domięśniowo, 30 µg raz w tygodniu (redukcja o 62%);
- **IFN-β-1a** podawanego podskórnice, 44 µg trzy razy w tygodniu (redukcja o 52%);
- **IFN-β-1b** podawanego podskórnice, 250 µg co dwa dni (redukcja o 56%)
- **teryflunomidu** podawanego doustnie, 14 mg raz dziennie (redukcja o 55%);
- teryflunomidu podawanego doustnie, 7 mg, raz dziennie (redukcja o 63%);
- IFN-β-1a podawanego podskórnice, 22 µg trzy razy w tygodniu (redukcja o 57%);
- fingolimodu podawanego doustnie, 0,5 mg raz dziennie (redukcja o 35%);
- placebo (redukcja o 70%);

a także **peginterferonu beta-1a** (porównanie przeprowadzono w ramach analizy wrażliwości **ponieważ agencja NICE [217] uznała wyniki badania ADVANCE za odstające od innych:** RR=0,47 [95% CrI: 0,29; 0,73] – szczegóły przedstawione w Aneksie, rozdz. 14.12).

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego ofatumumabu podawanego podskórnie w dawce 20 mg raz na cztery tygodnie, wiąże się z brakiem **statystycznie istotnych różnic ($p > 0,05$) w zakresie rocznej liczby rzutów w porównaniu do:**

- kladrybiny podawanej doustnie, 3,5 mg / kg;
- kladrybiny podawanej doustnie 5,25 mg / kg;
- natalizumabu podawanego dożylnie, 300 mg co 4 tygodnie;
- okrelizumabu podawanego dożylnie, 600 mg co 24 tygodnie;
- alemtuzumabu podawanego dożylnie, 12 mg.

Wyniki meta-analizy sieciowej wskazują, że ofatumumab charakteryzuje się podobną skutecznością (w zakresie rocznego wskaźnika rzutów) do innych, wysoce skutecznych terapii i stanowi jedną z najbardziej skutecznych terapii modyfikujących przebieg choroby w zakresie redukcji rocznego wskaźnika rzutów, w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego.

Prawdopodobieństwo, że ofatumumab był najlepszą metodą leczenia w odniesieniu do ARR wyniosło 28%. Wartość SUCRA dla ofatumumabu wyniosła 91%, a najwyższą wartość SUCRA dla analizowanego punktu końcowego odnotowano dla alemtuzumabu (96%). Wartości SUCRA dla komparatorów uwzględnionych w niniejszej analizie klinicznej wynosiły:

- fumaran dimetylu podawany doustnie, 240 mg dwa razy dziennie: 59%;
- octan glatirameru podawany podskórnie, 20 mg raz dziennie: 41%;
- octan glatirameru podawany podskórnie, 40 mg trzy razy w tygodniu: 34%;
- IFN- β -1a podawany domięśniowo, 30 μ g raz w tygodniu: 12%;
- IFN- β -1a podawany podskórnie, 44 μ g trzy razy w tygodniu: 41%;
- IFN- β -1b podawany podskórnie, 250 μ g co dwa dni: 29%;
- teryflunomid podawany doustnie, 14 mg raz dziennie: 32%.

3-miesięczna potwierdzona progresja niepełnosprawności (CDP-3)

W tabeli poniżej przedstawiono definicje analizowanego punktu końcowego (3-miesięczna potwierdzona progresja niepełnosprawności) w poszczególnych badaniach włączonych do opracowania Samjoo i wsp. 2020 [49].

Tabela 30. Definicje analizowanego punktu końcowego (3-miesięczna potwierdzona progresja niepełnosprawności) w poszczególnych badaniach włączonych do opracowania Samjoo i wsp. 2020 [49].

Badania, w których wykorzystywano daną definicję	Definicja	Wyjściowy zakres punktacji EDSS	Wymagane zwiększenie wyniku EDSS, kwalifikujące się jako progresja w oparciu o wyjściowy wynik EDSS			
			Wyjściowy wynik EDSS = 0	Wyjściowy wynik EDSS = 1–5	Wyjściowy wynik EDSS = 5,5	Wyjściowy wynik EDSS > 5,5
ASCLEPIOS I i II	Wzrost wyniku EDSS o co najmniej 1,5 punktu, jeśli wynik wyjściowy wynosił 0, co najmniej 1 punkt, jeśli wynik wyjściowy wynosił 1-5 lub co najmniej 0,5 punktu, jeśli wynik wyjściowy wynosił co najmniej 5,5, utrzymujący się przez co najmniej 3 miesiące	0,0–5,5	1,5	1,0	0,5	N.D.
ADVANCE	≥1,0-punktowy wzrost EDSS w stosunku do wyjściowego EDSS ≥1,0 utrzymujący się przez 12 tygodni lub co najmniej 1,5-punktowy wzrost EDSS w stosunku do wyjściowego EDSS wynoszącego 0, utrzymujący się przez 12 tygodni	0,0–5,0	1,5 [†]	1,0 [†]	N.D.	N.D.
AFFIRM	Wzrost o ≥1,0 punkt w EDSS od wyjściowego wyniku ≥1,0 lub wzrost o ≥1,5 w stosunku do wyjściowego wyniku 0, który utrzymywał się przez 12 tygodni (progresji nie można było potwierdzić podczas rzutu)	0,0–5,0	1,5 [†]	1,0 [†]	N.D.	N.D.
BEYOND	1-punktowa zmiana wyniku utrzymująca się przez 3 miesiące	0,0–5,0	1,0	1,0 [†]	N.D.	N.D.
Bornstein i wsp., 1987	Wzrost o co najmniej jedną jednostkę w punktacji Kurtzkiego utrzymujący się przez co najmniej 3 miesiące	0,0–6,0	1,0	1,0 [†]	1,0	1,0
BRAVO	Wzrost o 1,0 punkt w skali EDSS, jeśli wynik wyjściowy mieścił się w przedziale od 0 do 5,0 lub wzrost o 0,5 punktu, jeśli wynik wyjściowy wynosił 5,5, utrzymujący się przez 3 miesiące	0,0–5,5	1,0	1,0 [†]	0,5	N.D.
CAMMS23	Wzrost o co najmniej 1,5 punktu w przypadku pacjentów z wynikiem wyjściowym równym 0 i co najmniej 1,0 punkt w przypadku pacjentów z wynikiem wyjściowym wynoszącym ≥1,0; wszystkie wyniki zostały potwierdzone dwukrotnie w okresie 6 miesięcy. Początek trwałej niepełnosprawności został ustalony w czasie do pierwszego odnotowanego wzrostu wyniku w skali EDSS oprócz rzutu	0,0–3,0	1,5 [†]	1,0 (wyjściowe EDSS = 1,0–3,0)	N.D.	N.D.
CLARITY	Czas do trwałego wzrostu (przez co najmniej 3 miesiące) o co najmniej 1 punkt wyniku EDSS lub wzrostu o co najmniej 1,5 punktu, jeśli wyjściowy wynik EDSS wynosił 0 [†]	0,0–5,5	1,5 [†]	1,0 ^{†,†}	1,0 [†]	N.D.
CONFIRM	Wzrost wyniku EDSS o co najmniej 1,0 punkt u pacjentów z wynikiem wyjściowym ≥1,0 lub wzrost o co najmniej 1,5 punktu u pacjentów z wynikiem wyjściowym równym 0, potwierdzony co najmniej 12 tygodni później	0,0–5,0	1,5 [†]	1,0 [†]	N.D.	N.D.
Copolymer 1 MS	Wzrost o co najmniej jeden pełny punkt w EDSS, który utrzymywał się przez co najmniej 3 miesiące	0,0–5,0	1,0	1,0 [†]	N.D.	N.D.

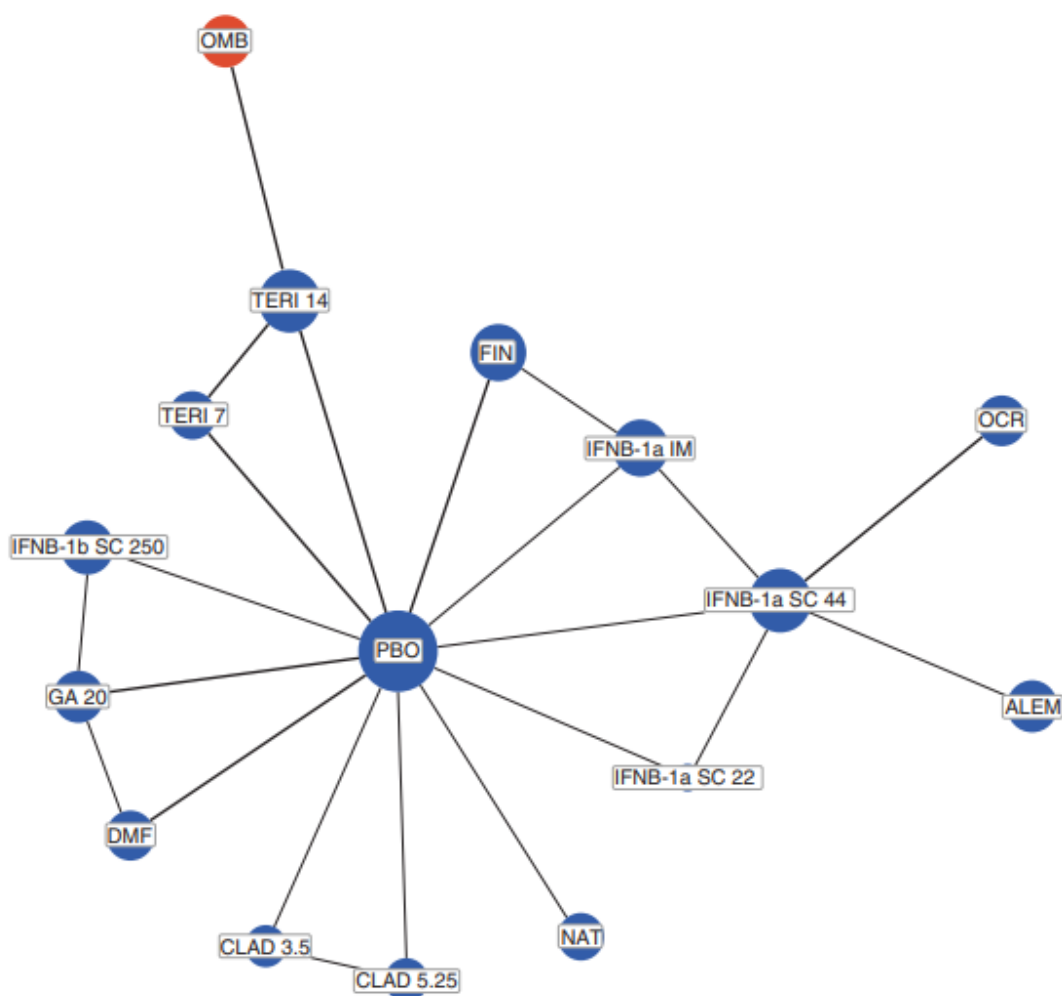
Badania, w których	Definicja	Wyjściowy zakres	Wymagane zwiększenie wyniku EDSS, kwalifikujące się jako progresja w oparciu o wyjściowy wynik EDSS			
DEFINE	Co najmniej 1,0-punktowy wzrost w EDSS u pacjentów z wyjściowym wynikiem $\geq 1,0$ lub co najmniej 1,5-punktowy wzrost u pacjentów z wyjściowym wynikiem 0, przy czym podwyższony wynik utrzymywał się przez co najmniej 12 tygodni	0,0–5,0	1,5 [†]	1,0 [‡]	N.D.	N.D.
EVIDENCE	Progresja o 1 punkt w skali EDSS potwierdzona na wizycie 3 miesiące później bez wartości EDSS podczas tych 3 miesięcy, która nie spełniałaby kryteriów progresji	0,0–5,5	1,0	1,0 [‡]	1,0	N.D.
FREEDOMS	Wzrost o 1 punkt w punktacji EDSS (lub pół punktu, jeśli wyjściowy wynik EDSS był równy 5,5), potwierdzony po 3 miesiącach, przy braku rzutu w momencie oceny i ze wszystkimi wynikami EDSS w trakcie oceny, spełniającymi kryteria progresji niepełnosprawności	0,0–5,5	1,0	1,0 [‡]	0,5 [‡]	N.D.
FREEDOMS II	1-punktowy wzrost EDSS w stosunku do wartości wyjściowej lub 0,5-punktowy wzrost, jeśli wyjściowy EDSS wynosił $\geq 5,5$, potwierdzony 3 miesiące później	0,0–5,5	1,0	1,0 [‡]	0,5 [‡]	N.D.
IFNB MS	Dwa kolejne wyniki EDSS, oddzielone 90 dniami, które były identyczne, przy czym oba wykazały wzrost o 1,0 punkt w stosunku do wyniku wyjściowego	0,0–5,5	1,0	1,0 [‡]	1,0	N.D.
OPERA I i II	Wzrost w stosunku do wyjściowego wyniku EDSS o co najmniej 1,0 punkt (lub 0,5 punktu, jeśli wyjściowy wynik EDSS wynosił $> 5,5$), utrzymujący się przez co najmniej 12 tygodni	0,0–5,5	1,0	1,0 [‡]	1,0	N.D.
PRISMS	Wzrost EDSS o co najmniej 1 punkt utrzymujący się przez co najmniej 3 miesiące	0,0–5,0	1,0	1,0 [‡]	N.D.	N.D.
TEMSo	Wzrost w stosunku do wartości wyjściowej o co najmniej 1,0 punkt w skali EDSS (lub co najmniej 0,5 punktu w przypadku pacjentów z wyjściowym wynikiem w skali EDSS powyżej 5,5) utrzymujący się przez co najmniej 12 tygodni	0,0–5,5	1,0	1,0 [‡]	1,0	N.D.
TOWER	Wzrost w stosunku do wartości wyjściowej o co najmniej 1 punkt EDSS (lub $\geq 0,5$ punktu, gdy wyjściowy wynik w skali EDSS wynosił 5,5 punktu) utrzymujący się przez co najmniej 12 tygodni	0,0–5,5	1,0	1,0 [‡]	1,0	N.D.
TRANSFORMS	Wzrost o 1,0 punkt w skali EDSS (wzrost o 0,5 punktu w przypadku wyjściowego wyniku w skali EDSS $\geq 5,5$), potwierdzony 3 miesiące później przy braku rzutu	0,0–5,5	1,0	1,0 [‡]	0,5 [‡]	N.D.

[†]Definicja w ClinicalTrials.gov (NCT00213135) różni się od głównej publikacji, ponieważ dodatkowo określa, że wzrost wyniku EDSS o 0,5 punktu był wymagany dla wyjściowego wyniku EDSS 5 lub wyższego; [‡]Definicja zgodna z ASCLEPIOS. Tam, gdzie progi dla wymagań dotyczących wzrostu punktacji EDSS różnią się od tych w ASCLEPIOS, w nawiasach wyjaśniono kategorię wyjściowego wyniku EDSS w badaniu porównawczym; EDSS: Rozszerzona skala stanu niepełnosprawności; N.D.: Nie dotyczy.

Odnotowano pewne różnice między badaniami dotyczące wzrostu wyniku w skali EDSS wymaganego do wykazania 3-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności. Oprócz analiz dla okrelizumabu, definicje wyników z kluczowych badań dla ofatumumabu (ASCLEPIOS) były zgodne z definicjami stosowanymi w badaniach dla innych przeciwciał monoklonalnych - alemtuzumabu (CAMMS223 i CARE-MS) i natalizumabu (AFFIRM). Aby uwzględnić różnice w definicji czasu do potwierdzonej progresji niepełnosprawności między badaniami ASCLEPIOS, a kluczowymi badaniami dla okrelizumabu (OPERA), przeprowadzono dodatkową analizę w badaniach ASCLEPIOS z zastosowaniem definicji czasu do potwierdzonej progresji niepełnosprawności z badań OPERA.

Definicja pogorszenia/ progresji różniła się nieco pomiędzy badaniami, jednak generalnie była definiowana jako założony wzrost wyniku w skali EDSS, utrzymujący się przez określony czas (3 lub 6 miesięcy). W opisie definicji tego punktu końcowego stosowano zarówno określenie „pogorszenie” (np. badania ASCLEPIOS) jak i „progresja” (badania OPERA). Autorzy opracowania wtórnego Samjoo i wsp. 2020 [49] zastosowali definicję „progresja potwierdzonej niepełnosprawności”, dostosowując się do terminologii stosowanej w większości włączonych do przeglądu badań pierwotnych. Należy jednak podkreślić, że w literaturze sugerowane jest stosowanie określenia „pogorszenie potwierdzonej niepełnosprawności” w przypadku rzutowych postaci choroby, zastosowane w badaniach ASCLEPIOS.

Schemat analizy sieciowej dla 3-miesięcznego czasu do potwierdzonej progresji niepełnosprawności przedstawiono na poniższym diagramie. Porównanie oparto na wynikach 20 badań i meta-analizie opracowanej przez francuską agencję HAS (franc. *Haute Autorite de Sante*), w których analizowano 16 schematów terapeutycznych (w tym placebo).



Rysunek 3. Diagram sieciowy dla czasu do 3-miesięcznej, potwierdzonej progresji niepełnosprawności. ALEM: alemtuzumab; CLAD: kładrybina; DMF: fumaran dimetylu; FIN: fingolimod; GA: octan glatirameru; IFNB: interferon beta; IM: domięśniowo; NAT: natalizumab; OCR: okrelizumab; OMB: ofatumumab; PBO: placebo.

W meta-analizie sieciowej dla 3-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności (CDP-3) wykorzystano wyniki dla alemtuzumabu pochodzące z meta-analizy trzech badań (CAMMS223, CARE-MS I i CARE-MS II), opracowanej przez francuską agencję oceny technologii medycznych HAS, w której raportowano łączny czas do wystąpienia tego punktu końcowego uzyskany z trzech wspomnianych badań. Było to konieczne, ponieważ w badaniach CARE-MS (I i II) nie podano czasu do wystąpienia 3-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności; danych tych nie udało się ponadto uzyskać z raportów agencji oceny technologii medycznych (tj. HAS i NICE) oraz niedawno opublikowanych przeglądów systematycznych z meta-analizami.

Porównanie skuteczności ofatumumabu względem komparatorów (terapii modyfikujących przebieg choroby) stosowanych w leczeniu postaci rzutowych stwardnienia rozsianego, w zakresie czasu do 3-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 31. Porównanie skuteczności ofatumumabu względem komparatorów (terapii modyfikujących przebieg choroby) stosowanych w leczeniu postaci rzutowych stwardnienia rozsianego – czas do 3-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności [49].

Komparator	Porównanie względem ofatumumabu	Wartość p
Kryteria predefiniowane		
Komparatory dla ofatumumabu uwzględnione w niniejszej analizie klinicznej, mediana HR [95%CrI]		
Interferon beta-1a [domięśniowo]	0,57 [0,35-0,93]	<0,05
Interferon beta-1b [podskórnie]	0,58 [0,34-0,97]	<0,05
Teryflunomid, 14 mg	0,66 [0,49-0,88]	<0,05
Interferon beta-1a [podskórnie], 44 µg	0,70 [0,41-1,16]	>0,05
Octan glatirameru, 20 mg	0,59 [0,36-0,94]	<0,05
Fumaran dimetylu	0,68 [0,41-1,12]	>0,05
Pozostałe leki/placebo brane pod uwagę w opracowaniu wtórnym, mediana HR [95%CrI]		
Placebo	0,46 [0,30-0,68]	<0,05
Teryflunomid, 7 mg	0,53 [0,36-0,79]	<0,05
Interferon beta-1a [podskórnie], 22 µg	0,65 [0,38-1,11]	>0,05
Fingolimod	0,63 [0,39-0,99]	<0,05
Kladrybina 5,25 mg / kg	0,66 [0,39-1,17]	>0,05
Kladrybina 3,5 mg / kg	0,68 [0,40-1,20]	>0,05
Alemtuzumab	1,07 [0,58-1,95]	>0,05
Natalizumab	0,79 [0,47-1,34]	>0,05
Okrelizumab	1,16 [0,64-2,12]	>0,05
Kryteria definicji punktu końcowego dopasowane do badania OPERA		
Komparatory dla ofatumumabu uwzględnione w niniejszej analizie, mediana HR [95%CrI]		
Interferon beta-1a [domięśniowo]	0,55 [0,33-0,93]	<0,05
Interferon beta-1b [podskórnie]	0,56 [0,33-0,96]	<0,05
Teryflunomid, 14 mg	0,64 [0,46-0,88]	<0,05
Interferon beta-1a [podskórnie], 44 µg	0,67 [0,39-1,15]	>0,05
Octan glatirameru, 20 mg	0,57 [0,35-0,93]	<0,05
Fumaran dimetylu	0,67 [0,40-1,13]	>0,05
Pozostałe leki brane pod uwagę w opracowaniu, mediana HR [95%CrI]		
Placebo	0,44 [0,29-0,68]	<0,05
Teryflunomid, 7 mg	0,52 [0,34-0,79]	<0,05
Interferon beta-1a [podskórnie], 22 µg	0,63 [0,36-1,13]	>0,05
Fingolimod	0,61 [0,36-1,00]	>0,05
Kladrybina 5,25 mg / kg	0,63 [0,36-1,13]	>0,05
Kladrybina 3,5 mg / kg	0,66 [0,37-1,15]	>0,05
Okrelizumab	1,11 [0,59-2,08]	>0,05
Natalizumab	0,76 [0,44-1,35]	>0,05
Alemtuzumab	1,02 [0,54-1,95]	>0,05

CrI – przedział wiarygodności (ang. *credible interval*); HR – współczynnik hazardu (ang. *hazard ratio*)

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego ofatumumabu podawanego podskórnie w dawce 20 mg raz na cztery tygodnie, wiąże się ze **statystycznie istotnym (p<0,05) wydłużeniem czasu do 3-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności w porównaniu do:**

- **octanu glatirameru** podawanego podskórnym, 20 mg raz dziennie (redukcja wystąpienia progresji niepełnosprawności o 41%);
- **IFN-β-1a** podawanego domięśniowo, 30 µg raz w tygodniu (redukcja wystąpienia progresji niepełnosprawności o 43%);
- **IFN-β-1b** podawanego podskórnym, 250 µg co dwa dni (redukcja wystąpienia progresji niepełnosprawności o 42%);
- **teryflunomidu** podawanego doustnie, 14 mg raz dziennie (redukcja wystąpienia progresji niepełnosprawności o 34%);
- teryflunomidu podawanego doustnie, 7 mg, raz dziennie (redukcja wystąpienia progresji niepełnosprawności o 48%);
- fingolimodu podawanego doustnie, 0,5 mg raz dziennie (redukcja wystąpienia progresji niepełnosprawności o 47%);
- placebo (redukcja wystąpienia progresji niepełnosprawności o 53%).

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego ofatumumabu podawanego podskórnym w dawce 20 mg raz na cztery tygodnie, wiąże się z brakiem **statystycznie istotnych różnic ($p > 0,05$) w zakresie czasu do 3-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności w porównaniu do:**

- **fumaranu dimetylu** podawanego doustnie, 240 mg dwa razy na dobę;
- **IFN-β-1a** podawanego podskórnym, 44 µg trzy razy w tygodniu;
- IFN-β-1a podawanego podskórnym, 22 µg trzy razy w tygodniu;
- kładrybiny podawanej doustnie, 3,5 mg / kg;
- kładrybiny podawanej doustnie, 5,25 mg / kg;
- natalizumabu podawanego dożylnym, 300 mg co 4 tygodnie;
- okrelizumabu podawanego dożylnym, 600 mg co 24 tygodnie;
- alemtuzumabu podawanego dożylnym, 12 mg;

a także **peginterferonu beta-1a** (porównanie przeprowadzone w ramach analizy wrażliwości **ponieważ brytyjska agencja NICE uznała wyniki badania ADVANCE za odstające od innych**: HR=0,73 [95% CrI: 0,39; 1,36] – szczegóły przedstawione w Aneksie, rozdz. 14.12).

Spośród komparatorów, ofatumumab był liczbowo, ale nie statystycznie istotnie lepszy **w zakresie wydłużenia czasu do 3-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności w porównaniu do:**

- **octanu glatirameru** podawanego podskórnym, 20 mg raz dziennie;
- **fumaranu dimetylu** podawanego doustnie, 240 mg dwa razy na dobę;
- **IFN-β-1a** podawanego podskórnym 44 µg trzy razy w tygodniu;
- **IFN-β-1a** podawanego domięśniowo, 30 µg raz w tygodniu.

W przypadku analizy czasu **do 3-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności** przy użyciu kryteriów definicji z badania OPERA, trend i istotność statystyczna wyników były takie same, jak w przypadku kryteriów predefiniowanych, z tym wyjątkiem, że **ofatumumab podawany podskórnie w dawce 20 mg co 4 tygodnie nie był statystycznie lepszy niż fingolimod podawany doustnie, 0,5 mg, raz dziennie.**

Prawdopodobieństwo, że ofatumumab był najlepszym terapią pod względem czasu do 3-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności przy zastosowaniu kryteriów predefiniowanych, jak i kryteriów z badania OPERA, wynosiło odpowiednio 23% i 29%. Wartość SUCRA dla ofatumumabu wyniosła 87% dla czasu do 3-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności przy zastosowaniu kryteriów predefiniowanych i 89% przy zastosowaniu kryteriów dopasowanych do badania OPERA. Najwyższą wartość SUCRA dla analizowanego punktu końcowego odnotowano dla okrelizumabu (94% i 93% kolejno przy zastosowaniu kryteriów predefiniowanych, jak i dopasowanych do OPERA). Wartości SUCRA dla komparatorów (odpowiednio, przy zastosowaniu kryteriów predefiniowanych, jak i dopasowanych do OPERA) wynosiły:

- fumaran dimetylu podawany doustnie, 240 mg dwa razy dziennie: 54%, 56%;
- octanu glatirameru podawany podskórnie, 20 mg raz dziennie: 31%, 33%;
- IFN- β -1a podawany domięśniowo, 30 μ g raz w tygodniu: 28%, 28%;
- IFN- β -1a podawany podskórnie, 44 μ g trzy razy w tygodniu: 56%, 54%;
- IFN- β -1b podawany podskórnie, 250 μ g co dwa dni: 30%, 32%;
- teryflunomid podawany doustnie, 14 mg raz dziennie: 47%, 49%.

6-miesięczna potwierdzona progresja niepełnosprawności (CDP-6)

W tabeli poniżej przedstawiono definicje analizowanego punktu końcowego (6-miesięczna potwierdzona progresja niepełnosprawności) w poszczególnych badaniach włączonych do opracowania Samjoo i wsp. 2020 [49].

Tabela 32. Definicje analizowanego punktu końcowego (6-miesięczna potwierdzona progresja niepełnosprawności) w poszczególnych badaniach włączonych do opracowania Samjoo i wsp. 2020 [49].

Badania, w których wykorzystywano daną definicję	Definicja	Wyjściowy zakres punktacji EDSS	Wymagane zwiększenie wyniku EDSS, kwalifikujące się jako progresja w oparciu o wyjściowy wynik EDSS			
			Wyjściowy wynik EDSS = 0	Wyjściowy wynik EDSS = 1–5	Wyjściowy wynik EDSS = 5,5	Wyjściowy wynik EDSS > 5,5
ASCLEPIOS I i II	Wzrost wyniku EDSS o co najmniej 1,5 punktu, jeśli wynik wyjściowy wynosił 0, co najmniej 1 punkt, jeśli wynik wyjściowy wynosił 1–5 lub o co najmniej 0,5 punktu, jeśli wynik wyjściowy wynosił co najmniej 5,5, utrzymujący się przez co najmniej 6 miesięcy	0,0–5,5	1,5	1,0	0,5	N.D.
ADVANCE[†]	Co najmniej 1-punktowy wzrost w stosunku do wartości wyjściowej EDSS ≥ 1 lub 1,5-punktowy wzrost u pacjentów z wyjściową wartością EDSS równą 0, utrzymujący się przez 24 tygodnie	0,0–5,0	1,5 [§]	1,0 [§]	N.D.	N.D.
AFFIRM	Wzrost o $\geq 1,0$ punkt w EDSS od wyjściowego wyniku $\geq 1,0$ lub wzrost o $\geq 1,5$ w stosunku do wyjściowego wyniku 0, który utrzymywał się przez 24 tygodnie (progresji nie można było potwierdzić podczas rzutu)	0,0–5,0	1,5 [§]	1,0 [§]	N.D.	N.D.
BRAVO	Wzrost o 1,0 punkt w skali EDSS, jeśli wynik wyjściowy mieścił się w przedziale od 0 do 5,0, lub wzrost o 0,5 punktu, jeśli wynik wyjściowy wynosił 5,5, utrzymujący się przez 6 miesięcy	0,0–5,5	1,0	1,0 [§]	0,5 [§]	N.D.
CAMMS23	Wzrost o co najmniej 1,5 punktu w przypadku pacjentów z wynikiem wyjściowym równym 0 i co najmniej 1,0 punkt w przypadku pacjentów z wynikiem wyjściowym wynoszącym $\geq 1,0$; wszystkie wyniki zostały potwierdzone dwukrotnie w okresie 6 miesięcy. Początek trwałego poziomu niepełnosprawności został ustalony w czasie do pierwszego odnotowanego wzrostu wyniku w skali EDSS oprócz rzutu	0,0–3,0	1,5 [§]	1,0 (wyjściowo EDSS = 1,0–3,0)	N.D.	N.D.
CARE-MS I	Wzrost o co najmniej 1 punkt EDSS w stosunku do wartości wyjściowej (lub $\geq 1,5$ punktu, jeśli wyjściowy wynik w skali EDSS wynosił 0) potwierdzony w ciągu 6 miesięcy	0,0–3,0	1,5 [§]	1,0 (wyjściowo EDSS = 1,0–3,0)	N.D.	N.D.
CARE-MS II	Wzrost w stosunku do wartości wyjściowej o co najmniej 1 punkt EDSS (lub $\geq 1,5$ punktu, jeśli wyjściowy wynik EDSS wynosił 0) potwierdzony w ciągu 6 miesięcy	0,0–5,0	1,5 [§]	1,0 [§]	N.D.	N.D.
CLARITY	Nie podano definicji CDP-6. Przyjęto, że definicja jest zgodna ze zgłoszoną dla CDP-3 pod względem wymaganego wzrostu EDSS: Czas do trwałego wzrostu (przez co najmniej 3 miesiące) o co najmniej 1 punkt wyniku EDSS lub o co najmniej 1,5 punktu, jeśli wyjściowy wynik w skali EDSS wynosił 0	0,0–5,5	1,5 [§]	1,0 ^{†,§}	1,0 [†]	N.D.
CombixRx	Wzrost EDSS o 1,0 punkt w stosunku do wartości wyjściowej, gdy wartość	0,0–5,5	1,0	1,0 [§]	0,5 [§]	N.D.

Badania, w których wykorzystywano	Definicja	Wyjściowy zakres	Wymagane zwiększenie wyniku EDSS, kwalifikujące się jako progresja w oparciu o wyjściowy wynik EDSS			
	wyjściowa wynosiła $\leq 5,0$; lub wzrost o 0,5 w stosunku do wartości wyjściowej, gdy wartość wyjściowa wynosiła $\geq 5,5$, utrzymujący się przez 6 miesięcy (dwie kolejne wizyty kwartalne)					
CONFIRM[†]	Wzrost o $\geq 1,0$ punkt w EDSS w stosunku do wyjściowego wyniku EDSS $\geq 1,0$, który został potwierdzony co najmniej 24 tygodnie później lub o $\geq 1,5$ punktu w EDSS w stosunku do wyjściowego wyniku w skali EDSS = 0 potwierdzony co najmniej 24 tygodnie później	0,0–5,0	1,5 [§]	1,0 [§]	N.D.	N.D.
DEFINE[†]	Wzrost o $\geq 1,0$ punkt w EDSS w stosunku do wyjściowego wyniku EDSS $\geq 1,0$, który został potwierdzony co najmniej 24 tygodnie później lub o $\geq 1,5$ punktu w EDSS w stosunku do wyjściowego wyniku w skali EDSS = 0 potwierdzony co najmniej 24 tygodnie później	0,0–5,0	1,5 [§]	1,0 [§]	N.D.	N.D.
EVIDENCE	Progresja o 1 punkt w skali EDSS potwierdzona na wizycie 6 miesięcy później bez wartości EDSS podczas tych 6 miesięcy, która nie spełniałaby kryteriów progresji	0,0–5,5	1,0	1,0 [§]	1,0	N.D.
FREEDOMS	Wzrost o 1 punkt w punktacji EDSS (lub pół punktu, jeśli wyjściowy wynik EDSS był równy 5,5), potwierdzony po 6 miesiącach, przy braku rzutu w momencie oceny i ze wszystkimi wynikami EDSS mierzonymi w trakcie oceny, spełniającymi kryteria progresji niepełnosprawności	0,0–5,5	1,0	1,0 [§]	0,5 [§]	N.D.
FREEDOMS II	1-punktowy wzrost EDSS w stosunku do wartości wyjściowej lub 0,5-punktowy wzrost, jeśli wyjściowy EDSS wynosił $\geq 5,5$, potwierdzony 6 miesięcy później	0,0–5,5	1,0	1,0 [§]	0,5 [§]	N.D.
INCOMIN	Wzrost EDSS o co najmniej 1 punkt utrzymujący się przez co najmniej 6 miesięcy i potwierdzony pod koniec obserwacji	1,0–3,5	N.D.	1,0 (wyjściowo EDSS = 1,0–3,5)	N.D.	N.D.
MSCRG	Pogorszenie w stosunku do wartości wyjściowej o co najmniej 1,0 punkt wyniku EDSS, utrzymujące się przez co najmniej 6 miesięcy	1,0–3,5	N.D.	1,0 (wyjściowo EDSS = 1,0–3,5)	N.D.	N.D.
OPERA I i II	Wzrost w stosunku do wyjściowego wyniku EDSS o co najmniej 1,0 punkt (lub 0,5 punktu, jeśli wyjściowy wynik EDSS wynosił $> 5,5$) utrzymujący się przez co najmniej 24 tygodnie	0,0–5,5	1,0	1,0 [§]	1,0	N.D.
REGARD	Progresja niepełnosprawności podczas 6-miesięcznej wizyty kontrolnej została potwierdzona w następujący sposób: jeśli wynik w skali EDSS na początku badania wynosił 0, wymagana była zmiana o $\geq 1,5$ punktu; jeśli EDSS wynosił 0,5–4,5 na początku badania, wymagana była zmiana o $\geq 1,0$ punkt; a jeśli EDSS na początku badania wynosił ≥ 5 punktów, wymagana zmiana wynosiła $\geq 0,5$ punktu	0,0–5,5	1,5	1,0 (wyjściowo EDSS = 0,5–4,5)	0,5 [§]	N.D.
TEMPO[†]	Co najmniej 1-punktowy wzrost wyniku EDSS w stosunku do wartości wyjściowej, jeśli wyjściowy wynik w skali EDSS był $\leq 5,5$ lub czas do co	0,0–5,5	1,0	1,0 [§]	1,0	N.D.

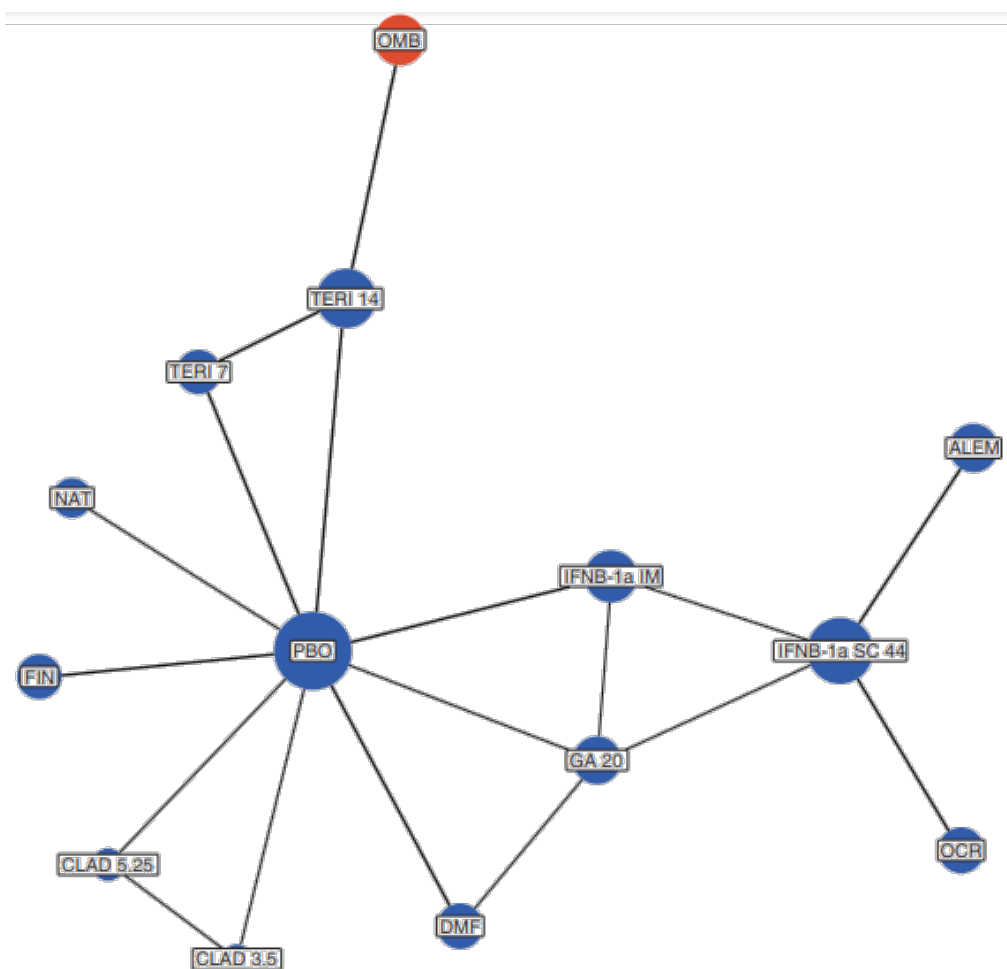
Badania, w których wykorzystywano	Definicja	Wyjściowy zakres	Wymagane zwiększenie wyniku EDSS, kwalifikujące się jako progresja w oparciu o wyjściowy wynik EDSS			
	najmniej 0,5 punktowego wzrostu w wyniku EDSS w stosunku do wartości wyjściowej, jeśli wyjściowy wynik EDSS wynosił >5,5; ten wzrost punktacji EDSS miał utrzymywać się przez co najmniej 24 tygodnie					
TOWER[†]	Co najmniej 1-punktowy wzrost wyniku EDSS w stosunku do wartości wyjściowej, jeśli wyjściowy wynik w skali EDSS był ≤5,5 lub czas do co najmniej 0,5 punktowego wzrostu w wyniku EDSS w stosunku do wartości wyjściowej, jeśli wyjściowy wynik EDSS wynosił >5,5; ten wzrost punktacji EDSS miał utrzymywać się przez co najmniej 24 tygodnie	0,0–5,5	1,0	1,0 [‡]	1,0	N.D.

[†]Definicja nie została znaleziona w kluczowej publikacji, dlatego odnosi się do Charakterystyki Produktu Leczniczego lub raportu oceniającego Europejskiej Agencji Leków związanych z badaniem.

[‡]Definicja w ClinicalTrials.gov (NCT00213135) różni się od głównej publikacji, ponieważ dodatkowo określa, że wzrost wyniku EDSS o 0,5 punktu był wymagany dla wyjściowego wyniku EDSS równego 5 lub wyższego. §Zgodne z ASCLEPIOS. Tam, gdzie progi dla wymagań dotyczących wzrostu punktacji EDSS różnią się od tych w ASCLEPIOS, w nawiasach wyjaśniono kategorię wyjściowego wyniku EDSS w badaniu porównawczym; EDSS: Rozszerzona skala stanu niepełnosprawności; N.D.: Nie dotyczy.

Odnotowano pewne różnice między badaniami dotyczące wzrostu wyniku EDSS wymaganego do wykazania 6-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności - analogiczne jak w przypadku opisanych wcześniej definicji 3-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności.

Schemat analizy sieciowej dla 6-miesięcznego czasu do potwierdzonej progresji niepełnosprawności przedstawiono na poniższym diagramie. Porównanie oparto na wynikach 20 badań, w których analizowano 14 schematów terapeutycznych (w tym placebo).



Rysunek 4. Diagram sieciowy dla czasu do 6-miesięcznej, potwierdzonej progresji niepełnosprawności. ALEM: alemtuzumab; CLAD: kladrybina; DMF: fumaran dimetylu; FIN: fingolimod; GA: octan glatirameru; IFNB: interferon beta; IM: domięśniowo; NAT: natalizumab; OCR: okrelizumab; OMB: ofatumumab; PBO: placebo

Porównanie skuteczności ofatumumabu względem komparatorów (terapii modyfikujących przebieg choroby) stosowanych w leczeniu postaci rzutowych stwardnienia rozsianego, w zakresie czasu do 6-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 33. Porównanie skuteczności ofatumumabu względem komparatorów (terapii modyfikujących przebieg choroby) stosowanych w leczeniu postaci rzutowych stwardnienia rozsianego – czas do 6-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności [49].

Komparator	Porównanie względem ofatumumabu	Wartość p
Kryteria predefiniowane		
Komparatory dla ofatumumabu uwzględnione w niniejszej analizie klinicznej, mediana HR [95%CrI]		
Interferon beta-1a [domięśniowo]	0,76 [0,42-1,32]	>0,05
Teryflunomid, 14 mg	0,68 [0,48-0,96]	<0,05
Interferon beta-1a [podskórnio], 44 µg	0,68 [0,35-1,35]	>0,05
Octan glatirameru, 20 mg	0,69 [0,39-1,25]	>0,05
Fumaran dimetylu	0,80 [0,44-1,42]	>0,05
Pozostałe leki/ placebo brane pod uwagę w opracowaniu wtórnym, mediana HR [95%CrI]		
Placebo	0,54 [0,33-0,86]	<0,05
Teryflunomid, 7 mg	0,61 [0,37-0,98]	<0,05
Fingolimod	0,81 [0,45-1,40]	>0,05
Kładrybina 5,25 mg / kg	0,79 [0,42-1,54]	>0,05
Kładrybina 3,5 mg / kg	0,99 [0,51-1,95]	>0,05
Okrelizumab	1,15 [0,52-2,53]	>0,05
Natalizumab	1,16 [0,63-2,20]	>0,05
Alemtuzumab	1,28 [0,59-2,72]	>0,05
Kryteria definicji punktu końcowego dopasowane do badania OPERA		
Komparatory dla ofatumumabu uwzględnione w niniejszej analizie, mediana HR [95%CrI]		
Interferon beta-1a [domięśniowo]	0,61 [0,33-1,12]	>0,05
Teryflunomid, 14 mg	0,54 [0,37-0,80]	<0,05
Interferon beta-1a [podskórnio], 44 µg	0,56 [0,27-1,15]	>0,05
Octan glatirameru, 20 mg	0,56 [0,30-1,05]	>0,05
Fumaran dimetylu	0,64 [0,34-1,19]	>0,05
Pozostałe leki brane pod uwagę w opracowaniu, mediana HR [95%CrI]		
Placebo	0,44 [0,25-0,73]	<0,05
Teryflunomid, 7 mg	0,49 [0,29-0,83]	<0,05
Fingolimod	0,65 [0,35-1,20]	>0,05
Kładrybina 5,25 mg / kg	0,64 [0,32-1,30]	>0,05
Kładrybina 3,5 mg / kg	0,81 [0,40-1,67]	>0,05
Okrelizumab	0,91 [0,41-2,12]	>0,05
Natalizumab	0,95 [0,48-1,84]	>0,05
Alemtuzumab	1,04 [0,46-2,34]	>0,05

CrI: przedział wiarygodności (ang. *credible interval*); HR – współczynnik hazardu (ang. *hazard ratio*).

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego ofatumumabu podawanego podskórnio w dawce 20 mg raz na cztery tygodnie, wiąże się ze **statystycznie istotnym (p<0,05) wydłużeniem czasu do 6-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności w porównaniu do:**

- **teryflunomidu** podawanego doustnie, 14 mg raz dziennie (redukcja wystąpienia progresji niepełnosprawności o 32%);
- teryflunomidu podawanego doustnie, 7 mg, raz dziennie (redukcja wystąpienia progresji niepełnosprawności o 39%);

- placebo (redukcja wystąpienia progresji niepełnosprawności o 46%).

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego ofatumumabu podawanego podskórnio w dawce 20 mg raz na cztery tygodnie, wiąże się z brakiem **statystycznie istotnych różnic ($p > 0,05$) w zakresie czasu do 6-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności w porównaniu do:**

- **fumaranu dimetylu** podawanego doustnie, 240 mg dwa razy na dobę;
- **IFN- β -1a** podawanego podskórnio, 44 μ g trzy razy w tygodniu;
- **octanu glatirameru** podawanego podskórnio, 20 mg raz dziennie;
- **IFN- β -1a** podawanego domięśniowo, 30 μ g raz w tygodniu;
- kladrybiny podawanej doustnie, 3,5 mg / kg;
- kladrybiny podawanej doustnie, 5,25 mg / kg;
- fingolimodu podawanego doustnie, 0,5 mg, raz na dobę;
- natalizumabu podawanego dożylnie, 300 mg co 4 tygodnie;
- okrelizumabu podawanego dożylnie, 600 mg co 24 tygodnie;
- alemtuzumabu podawanego dożylnie, 12 mg;

a także **peginterferonu beta-1a** (porównanie przeprowadzone w ramach analizy wrażliwości **ponieważ brytyjska agencja NICE uznała wyniki badania ADVANCE za odstające od innych** : HR=1,15 [95% CrI: 0,53; 2,56] – szczegóły przedstawione w Aneksie, rozdz. 14.12).

Spośród komparatorów, ofatumumab był liczbowo, ale nie statystycznie istotnie lepszy **w zakresie wydłużenia czasu do 6-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności w porównaniu do:**

- **octanu glatirameru** podawanego podskórnio, 20 mg raz dziennie;
- **fumaranu dimetylu** podawanego doustnie, 240 mg dwa razy na dobę;
- **IFN- β -1a** podawanego podskórnio 44 μ g trzy razy w tygodniu;
- **IFN- β -1a** podawanego domięśniowo, 30 μ g raz w tygodniu.

W przypadku czasu do 6-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności zdefiniowanego przy zastosowaniu kryteriów z badania OPERA, trend i istotność statystyczna wyników były zgodne z uzyskanymi w oparciu o kryteria predefiniowane, z wyjątkiem tego, że ofatumumab był również liczbowo (nie statystycznie) lepszy od natalizumabu podawanego dożylnie, 300 mg raz na cztery tygodnie i okrelizumabu podawanego dożylnie, 600 mg raz na 24 tygodnie.

Prawdopodobieństwo, że ofatumumab był najlepszy pod względem czasu do 6-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności przy zastosowaniu kryteriów predefiniowanych, jak i kryteriów z badania OPERA, wynosiło odpowiednio 10% i 29%. Wartość SUCRA dla ofatumumabu

wyniosła 72% dla czasu do 6-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności przy zastosowaniu kryteriów predefiniowanych i 84% przy zastosowaniu kryteriów z badania OPERA. Najwyższą wartość SUCRA dla analizowanego punktu końcowego odnotowano dla alemtuzumabu (87% i 86% kolejno przy zastosowaniu kryteriów predefiniowanych, jak i kryteriów z badania OPERA). Wartości SUCRA dla komparatorów (odpowiednio, przy zastosowaniu kryteriów predefiniowanych i z badania OPERA) wynosiły:

- fumaran dimetylu podawany doustnie, 240 mg dwa razy dziennie: 49%, 48%;
- octanu glatirameru podawany podskórnie, 20 mg raz dziennie: 31%, 31%;
- IFN-β-1a podawany domięśniowo, 30 µg raz w tygodniu: 43%, 43%;
- IFN-β-1a podawany podskórnie, 44 µg trzy razy w tygodniu: 32%, 31%;
- teryflunomid podawany doustnie, 14 mg raz dziennie: 30%, 29%.

Podsumowując, wyniki meta-analizy sieciowej wykazały, że ofatumumab charakteryzował się porównywalną skutecznością do innych, wysoko efektywnych terapii przeciwciałami monoklonalnymi (natalizumabu, okrelizumabu i alemtuzumabu) i stanowił jedną z najbardziej skutecznych terapii modyfikujących przebieg choroby w zakresie czasu do 3- i 6-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności.

Analiza z uwzględnieniem badania ASSESS przedstawionego w formie abstraktu/ posteru konferencyjnego (badanie uwzględniało porównanie octanu glatirameru i fingolimodu)

Roczny wskaźnik rzutów

Tabela 34. Porównanie skuteczności ofatumumabu względem komparatorów (terapii modyfikujących przebieg choroby) stosowanych w leczeniu postaci rzutowych stwardnienia rozsianego; analiza z uwzględnieniem badania ASSESS – roczny wskaźnik rzutów [49].

Komparator	Porównanie względem ofatumumabu	Wartość p
Komparatory dla ofatumumabu uwzględnione w niniejszej analizie, mediana RR [95%CrI]		
Interferon beta-1a (domięśniowo)	0,37 [0,28-0,52]	<0,05
Interferon beta-1b (podskórnie)	0,43 [0,31-0,62]	<0,05
Teryflunomid, 14 mg	0,45 [0,36-0,56]	<0,05
Octan glatirameru, 40 mg	0,45 [0,30-0,69]	<0,05
Interferon beta-1a (podskórnie), 44 µg	0,47 [0,35-0,66]	<0,05
Octan glatirameru, 20 mg	0,47 [0,35-0,66]	<0,05
Fumaran dimetylu	0,59 [0,42-0,85]	<0,05
Pozostałe leki brane pod uwagę w opracowaniu, mediana RR [95%CrI]		
Placebo	0,30 [0,22-0,40]	<0,05
Interferon beta-1a (podskórnie), 22 µg	0,43 [0,30-0,64]	<0,05
Teryflunomid, 7 mg	0,38 [0,28-0,50]	<0,05
Fingolimod	0,67 [0,49-0,96]	<0,05
Kladrybina 5,25 mg / kg	0,65 [0,43-1,01]	>0,05

Komparator	Porównanie względem ofatumumabu	Wartość p
Kładrybina 3,5 mg / kg	0,70 [0,46-1,08]	>0,05
Okrelizumab	0,88 [0,62-1,33]	>0,05
Natalizumab	0,94 [0,64-1,42]	>0,05
Alemtuzumab	1,07 [0,75-1,61]	>0,05

CrI: przedział wiarygodności (ang. *credible interval*); RR: współczynnik częstości (ang. *rate ratio*).

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego ofatumumabu podawanego podskórnie w dawce 20 mg raz na cztery tygodnie, wiąże się ze **statystycznie istotną ($p < 0,05$) redukcją rocznej liczby rzutów w porównaniu do:**

- **fumaranu dimetylu** podawanego doustnie, 240 mg dwa razy dziennie (redukcja o 41%);
- **octanu glatirameru** podawanego podskórnie, 20 mg raz dziennie (redukcja o 53%);
- **octanu glatirameru** podawanego podskórnie, 40 mg trzy razy w tygodniu (redukcja o 55%);
- **IFN- β -1a** podawanego domięśniowo, 30 μ g raz w tygodniu (redukcja o 63%);
- **IFN- β -1a** podawanego podskórnie, 44 μ g trzy razy w tygodniu (redukcja o 53%);
- **IFN- β -1b** podawanego podskórnie, 250 μ g co dwa dni (redukcja o 57%);
- **teryflunomidu** podawanego doustnie, 14 mg raz dziennie (redukcja o 55%);
- IFN- β -1a podawanego podskórnie, 22 μ g trzy razy w tygodniu (redukcja o 57%);
- teryflunomidu podawanego doustnie, 7 mg, raz dziennie (redukcja o 62%);
- fingolimodu podawanego doustnie 0,5 mg raz dziennie (redukcja o 33%);
- placebo (redukcja o 70%).

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego ofatumumabu podawanego podskórnie w dawce 20 mg raz na cztery tygodnie, wiąże się z brakiem **statystycznie istotnych różnic ($p > 0,05$) w zakresie rocznej liczby rzutów w porównaniu do:**

- kładrybiny podawanej doustnie, 3,5 mg / kg;
- kładrybiny podawanej doustnie, 5,25 mg / kg;
- natalizumabu podawanego dożylnie, 300 mg co 4 tygodnie;
- okrelizumabu podawanego dożylnie, 600 mg co 24 tygodnie;
- alemtuzumabu podawanego dożylnie, 12 mg.

Analizy wrażliwości

Wnioski z analiz wrażliwości (włączenie pojedynczych wykluczonych badań, zastosowanie modelu efektów stałych, wyłączenie badań opublikowanych przed 2004 r.) były zgodne z wnioskami z meta-analizy sieciowej dla analiz podstawowych dla każdego z ocenianych punktów końcowych. Szczegółowe wyniki analiz wrażliwości przedstawiono w aneksie do niniejszego opracowania (Rozdział 14.12).

5.2.2. ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA OFATUMUMABU W PORÓWNANIU DO TERAPII MODYFIKUJĄCYCH PRZEBIEG CHOROBY W LECZENIU POSTACI RZUTOWYCH STWARDNIENIA ROZSIANEGO – WYNIKI META-ANALIZY SIECIOWEJ

W ramach oceny bezpieczeństwa przeprowadzono analizę jakościową (zestawienie wyników dla poszczególnych punktów końcowych z zakresu bezpieczeństwa dla DMT) oraz ilościowe (NMA⁸).

Analiza jakościowa

Dane dotyczące utraty chorych z badania lub zdarzeń niepożądanych zostały wyodrębnione dla wszystkich RCT, jeśli były one raportowane. Porównano jakościowo następujące punkty końcowe:

- przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych;
- przerwanie leczenia niezależnie od przyczyny;
- co najmniej jedno ciężkie zdarzenie niepożądane;
- co najmniej jedna reakcja związana z infuzją/ wstrzyknięciem;
- co najmniej jedna reakcja w miejscu wstrzyknięcia;
- co najmniej jedna infekcja;
- co najmniej jedna ciężka infekcja.

Dane dotyczące punktów końcowych związanych z przerwaniem leczenia lub zdarzeniami niepożądanymi pochodzą z wyników badań ASCLEPIOS. Informacje te dotyczą tylko formuły leku przeznaczonej do podawania podskórnego, a zatem nie można ich wykorzystać do wnioskowania o wynikach dla innych dawek lub dróg podania.

Dane z badań fazy III (ASCLEPIOS I i II) wskazują, że **ofatumumab ma akceptowalny profil bezpieczeństwa i jest dobrze tolerowany przez pacjentów, u niektórych z łagodnymi do umiarkowanych reakcjami po wstrzyknięciu (związane z pierwszym wstrzyknięciem).**

Reakcje po infuzji/ wstrzyknięciu

Reakcje po infuzji/ wstrzyknięciu zgłaszano u 20% pacjentów leczonych ofatumumabem i 15% pacjentów leczonych teryflunomidem (wstrzyknięcia placebo). Żadna z reakcji nie zagrażała życiu ani nie stanowiła reakcji rzekomoanafilaktycznej.

Odsetek pacjentów z co najmniej jedną reakcją związaną z infuzją lub wstrzyknięciem był najwyższy dla alemtuzumabu, a odsetek z co najmniej jedną reakcją w miejscu wstrzyknięcia – **dla leków innych niż ofatumumab podawanych podskórną (tj. interferony i octan glatiramery).**

Infekcje i zarażenia

⁸ W ocenie Autorów opracowania Sajmoo i wsp. 2020 analiza jakościowa była odpowiedniejsza niż NMA, z uwagi na liczne czynniki zakłócające np. schemat czy drogę podania poszczególnych leków.

Infekcje i zarażenia wystąpiły w 51,6% pacjentów leczonych ofatumumabem i 52,7% pacjentów leczonych teryflunomidem; ciężkie infekcje wystąpiły odpowiednio u 2,5% i 1,8% pacjentów. Nie zgłoszono żadnych zakażeń oportunistycznych.

Odsetek pacjentów z co najmniej jedną infekcją był najwyższy dla alemtuzumabu.

Ogólnie, odsetek osób z co najmniej jedną ciężką infekcją był podobny dla poszczególnych terapii DMT.

Przerwanie terapii spowodowane zdarzeniami niepożądanymi oraz występowanie ciężkich zdarzeń niepożądanych

Jakościowo, na podstawie dostępnych danych z włączonych badań, odsetek pacjentów, którzy przerwali udział w badaniu z powodu zdarzenia niepożądanego oraz odsetek osób, które doświadczyły ciężkiego zdarzenia niepożądanego, były podobne w przypadku wszystkich analizowanych interwencji.

Przerwanie terapii niezależnie od przyczyny

Odsetek osób, które z jakiegokolwiek powodu przerwały leczenie, był najniższy w przypadku alemtuzumabu.

Podsumowując, analiza jakościowa sugeruje, że **ofatumumab jest stosunkowo dobrze tolerowany w odniesieniu do reakcji związanych z podaniem/ występujących w miejscu wstrzyknięcia i nie jest związany z podwyższonym ryzykiem przerwania leczenia z powodu zdarzenia niepożądanego, przerwania leczenia z jakiegokolwiek przyczyny, ciężkich zdarzeń niepożądanych, zakażeń lub ciężkich zakażeń w porównaniu z innymi przeciwciałami monoklonalnymi w leczeniu rzutowych postaci stwardnienia rozsianego.**

Jednak długoterminowe bezpieczeństwo ofatumumabu w postaciach rzutowych stwardnienia rozsianego nie jest jeszcze znane – zostało ono dopiero niedawno poddane ocenie w badaniu fazy III.

Analiza ilościowa

Do meta-analizy sieciowej dotyczącej porównania profilu bezpieczeństwa włączono dodatkowo trzy badania, ponieważ spełniły one wszystkie kryteria włączenia do NMA, inne niż dostępność wyników oceny skuteczności (ARR i / lub czas do potwierdzonej progresji niepełnosprawności).

Badania te zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 35. Porównanie metodyki trzech dodatkowych badań uwzględnionych w przeglądzie systematycznym Samjoo i wsp. 2020 [49] w ocenie profilu bezpieczeństwa ofatumumabu względem komparatorów (terapii modyfikujących przebieg choroby) stosowanych w leczeniu postaci rzutowych stwardnienia rozsianego [49].

Badanie	Numer rejestracyjny	Interwencje
Boiko i wsp., 2018b	NCT02727907	IFNB-1a SC 44 µg TIW IFNB-1a SC 44 µg TIW (Teberif®) Placebo
Etemadifar i wsp., 2006	Brak danych	IFNB-1a IM 30 µg QW IFNB-1b SC 250 µg Q2D IFNB-1a SC 44 µg TIW
Pakdaman i wsp., 2018	Brak danych	IFNB-1a IM 30 µg QW IFNB-1a IM 30 µg QW (CinnoVex®)

IFNB: interferon beta; IM: domięśniowo; Q2D: co drugi dzień; QW: raz w tygodniu; SC: podskórnice; TIW: trzy razy w tygodniu.

Oba punkty końcowe (tj. przerwanie leczenia spowodowane zdarzeniami niepożądanymi i przerwanie leczenia z dowolnej przyczyny) były dychotomiczne, więc zastosowano model dwumianowy. Dla wyników zastosowano funkcję cloglog-link, aby uwzględnić różnice w czasie trwania próby. W celu analizy wariacji pomiędzy badaniami, dla obu wyników zastosowano *vague prior*. Pozostałe metody były analogiczne jak w analizie skuteczności klinicznej.

Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych

Tabela 36. Porównanie profilu bezpieczeństwa ofatumumabu względem komparatorów (terapii modyfikujących przebieg choroby) stosowanych w leczeniu postaci rzutowych stwardnienia rozsianego – przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych [49].

Komparator	Porównanie względem ofatumumabu	Wartość p
Komparatory dla ofatumumabu uwzględnione w niniejszej analizie, mediana HR [95%CrI]		
Interferon beta-1a (domięśniowo)	1,21 [0,43-3,13]	>0,05
Interferon beta-1b (podskórnice)	0,7 [0,17-2,43]	>0,05
Teryflunomid, 14 mg	1,09 [0,58-2,1]	>0,05
Octan glatirameru, 40 mg	0,75 [0,17-3,03]	>0,05
Interferon beta-1a (podskórnice), 44 µg	0,69 [0,25-1,69]	>0,05
Octan glatirameru, 20 mg	1,03 [0,34-2,56]	>0,05
Fumaran dimetylu	1,33 [0,46-3,58]	>0,05
Pozostałe leki brane pod uwagę w opracowaniu, mediana HR [95%CrI]		
Placebo	1,88 [0,81-4,46]	>0,05
Teryflunomid, 7 mg	1,32 [0,58-3,05]	>0,05
Interferon beta-1a (podskórnice), 22 µg	0,95 [0,21-4,18]	>0,05
Fingolimod	1,17 [0,43-3,17]	>0,05
Kladrybina 5,25 mg / kg	0,46 [0,12-1,72]	>0,05
Kladrybina 3,5 mg / kg	1,09 [0,27-4,36]	>0,05
Okrelizumab	1,23 [0,36-3,84]	>0,05
Natalizumab	1,15 [0,31-4,27]	>0,05

Komparator	Porównanie względem ofatumumabu	Wartość p
Alemtuzumab	2,51 [0,77-8,01]	>0,05

CrI – przedział wiarygodności (ang. *credible interval*); HR – współczynnik hazardu (ang. *hazard ratio*).

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego ofatumumabu podawanego podskórnie w dawce 20 mg raz na cztery tygodnie, wiąże się z brakiem **statystycznie istotnych różnic ($p > 0,05$) w zakresie ryzyka przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych w porównaniu do:**

- **fumaranu dimetylu** podawanego doustnie, 240 mg dwa razy dziennie;
- **IFN- β -1a** podawanego podskórnie, 44 μ g trzy razy w tygodniu;
- **octanu glatirameru** podawanego podskórnie, 20 mg raz dziennie;
- **octanu glatirameru** podawanego podskórnie, 40 mg trzy razy w tygodniu;
- **IFN- β -1a** podawanego domięśniowo, 30 μ g raz w tygodniu;
- **IFN- β -1b** podawanego podskórnie, 250 μ g co dwa dni;
- **teryflunomidu** podawanego doustnie, 14 mg raz dziennie;
- IFN- β -1a podawanego podskórnie, 22 μ g trzy razy w tygodniu;
- teryflunomidu podawanego doustnie, 7 mg, raz dziennie;
- placebo;
- kladrybiny podawanej doustnie w dawce 3,5 mg / kg;
- kladrybiny podawanej doustnie w dawce 5,25 mg / kg;
- fingolimodu podawanego doustnie w dawce 0,5 mg, raz na dobę;
- natalizumabu podawanego dożylnie, 300 mg co 4 tygodnie;
- okrelizumabu podawanego dożylnie, 600 mg co 24 tygodnie;
- alemtuzumabu podawanego dożylnie, 12 mg.

Przerwanie leczenia z dowolnej przyczyny

Tabela 37. Porównanie profilu bezpieczeństwa ofatumumabu względem komparatorów (terapii modyfikujących przebieg choroby) stosowanych w leczeniu postaci rzutowych stwardnienia rozsianego – przerwanie leczenia z dowolnej przyczyny [49].

Komparator	Porównanie względem ofatumumabu	Wartość p
Komparatory dla ofatumumabu uwzględnione w niniejszej analizie, mediana HR [95%CrI]		
Interferon beta-1a (domięśniowo)	0,74 [0,45-1,13]	>0,05
Interferon beta-1b (podskórnie)	1,01 [0,57-1,64]	>0,05
Teryflunomid, 14 mg	0,75 [0,56-1,0]	>0,05
Octan glatirameru, 40 mg	0,53 [0,28-0,99]	<0,05
Interferon beta-1a (podskórnie), 44 μg	0,55 [0,34-0,85]	<0,05
Octan glatirameru, 20 mg	0,91 [0,56-1,37]	>0,05
Fumaran dimetylu	0,84 [0,52-1,31]	>0,05
Pozostałe leki brane pod uwagę w opracowaniu, mediana HR [95%CrI]		
Placebo	0,72 [0,48-1,05]	>0,05

Komparator	Porównanie względem ofatumumabu	Wartość p
Teryflunomid, 7 mg	0,8 [0,54-1,17]	>0,05
Interferon beta-1a (podskórnice), 22 µg	0,51 [0,25-1,03]	>0,05
Fingolimod	0,92 [0,57-1,42]	>0,05
Kladrybina 5,25 mg / kg	0,71 [0,39-1,32]	>0,05
Kladrybina 3,5 mg / kg	1,16 [0,61-2,20]	>0,05
Okrelizumab	0,97 [0,54-1,64]	>0,05
Natalizumab	0,94 [0,51-1,68]	>0,05
Alemtuzumab	1,79 [1,0-3,07]	>0,05

CrI – przedział wiarygodności (ang. *credible interval*); HR – współczynnik hazardu (ang. *hazard ratio*);

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozlanego ofatumumabu podawanego podskórnice w dawce 20 mg raz na cztery tygodnie, wiąże się ze **statystycznie istotnie niższym ($p < 0,05$) ryzykiem przerwania leczenia z dowolnej przyczyny w porównaniu do IFN-β-1a w dawce 44 µg i octanu glatirameru podawanego podskórnice, 40 mg trzy razy w tygodniu.**

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozlanego ofatumumabu podawanego podskórnice w dawce 20 mg raz na cztery tygodnie, wiąże się z brakiem **statystycznie istotnych różnic ($p > 0,05$) w zakresie ryzyka przerwania leczenia z dowolnej przyczyny w porównaniu do:**

- **fumaranu dimetylu** podawanego doustnie, 240 mg dwa razy dziennie;
- **octanu glatirameru** podawanego podskórnice, 20 mg raz dziennie;
- **IFN-β-1a** podawanego domięśniowo, 30 µg raz w tygodniu;
- **teryflunomidu** podawanego doustnie, 14 mg raz dziennie;
- teryflunomidu podawanego doustnie, 7 mg, raz dziennie;
- IFN-β-1a podawanego podskórnice, 22 µg trzy razy w tygodniu;
- placebo;
- kladrybiny podawanej doustnie, w dawce 3,5 mg / kg;
- kladrybiny podawanej doustnie, w dawce 5,25 mg / kg;
- fingolimodu podawanego doustnie, w dawce 0,5 mg, raz na dobę;
- natalizumabu podawanego dożylnie w dawce 300 mg;
- okrelizumabu podawanego dożylnie w dawce 600 mg co 24 tygodnie;
- alemtuzumabu podawanego dożylnie, w dawce 12 mg.

6. BADANIA O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI DLA OFATUMUMABU

W wyniku przeprowadzonego przeszukania medycznych baz danych zidentyfikowano 4 dodatkowe badania, dotyczące zastosowania ofatumumabu w populacji dorosłych pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego:

- randomizowane, otwarte, wieloośrodkowe badanie II fazy, o akronimie APLIOS [23]-[28], uwzględniające porównanie biorównoważności dwóch form podania ofatumumabu (wstrzykiwacz automatyczny vs ampułko-strzykawka) i miejsc wstrzyknięcia leku (brzuch vs udo) – z uwagi na porównanie innym komparatorem, niż zdefiniowany w niniejszej Analizie klinicznej, badanie to opisano w sekcji dotyczącej badań o niższej wiarygodności;
- randomizowane, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe badanie o akronimie APOLITOS [29]-[31], uwzględniające porównanie ofatumumabu względem placebo u chorych z Japonii i Rosji – z uwagi na porównanie innym komparatorem, niż zdefiniowany w niniejszej Analizie klinicznej, badanie to opisano w sekcji dotyczącej badań o niższej wiarygodności;
- jednoramienne badanie eksperymentalne fazy IIIb o akronimie ALITHIOS [32]-[34], w którym oceniano długofalowe efekty stosowania ofatumumabu (do 5 lat) u pacjentów uczestniczących wcześniej w innych badaniach klinicznych (ASCLEPIOS I/II, APLIOS czy APOLITOS);
- badanie ankietowe Ross i wsp. 2021 [35], w którym oceniano wygodę stosowania wstrzykiwacza Sensoready®, z którego podawano ofatumumab, względem innych wstrzykiwaczy, wykorzystywanych do podawania leków modyfikujących przebieg choroby przeznaczonych do podania podskórnego/domięśniowego.

We wszystkich powyższych badaniach ofatumumab stosowano zgodnie ze schematem dawkowania rekomendowanym w ChPL Kesimpta® [87]; niemniej jednak istotnym ograniczeniem tych badań jest fakt, że ich wyniki zostały opisane jedynie w postaci abstraktów konferencyjnych i danych ze stron rejestrów badań klinicznych.

W badaniu [35] uczestniczyli pacjenci z RRMS, natomiast biorąc pod uwagę, że w badaniach [23]-[28], [29]-[31] i [32]-[34], populację stanowiły osoby z RMS, z aktywnością rzutową i/lub w badaniu MRI, najprawdopodobniej większość pacjentów miała postać RRMS.

Szczegółowy opis metodologii i charakterystyka wyjściowa populacji pacjentów uwzględnionych ww. badaniach znajduje się w Aneksie do niniejszego opracowania w rozdziale 14.4, opis wyników w rozdziale 14.6, natomiast ocena ryzyka wystąpienia błędu systematycznego dla badań RCT znajduje się w rozdziale 14.13 a jakości metodologicznej badań jednoramiennych w skali NICE w rozdziale 14.14.

Wyniki badania RCT o akronimie APLIOS [23]-[28] wskazują, że terapia ofatumumabem, niezależnie od sposobu podania wiąże się z:

- szybkim i trwałym obniżeniem liczby krążących limfocytów B w czasie 12 tygodni;
- zwiększeniem odsetka pacjentów wolnych od zmian GD+ do 66,5% po 4 tygodniach, 86,7% po 8 tygodniach i 94,1% po 12 tygodniach terapii;
- ogólnie niskim odsetkiem pacjentów z przeciwciałami skierowanymi przeciwko ofatumumabowi, który nie zwiększa się wraz z długością trwania terapii;
- niską częstością występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych (do 3%) ogółem we wszystkich badanych grupach (podanie ofatumumabu wstrzykiwaczem automatycznym vs z ampułkostrzykawki, w brzuch lub udo);
- ryzykiem wystąpienia nieciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem u około 50% pacjentów; najczęściej notowano reakcje w miejscu wstrzyknięcia. Częstość występowania poszczególnych nieciężkich zdarzeń niepożądanych była ogólnie porównywalna pomiędzy grupami, niezależnie od sposobu podania ofatumumabu.

W badaniu o akronimie APOLITOS [29]-[31], w którym uczestniczyli pacjenci z wysoką wyjściową aktywnością choroby (średnio 1,5 rzutu w ostatnim roku, 1,2 zmiany GD+), wykazano, że zastosowanie ofatumumabu w porównaniu z placebo wiąże się z:

- istotną statystycznie ($p < 0,001$) redukcją o 93,6% zmian GD+; wyniki te były spójne w poszczególnych regionach geograficznych;
- wyraźnym trendem ($p = 0,119$) wskazującym na redukcję rocznego wskaźnika rzutów o 58,0%.

Odsetek pacjentów, którzy doświadczyli zdarzeń niepożądanych był liczbowo niższy w grupie leczonej ofatumumabem (69,8%) w porównaniu z placebo (81,0%); do najczęściej notowanych zdarzeń należały reakcje w miejscu wstrzyknięcia (20,9% w grupie ofatumumabu vs 19,0% w grupie placebo).

Wstępne wyniki badania jednoramiennego o akronimie ALITHIOS [32]-[34] wskazują, że zdarzenia niepożądane są przyczyną przerwania terapii ofatumumabem przez niewielki odsetek pacjentów (0,5%) z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego.

Rezultaty badania ankietowego [35] wskazują, zarówno pacjenci ze stwardnieniem rozsianym, jak i pielęgniarki preferują wstrzykiwacz automatyczny Sensoready® do podawania podskórnego ofatumumabu w dawce 20 mg, w porównaniu z innymi wstrzykiwaczami, za pomocą których podawane są inne DMT, głównie ze względu na łatwość podawania.

Podsumowując, wyniki dodatkowych badań dedykowanych ofatumumabowi są ogólnie spójne z rezultatami badań III fazy ASCLEPIOS I/II, i wskazują na wysoką skuteczność analizowanej interwencji w terapii rzutowych postaci SM, przejawiającą się silną redukcją

stanu zapalnego w ośrodkowym układzie nerwowym, mierzoną liczbą nowych zmian GD+ oraz wysoką redukcją rocznego wskaźnika rzutów. Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych należały reakcje w miejscu wstrzyknięcia leku; nie stwierdzono nowych, istotnych zdarzeń związanych z bezpieczeństwem ofatumumabu.

7. DODATKOWA OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA OFATUMUMABU

W celu uzupełnienia oceny profilu bezpieczeństwa stosowania ofatumumabu (Kesimpta®) przedstawiono wyniki dotyczące występowania działań/zdarzeń niepożądanych, zamieszczone w innych doniesieniach naukowych (opracowaniach wtórnych) oraz w opracowaniach niespełniających kryteriów włączenia do analizy klinicznej, w tym uwzględniających pacjentów stosujących analizowaną interwencję w innych dawkach czy wskazaniach.

W celu szerszego określenia bezpieczeństwa stosowania ofatumumabu przedstawiono również dane z raportów o działaniach niepożądanych, zbieranych i publikowanych przez:

- Europejską Agencję ds. Leków (EMA);
- Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA);
- *Health Canada* (HC);
- Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLW MiPB);
- *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb*.

Ostatecznie, w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa ofatumumabu uwzględniono 7 referencji:

- ChPL Kesimpta® oraz streszczenie EPAR (Europejskiego Publicznego Sprawozdania Oceniającego) [87];
- ulotkę dołączoną do produktu leczniczego Kesimpta® (ofatumumab) opublikowaną przez FDA [88];
- raportów dotyczących działań niepożądanych związanych z zastosowaniem ofatumumabu opublikowanych na stronie internetowej *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb* [89];
- zalecenia dotyczącego badań przesiewowych w kierunku wirusowego zapalenia wątroby typu B przed rozpoczęciem leczenia ofatumumabem opublikowanego na stronie URPLW MiPB [90];
- opisu przypadku pacjenta z COVID-19 leczonego ofatumumabem z powodu SM [91];
- 2 analizy zbiorcze dotyczące bezpieczeństwa ofatumumabu, w tym stosowanego w rekomendowanych dawkach [92], [93];
- porównanie z dopasowaniem populacji, dotyczące porównania bezpieczeństwa ofatumumabu (pacjenci z badań ASCLEPIOS) z placebo (pacjenci z badań III fazy dla fingolimodu) [94].

Szczegółowe omówienie wyników i wniosków z opracowań uwzględnionych w dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa ofatumumabu zaprezentowano w rozdziale 14.5, natomiast podsumowanie zamieszczono w rozdziale 7.1.

7.1. PODSUMOWANIE DODATKOWEJ OCENY PROFILU BEZPIECZEŃSTWA OFATUMUMABU

Publikacje uwzględnione w dodatkowej analizie bezpieczeństwa stanowiły zróżnicowaną grupę dokumentów, odnoszących się bezpośrednio do zastosowania ofatumumabu w terapii stwardnienia rozsianego [87], [88], [91], [92], [93], [94] bądź niezależnie od wskazania [89], [90], [92].

Większość pacjentów stosujących długotrwale ofatumumab, w rekomendowanym w ChPL [87] schemacie dawkowania, doświadczyło zdarzeń niepożądanych, cechujących się głównie nieciężkim przebiegiem. Zdarzenia niepożądane o ciężkim charakterze notowano rzadko (u około 6% chorych), a ogólna częstość przerwania terapii z powodu zdarzeń niepożądanych była niska, i wynosiła około 3% [93].

Do działań niepożądanych raportowanych bardzo często ($\geq 10\%$) w trakcie stosowania analizowanej interwencji należą reakcje związane z wstrzyknięciem (w tym ogólnoustrojowe lub miejscowe) [87], [88], [89], spośród których 99,8% cechowała się stopniem nasilenia łagodnym do umiarkowanego. Zdarzenia ogólnoustrojowe obejmowały głównie gorączkę, ból głowy, bóle mięśni, dreszcze i zmęczenie, z kolei do miejscowych reakcji w miejscu podania należały zaczerwienienie, ból, swędzenie i obrzęk. Częstość reakcji związanych z wstrzyknięciem była najwyższa po pierwszym podaniu leku i wyraźnie zmniejszała się przy kolejnych wstrzyknięciach [88], [92], [93]. Zgodnie z zaleceniami w ChPL Kesimpta® należy poinformować pacjentów, że mogą wystąpić reakcje związane z wstrzyknięciem (ogólnoustrojowe), przeważnie w ciągu 24 godzin i głównie po pierwszym wstrzyknięciu [87].

Do innych bardzo częstych działań niepożądanych (występujących z częstością $> 10\%$) notowanych w czasie terapii ofatumumabem zaliczane są zakażenia górnych dróg oddechowych czy dróg moczowych a do częstych (częstość $\geq 1/100$ do $< 1/10$) - opryszczka jamy ustnej oraz zmniejszenie stężenia immunoglobuliny M we krwi [87], [88], [89].

Immunomodulujące działanie ofatumumabu powoduje znaczne obniżenie liczby krążących limfocytów B oraz w niektórych przypadkach również stężenia immunoglobulin, co wiąże się z potencjalnym obniżeniem odporności mogącym powodować większą podatność na infekcje lub prowadzić do reaktywacji utajonych wirusów. W oparciu o obserwacje dla innych przeciwciał anty CD-20 czy dane dla ofatumumabu stosowanego w wyższych dawkach i w postaci dożylniej, przed podaniem analizowanej interwencji zalecane jest przeprowadzenie testu w kierunku wirusowego zapalenia wątroby typu B oraz oznaczenie poziomu immunoglobulin, a także ustalenie czy u pacjenta nie występują inne aktywne infekcje [87], [88]. Potwierdzenie aktywnej infekcji ogólnoustrojowej czy aktywnego zakażenia HBV stanowi przeciwwskazanie do rozpoczęcia terapii ofatumumabem [87],

[88]. W badaniach klinicznych III fazy nad RMS u 39,4% pacjentów leczonych ofatumumabem wystąpiły zakażenia górnych dróg oddechowych wobec 37,8% pacjentów leczonych teryflunomidem. Zakażenia były przeważnie łagodne do umiarkowanych oraz obejmowały głównie zapalenie nosogardzieli, zakażenie górnych dróg oddechowych i grypę [87]. Wyniki analizy zbiorczej obejmującej 1873 pacjentów leczonych ofatumumabem w zalecanym w ChPL schemacie dawkowania, wskazują, że częstość występowania infekcji w trakcie terapii wynosi 38,5%, w tym o ciężkim przebiegu zaledwie 1,8%. Nie raportowano jednakże reaktywacji wirusowego zapalenia wątroby typu B, zgonów, infekcji oportunistycznych czy postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii [93]. W analizie porównawczej wyników bezpieczeństwa ofatumumabu z badań ASCLEPIOS, skorygowanych o cechy pacjentów, względem wyników z grup placebo pochodzących z badań dla fingolimodu wykazano, że większość zdarzeń/działań niepożądanych często obserwowanych w przypadku ofatumumabu występuje z mniejszą częstością w porównaniu z placebo [94].

Co interesujące, opis pojedynczego przypadku pacjentki stosującej ofatumumab, która uzyskała z pozytywny wynik testu na obecność RNA wirusa SARS-CoV-2 i pozostała bezobjawowa, wskazują, że chorzy otrzymujący podskórną analizowaną interwencję mogą uzyskać skuteczną odpowiedź humoralną na zakażenie SARS-CoV-2 [91]. Doniesienie to jest istotne, biorąc pod uwagę aktualną sytuację epidemiologiczną w Polsce i na świecie, niemniej jednak niezbędne są szersze badania na większej grupie pacjentów, w celu potwierdzenia tak obiecujących wyników.

Podsumowując, ofatumumab jest stosunkowo dobrze tolerowany przez pacjentów a działania niepożądane występujące w trakcie jego stosowania są typowe dla leków z grupy anty-CD20 czy terapii immunomodulujących. Niezbędne jest jednakże przestrzeganie odpowiednich środków ostrożności zaleconych w ChPL Kesimpta®, informowanie pacjentów o możliwych działaniach niepożądanych w czasie stosowania ofatumumabu oraz uważne monitorowanie chorych, zwłaszcza w przypadku długotrwałego stosowania.

8. OPRACOWANIA (BADANIA) WTÓRNE

W wyniku przeszukania medycznych baz danych zidentyfikowano:

- 3 przeglądy systematyczne z meta-analizą sieciową: Samjoo i wsp. 2020 [49] uwzględniający porównanie ofatumumabu z pozostałymi komparatorami, którego wyniki przedstawiono w rozdziale 5.2 oraz oparty na tym samym przeszukaniu baz przegląd Samjoo i wsp. 2021 [83], a także przegląd Liu i wsp. 2021 [84], których szczegółowe omówienie wyników i wniosków zaprezentowano w rozdziale 14.8;
- 3 przeglądy systematyczne bez meta-analizy Cotchett i wsp. 2021 [82], Margoni i wsp. 2021 [85] i CADTH 2021 [86] - ocenę metodologii przeglądów dokonaną w skali AMSTAR 2 przedstawiono w rozdziale 14.15, natomiast szczegółowe omówienie wyników i wniosków zaprezentowano w rozdziale 14.8.

8.1. PODSUMOWANIE WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z OPRACOWAŃ WTÓRNYCH

W ramach niniejszej Analizy klinicznej odnaleziono wszystkie badania kliniczne uwzględnione w opracowaniach wtórnych Cotchett i wsp. 2021 [82], Samjoo i wsp. 2021 [83], Liu i wsp. 2021 [84], Margoni i wsp. 2021 [85] i CADTH 2021 [86], które dotyczyły zastosowania ofatumumabu w leczeniu dorosłych pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego.

Celem przeglądu systematycznego bez meta-analizy Cotchett i wsp. 2021 [82] było omówienie i porównanie danych dla czterech przeciwciał anti-CD20 (ofatumumabu, rytuksymabu, okrelizumabu i ublituksymabu), pod względem właściwości biologicznych, skuteczności i bezpieczeństwa, w populacji pacjentów ze stwardnieniem rozsianym. Rytuksymab, okrelizumab, ofatumumab i ublituksymab to terapie obecnie stosowane w leczeniu stwardnienia rozsianego terapię modyfikujące przebieg choroby (głównie RRMS/RMS) lub będące na zaawansowanych etapach badań klinicznych. Reakcje związane z infuzją/wstrzyknięciem są najczęstszymi działaniami niepożądanymi związanymi ze wszystkimi czterema lekami. W badaniach III fazy dotyczących okrelizumabu i ofatumumabu, częstość występowania reakcji związanych z infuzją/wstrzyknięciem była mniejsza w przypadku ofatumumabu. Ofatumumab jest wyjątkowy wśród czterech leków anti-CD20, ze względu na jego dostępność w postaci wstrzyknięcia podskórnego. Chociaż podawanie podskórne może być atrakcyjne dla niektórych pacjentów, może budzić obawy dotyczące przestrzegania zaleceń terapii. Terapia ofatumumabem okazała się skuteczniejsza niż stosowanie teryflunomidu i prowadziła odpowiednio do 97% i 94% redukcji zmian GD+ oraz 50,5% i 58,5% redukcji rocznego wskaźnika rzutów w badaniach ASCLEPIOS I i II w porównaniu z teryflunomidem.

Autorzy opracowania zalecają, aby przy wyborze najlepszego środka terapeutycznego z grupy anti-CD20, dla danego pacjenta wziąć pod uwagę kilka kluczowych różnic pomiędzy tymi lekami.

Najważniejsze z nich to skuteczność, zdarzenia niepożądane, czas do powrotu do wyjściowego poziomu limfocytów B, farmakokinetykę, drogę podania i cenę.

Również w opracowaniu Margoni i wsp. 2021 [85] dokonano przeglądu stosowanych terapii anty-CD20 wraz omówieniem wyników kluczowych badań oceniających profil skuteczności i bezpieczeństwa rytuksymabu, okrelizumabu, ofatumumabu i ublituksymabu, w terapii stwardnienia rozlanego. Podkreślono, że terapie anty-CD20, tym ofatumumab, powodują radykalne zmniejszenie częstości klinicznych rzutów i aktywności choroby w badaniach obrazowych oraz znaczne ograniczenie pogorszenia niepełnosprawności i postępu atrofii mózgu, u pacjentów ze stwardnieniem rozlanym. Badania sugerują, że terapie anty-CD20 mają korzystny krótko i średnioterminowy profil bezpieczeństwa, a do najczęściej notowanych działań niepożądanych w czasie ich stosowania zalicza się reakcje związane z infuzją/wstrzyknięciem oraz infekcjami górnych dróg oddechowych i dróg moczowych.

W przeglądzie systematycznym **Samjoo i wsp. 2021 [83] dokonano** klasyfikacji współczesnych leków modyfikujących przebieg choroby (DMT) na podstawie ich skuteczności, zgodnie z wytycznymi ustalonymi przez ABN (ang. *Association of British Neurologist*) lub na podstawie porównania z placebo, w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozlanego (głównie RRMS). Zgodnie z wytycznymi ABN, leki modyfikujące przebieg choroby klasyfikowano do grupy o wysokiej skuteczności klinicznej, jeśli względne zmniejszenie ryzyka rzutu wynosiło $\geq 50\%$ we wszystkich badaniach. Ponadto leki modyfikujące przebieg choroby pogrupowano na podstawie ich współczynnika częstości (RR) rzutów w porównaniu z placebo na podstawie wyników meta-analizy sieciowej (NMA); $RR \leq 0,5$ odpowiadało wysokiej skuteczności, a $RR > 0,5$ i $\leq 0,7$ odpowiadało umiarkowanej skuteczności. Oprócz tych dwóch klas, klasę „średniej skuteczności” zdefiniowano jako średnią redukcję nawrotów o $< 30\%$ lub $RR > 0,7$. Każdemu ocenianemu leкови przypisano klasę skuteczności, dla której miał największe prawdopodobieństwo zaklasyfikowania w NMA. Opierając się na podejściu opisanym w wytycznych ABN, klasa leków o wysokiej skuteczności obejmowała alemtuzumab, kładrybinę (obie dawki), natalizumab i **ofatumumab**; a klasa o umiarkowanej skuteczności obejmowała fumaran dimetylu, fingolimod, octan glatirameru, interferony beta, okrelizumab, ozanimod i teryflunomid. W porównaniu z placebo, ofatumumab zmniejszył częstość rzutów o 70%, okrelizumab o 67%, kładrybina o 58% (3,5 mg / kg) lub 55% (5,25 mg / kg), a ozanimod o 55% (1,0 mg) lub 41% (0,5 mg). Prawdopodobieństwo, że alemtuzumab, kładrybina 3,5 i 5,25 mg / kg, fingolimod, natalizumab, okrelizumab, **ofatumumab** i ozanimod 1,0 mg będą stanowiły terapie o najwyższej skuteczności, wynosiło $\geq 50\%$ a $\geq 99\%$ dla alemtuzumabu, natalizumabu, okrelizumabu i ofatumumabu. Prawdopodobieństwo, że fumaran dimetylu, octan glatirameru 20 i 40 mg, IFN- β -1a stosowany podskórnym w dawce 22 i 44 μ g, IFN- β -1b stosowany podskórnym, ozanimod 0,5 mg, teryflunomid 14 mg, będą terapiami o umiarkowanej skuteczności wynosiło $\geq 50\%$. Wreszcie,

prawdopodobieństwo, że IFN- β -1a stosowany domięśniowo i teryflunomid w dawce 7 mg były lekami o średniej skuteczności, wynosiło $\geq 50\%$.

Celem raportu opracowanego przez kanadyjską agencję CADTH [86] była ocena efektywności klinicznej ofatumumabu w leczeniu pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego. Wyniki badań ASCLEPIOS wskazują na istotną przewagę analizowanej interwencji pod względem skuteczności nad aktywnym komparatorem – teryflunomidem. Wyniki meta-analizy sieciowej dostarczonej przez sponsora, porównującej ofatumumab z innymi DMT wskazują, że ofatumumab jest prawdopodobnie tak samo skuteczny jak inne przeciwciała monoklonalne (alemtuzumab, natalizumab, kladrybina i okrelizumab) pod względem ARR i potwierdzonej progresji niepełnosprawności. W zakresie ARR, wykazano przewagę ofatumumabu nad wszystkimi pozostałymi DMT (interferonem beta, teryflunomidem, octanem glatirameru, fumaranem dimetylu, fingolimodem) i placebo. Pod względem 3-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności wykazano wyższą skuteczność ofatumumabu nad teryflunomidem, interferonem beta, octanem glatirameru, fingolimodem i placebo.

Podobne wyniki uzyskano w przeglądzie systematycznym z meta-analizą sieciową Liu i wsp., 2021 [84], którego celem było porównanie efektywności klinicznej i bezpieczeństwa leków modyfikujących przebieg choroby, stosowanych u chorych z RRMS. Przeprowadzona meta-analiza sieciowa wykazała, że zastosowanie ofatumumabu wiąże się z istotną statystycznie redukcją ryzyka wystąpienia nawrotu (rzutów) choroby w porównaniu do fumaranu dimetylu, octanu glatirameru, interferonu beta-1a, interferonu beta-1b i teryflunomidu, przy zachowaniu porównywalnego profilu bezpieczeństwa, ocenianego na podstawie częstości przerwania terapii z powodu zdarzeń/działań niepożądanych. Ponadto, spośród wszystkich ocenianych w przeglądzie systematycznym interwencji (tj. wszystkich komparatorów zdefiniowanych w Analizie klinicznej oraz innych leków, w tym natalizumabu, fingolimodu), ofatumumab uplasował się na pierwszym miejscu w rankingu pod względem najwyższej skuteczności w zakresie redukcji ARR.

Podsumowując, wyniki i wnioski ze zidentyfikowanych opracowań wtórnych są spójne z rezultatami uzyskanymi w ramach niniejszej Analizy klinicznej, ponieważ opierają się na tych samych badaniach dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ofatumumabu w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego (głównie RRMS). Spośród innych przeciwciał anty-CD20, analizowana interwencja może stanowić ważną alternatywę w leczeniu SM, z uwagi podskórną formę podania. Biorąc pod uwagę znaczną redukcję wskaźnika rzutów w wyniku terapii ofatumumabem, w tym w porównaniu z komparatorami (interferonami beta, octanem glatirameru, fumaranem dimetylu, teryflunomidem) czy placebo, lek ten można zaklasyfikować jako preparat o wysokiej skuteczności klinicznej.

9. DYSKUSJA

Stwardnienie rozlane (łac. *sclerosis multiplex*; SM) jest najczęstszą przewlekłą, nieuleczalną, chorobą ośrodkowego układu nerwowego (OUN) o podłożu autoimmunologicznym, przebiegającym z wtórną neurodegeneracją [170], [171], [172], [173]. Uważa się, że na rozwój SM mają wpływ czynniki genetyczne, egzogenne i środowiskowe [174], [175], [176], które mogą indukować rozwinięcie się odpowiedzi immunologicznej (autoagresji) skierowanej przeciwko własnym tkankom, prowadzącej do uszkodzenia i zniszczenia osłonek mielinowych otaczających włókna nerwowe w ośrodkowym układzie nerwowym (demielinizacji), a także skierowanej przeciwko oligodendrocytom oraz włóknom osiowym nerwowym (aksonom). **Spośród komórek układu immunologicznego, szczególną rolę w patofizjologii SM przypisuje się limfocytom T i B** [175], [176], [177], [178], [179], [180].

Cechą charakterystyczną jest lokalizacyjne i czasowe rozlanie objawów (uszkodzenie różnych obszarów ośrodkowego układu nerwowego w różnym czasie). U chorych objawy mogą pojawiać się w różnych połączeniach i z różnym nasileniem [170]. Najczęściej wyróżnia się 3 kliniczne postaci SM [171], [175]: rzutowo-remisyjną (RRMS), wtórnie-postępującą (SPMS) oraz pierwotnie-postępującą. **Termin „rzutowe stwardnienie rozlane” odnosi się do pacjentów dotkniętych RRMS (najczęściej występującą postacią SM) lub SPMS z utrzymującą się aktywnością rzutową [197].**

Demielinizacja związana jest ze stanem zapalnym OUN, a dokładne objawy kliniczne, z którymi ma do czynienia pacjent ze stwardnieniem rozlanym, są uzależnione od neuroanatomicznego położenia zmian demielinizacyjnych, w związku z czym choroba ta charakteryzuje się dużą zmiennością oraz trudnym do przewidzenia przebiegiem [170], [171], [172], [173]. Aktywność choroby, a tym samym szybkość postępowania stopnia niepełnosprawności może być różna u poszczególnych pacjentów. W przypadku rzutowego stwardnienia rozlanego aktywną chorobę definiuje się najczęściej jako wystąpienie klinicznego rzutu choroby w ciągu ostatniego roku i/lub aktywność w MRI (ogniska ulegające wzmocnieniu gadolinem; nowe lub powiększające się ogniska w sekwencji T2) [171], [163]. Wraz z postępem choroby pogarsza się jakość życia chorych, w wyniku występowania kolejnych objawów, takich jak ograniczenia ruchowe, dysfunkcje pęcherza, pogorszenie jakości snu, objawy ze strony układu moczowego, obniżenie funkcji poznawczych oraz trudności z mową, które utrudniają normalne funkcjonowanie i powodują dyskomfort psychiczny a nawet depresję [159]. **Istotne jest więc szybkie wdrażanie terapii redukujących częstość rzutów i opóźniających postęp niepełnosprawności, a tym samym umożliwiających pacjentom jak najdłuższe samodzielne funkcjonowanie.**

Stwardnienie rozsiane pozostaje wciąż chorobą nieuleczalną, z którą pacjent zmagają się do końca życia. W przypadku aktywnej postaci RRMS, wytyczne praktyki klinicznej w ramach I linii leczenia najczęściej zalecają stosowanie leków modyfikujących przebieg choroby o umiarkowanej skuteczności: interferonów, peginterferonu, octanu glatirameru, teryflunomidu czy fumaranu dimetylu [171], [189], [190], [191], [194], [196], [195]. Jeśli wystąpią objawy niepożądane, nietolerancja jednego z tych leków lub występuje jedynie aktywność radiologiczna choroby mimo zastosowanego leczenia, to należy rozważyć jego zamianę w obrębie wyżej wymienionej grupy [171], [189], [191]-[190], [196].

W sytuacjach, w których wymagana jest większa skuteczność leków modyfikujących przebieg choroby (czy to w pierwszej linii leczenia, w sytuacji wysokiej aktywności choroby czy w przypadku braku odpowiedzi na terapię lekami I linii) zaleca się zastosowanie fingolimodu, kladrybiny, natalizumabu, okrelizumabu czy alemtuzumabu, a więc leków o wysokiej skuteczności [171], [189], [191]-[190], [192], [193], [194], [196], [195]. Zalecenia opisane w przytoczonych wytycznych praktyki klinicznej znajdują odzwierciedlenie w kryteriach kwalifikacji do programów lekowych B.29 i B.46, w ramach których w Polsce są aktualnie refundowane DMT [163]. Ważną kwestią w przypadku leków o wysokiej skuteczności jest ich profil bezpieczeństwa, w tym ryzyko wystąpienia rzadkich, ale potencjalnie ciężkich działań niepożądanych co należy uwzględnić przy doborze leków u indywidualnego pacjenta [171], [196], [195].

Pomimo dostępności licznych DMT leczenie stwardnienia rozsianego stanowi nadal wyzwanie dla współczesnej medycyny; **wciąż poszukuje się nowych leków o wysokiej skuteczności klinicznej i lepszym profilu bezpieczeństwa w porównaniu do już stosowanych farmakoterapii.** Pomimo refundacji w Polsce szeregu leków modyfikujących przebieg choroby nadal istnieje silna potrzeba poszukiwania i wdrażania nowych terapii **o różnych mechanizmach działania**, co stwarza możliwość indywidualnego dostosowania plan leczenia indywidualnie dla każdego pacjenta z RRMS [195].

Celem niniejszej analizy klinicznej jest ocena efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Kesimpta® (ofatumumab 20 mg, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu) w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym, rzutowo-remisyjnym stwardnieniem rozsianym.

Ofatumumab pod względem mechanizmu działania jest w pełni ludzkim przeciwciałem monoklonalnym (IgG1), które wiąże się specyficznie z określonym epitopem, obejmującym zarówno małą jak i dużą pętlę zewnątrzkomórkową antygenu CD20, występującym na powierzchni komórek linii limfocytów B, od komórek pre-B do stadium dojrzałych limfocytów B, oraz na powierzchni komórek guzów

wywodzących się z komórek B. W modelach eksperymentalnych wykazano wysokie powinowactwo wiązania i powolną dysocjację (powolna dysocjacja wiązania między ofatumumabem a receptorem CD20 w komórkach B) skutkującą wydajną lizą komórek B o małej jak i dużej ekspresji CD20 głównie na drodze cytotoksyczności zależnej od układu dopełniacza a także, w mniejszym stopniu, indukowanie śmierci komórki poprzez mechanizm cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał [1]. Działanie ofatumumabu przejawiające się redukcją liczby limfocytów B znajduje zastosowanie w schorzeniach u podstaw których leżą zaburzenia liczby i/lub funkcji tych komórek, w tym przewlekłej białaczce limfocytowej (pierwsze zarejestrowane wskazanie dla ofatumumabu), reumatoidalnym zapaleniu stawów czy rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego (wskazanie niedawno zarejestrowane) [87], [198], [199].

W toku przeszukania medycznych baz danych zidentyfikowano łącznie 5 badań dotyczących zastosowania ofatumumabu w postaci podskórnej, w leczeniu dorosłych pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego (głównie RRMS): 2 randomizowane badania kliniczne o akronimach ASCLEPIOS I i ASCLEPIOS II [1]-[22], zawierające bezpośrednie porównanie ofatumumabu z teryflunomidem, 1 randomizowane badanie kliniczne o akronimie APLIOS [23]-[28], uwzględniające biorównoważność dwóch form podania ofatumumabu (wstrzykiwacz automatyczny vs ampułko-strzykawka), 1 randomizowane badanie kliniczne o akronimie APOLITOS [29]-[31], dotyczące porównania ofatumumabu względem placebo oraz badanie jednoramienne o akronimie ALITHIOS [32]-[34], dotyczące długoterminowych efektów stosowania ofatumumabu w rozpatrywanym wskazaniu. Odnaleziono także badanie akietowe Ross i wsp. 2021 [35], którego celem była ocena wygody stosowania automatycznego wstrzykiwacza Sensoready® (z którego podawano ofatumumab w dawce 20 mg) względem innych wstrzykiwaczy automatycznych, stosowanych do podawania podskórnego/domięśniowego leków modyfikujących przebieg choroby.

Randomizowane, podwójnie zaślepienie (techniką *double-dummy*), przeprowadzone w układzie grup równoległych badania kliniczne o identycznej metodyce, ASCLEPIOS I i ASCLEPIOS II [1]-[22], stanowiące podstawę niniejszej analizy klinicznej, zaprojektowano w celu wykazania przewagi (*superiority*) ofatumumabu względem aktywnego komparatora – teryflunomidu, w populacji pacjentów ze stwardnieniem rozsianym. Ocena z zastosowaniem narzędzia *Cochrane Collaboration* wykazała niskie ryzyko ryzyka wystąpienia błędu systematycznego dla obu badań.

Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego w badaniu APLIOS [23]-[28] oceniono jako wysokie/niejasne, głównie ze względu na otwarty charakter badania i niewielką liczbę zrandomizowanych pacjentów; z kolei ryzyko wystąpienia błędu systematycznego w badaniu APOLITOS [29]-[31] określono jako niejasne, z uwagi na brak dokładniejszych danych na temat np. ukrycia kodu alokacji, przyczyn nieukończenia badania przez pacjentów czy niewielką liczbę

uczestniczących w nim chorych. Niemniej jednak oba badania oceniono jedynie na podstawie dostępnych abstraktów czy danych z rejestru badań klinicznych, stąd z uwagi na niepełne dane w referencjach ocena ryzyka wystąpienia błędu systematycznego była utrudniona i obarczona dużą niepewnością.

Jakość metodologiczna jednoramiennego badania eksperymentalnego ALITHIOS [32]-[34] została oceniona wysoko, tj. na 6 punktów w skali NICE, przy czym badanie to jest nadal w toku a wyniki w dostępnym abstrakcie konferencyjnym przedstawiono w sposób szczątkowy. Również badanie ankietowe Ross i wsp. 2021 [35], dostępne w postaci abstraktu, oceniono na 6 punktów w skali NICE. Pewnym ograniczeniem jest brak dostępności badań obserwacyjnych dla ofatumumabu, przeprowadzonych w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej, przy czym wynika to z faktu, że analizowana interwencja została niedawno dopuszczona do obrotu w terapii SM (przez FDA pod koniec 2020 roku [200], a przez EMA w marcu 2021 roku [87]).

W proponowanym przez Podmiot odpowiedzialny, zmodyfikowanym o zapisy dla ofatumumabu, programie lekowym „LECZENIE STWARDNIENIA ROZSIANEGO (ICD-10 G 35)” [162], uwzględniającym ofatumumab, docelowa populacja pacjentów węższa od zarejestrowanego wskazania dla analizowanej interwencji [87], tj. obejmuje dorosłych pacjentów z rozpoznaniem rzutowej postaci stwardnienia rozsianego, przy czym kryterium wykluczenia z programu lekowego B.29 stanowi przejście stwardnienia rozsianego w formę wtórnie postępującą – w praktyce oznacza to, że do programu kwalifikowani są pacjenci z RRMS. W ramach wspomnianego programu lekowego, ogólne kryteria kwalifikacji dla ofatumumabu są analogiczne jak dla innych leków modyfikujących przebieg choroby (interferonu beta-1a, interferonu beta-1b, peginterferonu, octanu glatirameru, fumaranu dimetylu, teryflunomidu), dotychczas refundowanych w ramach programu B.29, stąd też uznano, że stanowią one najlepsze komparatory dla analizowanej interwencji.

Podsumowując, populacja wnioskowana dla ofatumumabu jest zatem zgodna z zapisami w aktualnie obowiązującym [163] oraz proponowanym, zmodyfikowanym programie lekowym B.29 [162], w ramach którego leczeni są pacjenci z RRMS, natomiast nieznacznie węższa od zarejestrowanej (która obejmuje pacjentów z aktywną RMS).

Podsumowanie zgodności kryteriów kwalifikacji do terapii ofatumumabem w ramach proponowanego zmodyfikowanego programu lekowego B.29 [87] z kryteriami włączenia pacjentów do zidentyfikowanych badań dla ofatumumabu przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 38. Porównanie zgodności kryteriów kwalifikacji z proponowanego, zmodyfikowanego programu lekowego B.29 (uwzględniającego ofatumumab) [87] z kryteriami włączenia do badań dla ofatumumabu, uwzględnionych w analizie klinicznej.

Kluczowe kryteria kwalifikacji do terapii ofatumumabem z proponowanego, zmodyfikowanego programu B.29 [87]	Kryteria kwalifikacji do badań dla ofatumumabu uwzględnionych w Analizie klinicznej				
	ASCLEPIOS I i ASCLEPIOS II [1]-[22]	APLIOS [23]-[28]	APOLITOS [29]-[31]	ALITHIOS [32]-[34]	Ross i wsp. 2021 [35]
Rozpoznanie postaci rzutowej stwardnienia rozsianego oparte na aktualnych kryteriach diagnostycznych McDonalda łącznie z badaniami rezonansem magnetycznym, przed i po podaniu kontrastu	<p>Diagnoza stwardnienia rozsianego (zgodnie ze zrewidowanymi kryteriami McDonald z 2010 roku), z przebiegiem rzutowo-remisyjnym (RRMS) lub wtórnie postępującym (SPMS) z aktywnością choroby (zgodnie z kryteriami Lublin 2013)</p> <p>Komentarz: wysoka zgodność – kryteria włączenia wskazują na rzutowe stwardnienie rozsiane; pomimo, że najnowsze zrewidowane kryteria McDonalda pochodzą z 2017, to kryteria McDonalda z 2010 roku są bardziej restrykcyjne i zawierają się w kryteriach z 2017 roku (pacjenci spełniający kryteria z 2010 roku spełniają też kryteria z 2017 roku). Ponadto ogółem w badaniach około 94% pacjentów miało stwierdzoną postać RRMS.</p>	<p>Diagnoza rzutowych postaci stwardnienia rozsianego: rzutowo-remisyjnego stwardnienia rozsianego lub wtórnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego</p> <p>Komentarz: prawdopodobnie wysoka zgodność – kryteria włączenia wskazują na rzutowe stwardnienie rozsiane, w praktyce klinicznej większość pacjentów z RMS to osoby z RRMS</p>	<p>Potwierdzona diagnoza rzutowych postaci stwardnienia rozsianego (zgodnie ze zrewidowanymi kryteriami McDonald 2020)</p> <p>Komentarz: prawdopodobnie wysoka zgodność – kryteria włączenia wskazują na rzutowe stwardnienie rozsiane; pomimo, że najnowsze zrewidowane kryteria McDonalda pochodzą z 2017, to kryteria McDonalda z 2010 roku są bardziej restrykcyjne i zawierają się w kryteriach z 2017 roku (pacjenci spełniający kryteria z 2010 roku spełniają też kryteria z 2017 roku), w praktyce klinicznej większość pacjentów z RMS to osoby z RRMS</p>	<p>Pacjenci ukończyli badanie, w którym podawano ofatumumab w dawce 20 mg (w tym badania ASCLEPIOS I/II, APOLITOS czy APLIOS)</p> <p>Komentarz: prawdopodobnie wysoka zgodność – kryteria z badań, w których wcześniej uczestniczyli pacjenci są w wysokim stopniu zgodne z założeniami programu lekowego, w praktyce klinicznej większość pacjentów z RMS to osoby z RRMS (w badaniach ASCLEPIOS >94% pacjentów miała RRMS)</p>	<p>Pacjenci z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego.</p> <p>Komentarz: wysoka zgodność</p>
W przypadku rozpoznania postaci rzutowej stwardnienia rozsianego, wystąpienie minimum 1 rzutu klinicznego albo co najmniej 1 nowe ognisko	<p>Co najmniej jeden rzut w roku poprzedzającym fazą screeningową, co najmniej 2 rzuty w czasie 2 lat przez screeningiem lub co najmniej 1 zmiana po wzmocnieniu gadolinem stwierdzona podczas</p>	<p>Udokumentowany co najmniej 1 rzut w ciągu ostatniego roku lub 2 rzuty w ciągu ostatnich dwóch lat przed skринingiem lub obecność zmian GD+ w MRI w czasie roku przed randomizacją</p>	<p>Aktywność choroby definiowana jako ≥ 1 rzut w ciągu ostatnich dwóch lat i aktywność choroby w badaniu MRI</p> <p>Wykluczano: pacjentów z</p>	<p>Pacjenci ukończyli badanie, w którym podawano ofatumumab w dawce 20 mg (w tym badania ASCLEPIOS I/II, APOLITOS czy APLIOS)</p>	<p>Brak danych.</p> <p>Komentarz: niejasna zgodność.</p>

Kluczowe kryteria kwalifikacji do terapii ofatumumabem z proponowanego, zmodyfikowanego programu B.29 [87]	Kryteria kwalifikacji do badań dla ofatumumabu uwzględnionych w Analizie klinicznej				
	ASCLEPIOS I i ASCLEPIOS II [1]-[22]	APLIOS [23]-[28]	APOLITOS [29]-[31]	ALITHIOS [32]-[34]	Ross i wsp. 2021 [35]
GD+ w okresie 12 miesięcy przed kwalifikacją	<p>rezonansu magnetycznego (MRI) w czasie roku przed randomizacją</p> <p>Wykluczano: pacjentów z pierwotnie postępującą postacią stwardnienia rozlanego lub postacią wtórnie postępującą bez aktywności rzutowej</p> <p>Komentarz: Wysoka zgodność</p>	<p>Wykluczano: pacjentów z pierwotnie postępującą postacią stwardnienia rozlanego lub nieaktywną wtórnie postępującą postacią stwardnienia rozlanego</p> <p>Komentarz: Wysoka zgodność</p>	<p>pierwotnie postępującą postacią stwardnienia rozlanego lub nieaktywną wtórnie postępującą postacią stwardnienia rozlanego</p> <p>Komentarz: Stosunkowo wysoka zgodność</p>	<p>Komentarz: wysoka zgodność – kryteria z badań, w których wcześniej uczestniczyli pacjenci są w wysokim stopniu zgodne z założeniami programu lekowego</p>	
Stan neurologiczny w skali EDSS od 0 do 4,5 włącznie	<p>Wynik w skali EDSS wynoszący od 0 do 5,5</p> <p>Komentarz: Stosunkowo wysoka zgodność - górna granica wyniku w skali EDSS wyższa od założeń programu lekowego, jednakże finalnie średni wynik w skali EDSS pacjentów uczestniczących w badaniu wynosił około, 2,9 punktu, a zatem mieścił się w zakresie przyjętym w programie lekowym.</p>	<p>Wynik w skali EDSS 0-5,5</p> <p>Komentarz: Średnia zgodność</p>	<p>Wynik w skali EDSS 0-5,5</p> <p>Komentarz: średnia zgodność</p>	<p>Pacjenci ukończyli badanie, w którym podawano ofatumumab w dawce 20 mg (w tym badania ASCLEPIOS I/II, APOLITOS czy APLIOS)</p> <p>Komentarz: stosunkowo wysoka zgodność – kryteria z badań, w których wcześniej uczestniczyli pacjenci są w wysokim stopniu zgodne z założeniami programu lekowego</p>	<p>Brak danych.</p> <p>Komentarz: niejasna zgodność.</p>
Wiek 18 lat i więcej w przypadku ofatumumabu	<p>Wiek 18-55 lat</p> <p>Komentarz: wysoka zgodność</p>	<p>Wiek 18-55 lat</p> <p>Komentarz: wysoka zgodność</p>	<p>Wiek 18-55 lat</p> <p>Komentarz: wysoka zgodność</p>	<p>Wiek co najmniej 18 lat</p> <p>Komentarz: wysoka zgodność</p>	<p>Średni wiek: 43 lata.</p> <p>Komentarz: wysoka zgodność</p>
Podsumowanie zgodności populacji z badań z populacją wnioskowaną	WYSOKA ZGODNOŚĆ	Prawdopodobnie stosunkowo WYSOKA ZGODNOŚĆ	Prawdopodobnie stosunkowo WYSOKA ZGODNOŚĆ	Prawdopodobnie stosunkowo WYSOKA ZGODNOŚĆ	Prawdopodobnie stosunkowo WYSOKA ZGODNOŚĆ

W badaniach ASCLEPIOS I/II [1]-[22] dodatkowo wyodrębniono dane dla pacjentów z RRMS, wcześniej nieleczonych z RRMS, zatem spełniających kryteria włączenia do programu lekowego B.29, jak również pacjentów wcześniej leczonych z RRMS, głównie interferonami i octanem glatirameru, którzy przerwali terapię tym lekami z powodu niezadowalającej skuteczności, zatem spełniających część kryteriów umożliwiających zmianę leków w obrębie programu lekowego B.29.

Na podstawie wyżej wymienionych informacji można stwierdzić, że w badaniach [1]-[22], [23]-[28], [29]-[31], [32]-[34] włączonych do analizy klinicznej uczestniczyli dorośli pacjenci z aktywną, rzutową postacią stwardnienia rozsianego, z wynikiem w skali EDSS wynoszącym od 0 do 5 lub 5,5 punktów (przy czym w badaniach ASCLEPIOS stanowiących podstawę analizy klinicznej średni wynik w skali EDSS wynosił około 2,9 punktu). W badaniach ASCLEPIOS około 94% pacjentów miało postać RRMS, stąd populacja oceniana w tych badaniach klinicznych odpowiada populacji wskazanej we wniosku, a jej reprezentatywność należy ocenić wysoko. W przypadku badań APLIOS [23]-[28], APOLITOS [29]-[31] oraz ALITHIOS [32]-[34] nie podano dokładnego odsetka pacjentów z RRMS, przy czym w praktyce klinicznej, w przypadku aktywnych form RMS większość pacjentów stanowią osoby z RRMS, stąd reprezentatywność populacji w tych badaniach należy ocenić jako prawdopodobnie stosunkowo wysoką. Z kolei w badaniu Ross i wsp. 2021 [35], brali udział dorośli pacjenci z RRMS, ale nie podano informacji o przebiegu choroby i stopniu niepełnosprawności pacjentów stąd reprezentatywność populacji w tym badaniu należy ocenić jako prawdopodobnie stosunkowo wysoką.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Kesimpta® [87] oraz proponowanym programem lekowym [162], ofatumumab jest stosowany u pacjentów z SM w dawce 20 mg, w postaci wstrzyknięcia podskórnego. Początkowo lek podawany jest w dawkach wysycających 20 mg podskórnym w dniu 1, 7 i 14, a następnie dawkach podtrzymujących 20 mg co 4 tygodnie.

W wszystkich zidentyfikowanych i uwzględnionych w ramach niniejszej analizy klinicznej badaniach dla ofatumumabu, tj. ASCLEPIOS I i ASCLEPIOS II [1]-[22], APLIOS [23]-[28], APOLITOS [29]-[31] i ALITHIOS [32]-[34], Ross i wsp. 2021 [35] ofatumumab stosowany był zgodnie z zaleceniami zawartymi w ChPL Kesimpta® [87], **zatem reprezentatywność ocenianej interwencji oceniono jako bardzo wysoką.**

Na podstawie powyższych informacji można więc stwierdzić, że prawdopodobieństwo uzyskania określonego efektu leczenia w praktyce do obserwowanego w uwzględnionej próbie klinicznej jest bardzo duże, ze względu na wysoką/prawdopodobnie stosunkowo wysoką reprezentatywność populacji i bardzo wysoką reprezentatywność interwencji w badaniach uwzględnionych w niniejszej analizie klinicznej.

Zgodnie z zapisami zmodyfikowanego programu lekowego B.29, badania oceniające skuteczność leczenia i umożliwiające kontynuację leczenia w programie wykonuje się każdorazowo po 12 miesiącach [162], ponieważ okres ten pozwala na wiarygodną ocenę efektywności zastosowanej terapii, w tym obliczenie rocznego wskaźnika rzutów. Długość okresu leczenia i obserwacji w badaniach ASCLEPIOS I i ASCLEPIOS II [1]-[22] wynosił 30 miesięcy (w ramach oceny bezpieczeństwa pacjenci byli dodatkowo obserwowani do 100 dni po podaniu ostatniej dawki leku), zatem był to wystarczająco długi czas na ocenę skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji i komparatora. W pozostałych badaniach okres leczenia/obserwacji był krótszy i wynosił odpowiednio 12 i 24 tygodnie w badaniach APLIOS [23]-[28] i APOLITOS [29]-[31], co zapewne wynikało z odmiennych celów tych badań: oceny biorównoważności czy porównania względem placebo (zbyt długa kontynuacja badania w przypadku grupy leczonej placebo mogła zostać uznana za nieetyczną). Z kolei w badaniu ALITHIOS [32]-[34], którego celem była długoterminowa ocena skuteczności i bezpieczeństwa ofatumumabu, okres leczenia/obserwacji zaplanowano na 5 lat; z tego powodu badanie nadal jest w toku, a aktualnie dostępne są jedynie jego szczątkowe wyniki odnoszące się do przyczyn przerwania terapii ofatumumabem.

W badaniach włączonych do analizy klinicznej, skuteczność terapii ofatumumabem oceniano przy wykorzystaniu klinicznie istotnych punktów końcowych, stosowanych powszechnie w badaniach prowadzonych w populacji pacjentów z rzutową postacią stwardnienia rozsianego takich jak [1], [23], [29], [197]: roczny wskaźnik rzutów choroby, potwierdzona 3- i 6-miesięczna progresja niepełnosprawności czy odsetek pacjentów z brakiem aktywności choroby zgodnie z kryteriami NEDA-3. Ponadto oceniano także surogaty, których związek z istotnymi klinicznie punktami końcowymi jest dobrze udokumentowany tj. liczbę nowych lub nowo powiększonych zmian w obrazach T2-zależnych, atrofię mózgu [zmianę objętości mózgu] czy liczbę zmian GD+ w obrazach T1. W zakresie profilu bezpieczeństwa odnotowywano rezygnacja z udziału w badaniu z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych: ogółem, ciężkich (ang. *serious*), poszczególnych oraz wystąpienia zgonu. Wszystkie wymienione punkty końcowe z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa pozwalają na właściwą ocenę efektywności klinicznej porównywanych schematów leczenia.

Randomizowane badania kliniczne ASCLEPIOS I/II, stanowiące podstawę niniejszej analizy klinicznej są jak dotąd największymi badaniami oceniającymi kliniczną skuteczność ofatumumabu u dorosłych pacjentów z rzutową postacią stwardnienia rozsianego (głównie RRMS). Wykazano, że ofatumumab znacząco poprawił wyniki kliniczne i wyniki MRI w porównaniu z terapią aktywnym komparatorem, teryflunomidem, w rozpatrywanej populacji pacjentów [1].

Roczny wskaźnik rzutów jest kluczowym punktem końcowym ocenianym w badaniach klinicznych prowadzonych w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego [197]. Jest on

stosunkowo łatwy do określenia, a zapobieganie występowaniu rzutów choroby obrazuje u pacjentów natychmiastową skuteczność zastosowanego leczenia. Definicja rzutu zastosowana w badaniach ASCLEPIOS I/II [1] była zbliżona z najczęściej stosowaną w praktyce klinicznej definicją wskazującą, że jest to pojawienie się nowych lub wyraźne pogłębienie dotychczasowych obiektywnych objawów neurologicznych, które utrzymują się co najmniej 24 godziny, bez współistniejącej gorączki czy infekcji [171]. Rzuty wywierają szkodliwy wpływ na życie osób cierpiących na SM, w tym na wiele aspektów codziennego funkcjonowania, zarówno fizycznego, jak i emocjonalnego, a powrót do zdrowia może zająć kilka miesięcy, przy czym często jest on niepełny. Dlatego zmniejszenie wskaźników rzutów ma znaczący wpływ na pacjentów, zarówno ze względu na zmniejszenie krótkoterminowych negatywnych skutków ich wystąpienia, jak i ze względu na istotną korelację między rzutami klinicznymi a długoterminową progresją niepełnosprawności [201], [202], [203]. W badaniach ASCLEPIOS I i SSCLEPIOS II ofatumumab znacząco zmniejszył roczny wskaźnik rzutów (ARR) w porównaniu z teryflunomidem, o odpowiednio o 50,5% i 58,5% [1];

Zgodnie z kryteriami zaproponowanymi przez ang. *Association of British Neurologists* z 2015 roku [189], wg których leki, które umożliwiają redukcję ARR o >50% można uznać za preparaty o wysokiej aktywności klinicznej, ofatumumab można zatem zaklasyfikować jako lek o wysokiej skuteczności.

Analiza zbiorcza wyników badań ASCLEPIOS I/II wykazała ponadto znacznie większą redukcję ryzyka 3- i 6-miesięcznego pogorszenia niepełnosprawności (odpowiednio 34,4% i 32,5% zmniejszenie ryzyka) w wyniku zastosowania ofatumumabu, w porównaniu z teryflunomidem. Zmniejszenie ryzyka pogorszenia się niepełnosprawności ma znaczący wpływ na pacjentów, pozwalając im na dłuższe utrzymanie sprawności fizycznej i wydłużając czas do osiągnięcia wyniku w skali EDSS wynoszącego 7,0, zatem stanu, w którym pacjent wymaga korzystania z wózka inwalidzkiego, czy do EDSS 5,0, który stanowi kryterium wykluczenia pacjentów z programu lekowego B.29. Nie udowodniono natomiast istotnego wpływu ofatumumabu na poprawę niepełnosprawności, przy czym w porównaniu z teryflunomidem odnotowano wyraźny trend wskazujący na prawdopodobieństwa poprawy niepełnosprawności o 35,2% [1].

W badaniach ASCLEPIOS I/II leczenie ofatumumabem wiązało się również ze znaczną poprawą wyników badania MRI, co wskazuje na istotną redukcję stanu zapalnego w ośrodkowym układzie nerwowym pacjentów z SM [1]. Niezależnie od swoich ograniczeń, konwencjonalne metody obrazowania rezonansu magnetycznego odgrywają istotną rolę w rozpoznawaniu stwardnienia rozsianego czy monitorowaniu terapii. Obrazowanie MRI uwidocznia zmiany zapalne w istocie białej, których obecność zwłaszcza tych ulegających wzmocnieniu po podaniu gadolinu, jest ważnym czynnikiem predykcyjnym rzutów choroby [204].

W porównaniu z teryflunomidem, w badaniach ASCLEPIOS I i II ofatumumab zmniejszył średnią liczbę zmian GD+ w przeliczeniu na skan o odpowiednio 97,5% i 93,8% (a więc niemal do zera) oraz zmniejszył średni skorygowany roczny odsetek nowych lub powiększających się zmian w sekwencji T2 o odpowiednio 82,0% i 84,5 %. Stwierdzono ponadto, że leczenie ofatumumabem zapewnia istotne zmniejszenie średniego stężenia neurofilamentu w surowicy w porównaniu z teryflunomidem w ASCLEPIOS I i II w 3. miesiącu (oba $p < 0,05$) oraz 12. i 24. miesiącu (wszystkie $p < 0,001$), chociaż zmiana rocznego wskaźnika objętości mózgu zmiana nie różniła się istotnie statystycznie między grupą badaną a kontrolną [1]. Silny, korzystny wpływ ofatumumabu na roczny wskaźnik rzutów czy redukcję liczby zmian GD+ wykazano także w badaniach APLIOS [23]-[28] oraz APOLITOS [29]-[31].

Ogólny profil bezpieczeństwa ofatumumabu był podobny do teryflunomidu w zakresie ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem, w tym ciężkich, a także infekcji. O dobrej tolerancji ofatumumabu świadczy ponadto niski i porównywalny z teryflunomidem odsetek pacjentów, którzy przerwali terapię z powodu zdarzeń niepożądanych. Niemniej jednak należy zaznaczyć, że reakcje związane z wstrzyknięciem występowały częściej w grupie ofatumumabu niż w przypadku wstrzyknięć placebo w grupie teryflunomidu, szczególnie podczas pierwszego podania leku. Reakcje te cechowały się w większości stopniem nasilenia łagodnym do umiarkowanego, a częstość ich występowania malała wraz z kolejnymi wstrzyknięciami leku - odnotowano jedynie ograniczone korzyści z premedykacji standardowymi środkami (sterydy, acetaminofen lub leki przeciwhistaminowe). Zdarzenia ogólnoustrojowe obejmowały głównie gorączkę, ból głowy, bóle mięśni, dreszcze i zmęczenie, z kolei do miejscowych reakcji w miejscu podania należały zaczerwienienie, ból, swędzenie i obrzęk [1], [88], [92], [93]. Niemniej jednak nie zgłoszono żadnych zagrażających życiu reakcji anafilaktoidalnych związanych z wstrzyknięciem (stopień 4), a po czwartym wstrzyknięciu 74,4% pacjentów stosowało ofatumumab w domu [1]. Pewnym rozwiązaniem, zwiększającym bezpieczeństwo pacjentów w przypadku wystąpienia reakcji związanych z podaniem leku może być rozwiązanie zastosowane w badaniach ASCLEPIOS I/II, mianowicie pierwsza dawka leku podawana była w ośrodku badania przez personel medyczny, kolejne dawki pacjenci podawali sobie samodzielnie pod nadzorem personelu medycznego, oceniającego poprawność podania; dopiero po tym czasie chorzy mogli dokonywać podań leku samodzielnie w domu [1].

Do częstych zdarzeń niepożądanych notowanych u około 50% pacjentów zarówno w grupie badanej leczonej ofatumumabem jak i kontrolnej stosującej teryflunomid należały infekcje [1]. Rozpatrując tę kategorię zdarzeń niepożądanych należy mieć na uwadze, że pacjenci ze stwardnieniem rozsianym mają zwiększone ryzyko infekcji w porównaniu z populacją ogólną. Zwiększone ryzyko jest opisywane od dziesięcioleci i nie jest przypisywane jedynie stosowaniu leków modyfikujących przebieg choroby, chociaż leki te (np. octan glatirameru, fumaran dimetylu) mogą zwiększać ryzyko infekcji bakteryjnych, wirusowych, grzybiczych lub pasożytniczych ze względu na ich działanie immunomodulujące [205], [206].

Zwiększone ryzyko zakażenia jest efektem przedłużającego się obniżenia liczby limfocytów B, wynikającego z mechanizmu działania przeciwciał anti-CD20, w tym ofatumumabu. W porównaniu z innymi przeciwciałami anti-CD20 (rytuksymabem, okrelizumabem) replcja limfocytów B następuje jednakże najszybciej w przypadku ofatumumabu. Dostępność ofatumumabu we wstrzyknięciu podskórnym może również przynieść korzyści w zakresie bezpieczeństwa. Przeciwciała podawane podskórnym nie powodują znacznego zmniejszenia liczby limfocytów B w śledzienie, obserwowanego w przypadku terapii dożylnych. Zachowanie limfocytów B w śledzienie i szybsze uzupełnianie limfocytów B obserwowane w przypadku ofatumumabu może prowadzić do mniejszej częstości zakażeń, jednak niezbędne są dalsze badania [82].

W oparciu o obserwacje dla innych przeciwciał anti CD-20 czy dane dla ofatumumabu stosowanego w wyższych dawkach i w postaci dożylnej, przed podaniem analizowanej interwencji zalecane jest przeprowadzenie testu w kierunku wirusowego zapalenia wątroby typu B oraz oznaczenie poziomu immunoglobulin, a także ustalenie czy u pacjenta nie występują inne aktywne infekcje [88]. Potwierdzenie aktywnej infekcji ogólnoustrojowej czy aktywnego zakażenia HBV stanowi przeciwwskazanie do rozpoczęcia terapii ofatumumabem [88]. Niemniej jednak wyniki analizy zbiorczej obejmującej 1873 pacjentów leczonych ofatumumabem w zalecanym w ChPL schemacie dawkowania, wskazują, że częstość występowania infekcji w trakcie terapii wynosi 38,5%, w tym o ciężkim przebiegu zaledwie 1,8%. Nie raportowano natomiast reaktywacji wirusowego zapalenia wątroby typu B, postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii, zgonów czy infekcji oportunistycznych [93].

Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących ofatumumab z pozostałymi komparatorami tj., interferonem beta-1a, interferonem beta-1b, octanem glatirameru, peginterferonem beta-1a czy fumaranem dimetylu, co stanowi istotne ograniczenie analizy. Zidentyfikowano natomiast aktualny i wiarygodny przegląd systematyczny z meta-analizą sieciową, Samjoo i wsp. 2020 [49], którego celem było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa ofatumumabu z innymi dostępnymi lekami modyfikującymi przebieg choroby, w tym lekami refundowanymi aktualnie w ramach programu lekowego B.29.

Zgodnie z przyjętymi w opracowaniu Samjoo i wsp. 2020 [49] założeniami, uwzględniano badania randomizowane, w których uczestniczyli pacjenci z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego a wykluczano publikacje w których populację stanowiło co najmniej 25% chorych z SPMS (bez aktywności rzutowej), pierwotnie postępującym stwardnieniem rozsianym (PPMS) i / lub postępująco-nawracającym SM. Finalnie z 42 włączonych badań, w 25 uczestniczyli pacjenci z tylko z RRMS, natomiast w pozostałych pacjenci z RMS (w tym głównie RRMS). **Z związku z tym, populacja**

uwzględniona w opracowaniu Samjoo i wsp. 2020 [49] w wysokim stopniu odpowiada populacji wnioskowanej dla ofatumumabu pod względem postaci SM.

Dawki oraz schematy stosowania interwencji wnioskowanej (ofatumumabu) i komparatorów w badaniach uwzględnionych w ww. przeglądzie były zgodne z zalecanymi odpowiednich w Charakterystykach refundowanych produktów leczniczych [163], tj.:

- interferonu beta-1a (produkty lecznicze: Avonex® [207], Rebif®),
- interferonu beta-1b (produkt leczniczy: Betaferon® [208]),
- octanu glatirameru (produkty lecznicze: Copaxone® [209], Remurel®),
- fumaranu dimetylu (produkt leczniczy Tecfidera® [210]),
- peginterferonu beta-1a (produkt leczniczy Plegridy® [211]),
- teryflunomidu (produkt leczniczy Aubagio® [212]),

zatem reprezentatywność interwencji wnioskowanej i komparatorów należy ocenić wysoko.

Do przeglądu włączano badania, w których okres obserwacji wynosił co najmniej 48 tygodni (czyli w przybliżeniu rok), zatem był to wystarczająco długo okres czasu do oceny efektywności porównywanych schematów terapeutycznych. W większości badań okres obserwacji był jednakże dłuższy i wynosił ≥ 2 lata [49]. Włączone badania zostały opublikowane w latach 1987–2019 i ogólnie miały podobne projekty. Większość z nich była badaniami III fazy, podwójnie zaślepionymi i wielośrodkowymi, przeprowadzonymi w układzie grup równoległych. We wszystkich 34 badaniach włączonych do podstawowej meta-analizy sieciowej ryzyko błędu systematycznego było ogólnie niskie. Istniało pewne ryzyko związane z ukryciem kodu alokacji i zaślepieniem personelu medycznego podającego leczenie, uczestników, jak i osób oceniających wyniki terapii. Ryzyko błędu systematycznego było jednak niskie pod względem sposobu randomizacji, czynników prognostycznych, wycofania z badania i przerwania leczenia, punktów końcowych i odpowiedniego przeprowadzenia analizy ITT.

Włączone populacje pacjentów były zasadniczo podobne we wszystkich RCT pod względem przedziału wiekowego, postaci SM, wyjściowego wyniku EDSS czy historii rzutów w poprzedzającym roku. Odnotowano pewne różnice w zakresie czasu trwania choroby, zmian Gd+ i wcześniejszego przyjmowania terapii modyfikujących chorobę. We wszystkich włączonych RCT odnotowano niejednorodność kilku cech wyjściowych; były to: czas od pierwszych objawów SM, liczba zmian Gd+, objętość zmian T2 i odsetek pacjentów, którzy stosowali wcześniej DMT.

Niemniej jednak wyniki każdej meta-analizy sieciowej są zawsze obarczone pewnym niemożliwym do ominięcia błędem metodycznym w postaci porównania poprzez komparator pośredni dwóch różnych doświadczeń klinicznych, co może następnie przełożyć się na ograniczenie wiarygodności otrzymanych wyników. **Pomimo ograniczeń wynikających z samego porównania pośredniego jak również uwzględnienia w omawianym przeglądzie zróżnicowanych badań pod kątem**

wcześniej stosowanych terapii, wykorzystane w opracowaniu Samjoo i wsp. 2020 [49] dane stanowią najlepsze dostępne dowody dotyczące wykorzystania leków modyfikujących w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego.

Porównanie oparte na meta-analizie sieciowej, opisanej w przeglądzie systematycznym Samjoo i wsp. 2020 [49] wykazało, że stosowanie ofatumumabu w porównaniu do **wszystkich komparatorów** zdefiniowanych w ramach niniejszej Analizy klinicznej, tj. interferonu beta-1a, interferonu beta-1b, peginterferonu, fumaranu dimetylu, octanu glatirameru i teryflunomidu, co świadczy o wysokiej skuteczności klinicznej analizowanej interwencji. Wyniki przeprowadzonych licznych analiz wrażliwości potwierdzają wyniki uzyskane w analizie podstawowej. **W przypadku porównania z peginterferonem beta-1a dowody naukowe potwierdzające skuteczność kliniczną ofatumumabu cechują się największymi ograniczeniami, ponieważ opierają się na rezultatach badania ADVANCE, którego wyniki zostały uznane za odbiegające przez brytyjską agencję NICE i pominięte w wytycznych oceny technologii dla okrelizumabu.** W przytoczonym dokumencie NICE [217], wyniki uwzględnione w MTC dla potwierdzonej 24-tygodniowej progresji niepełnosprawności dla peginterferonu sugerowały, że jest on bardziej skuteczny niż inne interferony beta lub octan glatirameru, a ponadto cechuje się porównywalną skutecznością do terapii o wysokiej aktywności, takich jak natalizumab; wynik ten został uznany za niewiarygodny i pozostający w sprzeczności z doświadczeniami klinicznymi dotyczącymi peginterferonu oraz klinicznym konsensusem co do równoważności między interferonami beta i octanem glatirameru. Również w raporcie EPAR dla peginterferonu beta-1a [218] skomentowana została niekonwencjonalna definicja potwierdzonej progresji niepełnosprawności w badaniu ADVANCE – jak zaznaczyła EMA, analiza *post-hoc* z wykorzystaniem typowej definicji potwierdzonej 24-tygodniowej progresji niepełnosprawności skutkowałą mniejszymi rozmiarami efektu w porównaniu z komparatorem (placebo), stąd w analizach dla ofatumumabu, odstające wyniki dla peginterferonu przedstawiono w ramach dodatkowych analiz [49]. Należy zaznaczyć, że agencja NICE w raporcie oceniającym efektywność ofatumumabu uznała, że wyłączenie badania ADVANCE z analizy podstawowej nie ma istotnego wpływu na oszacowanie efektów terapeutycznych dla innych interwencji [220].

Ponadto w porównaniu do interferonu beta-1a, interferonu beta-1b i octanu glatirameru stosowanie ofatumumabu wiąże się z istotnym wydłużeniem czasu do potwierdzonej 3-miesięcznej progresji niepełnosprawności. Czas do potwierdzonej 6-miesięcznej progresji niepełnosprawności był z kolei porównywalny dla ofatumumabu, interferonu beta-1a, interferonu beta-1b, fumaranu dimetylu i octanu glatirameru. Należy przy tym zaznaczyć, że badania uwzględnione w meta-analizie sieciowej różniły się definicjami potwierdzonej progresji niepełnosprawności, tj. wielkością wzrostu punktacji EDSS wymaganej do stwierdzenia progresji. W związku z tym przeprowadzono dwie meta-analizy, w których uwzględniono dwie definicje – predefiniowaną, stosowaną w badaniach ASCLEPIOS dla ofatumumabu i innych przeciwciał monoklonalnych (natalizumabu, czy alemtuzumabu) a także drugą, w której zastosowano kryteria z badania OPERA, dedykowanego okrelizumabowi. Uzyskane wyniki w

zakresie czasu do wystąpienia progresji niepełnosprawności były spójne, niezależnie od zastosowanej definicji tego punktu końcowego [49].

Analiza jakościowa przeprowadzona w opracowaniu Samjoo i wsp. 2020 [49] wskazuje, że ofatumumab jest stosunkowo dobrze tolerowany w odniesieniu do reakcji związanych z podaniem/występujących w miejscu wstrzyknięcia i nie jest związany z podwyższonym ryzykiem przerwania leczenia z powodu zdarzenia niepożądanego, przerwania leczenia z jakiegokolwiek przyczyny, ciężkich zdarzeń niepożądanych, zakażeń lub ciężkich zakażeń w porównaniu z innymi przeciwciałami monoklonalnymi w leczeniu RRMS. Również przeprowadzona meta-analiza sieciowa wykazała, że ryzyko utraty z badania z powodu zdarzeń niepożądanych czy z jakichkolwiek przyczyn jest porównywalna dla ofatumumabu i komparatorów.

Podobne wnioski dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa ofatumumabu w porównaniu do komparatorów uzyskano w meta-analizie sieciowej Liu i wsp. 2021 [84]. Wykazano, że zastosowanie ofatumumabu wiąże się z istotną statystycznie redukcją ryzyka wystąpienia nawrotów (rzutów) choroby w porównaniu do fumaranu dimetylu, octanu glatirameru, interferonu beta-1a, interferonu beta-1b i teryflunomidu, przy zachowaniu porównywalnego profilu bezpieczeństwa, ocenianego na podstawie częstości przerwania terapii z powodu zdarzeń/działań niepożądanych. Ponadto, spośród wszystkich ocenianych w przeglądzie systematycznym interwencji (tj. wszystkich komparatorów zdefiniowanych w Analizie klinicznej oraz innych leków, w tym natalizumabu, fingolimodu), ofatumumab uplasował się na pierwszym miejscu w rankingu pod względem najwyższej skuteczności w zakresie redukcji ARR [84].

Podsumowując, pomimo ograniczeń, wyniki meta-analzy sieciowej przeprowadzonej w opracowaniu Samjoo i wsp. 2020 [49] oraz Liu i wsp. 2021 [84] wskazują na wyższą skuteczność kliniczną ofatumumabu nad komparatorami głównymi i dodatkowymi (tj. wszystkimi lekami aktualnie refundowanymi w ramach programu lekowego B.29) w zakresie ARR, przy porównywalnym profilu bezpieczeństwa.

Wyniki przeglądu systematycznego Samjoo i wsp. 2021 [83] wskazują, że na podstawie znacznej redukcji wskaźnika rzutów (>50% wg kryteriów ABN), ofatumumab można zaklasyfikować do grupy preparatów o wysokiej skuteczności klinicznej w terapii SM. Co interesujące, pod względem skuteczności mierzonej redukcją ARR czy 3- i 6-miesięczną progresją niepełnosprawności ofatumumab dorównywał innym lekom modyfikującym przebieg choroby, klasyfikowanym do grupy o wysokiej aktywności klinicznej, tj. natalizumabowi, okrelizumabowi, alemtuzumabowi czy kladrybinie [49]. Leki te nie stanowią co prawda komparatorów w niniejszej analizie klinicznej, ponieważ w Polsce refundowane są jedynie w ciężkiej, szybko rozwijającej się postaci stwardnienia rozsianego i/lub po niepowodzeniu pełnego cyklu leczenia preparatami stosowanymi w ramach programu lekowego B.29 [163]. Ponadto wiążą się z ryzykiem wystąpienia rzadkich, ale potencjalnie ciężkich/zagrażających

życiu działań niepożądanych (stąd ich rejestracja i refundacja w ciężkich postaciach SM), takich jak przewlekła wielogniskowa leukoencefalopatia w przypadku natalizumabu [213], zwiększone ryzyko nowotworów złośliwych w przypadku kladrybiny [214] i okrelizumabu, chorób tarczycy w przypadku alemtuzumabu [215]. **Natomiast, jak dotychczas w badaniach dla ofatumumabu nie odnotowano przypadków postępującej wielogniskowej leukoencefalopatii, zgonów czy zwiększonego ryzyka nowotworów [1], [93].**

Na uwagę zasługuje również fakt, że spośród przeciwciał monoklonalnych, jedynie ofatumumab przeznaczony jest do stosowania w postaci wstrzyknięcia podskórnego, a nie podania dożylnego. **Samodzielne podawanie ofatumumabu w domu sprawia, że jest on odpowiedni dla pacjentów niezależnie od stopnia niepełnosprawności, co eliminuje potrzebę podróżowania i obciążania pracowników służby zdrowia. Jak wskazują wyniki ankietowego badania Ross i wsp. 202 [35], zastosowanie wstrzykiwacza Sensoready® umożliwia łatwe podanie podskórne ofatumumabu, w ocenie zarówno pacjentów jak i pielęgniarek.**

Efektywność ofatumumabu w terapii stwardnienia rozsianego została doceniona przez światowe agencje oceny technologii medycznych: między innymi kanadyjską agencję CADTH oraz brytyjską NICE. W marcu 2021 roku agencja CADTH pozytywnie zarekomendowała finansowanie ze środków publicznych ofatumumabu w leczeniu dorosłych pacjentów z RRMS, z wynikiem w skali EDSS <6 punktów, aktywną chorobą stwierdzoną na podstawie wystąpienia rzutu w poprzednim roku lub dwóch rzutów w ciągu ostatnich 2 lat lub wystąpienia zmiany GD+ w ciągu ostatniego roku, pod warunkiem redukcji ceny [219]. W kwietniu 2021 roku brytyjska agencja NICE [220] wydała pozytywną opinię dotyczącą refundacji ofatumumabu w terapii rzutowo-remisyjnego stwardnienia rozsianego u dorosłych pacjentów z aktywną chorobą określoną na podstawie cech klinicznych lub badań obrazowych. W uzasadnieniu NICE podkreśliła, że dowody z badań klinicznych wskazują, że u osób z rzutową postacią stwardnienia rozsianego ofatumumab zmniejsza liczbę rzutów i spowalnia postęp choroby w porównaniu z teryflunomidem. Pomimo, że nie ma dowodów bezpośrednio porównujących ofatumumab z innymi terapiami stosowanymi w SM, to wyniki porównania pośredniego sugerują, że ofatumumab zmniejsza liczbę rzutów i spowalnia postęp niepełnosprawności w porównaniu z: interferonami beta, kladrybiną, fumaranem dimetylu, fingolimodem, octanem glatirameru i teryflunomidem. Ponadto porównanie pośrednie wskazuje, że analizowana interwencja jest tak samo skuteczna jak inne leki o wysokiej aktywności, tj. alemtuzumab, natalizumab i okrelizumab.

W najnowszych wytycznych praktyki klinicznej [221], [222] z 2021 roku wymieniono ofatumumab jako jedno z przeciwciał monoklonalnych, które mogą być preferowane dla pacjentów z bardziej aktywną chorobą oraz dla tych, którzy przywiązują dużą wagę do skuteczności i tolerują ryzyko. Jednocześnie zaznaczono, że przeciwciała monoklonalne, w tym ofatumumab cechują się wysoką skutecznością kliniczną w terapii RRMS. Ofatumumab, obok między innymi natalizumabu i

okrelizumabu, jest zalecany jako terapia I linii w przypadku gdy planowane jest rozpoczęcie leczenia od wysoce skutecznego DMT [221], [222]. Dane z badań obserwacyjnych sugerują, że początkowe leczenie DMT o wysokiej skuteczności może wiązać się z niższym ryzykiem konwersji do SPMS u pacjentów z aktywnością choroby [221].

Chorzy na stwardnienie rozsiane pragną jak najdłużej pracować, być aktywni życiowo, rodzinnie i normalnie funkcjonować pomimo choroby, stąd wysoka potrzeba zwiększenia dostępu do kompleksowego leczenia objawowego oraz do skutecznych leków modyfikujących przebieg choroby już we wczesnych liniach leczenia. Jak podkreślono w raporcie Fundacji ang. *Watch Health Care* oraz Fundacji *Warsaw Enterprise Institute* pt. „Stwardnienie rozsiane w Polsce z perspektywy interesariuszy systemowych”, z 2018 roku, koszty ponoszone na leczenie SM poziomie NFZ należy traktować jako inwestowanie w zdrowie i jakość życia chorych. Udowodniono, **że terapie modyfikujące przebieg choroby spowalniają jej przebieg, a z kolei postęp choroby prowadzi do wyższych kosztów ponoszonych na leczenie chorych przez płatnika [216]**. Zapewnienie jak najszerszej gamy leków modyfikujących przebieg choroby i spowalniających postęp niepełnosprawności jest zatem niezwykle ważne w populacji pacjentów z RRMS, szczególnie, że choroba ta dotyka głównie osoby młode.

Podsumowując, celem leczenia stwardnienia rozsianego jest zapobieganie kolejnym rzutom choroby, a w konsekwencji opóźnienie rozwoju niepełnosprawności, bez zwiększania ryzyka wystąpienia działań niepożądanych i pogorszenia jakości życia pacjentów. W oparciu o wyniki uzyskane w badaniach dotyczących ofatumumabu uwzględnionych w niniejszej analizie można uznać, że cel ten został osiągnięty u znacznej liczby pacjentów leczonych z zastosowaniem analizowanej interwencji w rekomendowanym schemacie dawkowania. Dzięki wyższej skuteczności klinicznej nad komparatorami z programu lekowego B.29, ofatumumab można określić jako lek o wysokiej aktywności, którego refundacja zapewniłaby pacjentom najlepszą terapię RRMS już od pierwszej linii leczenia, przy zachowaniu korzystnego profilu bezpieczeństwa.

10. OGRANICZENIA ANALIZY KLINICZNEJ

Ograniczenia analizy klinicznej

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

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

- brak badań bezpośrednio porównujących ofatumumab z komparatorami innymi niż teryflunomid (interferonem beta-1a, interferonem beta-1b, peginterferonem, octanem glatirameru, fumaranem dimetylu), w związku z czym konieczne było oparcie się na wynikach meta-analizy sieciowej;
- brak badań obserwacyjnych dla ofatumumabu (zidentyfikowano jedynie 1 opis pojedynczego przypadku, uwzględniony w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa);
- brak długofalowych (>3 lat) wyników badań dla ofatumumabu, w analizowanej populacji.

Ograniczenia badań klinicznych uwzględnionych w analizie klinicznej

Ograniczenia badań RCT ASCLEPIOS I i II [1]-[22] dotyczących porównania ofatumumabu z teryflunomidem:

- stosunkowo wysoki odsetek pacjentów przerwał terapię zarówno w grupach badanych jak i kontrolnych (>10%);
- do badania włączano pacjentów z RMS, przy czym finalnie około 94% pacjentów stanowiły osoby z RRMS;
- zgodnie z informacją przedstawioną w badaniu, analizę danych z zakresu skuteczności przedstawiono z uwzględnieniem wszystkich zrandomizowanych pacjentów (analiza ITT), jednakże w przypadku niektórych punktów końcowych liczebności te były niższe od deklarowanych;
- w badaniu nie oceniano punktów końcowych związanych z jakością życia;
- wyniki dla niektórych punktów końcowych podano w postaci średniej geometrycznej, co uniemożliwiło obliczenie parametru WMD;
- że kryterium kwalifikacji do badań to wynik w skali EDSS 0-5,5, a więc nieco wyższy niż w programie lekowym B.29 (do 4,5), co oznacza, że do badania włączano również w cięższym stanie, niemniej jednak finalnie średni wynik w skali EDSS pacjentów uczestniczących w badaniu wyniósł około, 2,9 punktu, a zatem mieścił się w zakresie przyjętym w programie lekowym.

Ograniczenia badania RCT APLIOS [23]-[28]:

- głównym celem badania była ocena biorównoważności dwóch form podania ofatumumabu (podanie z zastosowaniem wstrzykiwacza automatycznego vs podanie z zastosowaniem ampułko-

strzykawki, z dodatkowym podziałem na miejsce podania: brzuch vs udo), w związku z czym skupiono się głównie na ocenie farmakokinetyki;

- do badania włączano pacjentów z RMS, nie podano odsetka chorych z RRMS, przy czym w praktyce klinicznej większość pacjentów z RMS to osoby z RRMS;
- brak zaślepienia (badanie otwarte);
- porównanie z nieodpowiednim komparatorem, niemniej jednak we wszystkich grupach w badaniu ofatumumab stosowano zgodnie z rekomendowanym dawkowaniem;
- krótki okres obserwacji (12 tygodni), który uniemożliwił włączenie badania do MTC;
- badanie częściowo opublikowane, opisane jedynie na podstawie abstraktów konferencyjnych i danych z rejestru badań klinicznych – z uwagi na niepełne dane w referencjach ocena ryzyka wystąpienia błędu systematycznego była utrudniona i obciążona dużą niepewnością;
- relatywnie niska liczba pacjentów w grupach badanych III i IV (po 13 pacjentów);
- w charakterystyce wyjściowej pacjentów przedstawionej jedynie na stronie rejestru badań klinicznych skupiono się jedynie na cechach demograficznych, brak informacji o dotychczasowym przebiegu choroby u pacjentów;
- większość wyników w abstraktach konferencyjnych przedstawiono łącznie dla wszystkich pacjentów uczestniczących w badaniu.

Ograniczenia badania RCT APOLITOS [29]-[31]

- porównanie z nieodpowiednim komparatorem (placebo);
- krótki okres obserwacji (24 tygodnie fazy RCT), który uniemożliwił włączenie badania do MTC;
- badanie częściowo opublikowane, opisane jedynie na podstawie abstraktu konferencyjnego i danych z rejestru badań klinicznych – z uwagi na niepełne dane w referencjach ocena ryzyka wystąpienia błędu systematycznego była utrudniona i obciążona dużą niepewnością;
- do badania włączano pacjentów z RMS, nie podano odsetka chorych z RRMS, przy czym w praktyce klinicznej większość pacjentów z RMS to osoby z RRMS;
- relatywnie niska liczba pacjentów w grupie badanej i kontrolnej (po <50 pacjentów);
- w charakterystyce wyjściowej pacjentów przedstawionej dane dla wszystkich pacjentów, bez wyodrębnienia danych dla grupy badanej i kontrolnej;
- w badaniu uczestniczyli jedynie pacjenci z Rosji i Japonii;
- nie podano przyczyn nieukończenia badania przez pacjentów, jak również ilu pacjentów uwzględniono w analizie danych, co uniemożliwiło obliczenie parametrów EBM (np. RR).

Ograniczenia badania ALITHIOS [32]-[34]

- badanie częściowo opublikowane, opisane jedynie na podstawie abstraktu konferencyjnego i danych z rejestru badań klinicznych – z uwagi na niepełne dane w referencjach ocena w skali NICE była utrudniona i obciążona dużą niepewnością;

- badanie jednoramienne, będące w toku – w zidentyfikowanym abstrakcie konferencyjnym przedstawiono szcążkowe wyniki częściowej analizy, obejmującej jedynie ocenę przyczyn przerwania badania przez pacjentów;
- do badania włączano pacjentów z RMS, nie podano odsetka chorych z RRMS, przy czym w praktyce klinicznej większość pacjentów z RMS to osoby z RRMS;
- brak charakterystyki wyjściowej pacjentów zrekrutowanych do badania.

Ograniczenia badania Ross i wsp. 2021 [35]:

- badania ankietowe, opublikowane jedynie w postaci abstraktu, którego celem była ocena wygody stosowania różnych wstrzykiwaczy, w tym wstrzykiwacza Sensoready®, za pomocą którego podawano ofatumumab;
- brak oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa ofatumumabu.

Ograniczenia badania Flores-Gonzalez i wsp. 2021 [91] uwzględnionego w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa

- opis pojedynczego przypadku pacjentki leczonej ofatumumabem (brak danych na temat dawkowania, ale bazując na metodyce badań klinicznych, w których uczestniczyła chora, można przypuszczać, że było ono zgodne z zalecanym w ChPL Kesimpta® [87]);
- brak danych z zakresu skuteczności klinicznej ofatumumabu.

Ograniczenia meta-analizy sieciowej Samjoo i wsp. 2020 [49]:

- definicje czasu do potwierdzonej progresji niepełnosprawności różniły się wielkością podwyższenia wyniku EDSS wymaganego do uznania progresji;
- projekty badań i kryteria kwalifikacji pacjentów były stosunkowo podobne, ale między badaniami zaobserwowano niejednorodność w niektórych wyjściowych cechach włączonych grup chorych;
- wpływ cech heterogenicznych nie został przeanalizowany w opracowaniu;
- do przeglądu kwalifikowano badania przeprowadzone w populacji pacjentów z RMS, przy czym finalnie w większości włączonych do NMA badań uczestniczyli chorzy z RRMS lub stanowili oni zdecydowaną większość;
- w sieci uwzględniono wyniki dla placebo z różnych badań, niezależnie od formy podania (doustna/podskórna/domięśniowa itp.);
- w wyniku postępu w praktyce klinicznej, sieci dowodów nie koncentrują się wokół jednego wspólnego komparatora, co powoduje, że niektóre z branych pod uwagę terapii modyfikujących przebieg choroby są połączone przez wiele węzłów;
- porównanie z peginterferonem beta przedstawiono jedynie w ramach analizy wrażliwości: badanie ADVANCE (peginterferon β -1a vs placebo), zostało wykluczone z sieci w analizie głównej, ponieważ komisja NICE uznała to badanie odstające od innych i pominęła jego wpływ na wytyczne dotyczące oceny okrelizumabu; **z uwagi fakt, że wyniki porównania ofatumumabu z**

peginteferonem beta 1a cechują się największymi ograniczeniami należy traktować je z ostrożnością;

- opracowanie obejmowało krótkoterminowe badania kliniczne, dlatego uzyskane wyniki mogą nie odzwierciedlać wyników długoterminowych;
- jedynie jakościowa analiza części aspektów profilu bezpieczeństwa; porównania ilościowe uznano za mniej odpowiednie niż porównania jakościowe, z uwagi na występowanie wielu czynników zakłócających, w tym np. niskie wskaźniki przerwania leczenia w przypadku leków podawanych w szpitalu, niekoniecznie dlatego, że są one bezpieczniejsze lub bardziej tolerowane czy też różny sposób gromadzenia/raportowania/definiowania wyników z zakresu bezpieczeństwa.

Ograniczenia pozostałych opracowań wtórnych (przeглядów systematycznych):

- brak badań bezpośrednio porównujących ofatumumab z komparatorami innymi niż teryflunomid [82], [84], [85], [86];
- Liu i wsp. 2021 [84] - uwzględniano jedynie badania kliniczne z okresem obserwacji wynoszącym 24 miesiące, z NMA wykluczano badania o wysokim ryzyku błędu systematycznego; występowała heterogenność kliniczna zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania terapii oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych w poszczególnych badaniach.

Włączone do niniejszej analizy badania stanowiły jedyne dostępne dane dla ocenianej interwencji w rozpatrywanym wskazaniu. Autorzy raportu rozważyli każde ograniczenie występujące w badaniach referencyjnych i uzgodnili, że zidentyfikowane ograniczenia nie przeszkadzają w ich włączeniu do analizy rozpatrywanych schematów terapeutycznych.

11. WNIOSKI KOŃCOWE

I. Wyniki dwóch dużych badań RCT ASCLEPIOS I i ASCLEPIOS II [1]-[22] o wysokiej jakości metodologicznej, wskazują, że ofatumumab, stosowany w dawce 20 mg/co 4 tygodnie **charakteryzuje się wyższą skutecznością kliniczną niż teryflunomid, w leczeniu dorosłych pacjentów z rzutową postacią stwardnienia rozsianego (>94% z RRMS) przy zachowaniu ogólnie porównywalnego profilu bezpieczeństwa. Terapia ofatumumabem:**

- prowadzi do znacznej redukcji stanu zapalnego w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN), ocenianego na podstawie obrazowania metodą rezonansu magnetycznego (MRI), co przejawia się spektakularnym obniżeniem liczby nowych zmian po wzmocnieniu gadolinem, a także redukcją liczby nowych lub nowo-powiększających się zmian w obrazach T2-zależnych; redukcja stanu zapalnego w OUN przekłada się na znaczną, **ponad 50% redukcję rocznego wskaźnika rzutów, wyższą szansę na uzyskanie braku aktywności choroby, a także niższe ryzyko wystąpienia 3- i 6-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności, w porównaniu z teryflunomidem;**
- jest ogólnie dobrze tolerowana przez pacjentów; profil bezpieczeństwa analizowanej interwencji był podobny do teryflunomidu bez nieoczekiwanych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa. Odsetek pacjentów zgłaszających zdarzenia niepożądane był porównywalny pomiędzy grupami badanymi a kontrolnymi, a ciężkie zdarzenia niepożądane notowane były rzadko. Reakcje związane z wstrzyknięciem występowały z większą częstością w grupie leczonej ofatumumabem w porównaniu z teryflunomidem, przy czym większość reakcji występowała przy pierwszym wstrzyknięciu i w zdecydowanej większości cechowała się stopniem nasilenia łagodnym do umiarkowanego.

II. Nie zidentyfikowano badań bezpośrednio porównujących ofatumumab względem pozostałych komparatorów, tj., interferonu beta-1a, interferonu beta-1b, peginterferonu, fumaranu dimetylu czy octanu glatirameru w populacji pacjentów z RRMS. Niemniej jednak wyniki odnalezionej wiarygodnej meta-analizy sieciowej Sajmoo i wsp. 2020 [49], **wskazują na wyższą skuteczność ofatumumabu w zakresie rocznego wskaźnika rzutów w porównaniu do wszystkich zdefiniowanych w ramach niniejszej Analizy klinicznej komparatorów (głównych i dodatkowych); a ponadto istotne wydłużenie czasu do potwierdzonej 3-miesięcznej progresji niepełnosprawności w porównaniu do interferonu beta-1a (domięśniowo), interferonu beta-1b i octanu glatirameru.** Czas do potwierdzonej 6-miesięcznej progresji niepełnosprawności jest porównywalny dla ofatumumabu, interferonu beta-1a, interferonu beta-1b, fumaranu dimetylu i octanu glatirameru. **Zarówno analizowana interwencja jak i komparatory cechują się podobnym ogólnym profilem**

bezpieczeństwa, pod względem ryzyka utraty z badania z powodu zdarzeń niepożądanych czy dowolnej przyczyny.

III. Wyniki pozostałych badań eksperymentalnych zidentyfikowanych dla ofatumumabu APLIOS [23]-[28], APOLITOS [29]-[31], ALITHIOS [32]-[34], wskazują na wysoką skuteczność kliniczną analizowanej interwencji przejawiającą się redukcją liczby zmian GD+ jak również ARR, jak również niskie ryzyko (<3%) wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami SM. Zastosowanie wstrzykiwacza Sensoready® umożliwia łatwe podanie podskórne ofatumumabu, w ocenie zarówno pacjentów jak i pielęgniarek [35].

IV. Bazując na wynikach bezpośredniego porównania ofatumumabu z teryflunomidem, wskazującymi na ponad 50% redukcję ARR oraz wyniki pośredniego porównania, które wykazało istotną przewagę analizowanej interwencji nad wszystkimi pozostałymi komparatorami (interferonem beta-1a, interferonem beta-1b, peginterferonem, octanem glatirameru, fumaranem dimetylu) w zakresie ARR, ofatumumab można określić jako lek o wysokiej skuteczności klinicznej w terapii rzutowego SM.

V. Wyniki dodatkowej oceny bezpieczeństwa wskazują, że ofatumumab jest ogólnie dobrze tolerowany przez pacjentów, a działania niepożądane występujące w trakcie jego stosowania są typowe dla leków z grupy anty-CD20 czy terapii immunomodulujących. Niezbędne jest jednakże przestrzeganie odpowiednich środków ostrożności zaleconych w ChPL Kesimpta®, informowanie pacjentów o możliwych działaniach niepożądanych w czasie stosowania ofatumumabu oraz monitorowanie chorych, zwłaszcza w przypadku długotrwałego stosowania leku.

VI. Wyniki zidentyfikowanych przeglądów systematycznych bez meta-analizy wskazują na wysoką skuteczność kliniczną przeciwciał anty-CD20, w tym ofatumumabu, w leczeniu rzutowego stwardnienia rozsianego (głównie RRMS). Na tle innych przeciwciał anty-CD20 podawanych dożylnie, ofatumumab wyróżnia się dogodną formą podania, w postaci wstrzyknięcia podskórnego, które po odpowiednim przeszkoleniu pacjent może wykonać samodzielnie w domu.

VII. Podsumowując, wyniki zidentyfikowanych badań wskazują, że ofatumumab jest lekiem o wysokiej skuteczności klinicznej w terapii rzutowo-remisyjnego stwardnienia rozsianego. Dzięki silnej redukcji stanu zapalnego w ośrodkowym układzie nerwowym terapia ofatumumabem prowadzi do redukcji liczby zmian GD+ oraz nowych lub nowopowiększonych zmian w obrazach T2, co przekłada się na redukcję rocznego wskaźnika oraz znaczne opóźnienie progresji niepełnosprawności, w porównaniu z aktywnym komparatorem, teryflunomidem. Wyniki meta-analizy sieciowej wskazują na wyższą

skuteczność kliniczną ofatumumabu w zakresie redukcji ARR względem wszystkich leków refundowanych w ramach programu B.29 tj. interferonów, peginterferonu, fumaranu dimetylu i octanu glatirameru. Profil bezpieczeństwa ofatumumabu jest korzystny, a ogólne ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych, ciężkich zdarzeń niepożądanych, w tym prowadzących do przerwania terapii, jest zbliżone do teryflunomidu. Do zdarzeń niepożądanych notowanych w czasie terapii ofatumumabem należą reakcje związane z podaniem leku, zazwyczaj łagodne do umiarkowanych, których ryzyko wystąpienia maleje wraz z kolejnymi wstrzyknięciami. Biorąc pod uwagę, że aktualnie w Polsce terapie o wysokiej skuteczności są często związane ze zwiększonym ryzykiem poważnych działań niepożądanych i refundowane w Polsce jedynie w ciężkich postaciach SM lub po niepowodzeniu terapii I linii, refundacja ofatumumabu może zaspokoić potrzebę pacjentów na wysoce skuteczną, łatwą w podaniu i dobrze tolerowaną terapię RRMS już od pierwszej linii leczenia.

12. BIBLIOGRAFIA

A. Badanie pierwotne włączone dla ofatumumabu

Badania RCT ASCLEPIOS I i ASCLEPIOS II, ofatumumab vs teryflunomid

- [1] Hauser SL, Bar-Or A, Cohen JA i wsp. Ofatumumab versus Teriflunomide in Multiple Sclerosis. *N Engl J Med.* 2020;383(6):546-557.
- [2] Vijayalakshmi Vasanthapras. Ofatumumab – Sub-group analysis – pooled analysis od ASCLEPIOS I and ASCLEPIOS II. [data on file].
- [3] Wiendl H, Hauser SL, Bar-or A i wsp. Effect of ofatumumab on b-cell depletion and efficacy outcomes: subgroup analysis from the pooled phase 3 ASCLEPIOS I and II trials. *European journal of neurology*, 2020, 27, 480-.
- [4] Hauser S, Bar-Or A, Cohen JA i wsp. B-cell depletion and efficacy outcomes with ofatumumab: Subgroup analysis from the pooled phase 3 asclepios i and ii trials. *Neurology* 2020 94:15 Supplement. https://n.neurology.org/content/94/15_Supplement/2356 (sierpień 2021).
- [5] Hauser SL, Bar-Or A, Cohen J i wsp. Efficacy and safety of ofatumumab versus teriflunomide in relapsing multiple sclerosis: results of the phase 3 ASCLEPIOS I and II trials. *Multiple sclerosis journal*, 2019, 25, 890-891.
- [6] Kappos L, Bar-Or A, Cohen J i wsp. Ofatumumab versus teriflunomide in relapsing multiple sclerosis: baseline characteristics of two pivotal phase 3 trials (ASCLEPIOS I and ASCLEPIOS II). *Multiple sclerosis journal*, 2018, 24(2), 526-527.
- [7] Hauser SL, Bar-Or A, Cohen J i wsp. Ofatumumab versus teriflunomide in relapsing MS: adaptive design of two Phase 3 studies (ASCLEPIOS I and ASCLEPIOS II). *Neurology*, 2017, 88(16). https://n.neurology.org/content/88/16_Supplement/S16.005 (sierpień 2021).
- [8] Kappos L, Bar-Or A, Cohen JA i wsp. ASCLEPIOS i and II: adaptive design of two parallel phase 3 studies in relapsing multiple sclerosis. *European journal of neurology*, 2017, 24, 313-.
- [9] Kappos L, Bar-Or A, Cohen J i wsp. Baseline characteristics of patients with relapsing multiple sclerosis in asclepios phase 3 trials of ofatumumab versus teriflunomide. *Neurology*, 2019, 92(15). https://n.neurology.org/content/92/15_Supplement/P3.2-096 (2021).
- [10] Hauser SL, Bar-Or A, Cohen JA i wsp. Ofatumumab vs Teriflunomide in Relapsing Multiple Sclerosis: Analysis of No Evidence of Disease Activity (NEDA-3) from ASCLEPIOS I and II Trials. *European Journal of Neurology* 2020 27 Supplement 1 (1289-1290).
- [11] De Seze J, Bar-Or A, Correale J i wsp. Effect of ofatumumab on serum immunoglobulin levels and infection risk in relapsing multiple sclerosis patients from the phase 3 ASCLEPIOS I and II trials. *European Journal of Neurology* 2020 27 Supplement 1 (1295-1296).
- [12] D'Souza M, Gysin S, Heikkilä A i wsp. Electronic Neurostatus-EDSS increases quality of expanded disability status scale (EDSS) assessments: First experience from two phase 3 clinical trials with ofatumumab in relapsing multiple sclerosis using the Web Diary. *Multiple Sclerosis Journal* 2018 24:2 Supplement (357-358).
- [13] Fox E, Mayer L, Aungst A i wsp. Adherence and Compliance with Subcutaneous Administration of Ofatumumab in Relapsing Multiple Sclerosis. *International journal of MS care*, 2020, 22(S2), 23-22.
- [14] Kappos L, Montalban X, Cohen JA i wsp. Effect of ofatumumab treatment on disability progression independent of relapse activity in patients with relapsing multiple sclerosis. *European Journal of Neurology* 2020 27 Supplement 1: 47.
- [15] Kuhle J, Kappos L, Cross AH i wsp. Baseline serum neurofilament light levels have prognostic value for on-study MRI activity: Results from asclepios trials. *Multiple Sclerosis Journal* 2020 26:3 SUPPL (134-).
- [16] Wiendl H, De Seze J, Bar-Or A i wsp. Serum immunoglobulin levels and infection risk in the phase 3 trials of ofatumumab in relapsing multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal* 2020 26:3 SUPPL (233-234)
- [17] Gartner J, Hauser S, Bar-Or A i wsp. Benefit-risk of ofatumumab in treatment-naïve early relapsing multiple sclerosis patients. *Multiple Sclerosis Journal* 2020 26:3 SUPPL (210-).
- [18] Delgado SR, Williams MJ, Bagger M i wsp. Comparable of ofatumumab treatment outcomes in patients across Racial/EthnicGroups in the ASCLEPIOS I/II and APOLITOS studies. *Neurology* 2021 96:15 SUPPL 1 /Poster presented at

the Annual Academy of Neurology Virtual Meeting; April 17-22, 2021
https://www.medcommshydsthosting.com/MSKnowledgecenter/aan/presentations2021/Global/Posters/Silvia%20R%20Delgado_Ethnic%20groups.pdf https://n.neurology.org/content/96/15_Supplement/4139 (grudzień 2021)

- [19] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02792218> (ASCLEPIOS I) (sierpień 2021).
- [20] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02792231> (ASCLEPIOS II) (sierpień 2021).
- [21] <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2015-005418-31/BE> (sierpień 2021).
- [22] <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2015-005419-33/DE> (sierpień 2021).

Badanie RCT APLIOS – biorównoważność dwóch form podania ofatumumabu, 20 mg co 4 tygodnie (okres obserwacji 12 tyg; stąd nie kwalifikuje się do NMA)

- [23] Wiendl H, Fox E, Goodyear i wsp. Effect of subcutaneous ofatumumab on lymphocyte subsets in patients with RMS: Analysis from the APLIOS Study. *European Journal of Neurology* 2020 27 Supplement 1 (1301-)
- [24] Wiendl H, Fox E, Goodyear A i wsp. Early effect of ofatumumab on B-cell counts and MRI activity in relapsing multiple sclerosis patients: Results from the APLIOS study. *European Journal of Neurology* 2020 27 Supplement 1 (481-) <https://web.b.ebscohost.com/abstract?direct=true&profile=ehost&scope=site&authtype=crawler&jrnl=15372073&AN=144209767&h=%2bazzrNOz2%2foAquEToRqxEY7C3feP52uOnlo86exUuwP1Utl9sXEopBxiC0TVZKkG7mxZrbs%2ff81WZ7tqx Eac3sw%3d%3d&crI=c&resultNs=AdminWebAuth&resultLocal=ErrCrlNotAuth&crIhashurl=login.aspx%3fdirect%3dtrue%26profile%3dehost%26scope%3dsite%26authtype%3dcrawler%26jrnl%3d15372073%26AN%3d144209767> (sierpień 2021).
- [25] Bar-Or A, Montalban X, Willi R i wsp. Assessing the temporal relationship of serum neurofilament light and subclinical disease activity: Findings from aplios trial. *Multiple Sclerosis Journal* 2020 26:3 SUPPL (131-132)
- [26] A Bar-Or, E Fox, A Goodyear, I Ludwig i wsp. Onset of B-cell depletion with subcutaneous administration of ofatumumab in relapsing multiple sclerosis: results from the aplios bioequivalence study. *Multiple sclerosis journal*, 2020, 26(1 SUPPL), 151-.
- [27] <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2017-004702-17/AT> (luty 2021).
- [28] <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03560739?term=ofatumumab&cond=sclerosis&draw=2&rank=9> (sierpień 2021).

Badanie APOLITOS (Rosja i Japonia), okres obserwacji 24 tygodnie dlatego nie kwalifikuje się do NMA

- [29] Kira JI, Nakahara J, Sazonov DV i wsp. Efficacy and safety of ofatumumab versus placebo in relapsing multiple sclerosis patients in japan and russia: results from the phase 2 apolitos study. *Multiple Sclerosis Journal* 2020 26:3 SUPPL (219-).
- [30] Saida T, Nakahara J, Sazonov DV i wsp. Sustained Efficacy of Ofatumumab in Relapsing Multiple Sclerosis Patients: Results from Extended Treatment in the Phase 2 APOLITOS Study. *Neurology Apr* 2021, 96 (15 Supplement) 2032 https://n.neurology.org/content/96/15_Supplement/2032 (grudzień 2021)
- [31] <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03249714?term=ofatumumab&cond=sclerosis&draw=2&rank=1> (populacja japońska i rosyjska) (sierpień 2021).

Badanie ALITHIOS

- [32] Fox EJ, Mayer L, Aungst A i wsp. Long-term safety, compliance, and effectiveness of ofatumumab in patients with relapsing multiple sclerosis: Alithios phase 3b study. *Multiple Sclerosis Journal* 2020 26:3 SUPPL (223-224).
- [33] <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03650114?term=ofatumumab&cond=sclerosis&draw=2&rank=8> (ALITHIOS) (sierpień 2021).
- [34] <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2017-004703-51/DE> (faza przedłużona) (sierpień 2021).

Badanie ankietowe

- [35] Ross A, Besser C, Naval S i wsp. Patient and Nurse Preferences for Sensoready® Autoinjector Pen Versus Other Autoinjectors in Multiple Sclerosis: Results from a Multicenter Survey. *Multiple Sclerosis Journal* 2021 27:1 SUPPL (114-115).

B. Badania nieopublikowane

- [36] <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04486716?term=ofatumumab&cond=sclerosis&draw=2&rank=2> (OLIKOS) (sierpień 2021).
- [37] <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04510220?term=ofatumumab&cond=sclerosis&draw=2&rank=3> (sierpień 2021).
- [38] <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04353492?term=ofatumumab&cond=sclerosis&draw=2&rank=7> (ARTIOS) (sierpień 2021).
- [39] <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2019-001341-40/CZ> (sierpień 2021).
- [40] <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04667117?term=ofatumumab&cond=Multiple+Sclerosis&draw=2&rank=7> (sierpień 2021)
- [41] <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03500328?term=ofatumumab&cond=Multiple+Sclerosis&draw=3&rank=13> (sierpień 2021)
- [42] <https://clinicaltrials.gov/show/NCT04788615> (Sthenos) (sierpień 2021)
- [43] <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2020-004505-32/FR> (Sthenos) (sierpień 2021)
- [44] <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03535298?term=ofatumumab&cond=multiple+sclerosis&draw=3&rank=20> (Deliver MS) (sierpień 2021)
- [45] <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2021-000307-20/DE> (KYRIOS) (sierpień 2021)
- [46] <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04869358?term=ofatumumab&cond=multiple+sclerosis&draw=2&rank=3> (KYRIOS) (sierpień 2021)
- [47] <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04847596?term=ofatumumab&cond=multiple+sclerosis&draw=2&rank=7> (sierpień 2021)
- [48] <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04878211?term=ofatumumab&cond=multiple+sclerosis&draw=2&rank=10> (sierpień 2021)

C. Opracowania wtórne włączone

Przegląd systematyczny z meta-analizą sieciową

- [49] Samjoo IA, Worthington E, Drudge C i wsp. Comparison of ofatumumab and other disease-modifying therapies for relapsing multiple sclerosis: a network meta-analysis. *J Comp Eff Res.* 2020;9(18):1255-1274.

Referencje do badań RCT włączonych do opracowania Samjoo i wsp. 2020:

- [50] Calabresi PA, Kieseier BC, Arnold DL i wsp. Pegylated interferon beta-1a for relapsing-remitting multiple sclerosis (ADVANCE): a randomised, phase 3, double-blind study. *Lancet Neurol.* 13(7), 657-665 (2014).
- [51] Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E i wsp. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N. Engl. J. Med.* 354(9), 899-910 (2006).
- [52] Hauser SL, Bar-Or A, Cohen JA i wsp. Ofatumumab versus teriflunomide in multiple sclerosis. *N. Engl. J. Med.* 383(6), 546-557 (2020).
- [53] Cree BaC, Corboy J, Singer B i wsp. Efficacy and safety of fingolimod versus glatiramer acetate in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis in the ASSESS study. Presented at: 2019 Consortium of Multiple Sclerosis Centers Annual Meeting. Seattle, WA, USA, May 28-June 1 2019. [**Pełny tekst do referencji zidentyfikowany podczas przeszukania w ramach Analizy klinicznej dnia 16.08.2021:** Cree BAC, Goldman MD, Corboy JR i wsp. *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 Neurol.* 2020;78(1):1-13]

- [54] O'Connor P, Filippi M, Arnason B i wsp. 250 microg or microg interferon beta-1b versus 20 mg glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis: a prospective, randomised, multicentre study. *Lancet Neurol.* 8(10), 889-897 (2009).
- [55] Boiko AN, Lashch NY, Sharanova SN i wsp. A comparative placebo-controlled clinical trial of the efficacy and safety of glatiramer acetate 20 mg in patients with relapsing multiple sclerosis: first year study results. *Neurosci. Behav. Physiol.* 48(3), 351-357 (2018).
- [56] Bornstein MB, Miller A, Slagle S et al. A pilot trial of Cop 1 in exacerbating-relapsing multiple sclerosis. *N. Engl. J. Med.* 317(7), 408-414 (1987).
- [57] Vollmer TL, Sorensen PS, Selmaj K i wsp. A randomized placebo-controlled phase III trial of oral laquinimod for multiple sclerosis. *J. Neurol.* 261(4), 773-783 (2014).
- [58] Calabrese M, Bernardi V, Atzori M i wsp. Effect of disease-modifying drugs on cortical lesions and atrophy in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult. Scler.* 18(4), 418-424 (2012).
- [59] CAMMS223 Trial Investigators. Alemtuzumab vs. interferon beta-1a in early multiple sclerosis. *N. Engl. J. Med.* 359(17), 1786-1801 (2008).
- [60] Cohen JA, Coles AJ, Arnold DL i wsp. Alemtuzumab versus interferon beta 1a as first-line treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet* 380(9856), 1819-1828 (2012).
- [61] Coles AJ, Twyman CL, Arnold DL i wsp. Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet* 380(9856), 1829-1839 (2012).
- [62] Giovannoni G, Comi G, Cook S i wsp. A placebo-controlled trial of oral cladribine for relapsing multiple sclerosis. *N. Engl. J. Med.* 362(5), 416-426 (2010).
- [63] Lublin FD, Cofield SS, Cutter GR i wsp. Randomized study combining interferon and glatiramer acetate in multiple sclerosis. *Ann. Neurol.* 73(3), 327-340 (2013).
- [64] Fox RJ, Miller DH, Phillips JT i wsp. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 or glatiramer in multiple sclerosis. *N. Engl. J. Med.* 367(12), 1087-1097 (2012).
- [65] Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA i wsp. 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* 45(7), 1268-1276 (1995).
- [66] Gold R, Kappos L, Arnold DL i wsp. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis. *N. Engl. J. Med.* 367(12), 1098-1107 (2012).
- [67] Panitch H, Goodin DS, Francis G i wsp. Randomized, comparative study of interferon beta-1a treatment regimens in MS: the EVIDENCE trial. *Neurology* 59(10), 1496-1506 (2002).
- [68] Kappos L, Radue E-W, O'Connor P i wsp. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N. Engl. J. Med.* 362(5), 387-401 (2010).
- [69] Calabresi PA, Radue E-W, Goodin D i wsp. Safety and efficacy of fingolimod in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (FREEDOMS II): a double-blind, randomised, placebocontrolled, phase 3 trial. *Lancet Neurol.* 13(6), 545-556 (2014).
- [70] Khan O, Rieckmann P, Boyko A, Selmaj K, Zivadinov R, GALA Study Group. Three times weekly glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Ann. Neurol.* 73(6), 705-713 (2013).
- [71] IFNB Multiple Sclerosis Study Group. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. I. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology* 43(4), 655-655 (1993).
- [72] Durelli L, Verdun E, Barbero P i wsp. 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* 359(9316), 1453-1460 (2002).
- [73] Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA i wsp. Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. *Ann. Neurol.* 39(3), 285-294 (1996).
- [74] Hauser SL, Bar-Or A, Comi G et al. Ocrelizumab versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis. *N. Engl. J. Med.* 376(3), 221-234 (2017).

- [75] Ebers GC, PRISMS Study Group. Randomised double-blind placebo-controlled study of interferon beta-1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. *Lancet* 352(9139), 1498-1504 (1998).
- [76] Mikol DD, Barkhof F, Chang P i wsp. Comparison of subcutaneous interferon beta-1a with glatiramer acetate in patients with relapsing multiple sclerosis (the REBif vs Glatiramer Acetate in Relapsing MS Disease [REGARD] study): a multicentre, randomised, parallel, open-label trial. *Lancet Neurol.* 7(10), 903-914 (2008).
- [77] Stępień A, Chalimoniuk M, Lubina-Dąbrowska N i wsp. 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* 20(4), 213-222 (2013).
- [78] O'Connor P, Wolinsky JS, Confavreux C i wsp. Randomized trial of oral teriflunomide for relapsing multiple sclerosis. *N. Engl. J. Med.* 365(14), 1293-1303 (2011).
- [79] Vermersch P, Czlonkowska A, Grimaldi LM i wsp. Teriflunomide versus subcutaneous interferon beta-1a in patients with relapsing multiple sclerosis: a randomised, controlled phase 3 trial. *Mult. Scler.* 20(6), 705-716 (2014).
- [80] Confavreux C, O'Connor P, Comi G et al. Oral teriflunomide for patients with relapsing multiple sclerosis (TOWER): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol.* 13(3), 247-256 (2014).
- [81] Cohen JA, Barkhof F, Comi G i wsp. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N. Engl. J. Med.* 362(5), 402-415 (2010).

Pozostałe przeglądy systematyczne

- [82] Cotchett KR, Dittel BN, Obeidat AZ. Comparison of the Efficacy and Safety of Anti-CD20 B Cells Depleting Drugs in Multiple Sclerosis. *Mult Scler Relat Disord.* 2021;49:102787.
- [83] Samjoo IA, Worthington E, Drudge C i wsp. Efficacy classification of modern therapies in multiple sclerosis. *J. Comp. Eff. Res.* (Epub ahead of print).
- [84] Liu Z, Liao Q, Wen H, Zhang Y. Disease modifying therapies in relapsing-remitting multiple sclerosis: A systematic review and network meta-analysis. *Autoimmun Rev.* 2021;20(6):102826.
- [85] Margoni M, Preziosa P, Filippi M i wsp. Anti-CD20 therapies for multiple sclerosis: current status and future perspectives. *Journal of Neurology* (2021)
- [86] CADTH Clinical Review Report Ofatumumab (Kesimpta)
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK572484/pdf/Bookshelf_NBK572484.pdf (sierpień 2021)

D. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

EMA

- [87] ChPL Kesimpta (ofatumumab) oraz streszczenie EPAR.

FDA

- [88] Kesimpta (ofatumumab) prescribing information. FDA 8/2020
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/125326s070lbl.pdf (sierpień 2021).

Lareb

- [89] <https://www.lareb.nl/en/databank/result?formGroup=&atc=L01XC10&drug=OFATUMUMAB> (sierpień 2021).

URPLW MiPB

- [90] http://urpl.gov.pl/sites/default/files/Arzerra_komunikat.pdf (sierpień 2021).

Badanie pierwotne - opis przypadku z COVID-19 leczonego w międzyczasie ofatumumabem z powodu SM (tylko ocena bezpieczeństwa)

- [91] Flores-Gonzalez RE, Hernandez J, Tornes L i wsp. Development of SARS-CoV-2 IgM and IgG antibodies in a relapsing multiple sclerosis patient on ofatumumab. *Mult Scler Relat Disord.* 2021;49:102777.

Analizy zbiorcze dotyczące bezpieczeństwa ofatumumabu, w tym w rekomendowanych dawkach

- [92] Bar-Or A, Schubert-Tennigkeit A i wsp. Dose-dependent tolerability of intravenous and subcutaneous ofatumumab in clinical studies. *Multiple Sclerosis Journal* 2020 26:3 SUPPL (272-273)

- [93] Cross AH, Fox E, De Seze J i wsp. Safety experience with extended exposure to ofatumumab in patients with relapsing multiple sclerosis from phase 2 and 3 clinical trials. *Multiple Sclerosis Journal* 2020 26:3 SUPPL (232-233).
- [94] Gupta AD, Pingili R, Haering D, Jehl V. Comparative Safety Assessment of Ofatumumab using Data from ASCLEPIOS I/II versus a Historical Propensity-adjusted Placebo Arm. *Neurology* Apr 2021, 96 (15 Supplement) 2221 https://n.neurology.org/content/96/15_Supplement/2221

E. Badanie pierwotne wykluczone (szerokie wyszukiwanie dla ofatumumabu)

Spośród pacjentów którzy przerwali terapię rytuksymabem dwie osoby przeszły na terapię ofatumumabem; szczytkowe wyniki z zakresu skuteczności dla tych pacjentów; dodatkowy rytuksymab nie jest refundowany w Polsce w SM

- [95] Juto A, Fink K, Al Nimer F, Piehl F. Interrupting rituximab treatment in relapsing-remitting multiple sclerosis; no evidence of rebound disease activity. *Mult Scler Relat Disord.* 2020;37:101468.

Nieodpowiednia populacja – pediatryczna, nieodpowiednie punkty końcowe – modelowanie farmakokinetyki i dynamiki limfocytów B, brak wyników z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa

- [96] Skataric M, Savelieva M, Pigeolet E, Leppert D. Ofatumumab dose selection in pediatric population with relapsing multiple sclerosis (RMS). *Journal of pharmacokinetics and pharmacodynamics*, 2018, 45, S86-.

Badanie OLIKOS, nieodpowiednia populacja (ofatumumab po niepowodzeniu innych CD-20), tylko dane dotyczące projektu badania, brak danych z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa

- [97] Greenberg B, Alvarez E, Foley i wsp. Olikos study design: exploring maintained ofatumumab efficacy in relapsing MS patients who transition from intravenous anti-cd20 therapy. *Multiple Sclerosis Journal* 2020 26:3 SUPPL (226-).

Omówienie wyników badań innych autorów

- [98] Önder H. Subcutaneous ofatumumab in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Turk Noroloji Dergisi* 2019 25:2 (105-106).

Nieodpowiedni komparator i punkty końcowe

- [99] <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04676555?term=ofatumumab&cond=Multiple+Sclerosis&draw=2&rank=2> (luty 2021)

Badanie RCT MIRROR, ofatumumab vs placebo, nieodpowiednie dawkowanie: ofatumumab 3, 30, or 60 mg every 12 weeks, ofatumumab 60 mg every 4 weeks, or placebo

- [100] Bar-Or A, Grove RA, Austin DJ i wsp. Subcutaneous ofatumumab in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurology.* 2018; 90(20): e1805–e1814. Errata <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30201753/>

- [101] Bar-Or A, Grove R, Austin Di wsp. The mirror study: a randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, dose-ranging study to investigate the safety and MRI efficacy of subcutaneous ofatumumab in subjects with relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS). *Neurology*, 2014, 82(10 SUPPL. 1)

- [102] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01457924> (sierpień 2021).

- [103] Sorenson PS, Kavanagh ST, Austin DJ i wsp. Follow-up data from the Mirror study: a dose-ranging study of subcutaneous ofatumumab in subjects with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Multiple sclerosis (houndmills, basingstoke, england)*, 2014, 20(1 SUPPL. 1), 88.

- [104] Savelieva M, Kahn J, Wallstroem E, Leppert D. Relationship between MRI lesion count and B cell count reduction under ofatumumab treatment. *Neurology* 2017 88:16 Supplement 1 https://n.neurology.org/content/88/16_Supplement/P5.348 (sierpień 2021).

- [105] Savelieva M, Kahn J, Leppert D, Wallstroem E. Dose-response model for B cell count reduction under ofatumumab treatment. *Multiple Sclerosis* 2016 22 Supplement 3 (360-). <https://onlinelibrary.electrics-congress.eu/ectrims/2016/32nd/146570/marina.savelieva.dose-response.model.for.b.cell.count.reduction.under.html> (sierpień 2021).

- [106] Austin D, Freedman I, Grove R i wsp. The relationship between peripheral B-Cell Levels and MRI disease activity in relapsing remitting multiple sclerosis (RRMS). *Neurology* 2014 83:2 (e36-). <https://www.aan.com/PressRoom/Home/GetDigitalAsset/11224> (sierpień 2021).

- [107] Savelieva M, Kahn J, Bagger i wsp. Comparison of the B-cell recovery time following discontinuation of anti-CD20 therapies. *Multiple Sclerosis Journal* 2017 23:3 Supplement 1 (852-853)
- [108] <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2011-002333-19/DE> (sierpień 2021).
Badanie RCT Sorensen, ofatumumab vs placebo, nieodpowiednie dawkowanie: 2 ofatumumab infusions (100 mg, 300 mg, or 700 mg) or placebo 2 weeks apart
- [109] Sorensen PS, Lisby S, Grove R i wsp. Safety and efficacy of ofatumumab in relapsing-remitting multiple sclerosis: a phase 2 study. *Neurology*. 2014;82(7):573-81.
- [110] Soerensen PS, Drulovic J, Habrdova E. Magnetic resonance imaging (MRI) efficacy of ofatumumab in relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS)-24-week results of a phase II study. *Multiple Sclerosis* 2010; 16:S37-S38.
- [111] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00640328> (luty 2021).
- [112] <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2007-004223-38/GB> (sierpień 2021).
Nieodpowiednie dawkowanie ofatumumabu
- [113] Oksbjerg NR, Nielsen SD, Blinkenberg M i wsp. Anti-CD20 antibody therapy and risk of infection in patients with demyelinating diseases. *Mult Scler Relat Disord*. 2021;52:102988.
- F. Opracowania wtórne wykluczone**
- Opracowanie wtórne nie będące przeglądem systematyczny, meta-analizą czy raportem HTA*
- [114] Graf J, Mares J, Barnett M i wsp. Targeting B cells to modify MS, NMO/D, and MOGAD: Part 2. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2020;8(1):e919.
- [115] Milo R i wsp. Therapies for multiple sclerosis targeting B cells. *Croat Med J*. 2019; 60(2): 87–98.
- [116] Graf J, Aktas O, Rejdak K, Hartung. HP Monoclonal Antibodies for Multiple Sclerosis: An Update. *BioDrugs*. 2019;33(1):61-78.
- [117] Rahmanzadeh R, Weber M S, Brück W i wsp. B cells in multiple sclerosis therapy-A comprehensive review. *Acta Neurologica Scandinavica*, 2018; 137(6), 544–556.
- [118] Singer BA. Parenteral Treatment of Multiple Sclerosis: The Advent of Monoclonal Antibodies. *Semin Neurol*. 2016;36(2):140-7.
- [119] Kim W, Kim HJ. Monoclonal antibody therapies for multiple sclerosis and neuromyelitis optica spectrum disorder. *Journal of Clinical Neurology (Korea)*; 2020 16(3): 355-368.
- [120] Straus Farber R, Harel A, Lublin, F. Novel Agents for Relapsing Forms of Multiple Sclerosis. *Annual Review of Medicine*, 2016; 67(1), 309–321.
- [121] Melzer N, Meuth SG. Disease-modifying therapy in multiple sclerosis and chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: common and divergent current and future strategies. *Clin Exp Immunol*. 2014;175(3):359-72.
- [122] Meuth SG, Göbel K, Wiendl H. Immune therapy of multiple sclerosis--future strategies. *Curr Pharm Des*. 2012;18(29):4489-97.
- Brak uwzględnienia badań opublikowanych dla ofatumumabu w analizowanym wskazaniu; zbyt mało informacji o metodyce, pozwalających na zakwalifikowanie opracowania jako przegląd systematyczny*
- [123] Heliopoulos I, Patousi A. Therapeutic Monoclonal Antibodies and Multiple Sclerosis: The Essentials. *Med Chem*. 2018;14(2):144-154.
- [124] Castillo J, Milani C, Mendez-Allwood D. Ofatumumab, a second-generation anti-CD20 monoclonal antibody, for the treatment of lymphoproliferative and autoimmune disorders. *Expert Opin Investig Drugs*. 2009;18(4):491-500.
Przeglądy systematyczne, brak uwzględnienia badań dla ofatumumabu w rozpatrywanym dawkowaniu (uwzględniono jedynie badania w których analizowaną interwencje stosowano w dawkach niezgodnych z ChPL) i/lub badania dotyczące zastosowania ofatumumabu w analizowanym dawkowaniu wspomniane jedynie jako będące w toku (brak wyników z tych badań)
- [125] Ancau M, Berthele A, Hemmer B i wsp. CD20 monoclonal antibodies for the treatment of multiple sclerosis: up-to-date. *Expert Opin Biol Ther*. 2019;19(8):829-843.
- [126] Moreno Torres I, García-Merín A. Anti-CD20 monoclonal antibodies in multiple sclerosis. *Expert Rev Neurother*. 2017;17(4):359-371.

- [127] Du FH, Mills EA, Mao-Draayer Y. Next-generation anti-CD20 monoclonal antibodies in autoimmune disease treatment. *Auto Immun Highlights*. 2017; 8(1): 12. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5688039/>
- [128] Xie Q, Li X, Sun J i wsp. A meta-analysis to determine the efficacy and tolerability of anti-B-cell monoclonal antibodies in multiple sclerosis. *Experimental and Therapeutic Medicine* 2017 13:6 (3061-3066).
- Alerty dotyczące bezpieczeństwa ofatumumabu, dotyczące bezpośrednio produktu leczniczego Arzerra stosowanego w leczeniu białaczek – nieodpowiednia forma podania ofatumumabu (infuzja dożylna ofatumumabu, w znacznie wyższych dawkach niż zalecane w przypadku produktu Kesimpta)*
- [129] <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-boxed-warning-and-new-recommendations-decrease-risk-hepatitis-b> (sierpień 2021).
- [130] <https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/july-september-2012-potential-signals-serious-risks-new-safety-information-identified-fda-adverse> (sierpień 2021).
- [131] http://urpl.gov.pl/sites/default/files/Arzerra_komunikat_21_lipca_2014.pdf (sierpień 2021).
- [132] <https://www.healthycanadians.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2014/40851a-eng.php> (sierpień 2021).
- [133] <https://www.healthycanadians.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2014/37707a-eng.php> (sierpień 2021).

G. Badania wykluczone dla komparatorów z porównania pośredniego

INTERFERONY

Okrelizumab vs interferon beta, ale nieodpowiednie punkty końcowe – badanie dedykowane efektywności szczepionek

- [134] Bar-Or A, Calkwood JC, Chognot C i wsp. Effect of ocrelizumab on vaccine responses in patients with multiple sclerosis: The VELOCE study. *Neurology*. 2020;95(14):e1999-e2008.
- Dodatkowa publikacja do uwzględnionego w NMA badania CombiRx, nieodpowiednie punkty końcowe – brak możliwości wykorzystania w NMA*
- [135] Salter A, Kowalec K, Fitzgerald KC i wsp. Comorbidity is associated with disease activity in MS: Findings from the CombiRx trial. *Neurology*. 2020;95(5):e446-e456.
- RCT IFN β -1a vs fingolimod, ale nieodpowiednia populacja – badanie przeprowadzone jedynie w populacji pediatrycznej w wieku 10-18 lat*
- [136] Arnold D, Banwell B, Bar-Or A i wsp. Effect of fingolimod on MRI outcomes in patients with paediatric-onset multiple sclerosis: results from the phase 3 PARADIG MS study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2020;91(5):483-492.
- Dodatkowa publikacja do badania RADIANCE, wykluczonego przez Autorów z NMA, z uwagi na nieodpowiednie porównanie (ozanimod vs interferon)*
- [137] Cohen JA, Comi GC, Selmaj KW i wsp. Safety and efficacy of ozanimod versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis (RADIANCE): a multicentre, randomised, 24-month, phase 3 trial. *Lancet Neurol*. 2019;18(11):1021-1033.
- Publikacja/analiza dodatkowa do włączonego do NMA badania OPERA, brak uwzględnienia nowych, istotnych danych*
- [138] Barkhof F, Kappos L, Wolinsky JS i wsp. Onset of clinical and MRI efficacy of ocrelizumab in relapsing multiple sclerosis. *Neurology*. 2019;93(19):e1778-e1786.
- Publikacja dodatkowa (analiza zbiorcza) do włączonego w NMA badania CARE MS, brak uwzględnienia nowych, istotnych danych*
- [139] Alroughani R, Vermersch P, Aburashed RA i wsp. Improvements Across Functional Systems Are Maintained Regardless of Early VS Late Confirmed Disability Improvement: CARE-MS 6-Year Follow-Up. *Multiple Sclerosis and Related Disorders* 2020 37 Article Number 101587.
- Nieodpowiednie porównanie – dwóch produktów leczniczych z interferonem beta-1b Ziferonu i Betaferonu (w takim samym dawkowaniu)*
- [140] Gheini MR, Sahraian MA, Azimi AR i wsp. Comparing the safety and efficacy of ziferon and betaferon in patients with remitting-relapsing multiple sclerosis. *Pharmaceutical and Biomedical Research* 2019 5:4 (21-26).
- Publikacja dodatkowa (analiza post-hoc) do włączonego i uwzględnionego w MTC badania CARE-MS*

- [141] Hunter SF, Aburashed RA, Alroughani R i wsp. Confirmed 6-Month Disability Improvement and Worsening Correlate with Long-term Disability Outcomes in Alemtuzumab-Treated Patients with Multiple Sclerosis: Post Hoc Analysis of the CARE-MS Studies. *Neurology and Therapy* 2021.

PEGINTERFERON

Nic się nie nadawało po analizie tytułów i abstraktów

OCTAN GLATIRAMERU

Nieodpowiedni cel badania, dane z badania RCT i badania obserwacyjnego

- [142] Bovis F, Kalincik T, Lublin F i wsp. Treatment Response Score to Glatiramer Acetate or Interferon Beta-1a. *Neurology*. 2021;96(2):e214-e227.

Nieodpowiedni język publikacji (rosyjski), badanie nRCT

- [143] Zavalishin IA, Gusev EI, Iakhno NN i wsp. [Results of open post-registration clinical trials of copaxone in patients with multiple sclerosis]. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*. 2002;Suppl:59-64.

FUMARAN DIMETYLU

Badanie nRCT, nieodpowiednie punkty końcowe

- [144] Sejbaek T, Hvilsted Nielsen H, Penner N i wsp. Dimethyl fumarate decreases neurofilament light chain in CSF and blood of treatment naïve relapsing MS patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2019;90(12):1324-1330.

RCT APEX, zbyt krótki okres obserwacji (24 tygodnie)

- [145] Montalban X, Arnold DL, Weber MS i wsp. Placebo-Controlled Trial of an Oral BTK Inhibitor in Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2019;380(25):2406-2417.

Nieodpowiednia populacja, zbyt krótki czas obserwacji

- [146] Wynn D, Lategan TW, Sprague TN i wsp. Monomethyl fumarate has better gastrointestinal tolerability profile compared with dimethyl fumarate. *Multiple sclerosis and related disorders*, 2020, 45.

Badanie nRCT, jednoramienna

- [147] Naismith RT, Wolinsky JS, Wundes A i wsp. Diroximel fumarate (DRF) in patients with relapsing–remitting multiple sclerosis: interim safety and efficacy results from the phase 3 EVOLVE-MS-1 study. *Multiple Sclerosis Journal*, 2020, 26(13), 1729-1739.

Nieodpowiednie porównanie, niekwalifikujące się do włączenia do NMA, nieodpowiednie punkty końcowe, za krótki okres obserwacji

- [148] Naismith RT, Wundes A, Ziemssen T i wsp. Diroximel Fumarate Demonstrates an Improved Gastrointestinal Tolerability Profile Compared with Dimethyl Fumarate in Patients with Relapsing–Remitting Multiple Sclerosis: Results from the Randomized, Double-Blind, Phase III EVOLVE-MS-2 Study. *CNS Drugs* 2020 34:2 (185-196).

Opracowanie wtórne

- [149] Bhavya Narapureddy, Divyanshu Dubey. Clinical evaluation of dimethyl fumarate for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: efficacy, safety, patient experience and adherence. *Patient Prefer Adherence*. 2019; 13: 1655–1666.

RCT, w którym jest też porównanie fumaranu dimetylu vs placebo, ale w grupie placebo pacjenci stosowali je tylko przez 24 tygodnie (pozostałe leki przez 48 tygodni), a więc zbyt krótko aby badanie spełniło kryteria włączenia do NMA

- [150] Bojanowski J, Montalban X, Arnold DL i wsp. Efficacy and safety of the bruton's tyrosine kinase inhibitor evobrutinib in patients with relapsing multiple sclerosis over 48 weeks: A randomised, placebo controlled phase 2 study. *Multiple Sclerosis Journal* 2020 26:9 (NP69-NP70)

- [151] Montalban X, Arnold DL, Weber MS i wsp. Efficacy and Safety of the Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor Evobrutinib in Patients with Relapsing Multiple Sclerosis Over 48 Weeks: A Randomized, Placebo-Controlled, Phase 2 Study. *Multiple Sclerosis and Related Disorders* 2020 37 Article Number 101603.

TERYFLUNOMID

Publikacja dodatkowa do włączonego do NMA badania TOWER; brak wyników kwalifikujących się do uwzględnienia w NMA z uwagi na to, że w referencji przedstawiono jedynie analizy w podgrupach

[152] Miller AE, Xu X, Macdonell R i wsp. Efficacy and safety of teriflunomide in Asian patients with relapsing forms of multiple sclerosis: A subgroup analysis of the phase 3 TOWER study. *J Clin Neurosci*. 2019 ; 59:229-231.

Publikacja dodatkowa do włączonego do NMA badania TEMSO, ocena dodatkowych punktów końcowych – głównie w nierandomizowanej fazie przedłużonej

[153] Sprenger T, Kappos L, Radue EW i wsp. Association of brain volume loss and long-term disability outcomes in patients with multiple sclerosis treated with teriflunomide. *Mult Scler*. 2020;26(10):1207-1216.

Badanie o akronimie TOPIC – nieodpowiednia populacja – pacjenci z pierwszym klinicznym epizodem sugerującym SM, a nie zdiagnozowanym SM

[154] Sprenger T, Lebrun-Frenay C, Vermersch P i wsp. Investigating the effect of teriflunomide on brain volume loss in the phase 3 topic study. *Neurology*, 2019, 92(15).

F. Publikacje wykorzystane w części opisowej

[155] Wytyczne Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji; <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta-2/> (sierpień 2021).

[156] Collaboration Cochrane. *Cochrane Handbook for Systematic Review of Interventions*. 2011.03. wersja 5.1.0.

[157] Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. <http://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20210000074/O/D20210074.pdf> (sierpień 2021)

[158] Gajewski P, Jaeschke R, Brożek J. Podstawy EBM czyli medycyny opartej na danych naukowych dla lekarzy i studentów medycyny. *Medycyna Praktyczna*. 2008.

[159] Analiza Problemu Decyzyjnego dla produktu leczniczego Kesimpta® opracowana przez Centrum HTA OTM Sp. z o.o., Sp. Komandytowa.

[160] Quality assessment for Case series. NICE guidelines (CG3); June 2003 <http://www.nice.org.uk/guidance/cg3/resources/appendix-4-quality-of-case-series-form2> (sierpień 2021).

[161] Shea BJ, Reeves BC, Wells G i wsp. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017;358:j4008.

[162] Proponowany zmodyfikowany o kryteria dla ofatumumabu program lekowy "LECZENIE STWARDNIENIA ROZSIANEGO (ICD-10 G 35)"

[163] Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 października 2021 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2021 roku. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-21-pazdziernika-2021-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-listopada-2021-r> (grudzień 2021).

[164] Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE i wsp. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Clinical Epidemiology*, 1997; 50(6): 683–691.

[165] Wells GA, Sultan SA, Chen L i wsp. *Indirect Evidence: Indirect Treatment Comparisons in Meta-Analysis*. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2009.

[166] Song F, Altman DG, Glenny AM, Deeks JJ. Validity of indirect comparison for estimating efficacy of competing interventions: empirical evidence from published meta-analyses. *British Medical Journal*, 2003; 326(7387): 472.

[167] Vandermeer BW, Buscemi N, Liang Y, Witmans M. Comparison of meta-analytic results of indirect, direct, and combined comparisons of drugs for chronic insomnia in adults: a case study. *Medical Care*, 2007; 45(10 Supl 2):166-172.

[168] Edwards SJ, Clarke MJ, Wordsworth S, Borriell J. Indirect comparisons of treatments based on systematic reviews of randomised controlled trials. *International Journal of Clinical Practice*, 2009; 63(6):841-854.

- [169] Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Statistics in Medicine*, 2004; 23(20): 3105-3124.
- [170] Członkowska A, Mirowska-Guzel D. Stwardnienie rozsiane. W: Gajewski P. (red.). *Interna Szczeklika 2013*. Medycyna Praktyczna, Kraków 2013: 2130–2134.
- [171] Losy J, Bartosik-Psujek H, Członkowska A, i wsp. Leczenie stwardnienia rozsianego. *Zalecenia Polskiego Towarzystwa Neurologicznego*. *Pol. Przegl. Neurol* 2016;12(2):80-95.
- [172] Huang WJ, Chen WW, Zhang X. Multiple sclerosis: Pathology, diagnosis and treatments. *Exp Ther Med*. 2017;13(6):3163-3166.
- [173] Instytut Zarządzania w Ochronie Zdrowia. Stwardnienie rozsiane – zarządzanie chorobą. Propozycje rozwiązań problemów. Warszawa 2016.
- [174] Rosiak K, Zagożdżon P. Czynniki środowiskowe w epidemiologii stwardnienia rozsianego. *Problemy Higieny i Epidemiologii* 2012; 93(4): 627–631.
- [175] Kamińska J, Koper OM, Piechal K, Kemona H. Stwardnienie rozsiane – etiopatogeneza i możliwości diagnostyczne. *Postepy Hig Med Dosw (online)*, 2017; 71: 551-563.
- [176] NMSS, National Multiple Sclerosis Society, <http://www.nationalmssociety.org/What-is-MS/What-Causes-MS> (sierpień 2021).
- [177] Lehmann-Horn K, Kronsbein HC, Weber MS. Targeting B cells in the treatment of multiple sclerosis: recent advances and remaining challenges. *Ther Adv Neurol Disord* 2013, 6, 161-73.
- [178] Ontaneda D, Fox RJ. Progressive multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol* 2015, 28, 237-43.
- [179] Hassan-Smith G, Douglas MR. Management and prognosis of multiple sclerosis. *British Journal of Hospital Medicine (London, England: 2005)*. 2011; 72(11): M174–176.
- [180] Frohman TC, O'Donoghue DL, Northrop D. A practical primer: Multiple Sclerosis for the Physician Assistant. National Multiple Sclerosis Society Southwestern Medical Center. 2011.
- [181] Kobelt G, Thompson A, Berg I i wsp. New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe. *Multiple Sclerosis Journal* 2017; 1-14.
- [182] Broła W, Fudala M, Flaga S i wsp. Polski rejestr chorych na stwardnienie rozsiane – stan obecny, perspektywy i problemy. *Aktual. Neurol*. 2015; 15 (2): 68-73.
- [183] Broła W, Sobolewski P, Flaga S i wsp. Prevalence and incidence of multiple sclerosis in central Poland, 2010-2014. *BMC Neurol*. 2016; 16(1): 134.
- [184] Broła W, Flaga S, Fudala M i wsp. Pierwotnie postępujące stwardnienie rozsiane - dane demograficzne i kliniczne z wybranych województw. *MS Rep*. 2017; 6 (2): 5-8.
- [185] Jacyna A, Śliwczyński A, Stachurski J i wsp. The prevalence and direct costs of multiple sclerosis therapy in Poland from 2008 to 2016. *Medical Studies/Studia Medyczne* 2018; 34 (1): 9-14.
- [186] Walton C, King R, Rechtman L i wsp. Rising prevalence of multiple sclerosis worldwide: Insights from the Atlas of MS, third edition. *Multiple Sclerosis Journal* 2020, Vol. 26(14) 1816–1821.
- [187] ATLAS MS 2020 <https://www.msif.org/about-us/who-we-are-and-what-we-do/advocacy/atlas/> (sierpień 2021)
- [188] Polskie Towarzystwo Stwardnienia Rozsianego https://www.ptsr.org.pl/historia_bip,103.asp?old_id=83 (sierpień 2021).
- [189] Scolding N, Barnes D, Cader S i wsp. Association of British Neurologists: revised (2015) guidelines for prescribing disease-modifying treatments in multiple sclerosis. *Pract Neurol* 2015; 15(4):273-9.
- [190] Marques VD, Passos GRD, Mendes MF, i wsp. Consensus for the Treatment of Multiple Sclerosis: Brazilian Academy of Neurology and Brazilian Committee on Treatment and Research in Multiple Sclerosis. *Arq Neuropsiquiatr*. 2018;76(8):539-554.
- [191] Comini-Frota ER, Vasconcelos CC, Mendes MF. Guideline for multiple sclerosis treatment in Brazil: Consensus from the Neuroimmunology Scientific Department of the Brazilian Academy of Neurology. *Arq Neuropsiquiatr*. 2017;75(1):57-65.
- [192] Freedman MS, Devonshire V, Duquette P i wsp. Treatment Optimization in Multiple Sclerosis: Canadian MS Working Group Recommendations. *Can J Neurol Sci*. 2020; 47: 437–455.

- [193] Rae-Grant A, Day GS, Marrie RA i wsp. Practice guideline recommendations 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(17):777-788.
- [194] Alroughani R, Inshasi J, Al-Asmi A, i wsp. Expert consensus from the Arabian Gulf on selecting disease-modifying treatment for people with multiple sclerosis according to disease activity. *Postgrad Med*. 2020;132(4):368-376.
- [195] Montalban X, Gold R, Thompson AJ i wsp. EXTRIMS/EAN guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. *European journal of Neurology* 2018; 25: 215-237.
- [196] Comi G, Radaelli M, Soelberg Sorensen P. Evolving concepts in the treatment of relapsing multiple sclerosis. www.thelancet.com, published online November, 2017.
- [197] EMA. Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of Multiple Sclerosis. 2015. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-multiple-sclerosis_en-0.pdf (sierpień 2021)
- [198] ChPL Arzerra http://chpl.com.pl/data_files/Arzerra.pdf (sierpień 2021)
- [199] Anand V, Anand S, Garg S i wsp. Ofatumumab for Rheumatoid Arthritis: A Cochrane Systematic Review and Meta-Analysis. 2015 ACR/ARHP Annual Meeting. <https://acrabstracts.org/abstract/ofatumumab-for-rheumatoid-arthritis-a-cochrane-systematic-review-and-meta-analysis/> (sierpień 2021).
- [200] FDA https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/125326s070lbl.pdf (sierpień 2021).
- [201] Fahrbach K, Huelin R, Martin AL i wsp. Relating relapse and T2 lesion changes to disability progression in multiple sclerosis: a systematic literature review and regression analysis. *BMC Neurology*, 2013, 13, 180.
- [202] Goodin DS, Reder AT, Bermel RA i wsp. Relapses in multiple sclerosis: Relationship to disability. *Mult Scler Relat Disord*, 2016; 6, 10-20.
- [203] Hauser SL, Oksenberg JR. The neurobiology of multiple sclerosis: genes, inflammation, and neurodegeneration. *Neuron*, 2006; 52, 61-76.
- [204] Sicotte NL. Obrazowanie rezonansu magnetycznego w stwardnieniu rozsianym: rola badań konwencjonalnych. *Neurologia po Dyplomie* 2012; 7 (5): 35-43.
- [205] Ceius EG. Infections in patients with multiple sclerosis: Implications for disease-modifying therapy. *Acta Neurol Scand*. 2017 Nov;136 Suppl 201:34-36.
- [206] Winkelmann A, Loebermann M, Reisinger EC i wsp. Disease-modifying therapies and infectious risks in multiple sclerosis. *Nature Reviews Neurology* 2016;12: 217–233. <https://www.nature.com/articles/nrneurol.2016.21> (sierpień 2021).
- [207] Charakterystyka Produktu Leczniczego Avonex® https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/avonex-epar-product-information_pl.pdf (sierpień 2021).
- [208] Charakterystyka Produktu Leczniczego Betaferon® https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/betaferon-epar-product-information_pl.pdf (sierpień 2021).
- [209] Charakterystyka Produktu Leczniczego Copaxone®.
- [210] Charakterystyka Produktu Leczniczego Tecfidera® https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tecfidera-epar-product-information_pl.pdf (sierpień 2021).
- [211] Charakterystyka Produktu Leczniczego Plegridy® https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/plegridy-epar-product-information_pl.pdf (sierpień 2021).
- [212] Charakterystyka Produktu Leczniczego Aubagio® https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/aubagio-epar-product-information_pl.pdf (sierpień 2021).
- [213] https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20180802142037/anx_142037_pl.pdf (sierpień 2021).
- [214] https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170822138481/anx_138481_pl.pdf (sierpień 2021).
- [215] https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2013/20130912126598/anx_126598_pl.pdf (sierpień 2021).
- [216] Raport Fundacji Watch Health Care oraz Fundacji Warsaw Enterprise Institute pt. Stwardnienie rozsiane w Polsce z perspektywy interesariuszy systemowych. Warszawa, 2018 http://www.korektorzdrowia.pl/wp-content/uploads/raport_v2.pdf (sierpień 2021).
- [217] NICE <https://www.nice.org.uk/guidance/ta533/evidence/committee-papers-pdf-4909622509> (sierpień 2021).

-
- [218] EPAR Plegridy https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/plegridy-epar-public-assessment-report_en.pdf (sierpień 2021)
- [219] CADTH https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0657%20Kesimpta%20-%20CDEC%20Final%20Recommendation%20March%201%2C%202021_For%20posting.pdf (sierpień 2021)
- [220] NICE <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10557/documents> (sierpień 2021).
- [221] Wiendl H, Gold R, Berger T i wsp. Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group (MSTCG): position statement on disease-modifying therapies for multiple sclerosis (white paper). *Ther Adv Neurol Disord.* 2021;14:17562864211039648. Published 2021 Aug 18. doi:10.1177/17562864211039648.
- [222] Olek MJ, Mowry E. Initial disease-modifying therapy for relapsing-remitting multiple sclerosis in adults, UpToDate 2021. <https://www.uptodate.com/contents/initial-disease-modifying-therapy-for-relapsing-remitting-multiple-sclerosis-in-adults> (grudzień 2021)

13. SPIS TABEL, SCHEMATÓW I RYSUNKÓW

Spis tabel

Tabela 1. Skuteczność kliniczna ofatumumabu w porównaniu z teryflunomidem, w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego - podsumowanie wyników dla wybranych, najważniejszych punktów końcowych (populacja ogólna) [1], [10], [19], [20] - zielonym tłem oznaczono wyniki istotne statystycznie na korzyść ofatumumabu.	11
Tabela 2. Bezpieczeństwo stosowania ofatumumabu w porównaniu z teryflunomidem, w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego – ogólny profil bezpieczeństwa (populacja ogólna; <i>Safety Set</i>) [^] [1].	13
Tabela 3. Porównanie ofatumumabu względem komparatorów stosowanych w leczeniu postaci rzutowych stwardnienia rozsianego – zestawienie najważniejszych wyników meta-analizy sieciowej z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa [49] - zielonym tłem oznaczono wyniki istotne statystycznie na korzyść ofatumumabu.	19
Tabela 4. Charakterystyka i wyniki dodatkowych badań dotyczących zastosowania ofatumumabu w leczeniu dorosłych pacjentów z rzutową/rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego.	21
Tabela 5. Sposób refundacji komparatorów dla ofatumumabu na podstawie wykazu leków refundowanych (stan na grudzień 2021) [163].	42
Tabela 6. Zestawienie publikacji wykorzystanych w ramach analizy klinicznej (badania pierwotne, w tym badania o niższej wiarygodności, opracowania (badania) wtórne, badania nieopublikowane, dodatkowe publikacje oceniające bezpieczeństwo), dotyczących stosowania ofatumumabu (w postaci roztworu do wstrzykiwań podskórnych) w leczeniu dorosłych pacjentów z rzutowo-remisyjnym stwardnieniem rozsianym.	47
Tabela 7. Podsumowanie metodyki badań ASCLEPIOS I i ASCLEPIOS II [1]-[22].	51
Tabela 8. Skuteczność kliniczna ofatumumabu w porównaniu z teryflunomidem, w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego – roczny wskaźnik rzutów (ARR) (populacja ogólna) [1], [2], [19], [20].	53
Tabela 9. Skuteczność kliniczna ofatumumabu w porównaniu z teryflunomidem, w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego – potwierdzone 3- i 6-miesięczne pogorszenie niepełnosprawności, potwierdzona 6-miesięczna poprawa niesprawności (populacja ogólna) [1], [19], [20].	55
Tabela 10. Skuteczność kliniczna ofatumumabu w porównaniu z teryflunomidem, w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego – potwierdzone 3- i 6-miesięczne pogorszenie niepełnosprawności (analiza zbiorcza wyników badań ASCLEPIOS I i II) [14].	56
Tabela 11. Skuteczność kliniczna ofatumumabu w porównaniu z teryflunomidem, w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego – wyniki obrazowania metodą rezonansu magnetycznego (populacja ogólna; analiza ITT) [1], [10], [19], [20].	58
Tabela 12. Skuteczność kliniczna ofatumumabu w porównaniu z teryflunomidem, w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego – stężenie łańcucha lekkiego neurofilamentu w osoczu (populacja ogólna) [1], [19], [20].	60
Tabela 13. Skuteczność kliniczna ofatumumabu w porównaniu z teryflunomidem, w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego – odsetek pacjentów, którzy przegrali terapię (populacja ogólna) [13].	62
Tabela 14. Skuteczność kliniczna ofatumumabu w porównaniu z teryflunomidem, w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego – brak aktywności choroby (NEDA-3) (populacja ogólna; analiza zbiorcza wyników badań ASCLEPIOS I i II) [10].	63
Tabela 15. Skuteczność kliniczna ofatumumabu w zależności od rasy/pochodzenia etnicznego (analiza zbiorcza wyników badań ASCLEPIOS I i II) - roczny wskaźnik rzutów [14].	64
Tabela 16. Bezpieczeństwo stosowania ofatumumabu w porównaniu z teryflunomidem, w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego – ogólny profil bezpieczeństwa (populacja ogólna; <i>Safety Set</i>) [^] [1].	65
Tabela 17. Bezpieczeństwo stosowania ofatumumabu w porównaniu z teryflunomidem, w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego – poszczególne zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia, które wystąpiły u co najmniej 5 chorych (0,5%) w którejkolwiek z grup (populacja ogólna; <i>Safety Set</i> – w referencji przedstawiono analizę zbiorczą wyników z badań ASCLEPIOS I i ASCLEPIOS II) [1].	68

Tabela 18. Bezpieczeństwo stosowania ofatumumabu w porównaniu z teryflunomidem, w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego – ogólnoustrojowe reakcje związane z wstrzyknięciem w zależności od stosowania premedykacji (populacja ogólna; <i>Safety Set</i>) [1].	82
Tabela 19. Profil bezpieczeństwa ofatumumabu w zależności pochodzenia etnicznego/rasy, w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego, analiza zbiorcza wyników badań ASCLEPIOS I i II [14].	86
Tabela 20. Porównanie ofatumumabu z teryflunomidem w subpopulacji I pacjentów z RRMS z wykluczeniem osób z SPMS (analiza zbiorcza wyników z badań ASCLEPIOS I i ASCLEPIOS II) na podstawie referencji [2].	89
Tabela 21. Porównanie ofatumumabu z teryflunomidem w subpopulacji IX pacjentów z RRMS – wcześniej nieleczonych lekami modyfikującymi przebieg choroby (analiza zbiorcza wyników z badań ASCLEPIOS I i ASCLEPIOS II) na podstawie referencji [2].	90
Tabela 22. Porównanie ofatumumabu z teryflunomidem w subpopulacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego – wcześniej nieleczonych lekami modyfikującymi przebieg choroby, nowo-zdiagnozowanych (analiza zbiorcza wyników z badań ASCLEPIOS I i ASCLEPIOS II) na podstawie referencji [17].	91
Tabela 23. Porównanie ofatumumabu z teryflunomidem w subpopulacji III pacjentów z RRMS - leczonych wcześniej jakimkolwiek lekiem modyfikującym przebieg choroby (analiza zbiorcza wyników z badań ASCLEPIOS I i ASCLEPIOS II) na podstawie referencji [2].	92
Tabela 24. Porównanie ofatumumabu z teryflunomidem w subpopulacji IV pacjentów z RRMS – leczonych wcześniej jakimkolwiek lekiem modyfikującym przebieg choroby, którzy przegrali terapię z powodu nieskuteczności (analiza zbiorcza wyników z badań ASCLEPIOS I i ASCLEPIOS II) na podstawie referencji [2].	93
Tabela 25. Porównanie ofatumumabu z teryflunomidem w subpopulacji X pacjentów RRMS - wcześniej leczonych poszczególnymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (analiza zbiorcza wyników z badań ASCLEPIOS I i ASCLEPIOS II) na podstawie referencji [2].	94
Tabela 26. Metodyka przeglądu systematycznego Samjoo i wsp. 2020 [49].	97
Tabela 27. Porównanie metodyki badań uwzględnionych w przeglądzie systematycznym Samjoo i wsp. 2020 [49].	102
Tabela 28. Definicje rzutu choroby oraz analizowanego punktu końcowego (roczny wskaźnik rzutów) w poszczególnych badaniach włączonych do opracowania Samjoo i wsp. 2020 [49].	108
Tabela 29. Porównanie skuteczności ofatumumabu względem komparatorów (terapii modyfikujących przebieg choroby) stosowanych w leczeniu postaci rzutowych stwardnienia rozsianego – roczny wskaźnik rzutów [49].	110
Tabela 30. Definicje analizowanego punktu końcowego (3-miesięczna potwierdzona progresja niepełnosprawności) w poszczególnych badaniach włączonych do opracowania Samjoo i wsp. 2020 [49].	112
Tabela 31. Porównanie skuteczności ofatumumabu względem komparatorów (terapii modyfikujących przebieg choroby) stosowanych w leczeniu postaci rzutowych stwardnienia rozsianego – czas do 3-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności [49].	116
Tabela 32. Definicje analizowanego punktu końcowego (6-miesięczna potwierdzona progresja niepełnosprawności) w poszczególnych badaniach włączonych do opracowania Samjoo i wsp. 2020 [49].	119
Tabela 33. Porównanie skuteczności ofatumumabu względem komparatorów (terapii modyfikujących przebieg choroby) stosowanych w leczeniu postaci rzutowych stwardnienia rozsianego – czas do 6-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności [49].	123
Tabela 34. Porównanie skuteczności ofatumumabu względem komparatorów (terapii modyfikujących przebieg choroby) stosowanych w leczeniu postaci rzutowych stwardnienia rozsianego; analiza z uwzględnieniem badania ASSESS – roczny wskaźnik rzutów [49].	125
Tabela 35. Porównanie metodyki trzech dodatkowych badań uwzględnionych w przeglądzie systematycznym Samjoo i wsp. 2020 [49] w ocenie profilu bezpieczeństwa ofatumumabu względem komparatorów (terapii modyfikujących przebieg choroby) stosowanych w leczeniu postaci rzutowych stwardnienia rozsianego [49].	129
Tabela 36. Porównanie profilu bezpieczeństwa ofatumumabu względem komparatorów (terapii modyfikujących przebieg choroby) stosowanych w leczeniu postaci rzutowych stwardnienia rozsianego – przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych [49].	129

Tabela 37. Porównanie profilu bezpieczeństwa ofatumumabu względem komparatorów (terapii modyfikujących przebieg choroby) stosowanych w leczeniu postaci rzutowych stwardnienia rozsianego – przerwanie leczenia z dowolnej przyczyny [49].	130
Tabela 38. Porównanie zgodności kryteriów kwalifikacji z proponowanego, zmodyfikowanego programu lekowego B.29 (uwzględniającego ofatumumab) [87] z kryteriami włączenia do badań dla ofatumumabu, uwzględnionych w analizie klinicznej.	145
Tabela 37. Słowa kluczowe wykorzystane podczas przeszukania medycznych baz danych w odniesieniu do opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych dla zastosowania ofatumumabu w leczeniu rzutowo-remisyjnego stwardnienia rozsianego.	187
Tabela 38. Strategia i wynik wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych w bazach: <i>PubMed</i> , <i>Embase</i> oraz <i>Cochrane</i> , dla zastosowania ofatumumabu w leczeniu rzutowo-remisyjnego stwardnienia rozsianego (data ostatniego wyszukiwania: 16.08.2021 roku).	188
Tabela 39. Strategia i wyniki wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych w innych bazach danych, dla zastosowania produktu leczniczego Kesimpta® (ofatumumab) w leczeniu dorosłych pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego (data ostatniego wyszukiwania: 16.08.2021 roku).	193
Tabela 40. Przyczyny wykluczenia publikacji z analizy klinicznej w oparciu o pełne teksty.	200
Tabela 41. Charakterystyka badań dotyczących zastosowania ofatumumabu w leczeniu dorosłych pacjentów z rzutowo-remisyjnym stwardnieniem rozsianym.	202
Tabela 42. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badań ASCLEPIOS I i ASCLEPIOS II [1]-[21] – populacja ogólna na podstawie referencji [1].	208
Tabela 43. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania APLIOS [22]-[27] – na podstawie referencji [27].	209
Tabela 44. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania APOLITOS [28]-[29], na podstawie danych z referencji [28].	210
Tabela 45. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania Ross i wsp. 2021 [33].	210
Tabela 46. Charakterystyka wyjściowa pacjentki opisanej w badaniu Flores-Gonzalez i wsp. 2021 [89].	210
Tabela 47. Porównanie charakterystyki wyjściowej pacjentów z badań uwzględnionych w przeglądzie systematycznym Samjoo i wsp. 2020 [47].	211
Tabela 50. Porównanie ofatumumabu z teryflunomidem w subpopulacji II pacjentów z wysoko aktywnym RRMS (analiza zbiorcza wyników z badań ASCLEPIOS I i ASCLEPIOS II) na podstawie referencji [2].	215
Tabela 51. Porównanie ofatumumabu z teryflunomidem w subpopulacji V pacjentów z RRMS – RES (analiza zbiorcza wyników z badań ASCLEPIOS I i ASCLEPIOS II) na podstawie referencji [2].	216
Tabela 52. Wyniki z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa w subpopulacji VI pacjentów z RRMS (analiza zbiorcza wyników z badań ASCLEPIOS I i ASCLEPIOS II) na podstawie referencji [2].	217
Tabela 53. Porównanie ofatumumabu z teryflunomidem w subpopulacji VII pacjentów z RRMS (analiza zbiorcza wyników z badań ASCLEPIOS I i ASCLEPIOS II) na podstawie referencji [2].	217
Tabela 54. Porównanie ofatumumabu z teryflunomidem w subpopulacji VIII pacjentów z RRMS (analiza zbiorcza wyników z badań ASCLEPIOS I i ASCLEPIOS II) na podstawie referencji [2].	218
Tabela 55. Analiza wyników i wniosków z dodatkowych badań dedykowanych zastosowaniu ofatumumabu w leczeniu rzutowych*/rzutowo-remisyjnych postaci stwardnienia rozsianego.	220
Tabela 56. Odsetek pacjentów z przeciwciałami skierowanymi przeciwko ofatumumabowi w zależności od formy i miejsca podania leku, w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego [27], [28].	221
Tabela 57. Profil bezpieczeństwa ofatumumabu w zależności od formy i miejsca podania leku, w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego [27], [28].	222
Tabela 58. Profil bezpieczeństwa ofatumumabu w zależności pochodzenia etnicznego/rasy, w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego, w czasie 24 tygodni [14].	225
Tabela 56. Profil bezpieczeństwa ofatumumabu – wykaz działań niepożądanych [85].	228

Tabela 57. Podsumowanie działań niepożądanych występujących z częstością $\geq 5\%$ w grupie leczonej ofatumumabem i z częstością wyższą, niż notowana w grupie leczonej teryflunomidem, wśród pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego (analiza zbiorcza wyników z dwóch badań randomizowanych) [86].	236
Tabela 58. Raporty dotyczące działań niepożądanych występujących podczas leczenia ofatumumabem, zgłoszone do <i>Netherlands Pharmacovigilance</i> za pośrednictwem VigiBase [87] (stan na: 16.08.2021).	239
Tabela 59. Liczba limfocytów B CD19+ we krwi oraz poziomy IgM i IgG w surowicy u pacjentki z rzutową postacią stwardnienia rozsianego leczonej ofatumumabem [89].	242
Tabela 60. Profil bezpieczeństwa ofatumumabu w dawce 20 mg, podawanego podskórnie co 4 tygodnie – analiza zbiorcza w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego [91].	244
Tabela 61. Metody przeprowadzenia i wyniki przeglądu systematycznego bez meta-analzy, uwzględniającego efekty stosowania ofatumumabu w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego (głównie RRMS).	246
Tabela 62. Redukcja wskaźnika rzutów raportowana w badaniach randomizowanych, uwzględnionych w opracowaniu Samjoo i wsp. 2021 [81], w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego (głównie RRMS).	254
Tabela 63. Redukcja rocznego wskaźnika rzutów (ARR) dla DMT vs placebo, raportowana w badaniach randomizowanych, uwzględnionych w opracowaniu Samjoo i wsp. 2021 [81], zgodnie z klasyfikacją DMT wg wytycznych ABN, w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego (głównie RRMS).	256
Tabela 64. Prawdopodobieństwo klasyfikacji w poszczególnych klasach DMT wydzielonych ze względu na skuteczność w zakresie ARR, dla DMT uwzględnionych w opracowaniu Samjoo i wsp. 2021 [81], w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego (głównie RRMS).	257
Tabela 65. Wyniki meta-analzy sieciowej w zakresie rocznego wskaźnika rzutów (ARR) dla porównania ofatumumabu względem rozpatrywanych w Analizie klinicznej komparatorów [82].	258
Tabela 66. Wyniki meta-analzy sieciowej w zakresie ryzyka przerwania terapii z powodu zdarzeń niepożądanych, dla porównania ofatumumabu względem rozpatrywanych w Analizie klinicznej komparatorów [82].	259
Tabela 67. Charakterystyka nieopublikowanych badań klinicznych dotyczących zastosowania ofatumumabu w leczeniu rzutowych postaci stwardnienia rozsianego.	262
Tabela 68. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badań o akronimach ASCLEPIOS I i ASCLEPIOS II [1]-[21] (ze względu na identyczną metodykę oceną przeprowadzono łącznie dla obu badań).	338
Tabela 69. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania o akronimie APLIOS [22]-[27].	339
Tabela 70. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania o akronimie APOLITOS [28]-[29].	339
Tabela 71. Ocena ryzyka błędu systematycznego, dla badań uwzględnionych w przeglądzie systematycznym Samjoo i wsp. 2020 [47].	340
Tabela 72. Ocena zidentyfikowanych badań jednoramiennych zgodnie z kryteriami NICE.	343
Tabela 73. Ocena metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2*.	343
Tabela 74. Charakterystyka innych skal i kwestionariuszy stosowanych w badaniach klinicznych włączonych do niniejszego opracowania.	346
Tabela 75. Rozszerzona skala niesprawności ruchowej (EDSS).	346
Tabela 76. Rozszerzona skala niepełnosprawności ruchowej (EDSS) wg Kurtzkiego – zasady punktacji w skalach funkcjonalnych.	347
Tabela 77. Klasyfikacja doniesień naukowych*.	348
Tabela 78. Narzędzie Cochrane Collaboration do oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego [153].	349
Tabela 79. Opis arkusza do oceny badań prospektywnych jednoramiennych zgodnie z kryteriami NICE [157].	350
Tabela 80. Formularz do oceny metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2*[158].	350
Tabela 81. Formularz ekstrakcji danych z badań.	352

Spis schematów

Schemat 1. Diagram selekcji opracowań wtórnych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) ofatumumabu (produkt leczniczy Kesimpta®) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z rzutowo-remisyjnym stwardnieniem rozsianym.	195
Schemat 2. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) ofatumumabu (produkt leczniczy Kesimpta®) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z rzutowo-remisyjnym stwardnieniem rozsianym.	197
Schemat 3. Diagram selekcji badań RCT (zgodny z PRISMA) dla komparatorów opublikowanych po 2019 roku, spełniających kryteria włączenia do meta-analizy sieciowej.	199

Spis rysunków

Rysunek 1. Graficzne przedstawienie subpopulacji II-VIII wyodrębnionych z badań ASCLEPIOS I i ASCLEPIOS II, wraz z definicjami [2]. Def. - definicja.	88
Rysunek 2. Diagram sieciowy dla rocznego wskaźnika rzutów choroby. ALEM: alemtuzumab; CLAD: kładrybina; DMF: fumaran dimetylu; FIN: fingolimod; GA: octan glatirameru; IFNB: interferon beta; IM: domięśniowo; NAT: natalizumab; OCR: okrelizumab; OMB: ofatumumab; PBO: placebo; SC: podskórnie; TERI: teryflunomid.	109
Rysunek 3. Diagram sieciowy dla czasu do 3-miesięcznej, potwierdzonej progresji niepełnosprawności. ALEM: alemtuzumab; CLAD: kładrybina; DMF: fumaran dimetylu; FIN: fingolimod; GA: octan glatirameru; IFNB: interferon beta; IM: domięśniowo; NAT: natalizumab; OCR: okrelizumab; OMB: ofatumumab; PBO: placebo.	115
Rysunek 4. Diagram sieciowy dla czasu do 6-miesięcznej, potwierdzonej progresji niepełnosprawności. ALEM: alemtuzumab; CLAD: kładrybina; DMF: fumaran dimetylu; FIN: fingolimod; GA: octan glatirameru; IFNB: interferon beta; IM: domięśniowo; NAT: natalizumab; OCR: okrelizumab; OMB: ofatumumab; PBO: placebo.	122
Rysunek 5. Meta-analiza wyników badań ASCLEPIOS I i ASCLEPIOS II dotyczących zastosowania ofatumumabu w dawce 20 mg/co 4 tyg. względem teryflunomidu w dawce 14 mg/dobę w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego – różnica w rocznym wskaźniku rzutów.	279
Rysunek 6. Meta-analiza wyników badań ASCLEPIOS I i ASCLEPIOS II dotyczących zastosowania ofatumumabu w dawce 20 mg/co 4 tyg. względem teryflunomidu w dawce 14 mg/dobę w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego – różnica w liczbie zmian GD+ w przeliczeniu na skan.	280
Rysunek 7. Meta-analiza wyników badań ASCLEPIOS I i ASCLEPIOS II dotyczących zastosowania ofatumumabu w dawce 20 mg/co 4 tyg. względem teryflunomidu w dawce 14 mg/dobę w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego – różnica w liczbie nowych lub powiększonych zmian w obrazach T2-zależnych w momencie badania, w przeliczeniu na rok.	281
Rysunek 8. Meta-analiza wyników badań ASCLEPIOS I i ASCLEPIOS II dotyczących zastosowania ofatumumabu w dawce 20 mg/co 4 tyg. względem teryflunomidu w dawce 14 mg/dobę w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego – roczny wskaźnik zmiany objętości mózgu.	282
Rysunek 9. Meta-analiza wyników badań ASCLEPIOS I i ASCLEPIOS II dotyczących zastosowania ofatumumabu w dawce 20 mg/co 4 tyg. względem teryflunomidu w dawce 14 mg/dobę w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego – ryzyko wystąpienia jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych, w okresie obserwacji wynoszącym do 100 dni po przyjęciu ostatniej dawki leku.	283
Rysunek 10. Meta-analiza wyników badań ASCLEPIOS I i ASCLEPIOS II dotyczących zastosowania ofatumumabu w dawce 20 mg/co 4 tyg. względem teryflunomidu w dawce 14 mg/dobę w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego – ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych prowadzące do przerwania leczenia, w okresie obserwacji wynoszącym do 100 dni po przyjęciu ostatniej dawki leku.	284
Rysunek 11. Meta-analiza wyników badań ASCLEPIOS I i ASCLEPIOS II dotyczących zastosowania ofatumumabu w dawce 20 mg/co 4 tyg. względem teryflunomidu w dawce 14 mg/dobę w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego – ryzyko wystąpienia infekcji, w okresie obserwacji wynoszącym do 100 dni po przyjęciu ostatniej dawki leku.	285

Rysunek 12. Meta-analiza wyników badań ASCLEPIOS I i ASCLEPIOS II dotyczących zastosowania ofatumumabu w dawce 20 mg/co 4 tyg. względem teryflunomidu w dawce 14 mg/dobę w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego – ryzyko wystąpienia ogólnoustrojowych reakcji związanych z wstrzyknięciem, w okresie obserwacji wynoszącym do 100 dni po przyjęciu ostatniej dawki leku.	286
Rysunek 13. Meta-analiza wyników badań ASCLEPIOS I i ASCLEPIOS II dotyczących zastosowania ofatumumabu w dawce 20 mg/co 4 tyg. względem teryflunomidu w dawce 14 mg/dobę w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego – ryzyko wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych, w okresie obserwacji wynoszącym do 100 dni po przyjęciu ostatniej dawki leku.	287
Rysunek 14. Meta-analiza wyników badań ASCLEPIOS I i ASCLEPIOS II dotyczących zastosowania ofatumumabu w dawce 20 mg/co 4 tyg. względem teryflunomidu w dawce 14 mg/dobę w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego – ryzyko wystąpienia ciężkich infekcji, w okresie obserwacji wynoszącym do 100 dni po przyjęciu ostatniej dawki leku.	288
Rysunek 15. Meta-analiza wyników badań ASCLEPIOS I i ASCLEPIOS II dotyczących zastosowania ofatumumabu w dawce 20 mg/co 4 tyg. względem teryflunomidu w dawce 14 mg/dobę w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego – ryzyko wystąpienia ciężkich reakcji związanych z wstrzyknięciem leku, w okresie obserwacji wynoszącym do 100 dni po przyjęciu ostatniej dawki leku.	289
Rysunek 16. Meta-analiza wyników badań ASCLEPIOS I i ASCLEPIOS II dotyczących zastosowania ofatumumabu w dawce 20 mg/co 4 tyg. względem teryflunomidu w dawce 14 mg/dobę w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego – ryzyko wystąpienia nowotworów złośliwych, w okresie obserwacji wynoszącym do 100 dni po przyjęciu ostatniej dawki leku.	290
Rysunek 17. Meta-analiza wyników badań ASCLEPIOS I i ASCLEPIOS II dotyczących zastosowania ofatumumabu w dawce 20 mg/co 4 tyg. względem teryflunomidu w dawce 14 mg/dobę w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego – ryzyko zgonu, w okresie obserwacji wynoszącym do 100 dni po przyjęciu ostatniej dawki leku.	291
Rysunek 18. Meta-analiza wyników badań ASCLEPIOS I i ASCLEPIOS II dotyczących zastosowania ofatumumabu w dawce 20 mg/co 4 tyg. względem teryflunomidu w dawce 14 mg/dobę w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego – ryzyko wystąpienia ogólnoustrojowych reakcji związanych z wstrzyknięciem leku, bez premedykacji, po pierwszym wstrzyknięciu.	292
Rysunek 19. Meta-analiza wyników badań ASCLEPIOS I i ASCLEPIOS II dotyczących zastosowania ofatumumabu w dawce 20 mg/co 4 tyg. względem teryflunomidu w dawce 14 mg/dobę w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego – ryzyko wystąpienia ogólnoustrojowych reakcji związanych z wstrzyknięciem leku, bez premedykacji, po drugim wstrzyknięciu.	293
Rysunek 20. Meta-analiza wyników badań ASCLEPIOS I i ASCLEPIOS II dotyczących zastosowania ofatumumabu w dawce 20 mg/co 4 tyg. względem teryflunomidu w dawce 14 mg/dobę w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego – ryzyko wystąpienia ogólnoustrojowych reakcji związanych z wstrzyknięciem leku, bez premedykacji, po trzecim wstrzyknięciu.	294
Rysunek 21. Meta-analiza wyników badań ASCLEPIOS I i ASCLEPIOS II dotyczących zastosowania ofatumumabu w dawce 20 mg/co 4 tyg. względem teryflunomidu w dawce 14 mg/dobę w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego – ryzyko wystąpienia ogólnoustrojowych reakcji związanych z wstrzyknięciem leku, bez premedykacji, po czwartym wstrzyknięciu.	295
Rysunek 22. Meta-analiza wyników badań ASCLEPIOS I i ASCLEPIOS II dotyczących zastosowania ofatumumabu w dawce 20 mg/co 4 tyg. względem teryflunomidu w dawce 14 mg/dobę w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego – ryzyko wystąpienia ogólnoustrojowych reakcji związanych z wstrzyknięciem leku, bez premedykacji, po piątym wstrzyknięciu.	296
Rysunek 23. Meta-analiza wyników badań ASCLEPIOS I i ASCLEPIOS II dotyczących zastosowania ofatumumabu w dawce 20 mg/co 4 tyg. względem teryflunomidu w dawce 14 mg/dobę w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego – ryzyko wystąpienia ogólnoustrojowych reakcji związanych z wstrzyknięciem leku, bez premedykacji, po szóstym wstrzyknięciu.	297

Rysunek 24. Meta-analiza wyników badań ASCLEPIOS I i ASCLEPIOS II dotyczących zastosowania ofatumumabu w dawce 20 mg/co 4 tyg. względem teryflunomidu w dawce 14 mg/dobę w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego – ryzyko wystąpienia ogólnoustrojowych reakcji związanych z wstrzyknięciem leku, bez premedykacji, po siódmym wstrzyknięciu.	298
Rysunek 25. Meta-analiza wyników badań ASCLEPIOS I i ASCLEPIOS II dotyczących zastosowania ofatumumabu w dawce 20 mg/co 4 tyg. względem teryflunomidu w dawce 14 mg/dobę w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego – ryzyko wystąpienia ogólnoustrojowych reakcji związanych z wstrzyknięciem leku, bez premedykacji, po ósmym wstrzyknięciu.	299
Rysunek 26. Meta-analiza wyników badań ASCLEPIOS I i ASCLEPIOS II dotyczących zastosowania ofatumumabu w dawce 20 mg/co 4 tyg. względem teryflunomidu w dawce 14 mg/dobę w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego – ryzyko wystąpienia ogólnoustrojowych reakcji związanych z wstrzyknięciem leku, bez premedykacji, po dziewiątym wstrzyknięciu.	300
Rysunek 27. Meta-analiza wyników badań ASCLEPIOS I i ASCLEPIOS II dotyczących zastosowania ofatumumabu w dawce 20 mg/co 4 tyg. względem teryflunomidu w dawce 14 mg/dobę w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego – ryzyko wystąpienia ogólnoustrojowych reakcji związanych z wstrzyknięciem leku, bez premedykacji, po dziesiątym wstrzyknięciu.	301
Rysunek 28. Meta-analiza wyników badań ASCLEPIOS I i ASCLEPIOS II dotyczących zastosowania ofatumumabu w dawce 20 mg/co 4 tyg. względem teryflunomidu w dawce 14 mg/dobę w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego – ryzyko wystąpienia ogólnoustrojowych reakcji związanych z wstrzyknięciem leku, z jakąkolwiek premedykacją, po pierwszym wstrzyknięciu.	302
Rysunek 29. Meta-analiza wyników badań ASCLEPIOS I i ASCLEPIOS II dotyczących zastosowania ofatumumabu w dawce 20 mg/co 4 tyg. względem teryflunomidu w dawce 14 mg/dobę w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego – ryzyko wystąpienia ogólnoustrojowych reakcji związanych z wstrzyknięciem leku, z jakąkolwiek premedykacją, po drugim wstrzyknięciu.	303
Rysunek 30. Meta-analiza wyników badań ASCLEPIOS I i ASCLEPIOS II dotyczących zastosowania ofatumumabu w dawce 20 mg/co 4 tyg. względem teryflunomidu w dawce 14 mg/dobę w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego – ryzyko wystąpienia ogólnoustrojowych reakcji związanych z wstrzyknięciem leku, z jakąkolwiek premedykacją, po trzecim wstrzyknięciu.	304
Rysunek 31. Meta-analiza wyników badań ASCLEPIOS I i ASCLEPIOS II dotyczących zastosowania ofatumumabu w dawce 20 mg/co 4 tyg. względem teryflunomidu w dawce 14 mg/dobę w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego – ryzyko wystąpienia ogólnoustrojowych reakcji związanych z wstrzyknięciem leku, z jakąkolwiek premedykacją, po czwartym wstrzyknięciu.	305
Rysunek 32. Meta-analiza wyników badań ASCLEPIOS I i ASCLEPIOS II dotyczących zastosowania ofatumumabu w dawce 20 mg/co 4 tyg. względem teryflunomidu w dawce 14 mg/dobę w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego – ryzyko wystąpienia ogólnoustrojowych reakcji związanych z wstrzyknięciem leku, z jakąkolwiek premedykacją, po piątym wstrzyknięciu.	306
Rysunek 33. Meta-analiza wyników badań ASCLEPIOS I i ASCLEPIOS II dotyczących zastosowania ofatumumabu w dawce 20 mg/co 4 tyg. względem teryflunomidu w dawce 14 mg/dobę w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego – ryzyko wystąpienia ogólnoustrojowych reakcji związanych z wstrzyknięciem leku, z jakąkolwiek premedykacją, po szóstym wstrzyknięciu.	307
Rysunek 34. Meta-analiza wyników badań ASCLEPIOS I i ASCLEPIOS II dotyczących zastosowania ofatumumabu w dawce 20 mg/co 4 tyg. względem teryflunomidu w dawce 14 mg/dobę w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego – ryzyko wystąpienia ogólnoustrojowych reakcji związanych z wstrzyknięciem leku, z jakąkolwiek premedykacją, po siódmym wstrzyknięciu.	308
Rysunek 35. Meta-analiza wyników badań ASCLEPIOS I i ASCLEPIOS II dotyczących zastosowania ofatumumabu w dawce 20 mg/co 4 tyg. względem teryflunomidu w dawce 14 mg/dobę w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia	

rozszianego – ryzyko wystąpienia ogólnoustrojowych reakcji związanych z wstrzyknięciem leku, z jakąkolwiek premedykacją, po ósmym wstrzyknięciu.....	309
Rysunek 36. Meta-analiza wyników badań ASCLEPIOS I i ASCLEPIOS II dotyczących zastosowania ofatumumabu w dawce 20 mg/co 4 tyg. względem teryflunomidu w dawce 14 mg/dobę w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozszianego – ryzyko wystąpienia ogólnoustrojowych reakcji związanych z wstrzyknięciem leku, z jakąkolwiek premedykacją, po dziewiątym wstrzyknięciu.....	310
Rysunek 37. Meta-analiza sieciowa (ofatumumab vs komparatory) przedstawiona w opracowaniu Samjoo i wsp., 2020 [47] – roczny wskaźnik rzutów. IFNB: Interferon beta; IM: domięśniowe; SC: podskórne.....	311
Rysunek 38. Meta-analiza sieciowa - czas do 3-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności (ofatumumab vs komparator). Wyniki analiz przy użyciu (A) wstępnie zdefiniowanych kryteriów i (B) kryteriów z badania OPERA. IFNB: interferon beta; IM: domięśniowe; SC: podskórne [47].	312
Rysunek 39. Meta-analiza sieciowa - czas do 6-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności (ofatumumab vs komparator). Wyniki analiz przy użyciu (A) wstępnie zdefiniowanych kryteriów i (B) kryteriów z badania OPERA. IFNB: interferon beta; IM: domięśniowe; SC: podskórne [47].	313
Rysunek 40. Meta-analiza sieciowa - utrata pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych (ofatumumab vs komparator). IFNB: interferon beta; IM: domięśniowe; SC: podskórne [47].	314
Rysunek 41. Meta-analiza sieciowa -utrata pacjentów z badania z dowolnej przyczyny (ofatumumab vs komparator). IFNB: interferon beta; IM: domięśniowe; SC: podskórne [47]......	315
Rysunek 42. Meta-analiza sieciowa - roczny wskaźnik rzutów (terapię modyfikujące przebieg choroby vs placebo). IFNB: interferon beta; IM: domięśniowe; SC: podskórnie [47]......	316
Rysunek 43. Meta-analiza sieciowa - 3-miesięczna potwierdzona progresja niepełnosprawności (terapię modyfikujące przebieg choroby vs placebo). Wyniki analiz przy użyciu (A) wstępnie zdefiniowanych kryteriów i (B) kryteriów z badania OPERA. IFNB: interferon beta; IM: domięśniowe; SC: podskórnie [47].	318
Rysunek 44. Meta-analiza sieciowa - 6-miesięczna potwierdzona progresja niepełnosprawności (terapię modyfikujące przebieg choroby vs placebo). Wyniki analiz przy użyciu (A) wstępnie zdefiniowanych kryteriów i (B) kryteriów z badania OPERA. IFNB: interferon beta; IM: domięśniowe; SC: podskórnie [47]......	320
Rysunek 45. Meta-analiza sieciowa - roczny wskaźnik rzutów (ofatumumab vs komparator); analiza z uwzględnieniem peginterferonu beta 1a. IFNB: interferon beta; IM: domięśniowe; SC: podskórnie; PEG-INFB: peginterferon beta [47]......	321
Rysunek 46. Meta-analiza sieciowa - czas do 3-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności (ofatumumab vs komparator); analiza z uwzględnieniem peginterferonu beta-1a. IFNB: interferon beta; IM: domięśniowe; SC: podskórnie; PEG-INFB – peginterferon beta [47].	323
Rysunek 47. Meta-analiza sieciowa - czas do 6-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności (ofatumumab vs komparator); analiza z uwzględnieniem peginterferonu beta 1a. IFNB: interferon beta; IM: domięśniowe; SC: podskórnie; PEG-INFB – peginterferon beta [47].	324
Rysunek 48. Meta-analiza sieciowa - roczny wskaźnik rzutów (ofatumumab vs komparator); analiza z uwzględnieniem badania INCOMIN. IFNB: interferon beta; IM: domięśniowe; SC: podskórnie [47]......	325
Rysunek 49. Meta-analiza sieciowa - czas do 6-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności (ofatumumab vs komparator); analiza z uwzględnieniem badania INCOMIN. IFNB: interferon beta; IM: domięśniowe; SC: podskórnie [47]......	327
Rysunek 50. Meta-analiza sieciowa - roczny wskaźnik rzutów (ofatumumab vs komparator); analiza z włączeniem badania ASSESS przedstawionego w formie posteru/ abstraktu konferencyjnego. IFNB: interferon beta; IM: domięśniowe; SC: podskórnie [47]......	328
Rysunek 51. Meta-analiza sieciowa - roczny wskaźnik rzutów (ofatumumab vs komparator); analiza z włączeniem badania Boiko i wsp., 2018 uwzględniającego inne prezentacje branych pod uwagę interwencji. IFNB: interferon beta; IM: domięśniowe; SC: podskórnie [47]......	329
Rysunek 52. Meta-analiza sieciowa - roczny wskaźnik rzutów (ofatumumab vs komparator); analiza z wykorzystaniem modeli efektów stałych. IFNB: interferon beta; IM: domięśniowe; SC: podskórnie [47]......	330

Rysunek 53. Meta-analiza sieciowa - 3-miesięczna potwierdzona progresja niepełnosprawności (terapię modyfikującą chorobę vs placebo). Wyniki analiz przy użyciu (A) wstępnie zdefiniowanych kryteriów i (B) kryteriów z badania OPERA. IFNB: interferon beta; IM: domięśniowo; SC: podskórnie [47].....	332
Rysunek 54. Meta-analiza sieciowa - 6-miesięczna potwierdzona progresja niepełnosprawności (terapię modyfikującą chorobę vs placebo). Wyniki analiz przy użyciu (A) wstępnie zdefiniowanych kryteriów i (B) kryteriów z badania OPERA. IFNB: interferon beta; IM: domięśniowo; SC: podskórnie [47].....	334
Rysunek 55. Meta-analiza sieciowa - roczny wskaźnik rzutów (ofatumumab vs komparator); analiza z wykorzystaniem modeli efektów stałych. IFNB: interferon beta; IM: domięśniowo; SC: podskórnie [47].....	336

14. ANEKS

14.1. PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH

Przeprowadzono przeszukanie medycznych baz danych odnośnie efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Kesimpta® (ofatumumab 20, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z rzutowo-remisyjnym stwardnieniem rozsianym.

Przeszukanie baz danych przeprowadzono zgodnie z wytycznymi AOTMiT [155] i Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z 8 stycznia 2021 w sprawie minimalnych wymagań [157]. W procesie przeszukiwania wybranych medycznych baz danych użyto słów kluczowych pogrupowanych w zależności od obszaru znaczeniowego. W strategii wyszukiwania wykorzystano synonimy zawarte w MeSH (ang. *Medical Subject Reading*) oraz Emtree (ang. *Elsevier's Life Science Thesaurus*). W trakcie wyszukiwania wykorzystano połączenia słów kluczowych utworzone przy użyciu operatorów logicznych AND oraz OR (operatory logiki Boole'a) oraz uwzględniono filtry. Strategia wyszukiwania została zaprojektowana iteracyjnie, w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii. Wyszukiwaniem zajmowały się równolegle dwie osoby ██████████ ostateczna strategia była tworzona na drodze konsensusu między nimi (w razie niezgodności korzystano z pomocy osoby trzeciej – ████████). Stopień zgodności między analitykami wynosił 98,8%. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 16.08.2021 roku. Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem nie był ograniczony (uwzględniono wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania).

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

14.1.1. STRATEGIA WYSZUKIWANIA OPRACOWAŃ WTÓRNYCH ORAZ PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH

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

w formie roztworu do wstrzykiwań (produkt leczniczy Kesimpta®) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z rzutowo-remisyjnym stwardnieniem rozsianym.

W tabeli poniżej przedstawiono słowa kluczowe, wykorzystane przy przeszukaniu głównych medycznych baz danych: *Medline, Embase, Cochrane Library*, w celu zidentyfikowania opracowań (badań) wtórnych (przeглядów systematycznych, meta-analiz, raportów HTA) oraz pierwotnych badań klinicznych. W przypadku opracowań (badań) wtórnych ograniczono się jedynie do słów kluczowych dla problemu zdrowotnego oraz interwencji wnioskowanej.

Przeprowadzono szeroką strategię wyszukiwania, w ramach której nie zastosowano zawężenia do: wieku pacjentów czy limitów związanych z rodzajem punktów końcowych – **badania spełniające zdefiniowane w tym zakresie kryteria włączenia wyodrębniano na etapie selekcji zidentyfikowanych publikacji oraz analizy pełnych tekstów.**

Tabela 39. Słowa kluczowe wykorzystane podczas przeszukania medycznych baz danych w odniesieniu do opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych dla zastosowania ofatumumabu w leczeniu rzutowo-remisyjnego stwardnienia rozsianego.

Słowa kluczowe	
Problem zdrowotny (populacja)	<i>multiple sclerosis OR disseminated sclerosis OR MS OR RRMS OR RR-MS OR RMS OR remitting-relapsing multiple sclerosis OR remitting relapsing multiple sclerosis OR relapsing-remitting multiple sclerosis OR relapsing remitting multiple sclerosis OR relapsing multiple sclerosis OR chariot disease OR insular sclerosis OR sclerosis multiplex</i>
AND	
Interwencja wnioskowana - ofatumumab	<i>ofatumumab OR kesimpta OR Arzerra OR HUMAX-CD20 2F2 OR HUMAX-CD20-2F2 OR HUMAX-CD20 2F2 OR GSK1841157 OR GSK-1841157 OR omb 157 OR omb157</i>
AND	
Komparator I (technologia opcjonalna) – interferon beta 1a lub 1b)	<i>interferon beta OR interferon-beta OR beta-Interferon OR beta Interferon OR Fibroblast Interferon OR Fibaferon OR human fibroblast interferon OR beta 1 Interferon OR Interferon-beta1 OR Interferon beta1 OR Interferon beta-1a OR INF-beta-1a OR Interferon beta-1b OR INF-beta-1b OR bm 532 OR bm532 OR mr 21 OR mr21 OR feron OR frone OR hemferon OR naferon OR Betaferon OR Avonex OR Rebif OR Extavia OR Beta-IFN-1b OR Beta-IFN-1a OR Betaseron OR Beta-seron OR IFN-Beta OR IFN-Beta Ser</i>
Komparator II (technologia opcjonalna) – peginterferon beta-1a	<i>Peginterferon OR pegylated interferon OR Plegridy OR beta 1a peginterferon OR beta1a peginterferon OR peginterferon beta-1a OR pegylated human interferon beta 1a OR pegylated interferon beta-1a OR pegylated interferon beta 1a OR pegylated interferon beta1a OR biib 017 OR biib017 OR PEG IFN-beta-1a</i>
Komparator III (technologia opcjonalna) – octan glatirameru	<i>glatiramer acetate OR glatiramer OR Copaxone OR TV 5010 OR TV5010 OR TV-5010 OR (alanine glutamic acid lysine tyrosine) copolymer OR (glutamic acid lysine alanine tyrosine) copolymer OR Cop 1 OR copolymer cop 1 OR copolymer-1 OR copolymer 1</i>
Komparator IV (technologia opcjonalna) – fumaran dimetylu	<i>dimethyl fumarate OR fumaric acid dimethyl ester OR dimethylfumarate OR Tecfidera OR panaclar OR fumaderm OR FAG201 OR FAG-201 OR BRN0774590 OR BRN-0774590 OR HSDB7725 OR HSDB-7725 OR methyl fumarate OR NSC167432 OR NSC-167432 OR TL-353 OR TL353 OR BG00012 OR BG-00012 OR DMF OR bg12 OR bg-12 OR FAE OR BG12 compound</i>
Komparator V (technologia opcjonalna) – teryflunomid	<i>teriflunomide OR Aubagio OR HMR1726 OR hmr 1726 OR a 771726 OR a77 1726 OR a77-1726 OR a771726 OR rs 61980 OR rs61980 OR su 0020 OR su0020</i>
AND	
Punkty końcowe	<i>Nie stosowano ograniczeń w odniesieniu do punktów końcowych – pozwala to na wyszukanie w bazach informacji medycznej danych o możliwie wszystkich działaniach niepożądanych (ciężkich, rzadkich oraz takich, których nie sposób przewidzieć przed przeprowadzeniem analizy). Podobnie nie zawężano wyszukiwania do efektywności eksperymentalnej oraz efektywności klinicznej.</i>

Słowa kluczowe	
AND	
Metodyka badania [opracowania (badania) wtórne]	<i>Baza PubMed: Humans, Meta-Analysis, Review, Systematic Reviews;</i> <i>Baza Embase: Humans AND [embase]/lim NOT [medline]/lim Meta-Analysis, Systematic Review;</i> <i>Baza Cochrane: Cochrane Database of Systematic Reviews, Cochrane Database of Abstracts of Reviews of Effects, Technology Assessment.</i>
Metodyka badania [pierwotne badania kliniczne – szerokie wyszukiwanie dla ofatumumabu]	<i>Baza PubMed: Humans;</i> <i>Baza Embase: Humans, AND [embase]/lim NOT [medline]/lim;</i> <i>Baza Cochrane: Cochrane Central Register of Controlled Trials.</i>
Metodyka badania [pierwotne badania kliniczne – wyszukiwanie badań dla komparatorów przydatnych do porównania pośredniego]	<i>baza PubMed: Humans, Clinical Trial, Randomized Controlled Trial, Controlled Clinical Trial; Wyniki od 2019 roku</i> <i>baza Embase: Humans, Randomized Controlled Trial, Controlled Clinical Trial, AND [embase]/lim NOT [medline]/lim; Wyniki od 2019 roku</i> <i>baza Cochrane: Cochrane Central Register of Controlled Trials (Word variations have been searched); Wyniki od 2019 roku</i>
AND	
Język	<i>English, Polish</i>

Strategia i wyniki wyszukiwania zostały zaprezentowane poniżej.

Tabela 40. Strategia i wynik wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych w bazach: PubMed, Embase oraz Cochrane, dla zastosowania ofatumumabu w leczeniu rzutowo-remisyjnego stwardnienia rozsianego (data ostatniego wyszukiwania: 16.08.2021 roku).

Zapytanie	Słowa kluczowe/ deskryptory	Wynik		
		PubMed ¹	Embase ²	Cochrane ^{3s}
Problem zdrowotny (populacja)				
#1	<i>multiple sclerosis^{1,3}</i> <i>multiple AND sclerosis²</i>	96 755	171 064	11 456
#2	<i>disseminated sclerosis^{1,3}</i> <i>disseminated AND sclerosis²</i>	97 000	3 402	184
#3	<i>MS OR RRMS OR RR-MS OR RMS^{1,3}</i> <i>ms OR rrms OR 'rr ms' OR rms²</i>	483 984	755 324	45 815
#4	<i>remitting-relapsing multiple sclerosis OR remitting relapsing multiple sclerosis OR relapsing-remitting multiple sclerosis OR relapsing remitting multiple sclerosis OR relapsing multiple sclerosis^{1,3}</i> <i>'remitting relapsing' AND multiple AND sclerosis OR (remitting AND relapsing AND multiple AND sclerosis) OR ('relapsing remitting' AND multiple AND sclerosis) OR (relapsing AND remitting AND multiple AND sclerosis) OR (relapsing AND multiple AND sclerosis)²</i>	18 696	25 457	4 860
#5	<i>chariot disease OR insular sclerosis OR sclerosis multiplex^{1,3}</i> <i>chariot AND disease OR (insular AND sclerosis) OR (sclerosis AND multiplex)²</i>	97 112	1 544	44
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	535 244	842 627	48 333
Interwencja wnioskowana – ofatumumab				
#7	<i>ofatumumab OR kesimpta OR Arzerra^{1,2,3}</i>	636	3 326	286

Zapytanie	Słowa kluczowe/ deskryptory	Wynik		
		PubMed ¹	Embase ²	Cochrane ³
#8	<i>HUMAX-CD20 2F2 OR HUMAX-CD20-2F2 OR HUMAX-CD20 2F2¹</i> <i>'humax cd20 2f2' OR ('humax cd20' AND 2f2)²</i> <i>HUMAX-CD20 2F2 OR HUMAX-CD20 2F2³</i>	635	2	0
#9	<i>GSKI841157 OR GSK-1841157 OR omb 157 OR omb157^{4,3}</i> <i>gski841157 OR 'gsk 1841157' OR (omb AND 157) OR omb157²</i>	637	4	6
#10	#7 OR #8 OR #9	638	3 327	286
Razem - opracowania wtórne dla ofatumumabu				
#11	#6 AND #10	91	462	63
#12	#11*	45	5	7
#13	#12^	43	5	-
Razem (pierwotne badania kliniczne dotyczące efektywności klinicznej i praktycznej ofatumumabu) – szerokie wyszukiwanie				
#14	#6 AND #10	91	462	63
#15	#14**	68	153	56
#16	#15^	63	150	-
Komparator (interferon beta-1a, interferon beta-1b)				
#17	<i>Interferon beta OR interferon-beta OR beta-Interferon OR beta interferon^{1,3}</i> <i>interferon AND beta OR 'interferon beta' OR 'beta interferon' OR (beta AND interferon)²</i>	35 318	67 013	2 617
#18	<i>Fibroblast Interferon OR Fiblaferon OR human fibroblast interferon^{1,3}</i> <i>fibroblast AND interferon OR fiblaferon OR (human AND fibroblast AND interferon)²</i>	15 622	12 169	126
#19	<i>beta 1 Interferon OR Interferon-beta1 OR Interferon beta1^{1,3}</i> <i>beta AND 1 AND interferon OR 'interferon beta1' OR (interferon AND beta1)²</i>	15 107	71 849	2 021
#20	<i>Interferon beta-1a OR INF-beta-1a OR Interferon beta-1b OR INF-beta-1b^{1,3}</i> <i>interferon AND 'beta 1a' OR 'inf beta 1a' OR (interferon AND 'beta 1b') OR 'inf beta 1b'²</i>	3 496	2 878	1 474
#21	<i>bm 532 OR bm532 OR mr 21 OR mr21^{1,3}</i> <i>bm AND 532 OR bm532 OR (mr AND 21) OR mr21²</i>	20 041	46 521	4 459
#22	<i>feron OR frone OR hemferon OR naferon^{1,2,3}</i>	1258	1 908	236
#23	<i>Betaferon OR Avonex OR Rebif OR Extavia^{1,2,3}</i>	3600	4 087	493
#24	<i>Beta-IFN-1b OR Beta-IFN-1a OR Betaseron OR Beta-seron OR IFN-Beta OR IFN-Beta Ser^{1,3}</i> <i>'beta ifn 1b' OR 'beta ifn 1a' OR betaseron OR 'beta seron' OR 'ifn beta' OR ('ifn beta' AND ser)²</i>	32 593	2 911	564
#25	#17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24	65 464	129 058	7 378
Pierwotne badania kliniczne od 2019 roku dla komparatora - interferonu beta-1a lub 1b (do porównania pośredniego)				
#26	#6 AND #25	7 375	19 184	2 487

Zapytanie	Słowa kluczowe/ deskryptory	Wynik		
		PubMed ¹	Embase ²	Cochrane ³
#27	#26***	79	189	502
#28	#27^	77	189	-
Komparator (peginterferon beta-1a)				
#29	<i>Peginterferon OR pegylated interferon^{1,3}</i> <i>peginterferon OR (pegylated AND interferon)²</i>	10 746	29 328	3 885
#30	<i>Plegridy^{1,2,3}</i>	96	141	16
#31	<i>beta 1a peginterferon OR beta1a peginterferon^{1,3}</i> <i>beta AND 1a AND peginterferon OR (beta1a AND peginterferon)²</i>	100	792	121
#32	<i>peginterferon beta-1a OR pegylated human interferon beta 1a^{1,3}</i> <i>(peginterferon AND 'beta 1a') OR (pegylated AND human AND interferon AND beta AND 1a)²</i>	116	293	125
#33	<i>pegylated interferon beta-1a OR pegylated interferon beta 1a OR pegylated interferon beta1a^{1,3}</i> <i>pegylated AND interferon AND 'beta 1a' OR (pegylated AND interferon AND beta AND 1a) OR (pegylated AND interferon AND beta1a)²</i>	76	144	50
#34	<i>biib 017 OR biib017 OR PEG IFN-beta-1a^{1,3}</i> <i>biib AND 017 OR biib017 OR (peg AND 'ifn beta 1a')²</i>	90	43	30
#35	#29 OR #30 OR #31 OR #32 #33 OR #34	10 7851	29 349	3 888
Pierwotne badania kliniczne od 2019 roku dla komparatora - peginterferonu beta-1a (do porównania pośredniego)				
#36	#6 AND #35	197	1 073	278
#37	#36***	3	33	46
#38	#27^	2	33	-
Komparator (octan glatirameru)				
#39	<i>glatiramer acetate OR glatiramer^{1,3}</i> <i>glatiramer AND acetate OR glatiramer²</i>	2 123	9 647	724
#40	<i>Copaxone^{1,2,3}</i>	2 263	2 104	142
#41	<i>TV 5010 OR TV5010 OR TV-5010^{1,3}</i> <i>tv AND 5010 OR tv5010 OR 'tv 5010'²</i>	2 198	14	3
#42	<i>(alanine glutamic acid lysine tyrosine) copolymer OR (glutamic acid lysine alanine tyrosine) copolymer^{1,3}</i> <i>(alanine AND glutamic AND acid AND lysine AND tyrosine AND copolymer) OR (glutamic AND acid AND lysine AND alanine AND tyrosine AND copolymer)²</i>	28	27	4
#43	<i>Cop 1 OR copolymer cop 1 OR copolymer-1 OR copolymer 1^{1,3}</i> <i>cop AND 1 OR (copolymer AND cop AND 1) OR 'copolymer 1' OR (copolymer AND 1)²</i>	3 7872	56 115	1 103
#44	#39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43	3 945	65 378	1 768
Pierwotne badania kliniczne od 2019 roku dla komparatora – octanu glatirameru (do porównania pośredniego)				
#45	#6 AND #44	2 169	10 570	828
#46	#45***	9	109	200

Zapytanie	Słowa kluczowe/ deskryptory	Wynik		
		PubMed ¹	Embase ²	Cochrane ^{3*}
#47	#46^	9	107	-
Komparator (fumaran dimetylu)				
#48	<i>dimethyl fumarate</i> ^{1,3} <i>dimethyl AND fumarate</i> ²	1 581	5661	459
#49	<i>dimethylfumarate OR fumaric acid dimethyl ester</i> ^{1,3} <i>dimethylfumarate OR (fumaric AND acid AND dimethyl AND ester)</i> ²	1 625	4 218	229
#50	<i>Tecfidera OR panaclar OR fumaderm</i> ^{1,2,3}	1 609	841	87
#51	<i>FAG201 OR FAG-201 OR BRN0774590 OR BRN-0774590 OR HSDB7725 OR HSDB-7725</i> ^{1,3} <i>fag201 OR 'fag 201' OR brn0774590 OR 'brn 0774590' OR hsd7725 OR 'hsdb 7725'</i> ²	1 582	8	3
#52	<i>methyl fumarate OR NSC167432 OR NSC-167432 OR TL-353 OR TL353 OR BG00012 OR BG-00012</i> ^{1,3} <i>methyl AND fumarate OR nsc167432 OR 'nsc 167432' OR 'tl 353' OR tl353 OR bg00012 OR 'bg 00012'</i> ²	2 168	1 267	78
#53	<i>DMF OR bg12 OR bg-12 OR FAE OR BG12 compound</i> ^{1,3} <i>dmf OR bg12 OR 'bg 12' OR fae OR (bg12 AND compound)</i> ²	20 245	15 304	6 811
#54	#48 OR #49 OR #50 OR #51 OR #52 OR #53	20 880	19 800	6932
Pierwotne badania kliniczne od 2019 roku dla komparatora – fumaranu dimetylu (do porównania pośredniego)				
#55	#6 AND #54	1 501	4 571	778
#56	#55***	10	147	167
#57	#56^	10	147	-
Komparator (teryflunomid)				
#58	<i>Teriflunomide OR Aubagio</i> ^{1,2,3}	780	3 455	338
#59	<i>HMR1726 OR hmr 1726 OR a 771726 OR a77 1726 OR a77-1726 OR a771726</i> ¹ <i>(hmr1726 OR (hmr AND 1726) OR (a AND 771726) OR a77) AND 1726 OR 'a77 1726' OR a771726</i> ² <i>HMR1726 OR hmr 1726 OR a 771726 OR a77 1726 OR a77 1726 OR a771726</i> ³	861	302	25
#60	<i>rs 61980 OR rs61980 OR su 0020 OR su0020</i> ^{1,3} <i>rs AND 61980 OR rs61980 OR (su AND 0020) OR su0020</i> ²	782	112	1 388
#61	#58 OR #59 OR #60	870	3 604	1 730
Pierwotne badania kliniczne od 2019 roku dla komparatora – teryflunomidu (do porównania pośredniego)				
#62	#6 AND #61	533	2 793	807
#63	#62***	11	126	131
#64	#63^	11	126	-

* zastosowane filtry dla opracowań (badań) wtórnych: baza PubMed = *Humans, Meta-Analysis, Systematic Reviews, Review*; baza Embase = *Humans, Meta-Analysis, Systematic Review, AND [embase]/lim NOT [medline]/lim*; baza Cochrane = *Cochrane Database of Systematic Reviews, Cochrane Database of Abstracts of Reviews of Effects, Technology Assessment (Word variations have been searched)*.

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

*** zastosowane filtry dla pierwotnych badań klinicznych: baza PubMed = *Humans, Clinical Trial, Randomized Controlled Trial, Controlled Clinical Trial*; wyniki od 2019 roku; baza Embase = *Humans, Randomized Controlled Trial, Controlled Clinical Trial AND [embase]/lim NOT [medline]/lim*;

Records added to Embase 01-01-2019 to 16-08-2021; baza Cochrane = Cochrane Central Register of Controlled Trials (Word variations have been searched); Added to Central trials Database from 01/01/2019 to 16/08/2021.

^ publikacje w językach: English, Polish.

\$ search all text

W pierwszym etapie przeprowadzono szerokie wyszukiwanie dla ofatumumabu, bez zawężenia dla słów kluczowych dotyczących komparatora; takie wyszukiwanie pozwala zidentyfikować wszystkie badania, w tym obserwacyjne, dla analizowanej interwencji. Dzięki temu zidentyfikowano między innymi dwa badania RCT uwzględniające bezpośrednie porównanie ofatumumabu z komparatorem – teryflunomidem (ASCLEPIOS I i ASCLEPIOS II), natomiast nie odnaleziono badań zawierających porównania z pozostałymi komparatorami. W związku z czym rozważono przeprowadzenie porównania pośredniego pomiędzy analizowaną interwencją a pozostałymi komparatorami w oparciu o zidentyfikowany przegląd systematyczny z meta-analizą sieciową (NMA) z 2020 roku, którego celem było porównanie skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa ofatumumabu z zarejestrowanymi lekami modyfikującymi przebieg choroby [49], w tym interferonami beta, peginterferonem, fumaranem dimetylu i octanem glatirameru w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami SM (głównie RRMS). Z uwagi na to, że przeszukanie medycznych baz danych w ww. przeglądzie systematycznym [49] przeprowadzono w grudniu 2019 roku, w ramach niniejszej analizy klinicznej przeprowadzono weryfikację jego aktualności, dokonując przeszukania trzech głównych baz danych (PubMed, EMBASE i Cochrane) z zastosowaniem słów kluczowych dla populacji wnioskowanej i komparatorów, w poszukiwaniu badań RCT, opublikowanych w postaci pełnotekstowej, spełniających kryteria włączenia do NMA.

Nie odnaleziono nowych badań dedykowanych komparatorom, spełniających kryteria włączenia do NMA, stąd opracowanie [49]⁹ uznano za aktualne.

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

Przeprowadzono również przeszukania w pozostałych bazach naukowych (oprócz baz *Medline* – dostęp przez *PubMed*, *Embase* i *Cochrane*), w celu odnalezienia badań pierwotnych oraz opracowań (badań) wtórnych dotyczących zastosowania ofatumumabu w terapii SM. Strategia i wyniki wyszukiwania w dodatkowych bazach zostały zaprezentowane poniżej.

Ponadto, przeszukano medyczne serwisy internetowe w celu odnalezienia doniesień i streszczeń pochodzących z konferencji naukowych, takich jak: *European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis* (ECTRIMS; <http://www.ectrims.eu/>), *Americas Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis* (ACTRIMS; <http://annualmeeting.msca.org/>), *European Federation of*

⁹ Odnaleziono jedynie pełny tekst do badania ACCESS włączonego do NMA.

Neurological Societies (EFNS; <http://www.efns.org/Congresses-Meetings>), *American Academy of Neurology* (AAN; <http://www.aan.com/>).

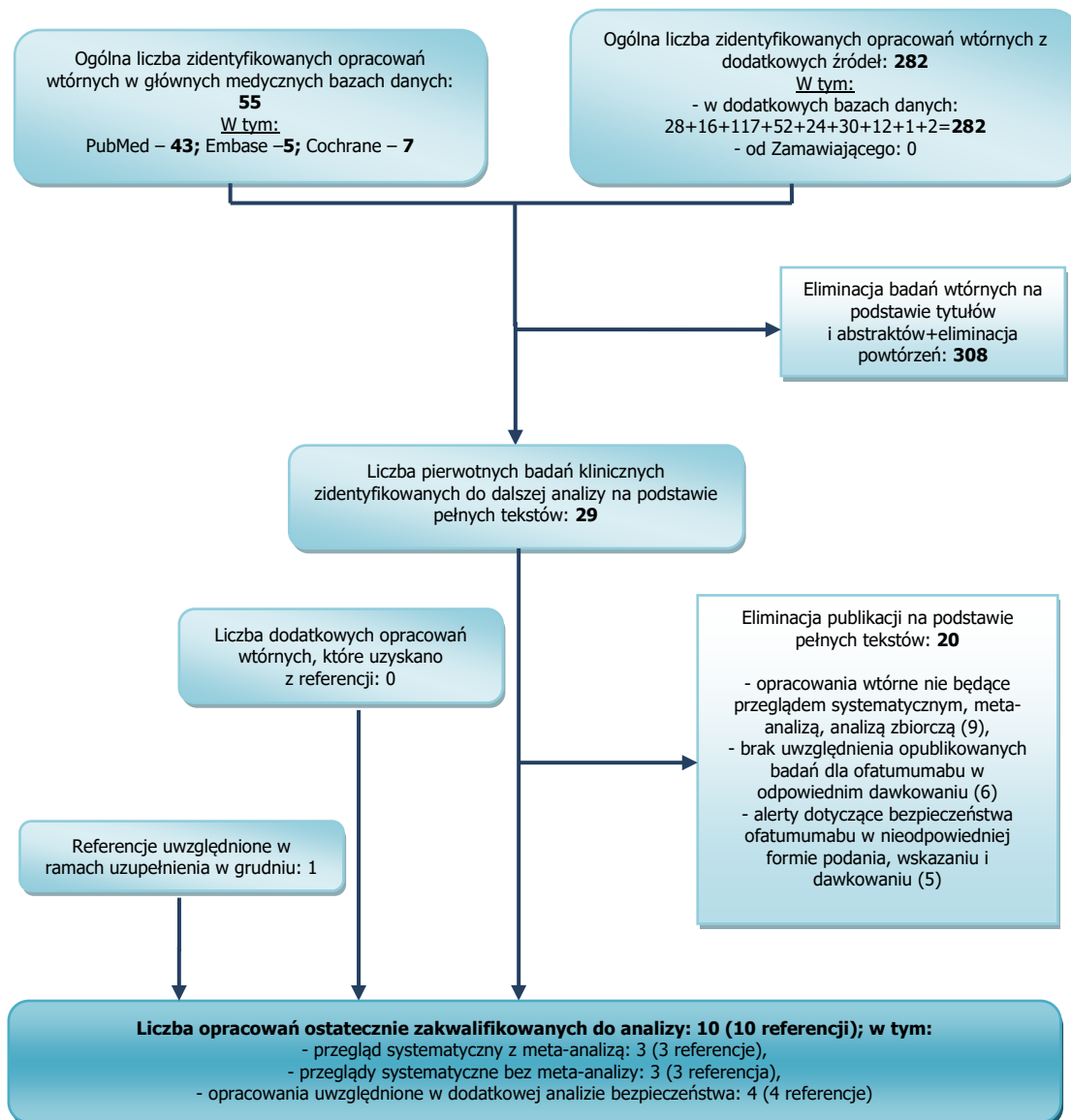
Tabela 41. Strategia i wyniki wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych w innych bazach danych, dla zastosowania produktu leczniczego Kesimpta® (ofatumumab) w leczeniu dorosłych pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego (data ostatniego wyszukiwania: 16.08.2021 roku).

Baza	Zapytanie	Słowa kluczowe	Wynik
Opracowania (badania) wtórne			
Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)	#1	<i>ofatumumab</i>	28
Centre for Reviews and Dissemination (CRD) https://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/	#1	<i>ofatumumab</i>	16
European Medicines Agency (EMA)	#1	<i>ofatumumab</i>	117
Food and Drug Administration (FDA)	#1	<i>ofatumumab</i>	52
Health Canada (HC)	#1	<i>ofatumumab</i>	24
International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA)	#1	<i>ofatumumab</i>	0
Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)	#1	<i>ofatumumab</i>	30
National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)	#1	<i>ofatumumab</i>	12
National Institute for Health Research Health Technology Assessment Programme (NIHR HTA)	#1	<i>ofatumumab</i>	0
Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb	#1	<i>ofatumumab</i>	1
The Swedish Council on Health Technology Assessment (SBU)	#1	<i>ofatumumab</i>	0
The Uppsala Monitoring Centre	#1	<i>ofatumumab</i>	0
Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLWMIPIB)	#1	<i>ofatumumab</i>	2
	#2	<i>Kesimpta</i>	0
Badania pierwotne			
Trip Database	#1	<i>ofatumumab AND multiple sclerosis</i>	55
U.S. National of Health; www.clinicaltrials.gov	#1	<i>ofatumumab AND multiple sclerosis</i>	20
EU Clinical Trials Register; www.clinicaltrialsregister.eu	#1	<i>ofatumumab AND multiple sclerosis</i>	10
European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS; http://www.ectrims.eu/ https://onlinelibrary.ectrims-congress.eu/ectrims/#!*menu=6*browseby=3*sortby=2)	#1	<i>ofatumumab</i>	21
Americas Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ACTRIMS; http://www.actrims.org/)	#1	<i>ofatumumab</i>	0
European Federation of Neurological Societies (EFNS; http://www.efns.org/Congresses-Meetings)	#1	<i>ofatumumab</i>	0
American Academy of Neurology (AAN; http://www.aan.com/)	#1	<i>ofatumumab</i>	16

14.1.3. WYNIKI PRZEGLĄDU MEDYCZNYCH BAZ DANYCH (DIAGRAMY PRISMA)

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

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



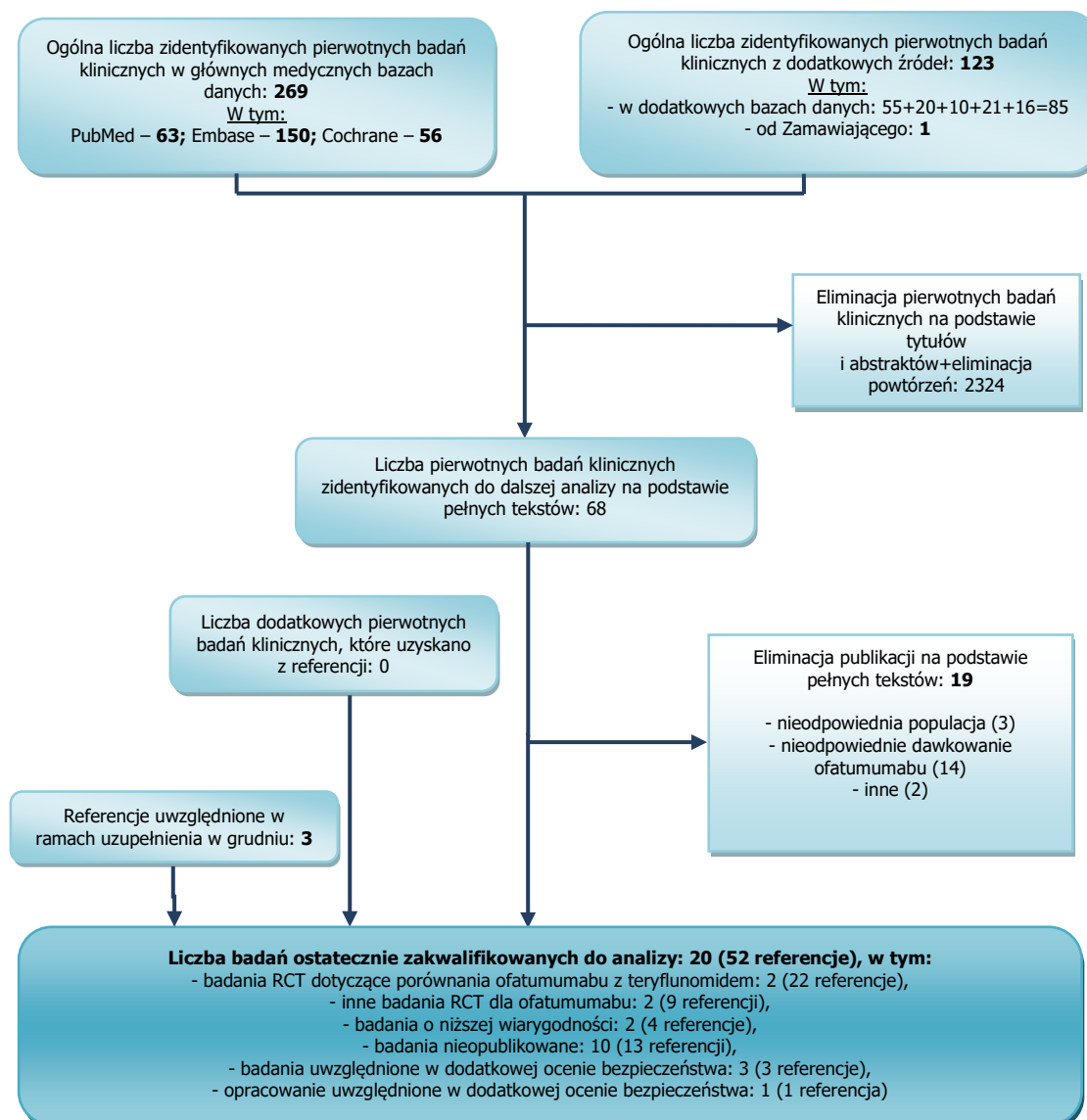
Schemat 1. Diagram selekcji opracowań wtórnych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) ofatumumabu (produkt leczniczy Kesimpta®) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z rzutowo-remisyjnym stwardnieniem rozsianym.

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

- 3 przeglądy systematyczne z meta-analizą sieciową Samjoo i wsp. 2020 [49], Samjoo i wsp. 2021 [83], Liu i wsp. 2021 [84];
- 3 przegląd systematyczny bez meta-analizy Cotchett i wsp. 2021 [82], Margoni i wsp. 2021 [85], CADTH 2021 [86];
- 4 referencje uwzględnione w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa: ChPL Kesimpta® [87], ulotkę

dla pacjentów dla produktu leczniczego Kesimpta® wydaną przez FDA [88], raporty dotyczące działań niepożądanych opublikowane na stronie *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb* [89], zalecenia dotyczące badań przesiewowych w kierunku wirusowego zapalenia wątroby typu B przed rozpoczęciem leczenia ofatumumabem opublikowane na stronie URPLWMIpB [90].

Diagram PRISMA dotyczący wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych w 3 głównych bazach oraz w bazach dodatkowych – ofatumumab, szerokie wyszukiwania



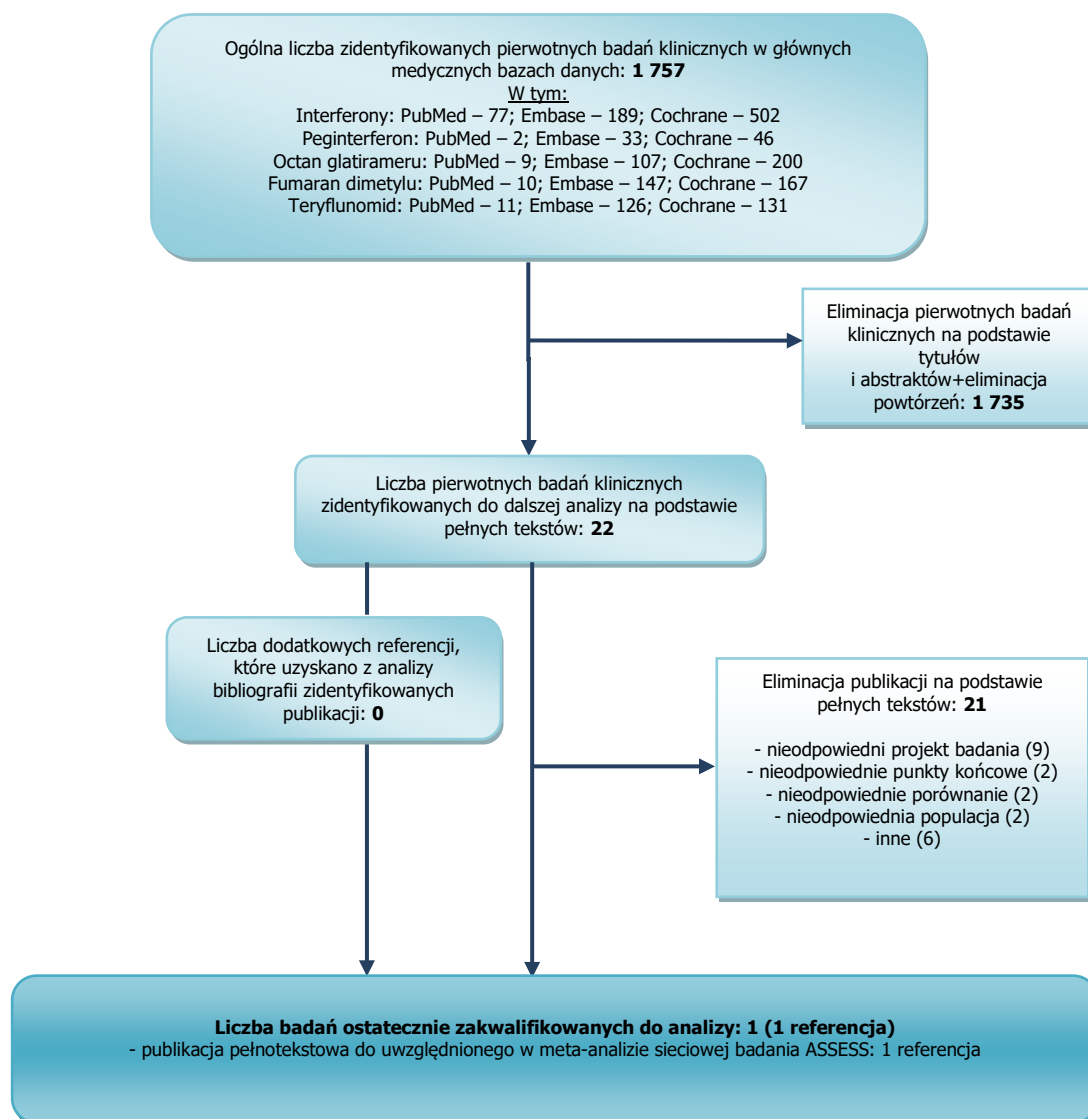
Schemat 2. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) ofatumumabu (produkt leczniczy Kesimpta®) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z rzutowo-remisyjnym stwardnieniem rozsianym.

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

- 2 randomizowane badania kliniczne, zawierające bezpośrednie porównanie ofatumumabu względem teryflunomidu (opisane razem, w tych samych referencjach): ASCLEPIOS I i ASCLEPIOS II) [1]-[22];
- 2 badania RCT zawierające: ocenę biorównoważności różnych sposobów podania ofatumumabu - APLIOS [23]-[28] i porównanie ofatumumabu względem placebo - APOLITOS [29]-[31];

-
- 1 badanie jednoramienne ALITHIOS [32]-[34];
 - 1 badanie ankietowe Ross i wsp. 2021 [35];
 - 10 badań nieopublikowanych: NCT04486716 [36], NCT04510220 [37], NCT04353492/ E dura CT 2019-001341-40 [38]-[39], NCT04667117 [40], NCT03500328 [41], NCT04788615/E dura CT 2020-004505-32 [42]-[43], NCT03535298 [44], E dura CT2021-000307-20/NCT04869358 [45]-[46], NCT04847596 [47], NCT04878211 [48];
 - 4 publikacje uwzględnione w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa, w tym:
 - opis pojedynczego przypadku Flores-Gonzalez i wsp. 2021 [91];
 - 2 analizy zbiorcze: Bar-Or i wsp. 2020 [92] i wsp. Cross i wsp. 2020 [93];
 - 1 porównanie z dopasowaniem populacji: Gupta i wsp. 2021 [94].

Diagram PRISMA dotyczący wyszukiwania badań RCT dla komparatorów, opublikowanych od 2019 roku, użytecznych pod kątem przeprowadzenia porównania meta-analizy sieciowej z ofatumumabem, w 3 głównych bazach



Schemat 3. Diagram selekcji badań RCT (zgodny z PRISMA) dla komparatorów opublikowanych po 2019 roku, spełniających kryteria włączenia do meta-analizy sieciowej.

Po uwzględnieniu założonych kryteriów wyszukiwania i przeanalizowaniu tytułów oraz abstraktów odnalezionych badań pierwotnych, odrzucono nieprzydatne pod względem tematycznym oraz powtarzające się referencje. W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono żadnych nowych (tj. opublikowanych po 2019) roku badań RCT dla komparatorów, zidentyfikowano jedynie pełnotekstową publikację do włączonego do meta-analizy sieciowej Samjoo i wsp. 2020 [49] badania ASSESS [53].

14.2. TABELARYCZNE ZESTAWIENIE PUBLIKACJI WYKLUCZONYCH Z ANALIZY KLINICZNEJ

W wyniku wyszukiwania odnaleziono wiarygodne, opublikowane badania kliniczne dotyczące zastosowania ofatumumabu w formie roztworu do wstrzykiwań w leczeniu dorosłych pacjentów z rzutowo-remisyjnym stwardnieniem rozsianym.

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

Tabela 42. Przyczyny wykluczenia publikacji z analizy klinicznej w oparciu o pełne teksty.

Przyczyna wykluczenia publikacji z analizy klinicznej	Referencje
Wykluczone opracowania wtórne	
Opracowania wtórne nie będące przeglądem systematycznym, meta-analizą, raportem HTA	Graf i wsp. 2020 [114], Milo i wsp. 2019 [115], Graf i wsp. 2019 [116], Rahmzadeh i wsp. 2018 [117], Singer i wsp. 2016 [118], Kim i wsp. 2020 [119], Straus i wsp. 2016 [120], Melzer i wsp. 2014 [121], Meuth i wsp. 2012 [122]
Brak uwzględnienia badań opublikowanych dla ofatumumabu w analizowanym wskazaniu; zbyt mało informacji o metodyce, pozwalających na zakwalifikowanie opracowania jako przegląd systematyczny	Heliopoulos i wsp. 2018 [123], Castillo i wsp. 2009 [124]
Przeglądy systematyczne, brak uwzględnienia badań dla ofatumumabu w rozpatrywanym dawkowaniu (uwzględniono jedynie badania w których analizowaną interwencje stosowano w dawkach niezgodnych z ChPL) i/lub badania dotyczące zastosowania ofatumumabu w analizowanym dawkowaniu wspomniane jedynie jako będące w toku (brak wyników z tych badań)	Ancau i wsp. 2019 [125], Moreno Torres i wsp. 2017 [126], Du i wsp. 2017 [127], Xie i wsp. 2017 [128]
Alerty dotyczące bezpieczeństwa ofatumumabu, dotyczące bezpośrednio produktu leczniczego Arzerra stosowanego w leczeniu białaczek – nieodpowiednia forma podania ofatumumabu (infuzja dożylna ofatumumabu, w znacznie wyższych dawkach niż zalecane w przypadku produktu Kesimpta)	FDA [129], FDA [130], URPLWMIpB [131], Health Canada [132], Health Canada [133]
Wykluczone badania pierwotne – szerokie wyszukiwanie dla ofatumumabu	
Spśród pacjentów którzy przegrali terapię rytuksymabem dwie osoby przeszły na terapię ofatumumabem; szczytkowe wyniki z zakresu skuteczności dla tych pacjentów; dodatkowy rytuksymab nie jest refundowany w Polsce w SM	Juto i wsp. 2020 [95]
Nieodpowiednia populacja – pediatryczna, nieodpowiednie punkty końcowe – modelowanie farmakokinetyki i dynamiki limfocytów B, brak wyników z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa	Skataric i wsp. 2018 [96]
Badanie OLİKOS, nieodpowiednia populacja (ofatumumab po niepowodzeniu innych CD-20), tylko dane dotyczące projektu badania, brak danych z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa	Greenberg i wsp. 2020 [97]
Omówienie wyników badań innych autorów	Önder i wsp. 2019 [98]
Nieodpowiedni komparator i punkty końcowe	NCT04676555 [99]
Badanie RCT MIRROR, ofatumumab vs placebo, nieodpowiednie dawkowanie: ofatumumab 3, 30, or 60 mg co 12 tygodni, ofatumumab 60 mg co 4 tygodnie, lub placebo	Badanie MIRROR [100]-[108]
Badanie RCT, ofatumumab vs placebo, nieodpowiednie dawkowanie: 2 ofatumumab ininfuzje (100 mg, 300 mg, lub 700 mg) or lub placebo	Badanie Sorensen [109]-[112]
Nieodpowiednie dawkowanie ofatumumabu (300 mg)	Oksbjerg i wsp. 2021 [113]
Wykluczone badania do porównania pośredniego z komparatorami (od 2019 roku)	

Przyczyna wykluczenia publikacji z analizy klinicznej	Referencje
Okrelizumab vs interferon beta, ale nieodpowiednie punkty końcowe – badanie dedykowane efektywności szczepionek	Bar-Or i wsp. 2020 [134]
Dodatkowa publikacja do uwzględnionego w NMA badania CombiRx, nieodpowiednie punkty końcowe – brak możliwości wykorzystania w NMA	Salter i wsp. 2020 [135]
RCT IFN β-1a vs fingolimod, ale nieodpowiednia populacja – badanie przeprowadzone jedynie w populacji pediatrycznej w wieku 10-18 lat	Arnold i wsp. 2020 [136]
Dodatkowa publikacja do badania RADIANCE, wykluczonego przez Autorów z NMA, z uwagi na nieodpowiednie porównanie (ozanimod vs interferon)	Cohen i wsp. 2019 [137]
Publikacja/analiza dodatkowa do włączonego do NMA badania OPERA, brak uwzględnienia nowych, istotnych danych	Barkhof i wsp. 2019 [138]
Publikacja dodatkowa (analiza zbiorcza) do włączonego w NMA badania CARE MS, brak uwzględnienia nowych, istotnych danych	Alroughani i wsp. 2020 [139]
Nieodpowiednie porównanie – dwóch produktów leczniczych z interferonem beta-1b Ziferonu i Betaferonu (w takim samym dawkowaniu)	Gheini i wsp. 2019 [140]
Publikacja dodatkowa (analiza <i>post-hoc</i>) do włączonego i uwzględnionego w MTC badania CARE-MS	Hunter i wsp. 2021 [141]
Nieodpowiedni cel badania, dane z badania RCT i badania obserwacyjnego	Bovis i wsp. 2021 [142]
Nieodpowiedni język publikacji (rosyjski), badanie nRCT	Zavalishin u wsp. 2002 [143]*
Badanie nRCT, nieodpowiednie punkty końcowe	Sejbaek i wsp. 2019 [144]
RCT APEX, zbyt krótki okres obserwacji (24 tygodnie)	Montalban i wsp. 2019 [145]
Nieodpowiednia populacja, zbyt krótki czas obserwacji	Wynn i wsp. 2020 [146]
Badanie nierandomizowane, jednoramienne	Naismith i wsp. 2020 [147]
Nieodpowiednie porównanie, niekwalifikujące się do włączenia do NMA, nieodpowiednie punkty końcowe, za krótki okres obserwacji	Naismith i wsp. 2020 [148]
Opracowanie wtórne	Bhavya Narapureddy i wsp. 2019 [149]
RCT, w którym jest też porównanie fumaranu dimetylu vs placebo, ale w grupie placebo pacjenci stosowali je tylko przez 24 tygodnie (pozostałe leki przez 48 tygodni), a więc zbyt krótko aby badanie spełniło kryteria włączenia do NMA	Bojanowski i wsp. 2020 [150], Montalban i wsp. 2020 [151]
Publikacja dodatkowa do włączonego do NMA badania TOWER; brak wyników kwalifikujących się do uwzględnienia w NMA z uwagi na to, że w referencji przedstawiono jedynie analizy w podgrupach	Miller i wp. 2019 [152]
Publikacja dodatkowa do włączonego do NMA badania TEMSO, ocena dodatkowych punktów końcowych – głównie w nierandomizowanej fazie przedłużonej	Sprenger i wsp. 2020 [153]
Badanie o akronimie TOPIC – nieodpowiednia populacja – pacjenci z pierwszym klinicznym epizodem sugerującym SM, a nie zdiagnozowanym SM	Sprenger i wsp. 2019 [154]

*opublikowane w 2002 roku ale dodane do bazy danych po 2019 roku; SM – stwardnienie rozsiane, INF – interferon, nRCT – badanie nierandomizowane, NMA – meta-analiza sieciowa.

14.3. CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

Charakterystyka Produktu Leczniczego Kesimpta® (Ofatumumab, roztwór do wstrzykiwań) oraz komparatorów (interferonu beta-1a, interferonu beta-1b, peginterferonu, fumaranu dimetylu, octanu glatirameru, teryflunomidu) została szczegółowo przedstawiona w Analizie Problemu Decyzyjnego (APD) opracowanej przez Centrum HTA OTM Sp. z o.o. Spółka komandytowa [159].

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

Tabela 43. Charakterystyka badań dotyczących zastosowania ofatumumabu w leczeniu dorosłych pacjentów z rzutowo-remisyjnym stwardnieniem rozsianym.

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Osoby, które nie ukończyły badania /osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
Randomizowane badania kliniczne					
<p>Badania o akronimach ASCLEPIOS I i ASCLEPIOS II (ze względu na identyczną metodę opisane razem) [1]-[22]</p>	<p>Badanie eksperymentalne fazy III, randomizowane, podwójnie zaślepienie (technika <i>double-dummy</i>), wielośrodkowe (łącznie ośrodki w 37 krajach, w tym w Polsce), przeprowadzone w układzie grup równoległych, typu IIA[^] (podejście do testowanej hipotezy: <i>superiority</i>).</p> <p><u>Badanie opublikowane, opisane na podstawie publikacji pełnotekstowej, abstraktów konferencyjnych i danych z rejestru badań klinicznych.</u></p> <p><u>Czas trwania badań ASCLEPIOS I i II:</u> rekrutacja pacjentów październik 2016-marzec 2018.</p>	<p>Pacjenci dorośli z aktywnymi rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego (głównie RRMS):</p> <ul style="list-style-type: none"> - badanie ASCLEPIOS I: N=927, - badanie ASCLEPIOS II: N=955. <p>Badanie ASCLEPIOS I: <u>Grupa badana:</u> ofatumumab, N= 465. <u>Grupa kontrolna:</u> teryflunomid, N=462.</p> <p>Badanie ASCLEPIOS II: <u>Grupa badana:</u> ofatumumab, N= 481. <u>Grupa kontrolna:</u> teryflunomid, N=474.</p> <p><u>Schemat leczenia (identyczny w obu badaniach):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>grupa badana:</u> ofatumumab - dawki wysycające - 20 mg podskórnie w dniu 1., 7. i 14., a następnie 20 mg co 4 tygodnie (+codziennie placebo naśladujące teryflunomid), - <u>grupa kontrolna:</u> teryflunomid 14 mg 1x/dobę (+wstrzyknięcie 	<p><u>Badanie ASCLEPIOS I - osoby, które nie ukończyły badania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - grupa badana (48/465; 10,3%), w tym z powodu: decyzji pacjenta/opiekuna (n=16), zdarzeń niepożądanych (n=14), utraty z okresu obserwacji (n=10), braku skuteczności (n=1), decyzji lekarza (n=3), naruszenia protokołu badania (n=3), ciąży (n=1); - grupa kontrolna (81/462, 17,5%), w tym z powodu: decyzji pacjenta/opiekuna (n=42), zdarzeń niepożądanych (n=14), utraty z okresu obserwacji (n=5), braku skuteczności (n=12), decyzji lekarza (n=4), naruszenia protokołu badania (n=2), rozpoczęcia nowej terapii SM (n=1), niestosowania się do zalecanej terapii (n=1). <p><u>Badanie ASCLEPIOS II - osoby, które nie ukończyły badania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - grupa badana (83/481; 	<ul style="list-style-type: none"> - roczny wskaźnik rzutów (ARR; główny punkt końcowy); - potwierdzone 3-miesięczne pogorszenie [progresja] niepełnosprawności; - potwierdzone 6-miesięczne pogorszenie [progresja] niepełnosprawności; - potwierdzona 6-miesięczna poprawa niepełnosprawności (czyli poprawa sprawności pacjenta); - liczba zmian po wzmocnieniu gadolinem (GD+); - liczba nowych lub powiększonych zmian w obrazach T2; - roczny wskaźnik zmniejszenia objętości mózgu; - stężenie łańcucha lekkiego neurofilamentu w surowicy; - korelacja poziomu łańcucha lekkiego neurofilamentu z 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - wiek 18-55 lat; - diagnoza stwardnienia rozsianego (zgodnie ze zrewidowanymi kryteriami McDonalda z 2010 roku), z przebiegiem rzutowo-remisyjnym (RRMS) lub wtórnie postępującym (SPMS) z aktywnością choroby (zgodnie z kryteriami Lublina 2013); - wynik w Rozszerzonej Skali Niepełnosprawności (ang. <i>Expanded Disability Status Scale</i>; EDSS) wynoszący od 0 do 5,5; - co najmniej jeden rzut w roku poprzedzającym fazą screeningową, co najmniej 2 rzuty w czasie 2 lat przez screeningiem lub co najmniej 1 zmiana po wzmocnieniu gadolinem stwierdzona podczas rezonansu magnetycznego (MRI) w czasie roku przed randomizacją; - stabilny stan neurologiczny przez co najmniej miesiąc przed randomizacją. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - stosowanie wcześniej leków modyfikujących przebieg choroby (stosowanie takich leków wcześniej było dozwolone jedynie z uwzględnieniem odpowiedniego okresu wymywania, zdefiniowanego szczegółowo w protokole badania); - pierwotnie postępująca postać stwardnienia rozsianego lub postać wtórnie postępująca bez aktywności choroby, - zapalenie nerwu wzrokowego, - czas trwania choroby wynoszący ponad 10 lat z

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Osoby, które nie ukończyły badania /osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	<p>Sponsor: Novartis Pharma.</p> <p>Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego: niskie.</p>	<p>podskórne placebo naśladujące ofatumumab).</p> <p>W przypadku ofatumumabu/placebo podawanych w postaci wstrzyknięcia podskórnego, pierwsza dawka podawana była w ośrodku badania przez personel medyczny, kolejne dawki pacjenci podawali sobie samodzielnie pod nadzorem personelu medycznego, oceniającego poprawność podania; po tym czasie chorzy mogli dokonywać podań leku samodzielnie w domu.</p> <p><u>Okres leczenia:</u> 30 miesięcy;</p> <p><u>Okres obserwacji (do oceny bezpieczeństwa):</u> 30 miesięcy+minimum 9 miesięcy po ostatniej dawce leku.</p>	<p>17,3%), w tym z powodu: decyzji pacjenta/opiekuna (n=32), zdarzeń niepożądanych (n=16), utraty z okresu obserwacji (n=9), braku skuteczności (n=7), decyzji lekarza (n=14), naruszenia protokołu badania (n=2), niestosowania się do zaleconej terapii (n=2), ciąży (n=1);</p> <p>- grupa kontrolna (84/474, 17,7%), w tym z powodu: decyzji pacjenta/opiekuna (n=41), zdarzeń niepożądanych (n=13), utraty z okresu obserwacji (n=5), braku skuteczności (n=9), decyzji lekarza (n=11), niestosowania się do zaleconej terapii (n=1), ciąży (n=3), problemów technicznych (n=1).</p>	<p>wynikami MRI;</p> <ul style="list-style-type: none"> - farmakokinetyka i farmakodynamika; - czas do przerwania udziału w badaniu i czas do przerwania terapii; - odsetek pacjentów z NEDA-3 (ang. <i>no evidence of disease activity</i>); - odsetek pacjentów spełniających poszczególne komponenty wchodzące w skład NEDA-3; - ocena liczby limfocytów B; - profil bezpieczeństwa; - ocena skuteczności i/lub bezpieczeństwa ofatumumabu w zależności od rasy/pochodzenia etnicznego pacjentów, wyjściowej masy ciała, liczby rzutów we wcześniejszym roku, wcześniejsze stosowanie DMT, obecność zmian GD+. <p>Analizę skuteczności klinicznej przeprowadzono w populacji ITT (zgodnej z intencją leczenia), a analizę bezpieczeństwa w populacji wszystkich</p>	<p>wynikiem w skali EDSS wynoszącym 2,0 lub mniej;</p> <ul style="list-style-type: none"> - ciąża lub karmienie piersią; - kobiety w wieku rozrodczym, za wyjątkiem kobiet stosujących skuteczne metody antykoncepcji w czasie uczestnictwa w badaniu i 12 miesięcy po ostatniej dawce leku; - aktywni seksualnie mężczyźni, za wyjątkiem osób stosujących prezerwatywy podczas stosunku w czasie terapii badanym lekiem; - aktywna, przewlekła choroba układu immunologicznego inna niż SM lub zespół niedoboru odporności; - objawy neurologiczne wskazujące na postępującą wieloogniskową leukoencefalopatię (PML) lub potwierdzona PML; - aktywne infekcje ogólnoustrojowe lub zespół nabytego niedoboru odporności lub pozytywny wynik testu na przeciwciała przeciwko HIV w fazie screeningowej; - ryzyko rozwoju lub diagnoza zapalenia wątroby, syfilisu lub gruźlicy; - otrzymanie jakiegokolwiek żywej lub atenuowanej szczepionki w czasie 2 miesięcy przed randomizacją; - stan lub schorzenie, które mogłoby wpływać na uczestnictwo w badaniu zgodnie z jego protokołem lub zdolność pacjenta do współpracy i przestrzegania procedur związanych z uczestnictwem w badaniu.

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Osoby, które nie ukończyły badania /osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
				pacjentów, którzy otrzymali oceniane leki (w praktyce odpowiadało to analizie ITT).	
Badanie o akronimie APLIOS [23]-[28]	<p>Badanie eksperymentalne fazy II, randomizowane, otwarte, wieloośrodkowe (łącznie ośrodki w 9 krajach), przeprowadzone w układzie grup równoległych, typu IIA[^] (podejście do testowanej hipotezy: <i>bioequivalence</i> – biorównoważność dwóch form podania ofatumumabu).</p> <p>Badanie częściowo opublikowane, opisane na podstawie abstraktów konferencyjnych i danych z rejestru badań klinicznych.</p> <p><u>Czas trwania badania:</u> wrzesień 2018 - maj 2020.</p> <p>Sponsor: Novartis Pharmaceuticals.</p> <p>Ryzyko wystąpienia błędów systematycznego: wysokie/niejasne.</p>	<p>Pacjenci dorośli z aktywnymi rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego, N=284.</p> <p><u>Grupa badana I:</u> ofatumumab podawany ze wstrzykiwacza automatycznego (SensoReady) w brzuch, N=128.</p> <p><u>Grupa badana II:</u> ofatumumab podawany z ampułkostrzykawki w brzuch, N=130,</p> <p><u>Grupa badana III:</u> ofatumumab podawany ze wstrzykiwacza automatycznego (SensoReady) w udo, N=13,</p> <p><u>Grupa badana IV:</u> ofatumumab podawany z ampułkostrzykawki w udo, N=13.</p> <p><u>Schemat leczenia (identyczny we wszystkich grupach):</u> ofatumumab - dawki wysycające - 20 mg podskórnie w dniu 1, 7 i 14, a następnie 20 mg co 4 tygodnie.</p> <p><u>Okres leczenia i obserwacji:</u> 12 tygodni.</p>	<p><u>Osoby, które nie ukończyły badania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - grupa badana I, III i IV – wszyscy pacjenci ukończyli badanie; - grupa badana II: 1/130 (0,8%) pacjent nie ukończył badania z powodu zdarzeń niepożądanych. 	<p>pacjentów, którzy otrzymali oceniane leki (w praktyce odpowiadało to analizie ITT).</p> <ul style="list-style-type: none"> - ocena biorównoważności dwóch form podania ofatumumabu; - ocena farmakokinetyki badanych form podania ofatumumabu; - stężenie ofatumumabu we krwi; - odsetek pacjentów z przeciwciałami skierowanymi przeciwko ofatumumabowi; - ocena stężenia neurofilamentu; - ocena liczby zmian GD+; - zmiana liczby limfocytów B (w tym specyficznych subpopulacji limfocytów) i stężenia neurofilamentu; - ocena użyteczności wykorzystania poziomu neurofilamentu do monitorowania odpowiedzi pacjenta na leczenie; - profil bezpieczeństwa. <p>Nie podano informacji o rodzaju przeprowadzonej analizy</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - pacjenci w wieku 18-55 lat, z diagnozą rzutowo-remisyjnego stwardnienia rozsianego lub wtórnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego; - wynik w skali EDSS 0-5,5; - udokumentowany co najmniej 1 rzut w ciągu ostatniego roku lub 2 rzuty w ciągu ostatnich dwóch lat przed screenowaniem lub obecność zmian GD+ w MRI w czasie roku przed randomizacją; - stabilny stan neurologiczny w ciągu miesiąca przed randomizacją. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - pacjenci z pierwotnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego lub nieaktywną wtórnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego; - czas trwania choroby wynoszący ponad 10 lat z wynikiem EDSS wynoszącym ≥ 2; - pacjenci z aktywną, przewlekłą chorobą układu immunologicznego inną niż stwardnienie rozsiane; - pacjenci z aktywną uogólnioną infekcją bakteryjną lub grzybiczą lub rozpoznaniem AIDS lub pozytywnym wynikiem testu na obecność przeciwciał wirusa HIV w czasie fazy screeningowej; - pacjenci z objawami neurologicznymi wskazującymi na postępującą wieloogniskową leukoencefalopatię (PML) lub potwierdzoną PML.

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Osoby, które nie ukończyły badania /osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
				danych (ITT, mITT czy PP).	
Badanie o akronimie APOLITOS [29]-[31]	<p>Badanie eksperymentalne fazy II, randomizowane, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe (ośrodki w Japonii i Rosji), przeprowadzone w układzie grup równoległych, typu IIA^ (podejście do testowanej hipotezy: <i>superiority</i>).</p> <p><u>Badanie częściowo opublikowane, opisane na podstawie abstraktu konferencyjnego i danych z rejestru badań klinicznych.</u></p> <p><u>Czas trwania badania:</u> marzec 2018 –lipiec 2020.</p> <p>Sponsor: Novartis Pharmaceuticals.</p> <p>Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego: niejasne.</p>	<p>Pacjenci dorośli z aktywnymi rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego, N=64.</p> <p><u>Grupa badana:</u> ofatumumab, N=43.</p> <p><u>Grupa kontrolna:</u> placebo naśladujące ofatumumab, N=21.</p> <p><u>Schemat leczenia w grupie badanej:</u> ofatumumab - dawki wysycające - 20 mg podskórnie w dniu 1, 7 i 14, a następnie 20 mg co 4 tygodnie.</p> <p><u>Schemat leczenia w grupie kontrolnej:</u> placebo podawane w identyczny sposób jak ofatumumab.</p> <p><u>Okres leczenia i obserwacji:</u> 24 tygodnie fazy RCT, następnie pacjenci mogli uczestniczyć w fazie otwartej, w której otrzymywali ofatumumab przez co najmniej 24 tygodnie (do maksymalnie 48 tygodni).</p>	<p>Badanie ukończyło 59/64 pacjentów (92,2%).</p> <p>Nie podano przyczyn, z powodu których 5 osób (7,8%) nie ukończyło badania.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - liczba zmian GD+, w tym w zależności od regionu geograficznego; <ul style="list-style-type: none"> - roczny wskaźnik rzutów/czas do pierwszego rzutu; - czas do wystąpienia pierwszego rzutu; - liczba nowych lub nowo-powiększonych zmian w obrazach T2-zależnych; - zmiana liczby limfocytów B; - profil bezpieczeństwa; - ocena skuteczności i bezpieczeństwa ofatumumabu w zależności od rasy/pochodzenia etnicznego pacjentów. <p>Nie podano informacji o rodzaju przeprowadzonej analizy danych (ITT, mITT czy PP).</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - pacjenci w wieku 18-55 lat, z potwierdzoną diagnozą rzutowych postaci stwardnienia rozsianego (zgodnie ze zrewidowanymi kryteriami McDonald 2020); - aktywność choroby definiowana jako ≥ 1 rzut w ciągu ostatnich dwóch lat i aktywność choroby w badaniu MRI [na stronie rejestru badań klinicznych podano informację: co najmniej jedna nowa nieprawidłowość neurologiczna lub pogorszenie istniejącej wcześniej nieprawidłowości neurologicznej w czasie ostatnich 2 lat i aktywność choroby w badaniu MRI w czasie roku przed randomizacją, definiowana jako obecność zmian GD+ lub nowych lub nowo-powiększonych zmian w obrazach T2); - wynik w skali EDSS 0-5,5. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - pacjenci z pierwotnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego lub nieaktywną wtórnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego; - pacjenci z aktywną, przewlekłą chorobą układu immunologicznego inną niż stwardnienie rozsiane; - pacjenci z ryzykiem rozwoju lub reaktywacją zapalenia wątroby; - pacjenci z aktywną uogólnioną infekcją lub objawami neurologicznymi wskazującymi na PML.
Badania o niższej wiarygodności					
Badanie o akronimie ALITHIOS [32]-[34]	<p>Badanie eksperymentalne fazy IIIb, otwarte, jednoramienne, wieloośrodkowe (ponad</p>	<p>Pacjenci dorośli z aktywnymi rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego, w momencie częściowej analizy N=1671 (docelowo N=2010).</p>	<p>W abstrakcie konferencyjnym z częściową analizą danych podano, że badanie przerwało 56/1671 (3,3%) pacjentów (w tym:</p>	<ul style="list-style-type: none"> - profil bezpieczeństwa; - roczny wskaźnik rzutów; - odsetek pacjentów z potwierdzonym 3- i 6- 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - pacjenci w wieku co najmniej 18 lat, którzy ukończyli badanie, w którym podawano ofatumumab w dawce 20 mg (w tym badania ASCLEPIOS I/II, APOLITOS czy APLIOS);

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Osoby, które nie ukończyły badania /osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	<p>300 ośrodków w 37 krajach, w tym w Polsce), typu IID[^].</p> <p><u>Badanie częściowo opublikowane, opisane na podstawie abstraktu konferencyjnego i danych z rejestru badań klinicznych.</u></p> <p><u>Czas trwania badania:</u> grudzień 2018- październik 2028 (dane z rejestru badań klinicznych); lub do 2025 (dane z abstraktu konferencyjnego).</p> <p>Sponsor: Novartis Pharmaceuticals.</p> <p>Ocena w skali NICE: 6 punktów (wysoka).</p>	<p><u>Grupa badana:</u> ofatumumab, N=1671 (liczba osób opisanych w abstrakcie konferencyjnym).</p> <p><u>Schemat leczenia:</u> ofatumumab - dawki wysycające - 20 mg podskórnie w dniu 1, 7 i 14, a następnie 20 mg co 4 tygodnie.</p> <p><u>Okres leczenia i obserwacji:</u> do 5 lat.</p>	<p>0,9% decyzją pacjenta/opiekuna, 0,5 z powodu zdarzeń niepożądanych, 0,2% decyzją lekarza).</p>	<p>miesięcznym pogorszeniem niepełnosprawności;</p> <ul style="list-style-type: none"> - pacjenci z potwierdzoną 6-, 12- i 24- miesięczną poprawą niepełnosprawności; - zmiana wyniku w skali EDSS; - zmiana oraz czas do 6- miesięcznego pogorszenia w teście Symbol Digit Modalities Test; - ocena stopnia przestrzegania zaleceń terapii; - odsetek pacjentów wykazujących zachowania samobójcze; - ocena zmian objętości mózgu, liczby zmian GD+, liczby zmian T2 w badaniu MRI; - ocena zmian stężenia łańcucha lekkiego neurofilamentu w surowicy; - ocena wpływu ofatumumabu na rozwój odpowiedzi układu odpornościowego po podaniu wybranych szczepionek [oddzielna część badania – <i>substudy</i>]; - ocena przyczyn przerwania terapii ofatumumabem. 	<ul style="list-style-type: none"> - świadoma, pisemna zgoda na udział w badaniu. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - pojawienie się jakiegokolwiek klinicznie istotnego stanu / choroby podczas poprzedniego badania, który mógłby spowodować zagrożenie bezpieczeństwa dla uczestnika; - aktywne ogólnoustrojowe infekcje bakteryjne, wirusowe lub grzybicze lub przewlekłe infekcje (np. AIDS); - przyjmowanie leków zabronionych w protokole; - kobiety w ciąży lub karmiące piersią (w czasie laktacji). <p><u>Kryteria włączenia do części badania (substudy) dedykowanej szczepionkom:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - świadoma zgoda na udział w badaniu; - aktywna rekrutacja w badaniu ALITHIOS i stosowanie terapii przez 12 tygodni w sposób ciągły; - wcześniejsze szczepienia zdefiniowane w protokole badania. <p><u>Kryteria wykluczenia do części badania (substudy) dedykowanej szczepionkom:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - znana nadwrażliwość lub występowanie w przeszłości ogólnoustrojowych reakcji alergicznych, neurologicznych lub innych reakcji na szczepionki; - alergia na jajka lub skorupiaki; - wszelkie sygnały dotyczące bezpieczeństwa, w tym niskie poziomy IgG / IgM wymagające przerwania stosowania ofatumumabu w ciągu 12 tygodni przed rozpoczęciem części badania dotyczącego szczepień; - jakiegokolwiek poważny epizod zakażenia wymagający hospitalizacji lub leczenia dożylnymi antybiotykami w ciągu 2 tygodni od pierwszej wizyty dotyczącej szczepienia.

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Osoby, które nie ukończyły badania /osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
				Nie podano informacji o rodzaju przeprowadzonej analizy danych (ITT, mITT czy PP).	
Ross i wsp. 2021 [35]	<p>Badanie ankietowe, wieloośrodkowe (Niemcy, USA, Francja, Włochy), typu IVC[^].</p> <p><u>Badanie częściowo opublikowane, opisane na podstawie abstraktu konferencyjnego.</u></p> <p><u>Czas trwania badania:</u> grudzień 2018- październik 2028 (dane z rejestru badań klinicznych); lub do 2025 (dane z abstraktu konferencyjnego).</p> <p>Sponsor: Novartis Pharmaceuticals.</p> <p>Ocena w skali NICE: 6 punktów.</p>	<p>Pacjenci z rzutowo-remisyjnym stwardnieniem rozsianym N=80 i pielęgniarki zaangażowane w terapię pacjentów ze stwardnieniem rozsianym, N=50.</p> <p><u>Porównanie:</u> ofatumumab podawany za pomocą automatycznego wstrzykiwacza Sensoready® vs inne leki modyfikujące przebieg choroby, podawane podskórnie lub domięśniowo, za pomocą innych automatycznych wstrzykiwaczy.</p> <p><u>Schemat leczenia:</u> ofatumumab w dawce 20 mg, podawany podskórnie, za pomocą wstrzykiwacza Sensoready®.</p> <p><u>Okres leczenia i obserwacji:</u> stosowanie leków w postaci wstrzyknięć podskórnych/ domięśniowych przez co najmniej 2 miesiące.</p>	Nie dotyczy.	<p>- ocena wygody stosowania wstrzykiwaczy automatycznych.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - pacjenci z RRMS, stosujący przez co najmniej 2 miesiące leki modyfikujące przebieg choroby podskórnie/domięśniowo z zastosowaniem automatycznego wstrzykiwacza; - pielęgniarki wyspecjalizowane w terapii stwardnienia rozsianego, z co najmniej 3 letnią praktyką, w czasie której spędziły >80% czasu w ośrodku klinicznym i mające doświadczenie w szkoleniu pacjentów z zastosowania co najmniej 2 wstrzykiwaczy automatycznych <p>Rebidose/Rebismart [Rebif], Avonex pen [Avonex], Autoject/YpsoMate [Copaxone], Plegridy pen [Plegridy].</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - nie podano.
Badania uwzględnione w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa					
Flores-Gonzalez i wsp. 2021 [91]	Badanie obserwacyjne, opis pojedynczego przypadku, typu IVD [^] .	Pacjentka z rzutową postacią stwardnienia rozsianego, N=1.	Nie dotyczy	- ocena poziomu limfocytów B i immunoglobulin;	Pacjentka leczona ofatumumabem w ramach badań klinicznych, u której potwierdzono zakażenie wirusem SARS-CoV-2.

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Osoby, które nie ukończyły badania /osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	<p><u>Badanie opublikowane, opisane w postaci publikacji pełnotekstowej.</u></p> <p>Sponsor: Autorzy badania nie otrzymali wsparcia finansowego [przy czym badania w których uczestniczyła były sponsorowane przez Novartis Pharmaceuticals].</p>	<p><u>Schemat leczenia:</u> ofatumumab w dawce 20 mg, podskórnie co 4 tygodnie*.</p> <p><u>Okres leczenia:</u> ofatumumab stosowany był przez 42 miesiące (najpierw w ramach badania ASCLEPIOS I a następnie ALITHIOS).</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> do momentu rozpoczęcia terapii ofatumumabem do publikacji artykułu.</p>		- ocena objawów COVID-19 i obecności przeciwciał przeciwko wirusowi.	

^Modyfikacja AOTMiT na podstawie: Undertaking systemic reviews of research on effectiveness: CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews. CRD report #4, University of York, York 1996; * najprawdopodobniej stosowane dawki na podstawie metodyki badań klinicznych, w których uczestniczyła chora.

Tabela 44. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badań ASCLEPIOS I i ASCLEPIOS II [1]-[22] – populacja ogólna na podstawie referencji [1].

Cecha	ASCLEPIOS I		ASCLEPIOS II		
	Grupa badana Ofatumumab, N=465	Grupa kontrolna Teryflunomid, N=462	Grupa badana Ofatumumab, N=481	Grupa kontrolna Teryflunomid, N=474	
Wiek, średnia (SD) [lata]	38,9 (8,8)	37,8 (9,0)	38,0 (9,3)	38,2 (9,5)	
Płeć żeńska, n (%)	318 (68,4%)	317 (68,6%)	319 (66,3%)	319 (67,3%)	
Tym SM, n (%)	RRMS	438 (94,2%)	434 (93,9%)	452 (94,0%)	450 (94,9%)
	SPMS	27 (5,8%)	28 (6,1%)	29 (6,0%)	24 (5,1%)
Czas od wystąpienia objawów choroby, średnia (SD) [lata]	8,36 (6,84)	8,18 (7,21)	8,20 (7,40)	8,19 (7,38)	
Czas od diagnozy choroby, średnia (SD) [lata]	5,77 (6,05)	5,64 (6,20)	5,59 (6,38)	5,48 (6,00)	
Brak stosowania wcześniejszych terapii modyfikujących przebieg choroby, n (%)	191 (41,1%)	182 (39,4%)	195 (40,5%)	181 (38,2%)	
Wcześniejszych terapię modyfikujące przebieg choroby, n (%)	Dowolny interferon beta	189 (40,6%)	193 (41,8%)	197 (41,0%)	193 (40,7%)
	Octan glatirameru	124 (26,7%)	106 (22,9%)	118 (24,5%)	149 (31,4%)
	Fumaran dimetylu	36 (7,7%)	37 (8,0%)	36 (7,5%)	44 (9,3%)
	Teryflunomid	8 (1,7%)	6 (1,3%)	13 (2,7%)	9 (1,9%)
	Daklizumab	5 (1,1%)	12 (2,6%)	8 (1,7%)	7 (1,5%)
	Fingolimod	10 (2,2%)	15 (3,2%)	13 (2,7%)	10 (2,1%)
	Natalizumab	31 (6,7%)	36 (7,8%)	26 (5,4%)	20 (4,2%)

Cecha		ASCLEPIOS I		ASCLEPIOS II	
		Grupa badana Ofatumumab, N=465	Grupa kontrolna Teryflunomid, N=462	Grupa badana Ofatumumab, N=481	Grupa kontrolna Teryflunomid, N=474
	Terapie na komórki B	2 (0,4%)	3 (0,6%)	0	0
	Laqinimod	5 (1,1%)	4 (0,9%)	2 (0,4%)	7 (1,5%)
	Inne	52 (11,2%)	65 (14,1%)	68 (14,1%)	81 (17,1%)
Liczba rzutów w ciągu ostatnich 12 miesięcy, średnia (SD)		1,2 (0,6)	1,3 (0,7)	1,3 (0,7)	1,3 (0,7)
Liczba rzutów w ciągu ostatnich 12-24 miesięcy, średnia (SD)		0,9 (0,9)	0,9 (1,2)	0,7 (0,9)	0,8 (1,0)
Wynik w skali EDSS, średnia (SD)		2,97 (1,36)	2,94 (1,36)	2,90 (1,34)	2,86 (1,37)
Liczba zmian po wzmocnieniu gadolinem w obrazach T1-zależnych, średnia (SD)		1,7 (4,9)	1,2 (2,6)	1,6 (4,1)	1,5 (4,1)
Brak zmian po wzmocnieniu gadolinem w obrazach T1-zależnych, n (%)		291 (62,6%)	293 (63,4%)	270 (56,1%)	291 (61,4%)
Objętość zmian w obrazach T2-zależnych, średnia (SD) [cm ³]		13,2 (13,3)	13,1 (14,6)	14,3 (14,2)	12,0 (13,0)
Stężenie łańcucha lekkiego neurofilamentu, średnia (SD) [pg/ml]		13,3 (13,2)	11,7 (9,3)	14,7 (18,2)	13,4 (14,0)
Znormalizowana objętość mózgu, średnia (SD) [cm ³]		1439 (81)	1442 (79)	1441 (77)	1446 (77)
Komentarz		Grupy badane i kontrolnej były dobrze zbalansowane pod względem cech demograficznych jak i przebiegu choroby.			

EDSS – Rozszerzona Skala Niepełnosprawności; SD – odchylenie standardowe; SM – stwardnienie rozsiane; RRMS – rzutowo-remisyjna postać stwardnienia rozsianego; SPMS – wtórnie postępująca postać stwardnienia rozsianego.

Tabela 45. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania APLIOS [23]-[28] – na podstawie referencji [28].

Cecha		Grupa badana I Ofatumumab – wstrzykiwacz półautomatyczny, w brzuch, N=128	Grupa badana II Ofatumumab – ampułko-strzykawka, w brzuch, N=130	Grupa badana III Ofatumumab – wstrzykiwacz półautomatyczny, w udo, N=13	Grupa badana IV Ofatumumab – ampułko-strzykawka, w udo, N=13	Wszyscy chorzy z badania, N=284
Wiek, n	18-30 lat	32	29	5	2	68
	31-40 lat	42	53	3	10	108
	41-55 lat	54	48	5	1	108
Płeć, n (%)	Żeńska	92 (71,9%)	90 (69,2%)	9 (69,2%)	8 (61,5%)	199 (70,1%)
	Męska	36 (28,1%)	40 (30,8%)	4 (30,8%)	5 (38,5%)	85 (29,9%)
Pochodzenie etniczne, n	Indianie amerykańscy lub rdzenni mieszkańcy Alaski	1	0	0	0	1
	Czarnoskórzy lub Afroamerykanie	2	4	0	0	6
	Kaukaskie (rasa biała)	125	125	13	12	275
	Mieszane	0	1	0	1	2

Cecha	Grupa badana I Ofatumumab – wstrzykiwacz półautomatyczny, w brzuch, N=128	Grupa badana II Ofatumumab – ampułko-strzykawka, w brzuch, N=130	Grupa badana III Ofatumumab – wstrzykiwacz półautomatyczny, w udo, N=13	Grupa badana IV Ofatumumab – ampułko-strzykawka, w udo, N=13	Wszyscy chorzy z badania, N=284
Komentarz	Grupy stosunkowo dobrze zbalansowane pod względem cech demograficznych, przy czym w grupie III wystąpiła wyraźna nadreprezentatywność pacjentów w przedziale wiekowym 31-40 lat.				

Tabela 46. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania APOLITOS [29]-[31], na podstawie danych z referencji [29].

Cecha	Grupa badana Ofatumumab, N=43	Grupa kontrolna Placebo, N=21
Pochodzenie	Japonia: N=32 Rosja: N=32	
Wcześniejsze stosowanie leków modyfikujących przebieg choroby (%)	69%	
Inne	Większość pacjentów miała wyjściowo wysoką aktywność choroby (średnio 1,5 rzutu w ciągu ostatniego roku, 1,2 zmiany GD+)	
Komentarz	Brak możliwości oceny zbalansowania grup pod względem cech demograficznych czy przebiegu choroby; w referencji dane podano zbiorczo dla wszystkich pacjentów.	

Tabela 47. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania Ross i wsp. 2021 [35].

Cecha	Ankietowani
Pacjenci – średni wiek [lata]	73
Pacjenci – średni czas trwania choroby	Okolo 7 lat
Pielęgniarki – średni czas praktyki [lata] (zakres)	15 (4-34)

W badaniu o akronimie ALITHIOS [32]-[34] nie przedstawiono charakterystyki wyjściowej pacjentów w nim uczestniczących (badanie jest nadal w toku).

Tabela 48. Charakterystyka wyjściowa pacjentki opisanej w badaniu Flores-Gonzalez i wsp. 2021 [91].

Pacjentka leczona ofatumumabem, N=1
Wiek: 51 lat Postać stwardnienia rozsianego: rzutowa Rok diagnozy choroby: 2005 Stosowane terapie: ofatumumab w dawce 20 mg w ramach badania ASCLEPIOS I i ALITHIOS, przez łącznie 42 miesiące* W 2020 roku pozytywny test na obecność wirusa SARS-CoV-2.

* najprawdopodobniej stosowane dawkowanie na podstawie metodyki badań klinicznych, w których uczestniczyła chora.

Tabela 49. Porównanie charakterystyki wyjściowej pacjentów z badań uwzględnionych w przeglądzie systematycznym Samjoo i wsp. 2020 [49].

Akronim badania/ Autor, rok	Grupa (zastosowana interwencja)	Liczba pacjentów w danej grupie	Wiek [lata]	EDSS	Płeć żeńska [%]	Wcześniejsze stosowanie DMT [5]	Czas od wystąpienia pierwszych objawów SM [lata]	Czas od diagnozy [lata]	Liczba rzutów w ciągu ostatnich 2 lat	Liczba rzutów w ciągu ostatniego roku	Liczba zmian Gd+	Objętość zmian T2 [cm ²]
ADVANCE	PBO	500	36,3	2,4	72%	17% ^b	6,3	3,5	B.D.	1,6	1,6	B.D.
	PEG	512	36,9	2,5	71%	17% ^b	6,9	4,0	B.D.	1,6	1,2	B.D.
AFFIRM	PBO	315	36,7	2,3	67%	B.D.	B.D.	B.D.	B.D.	1,5	2,0	B.D.
	NAT	627	35,6	2,3	72%	B.D.	B.D.	B.D.	B.D.	1,5	2,2	B.D.
ASCLEPIOS I	TERI 14 mg	462	37,8	2,9	69%	61%	8,2	5,6	B.D.	1,3	1,2	13,1
	OMB	465	38,9	3,0	68%	59%	8,4	5,8	B.D.	1,2	1,7	13,2
ASCLEPIOS II	TERI 14 mg	474	38,2	2,9	67%	62%	8,2	5,5	B.D.	1,3	1,5	12,0
	OMB	481	38,0	2,9	66%	60%	8,2	5,6	B.D.	1,3	1,6	14,3
ASSESS	GA 20 mg	342	39,6	2,7	74%	B.D.	7,5	4,7	2,2	1,4	1,6	8,8
	FIN	352	40,3	2,7	75%	B,D,	7,4	4,3	2,2	1,4	1,7	10,3
BEYOND	IFNB-1b SC	897	35,8	2,4	70%	B.D.	B.D.	5,3	B.D.	1,6	2,3	9,3
	GA 20 mg	448	35,2	2,3	68%	B.D.	B.D.	5,1	B.D.	1,6	1,8	9,2
Boiko i wsp., 2018	PBO	28	B.D.	B.D.	B.D.	B.D.	5,6	B.D.	B.D.	1,2	1,9	4,0
	GA 20 mg	61	B.D.	B.D.	B.D.	B.D.	5,0	B.D.	B.D.	1,3	1,5	4,1
	GA 20 mg (Timexon)	61	B.D.	B.D.	B.D.	B.D.	5,6	B.D.	B.D.	1,3	2,0	6,2
Bornstein i wsp., 1987	PBO	23	31,1	3,1	57%	B.D.	B.D.	6,4	3,9	B.D.	B.D.	B.D.
	GA 20 mg	25	30,0	2,9	56%	B.D.	B.D.	4,9	3,8	B.D.	B.D.	B.D.
BRAVO	PBO	450	B.D.	B.D.	71%	6%	B.D.	B.D.	B.D.	B.D.	B.D.	B.D.
	INFB-1a IM	447	B.D.	B.D.	69%	9%	B.D.	B.D.	B.D.	B.D.	B.D.	B.D.
Calabrese i wsp., 2012	INFB-1a IM	47	34,8	1,9	68%	B.D.	B.D.	5,3	B.D.	1,2	B.D.	B.D.
	INFB-1a SC 44 µg	46	35,9	1,9	70%	B.D.	B.D.	5,7	B.D.	1,2	B.D.	B.D.
	GA 20 mg	48	38,9	2,1	73%	B.D.	B.D.	5,5	B.D.	1,3	B.D.	B.D.
CAMMS223	IFNB-1a SC 44 µg	111	32,8	1,9	64%	B.D.	B.D.	B.D.	B.D.	B.D.	B.D.	15,8

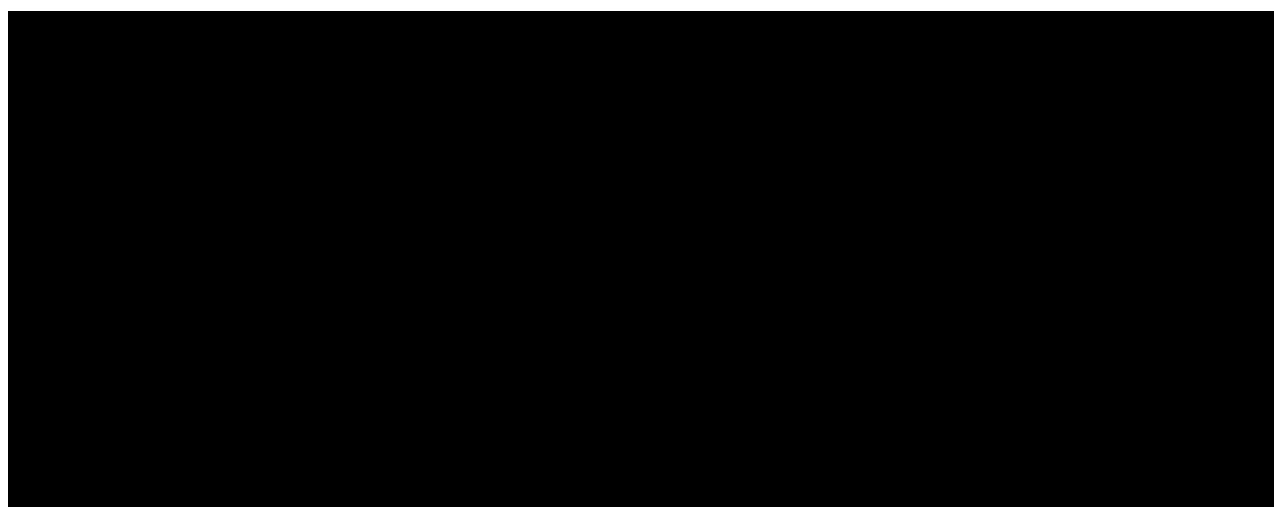
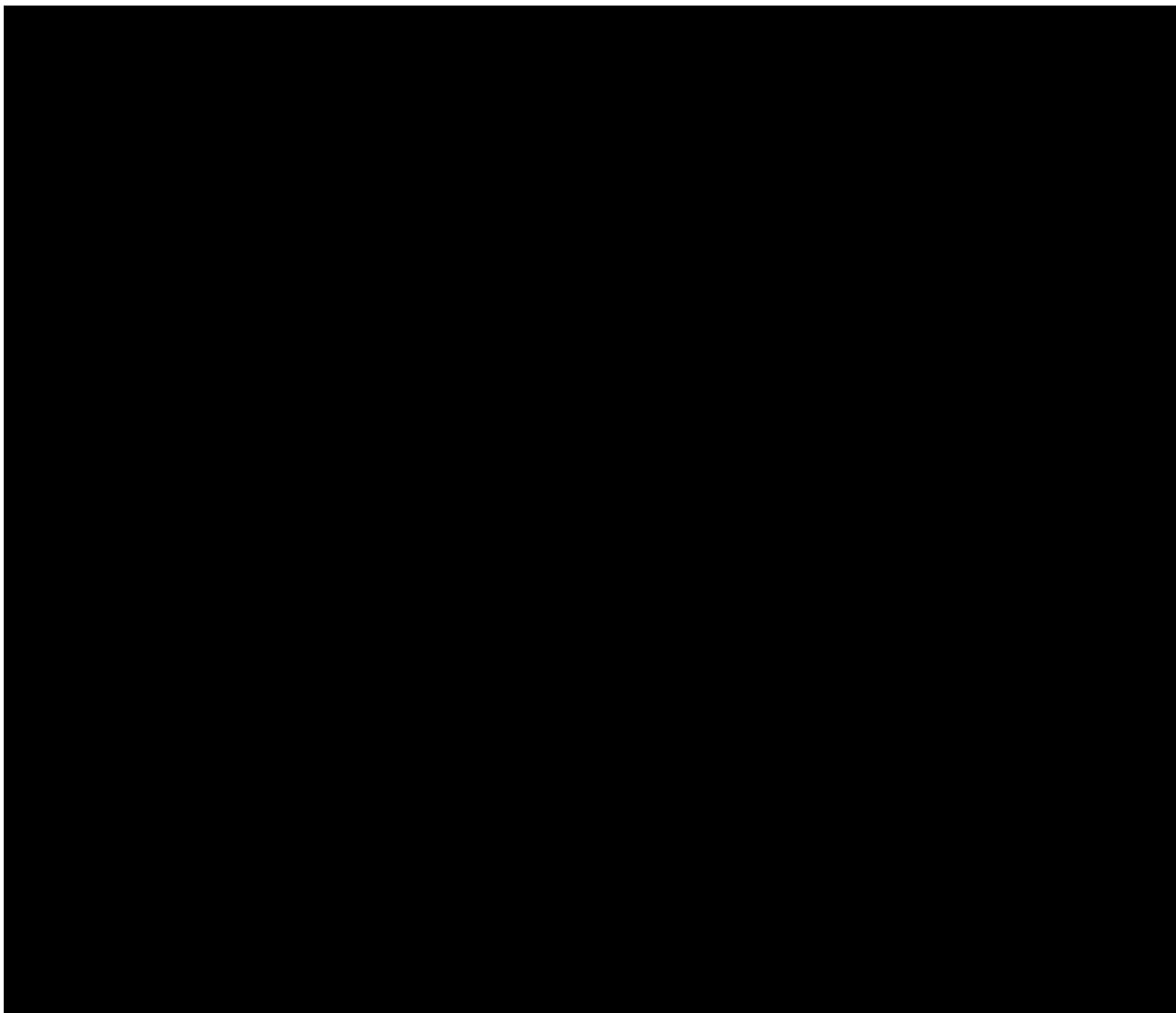
Akronim badania/ Autor, rok	Grupa (zastosowana interwencja)	Liczba pacjentów w danej grupie	Wiek [lata]	EDSS	Płeć żeńska [%]	Wcześniejsze stosowanie DMT [5]	Czas od wystąpienia pierwszych objawów SM [lata]	Czas od diagnozy [lata]	Liczba rzutów w ciągu ostatnich 2 lat	Liczba rzutów w ciągu ostatniego roku	Liczba zmian Gd+	Objętość zmian T2 [cm ²]
	ALEM	112	31,9	1,9	64%	B.D.	B.D.	B.D.	B.D.	B.D.	B.D.	17,2
CARE-MS I	IFNB-1a SC 44 µg	187	33,2	2,0	65%	0%	2,0	B.D.	B.D.	1,8	2,2	7,3
	ALEM	376	33,0	2,0	65%	0%	2,1	B.D.	B.D.	1,8	2,3	7,4
CARE –MS II	IFNB-1a SC 44 µg	202	35,8	2,7	65%	100%	4,7	B.D.	B.D.	1,5	2,1	9,0
	ALEM	426	34,8	2,7	66%	100%	4,5	B.D.	B.D.	1,7	2,3	9,9
CLARITY	PBO	437	38,7	2,9	66%	32%	8,9	B.D.	B.D.	B.D.	0,8	14,3
	CLAD 3,5 mg/kg	433	37,9	2,8	69%	26%	7,9	B.D.	B.D.	B.D.	1,0	14,8
	CLAD 5,25 mg/kg	456	39,1	3,0	68%	32%	9,3	B.D.	B.D.	B.D.	1,0	17,2
CombiRx	INFB-1a IM	250	37,6	2,0	69%	B.D.	B.D.	1,4	B.D.	1,7	4,1	10,1
	GA 20 mg	259	39,0	1,9	71%	B.D.	B.D.	1,0	B.D.	1,6	4,6	11,0
CONFIRM	PBO	363	36,9	2,6	69%	31%	B.D.	4,8	B.D.	1,4	2,7	14,6
	GA 20 mg	350	36,7	2,6	71%	29%	B.D.	4,4	B.D.	1,4	2,4	13,8
	DMF	359	37,8	2,6	68%	28%	B.D.	4,9	B.D.	1,3	2,7	13,9
Copolymer 1 MS trial	PBO	126	34,3	2,4	76%	B.D.	B.D.	6,6	2,9	B.D.	B.D.	B.D.
	GA 20 mg	125	34,6	2,8	70%	B.D.	B.D.	7,3	2,9	B.D.	B.D.	B.D.
DEFINE	PBO	408	38,5	2,5	75%	42%	B.D.	5,8	B.D.	1,3	1,6	B.D.
	DMF	410	38,1	2,4	72%	40%	B.D.	5,6	B.D.	1,3	1,2	B.D.
EVIDENCE	INFB-1a IM	338	37,4	2,4	74% ^c	B.D.	6,5 ^c	B.D.	2,6 ^c	B.D.	2,7 ^c	B.D.
	IFNB-1a SC 44 µg	339	38,3	2,3	75% ^c	B.D.	6,4 ^c	B.D.	2,7 ^c	B.D.	2,0 ^c	B.D.
FREEDOMS	PBO	418	37,2	2,5	71%	40%	8,1	B.D.	2,2	1,4	1,3	6,2
	FIN	425	36,6	2,3	70%	43%	8,0	B.D.	2,1	1,5	1,6	6,1
FREEDOMS II	PBO	355	40,1	2,4	81%	73%	10,6	B.D.	2,2	1,5	1,2	5,6
	FIN	358	40,6	2,4	77%	74%	10,4	B.D.	2,2	1,4	1,3	5,5

Akronim badania/ Autor, rok	Grupa (zastosowana interwencja)	Liczba pacjentów w danej grupie	Wiek [lata]	EDSS	Płeć żeńska [%]	Wcześniejsze stosowanie DMT [5]	Czas od wystąpienia pierwszych objawów SM [lata]	Czas od diagnozy [lata]	Liczba rzutów w ciągu ostatnich 2 lat	Liczba rzutów w ciągu ostatniego roku	Liczba zmian Gd+	Objętość zmian T2 [cm ²]
GALA	PBO	461	38,1	2,7	68%	14%	7,6	B.D.	1,9	1,3	1,4	17,4
	GA 40 mg	943	37,4	2,8	68%	14%	7,7	B.D.	1,9	1,3	1,7	19,7
IFNB MS	PBO	123	36,0	2,8	72%	B.D.	B.D.	3,9	3,6	B.D.	B.D.	B.D.
	IFNB-1b SC	124	35,2	3,0	69%	B.D.	B.D.	4,7	3,4	B.D.	B.D.	B.D.
INCOMIN	IFNB-1a IM	92	34,9	2,0	62%	B.D.	B.D.	6,7	2,8	B.D.	B.D.	B.D.
	IFNB-1b SC	96	38,8	2,0	68%	14%	7,7	B.D.	1,9	1,3	1,7	19,7
MSCRG	PBO	143	36,9	2,3	72%	B.D.	B.D.	6,4	B.D.	B.D.	2,3	B.D.
	IFNB-1a IM	158	36,7	2,4	75%	B.D.	B.D.	6,6	B.D.	B.D.	3,2	B.D.
OPERA I*	IFNB-1a SC 44 µg	411	36,9	2,8	66%	B.D.	6,3	3,7	B.D.	1,3	B.D.	9,7
	OCR	410	37,1	2,9	66%	B.D.	6,7	3,8	B.D.	1,3	B.D.	10,8
OPERA II*	IFNB-1a SC 44 µg	418	37,4	2,8	67%	B.D.	6,7	4,1	B.D.	1,3	B.D.	10,6
	OCR	417	37,2	2,8	65%	B.D.	6,7	4,2	B.D.	1,3	B.D.	10,7
PRISMS	PBO	187	B.D.	2,4	75%	B.D.	B.D.	B.D.	3,0	B.D.	B.D.	B.D.
	IFNB-1a SC 22 µg	189	B.D.	2,5	67%	B.D.	B.D.	B.D.	3,0	B.D.	B.D.	B.D.
	IFNB-1a SC 44 µg	184	B.D.	2,5	66%	B.D.	B.D.	B.D.	3,0	B.D.	B.D.	B.D.
REGARD	IFNB-1a SC 44 µg	386	36,7	2,4	69%	B.D.	B.D.	B.D.	B.D.	B.D.	1,5	7,9
	GA 20 mg	378	36,8	2,3	72%	B.D.	B.D.	B.D.	B.D.	B.D.	1,7	7,6
Stepien i wsp., 2013	IFNB-1a IM	20	32,6	2,3	65%	B.D.	B.D.	1,6	B.D.	1,2	B.D.	B.D.
	IFNB-1b SC	18	33,5	2,1	72%	B.D.	B.D.	1,9	B.D.	1,5	B.D.	B.D.
TEM SO	PBO	363	38,4	2,7	76%	B.D.	8,6	B.D.	2,2	1,4	1,7	B.D.
	TERI 7 mg	366	37,4	2,7	70%	B.D.	8,8	B.D.	2,3	1,4	1,5	B.D.
	TERI 14 mg	359	37,8	2,7	71%	B.D.	8,7	B.D.	2,2	1,3	1,8	B.D.
TENERE	IFNB-1a SC 44	104	37,0	2,0	68%	B.D.	7,7	B.D.	1,7	1,2	B.D.	B.D.

Akronim badania/ Autor, rok	Grupa (zastosowana interwencja)	Liczba pacjentów w danej grupie	Wiek [lata]	EDSS	Płeć żeńską [%]	Wcześniejsze stosowanie DMT [5]	Czas od wystąpienia pierwszych objawów SM [lata]	Czas od diagnozy [lata]	Liczba rzutów w ciągu ostatnich 2 lat	Liczba rzutów w ciągu ostatniego roku	Liczba zmian Gd+	Objętość zmian T2 [cm ²]
	µg											
	TERI 7 mg	109	35,2	2,0	64%	B.D.	7,0	B.D.	1,7	1,3	B.D.	B.D.
	TERI 14 mg	111	36,8	2,3	70%	B.D.	6,6	B.D.	1,7	1,4	B.D.	B.D.
TOWER	PBO	389	38,1	2,7	70%	B.D.	7,6	B.D.	2,1	1,4	B.D.	B.D.
	TERI 7 mg	408	37,4	2,7	74%	B.D.	8,2	B.D.	2,1	1,4	B.D.	B.D.
	TERI 14 mg	372	38,2	2,7	69%	B.D.	8,2	B.D.	2,1	1,4	B.D.	B.D.
TRANSFORMS	IFNB-1a IM	435	36,0	2,2	68%	56%	7,4	4,9	2,3	1,5	1,1	4,9
	FIN	431	36,7	2,2	65%	55%	7,5	4,8	2,3	1,5	1,0	5,2

B.D. – brak danych; ALEM: alemtuzumab; CLAD: kładrybina; DMF: fumaran dimetylu; DMT: terapia modyfikująca przebieg choroby; EDSS: Rozszerzona skala stanu niepełnosprawności; FIN: fingolimod; GA: octan glatirameru; Gd +: zmiana po wzmożeniu gadolinem; IFNB: interferon beta; IM: domięśniowo; SM: stwardnienie rozsiane; NAT: natalizumab; OCR: okrelizumab; OMB: ofatumumab; PBO: placebo; PEG: peginterferon beta-1a; SC: podskórne; TERI: teryflunomid.

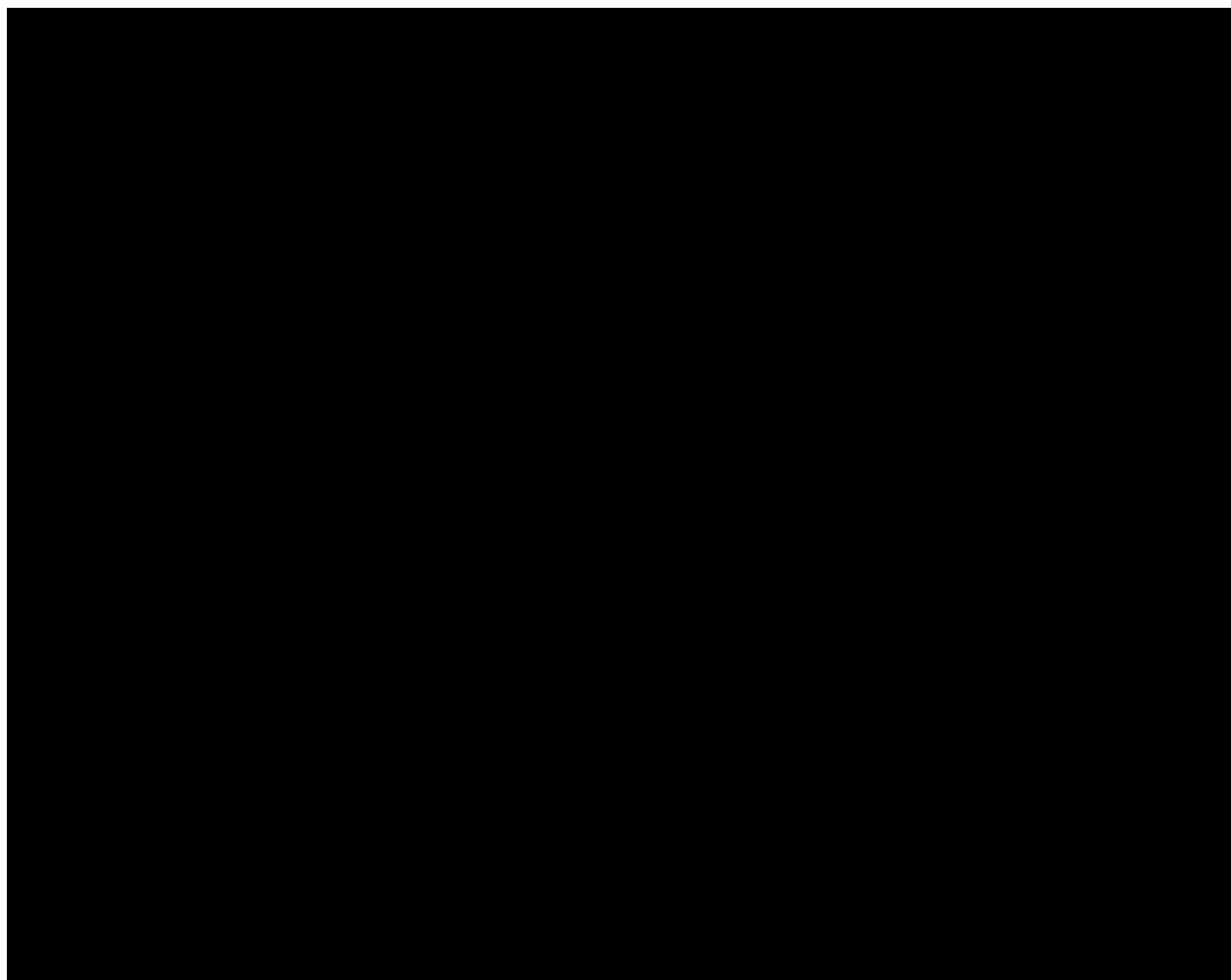
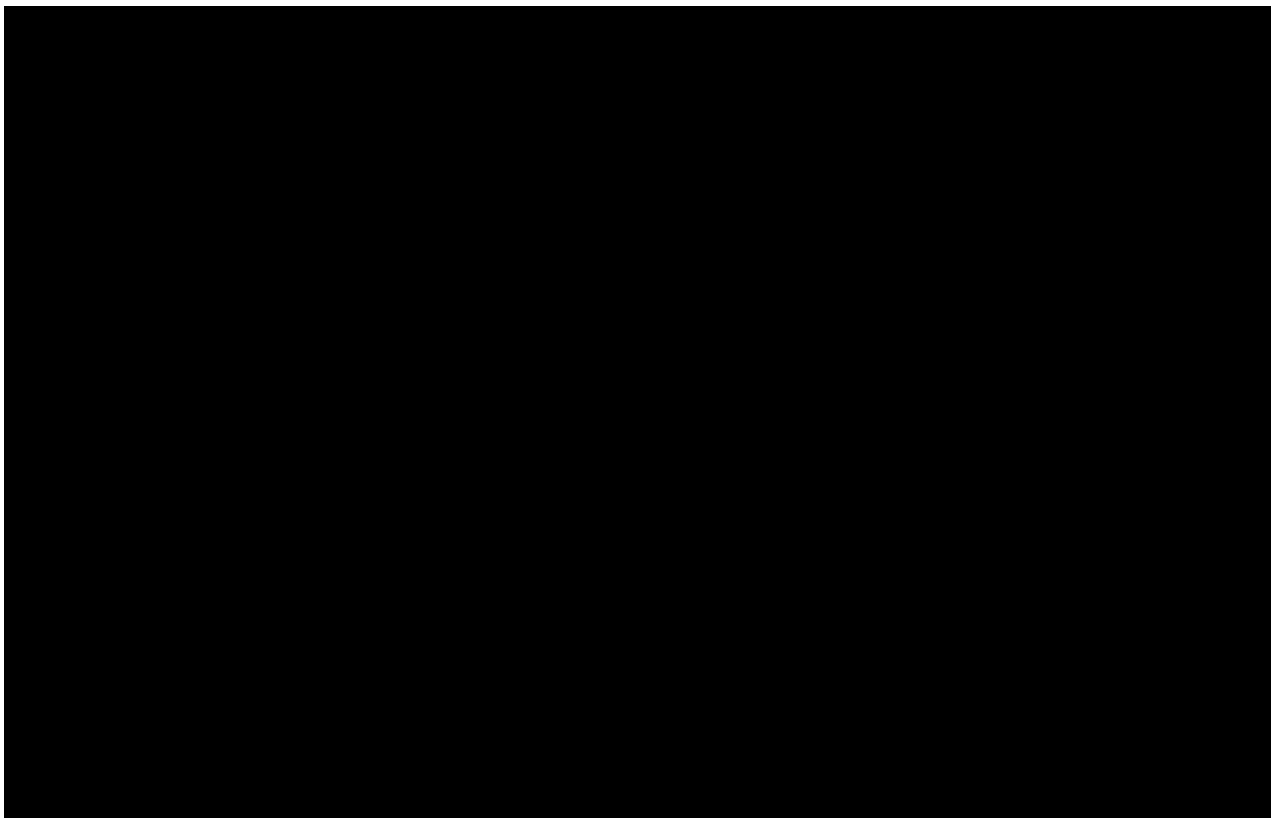
14.5. DODATKOWE ANALIZY POST-HOC W SUBPOPULACJACH WYODRĘBNIONYCH Z BADAŃ ASCLEPIOS I i ASCLEPIOS II



[Redacted content]

[Redacted content]

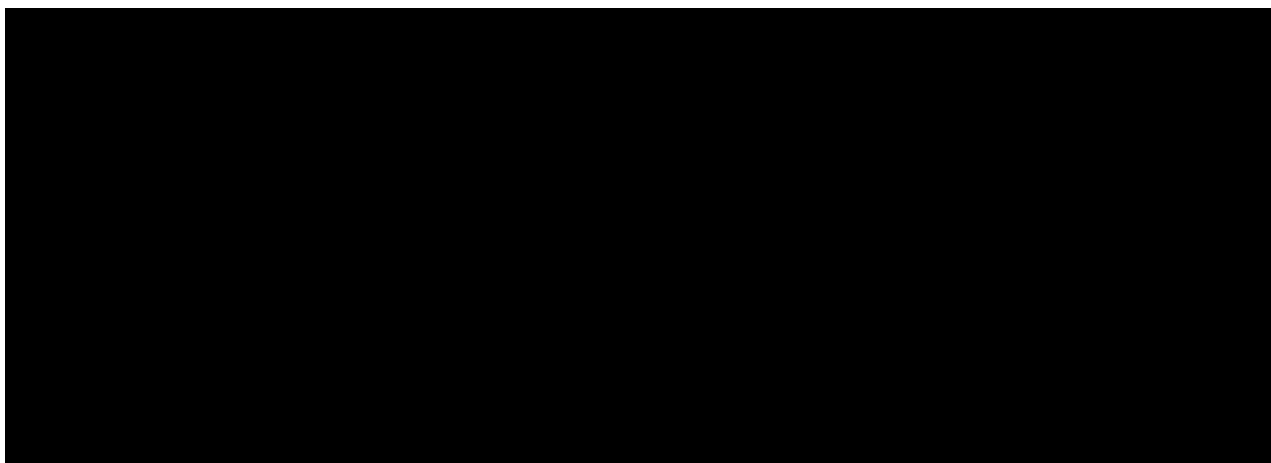
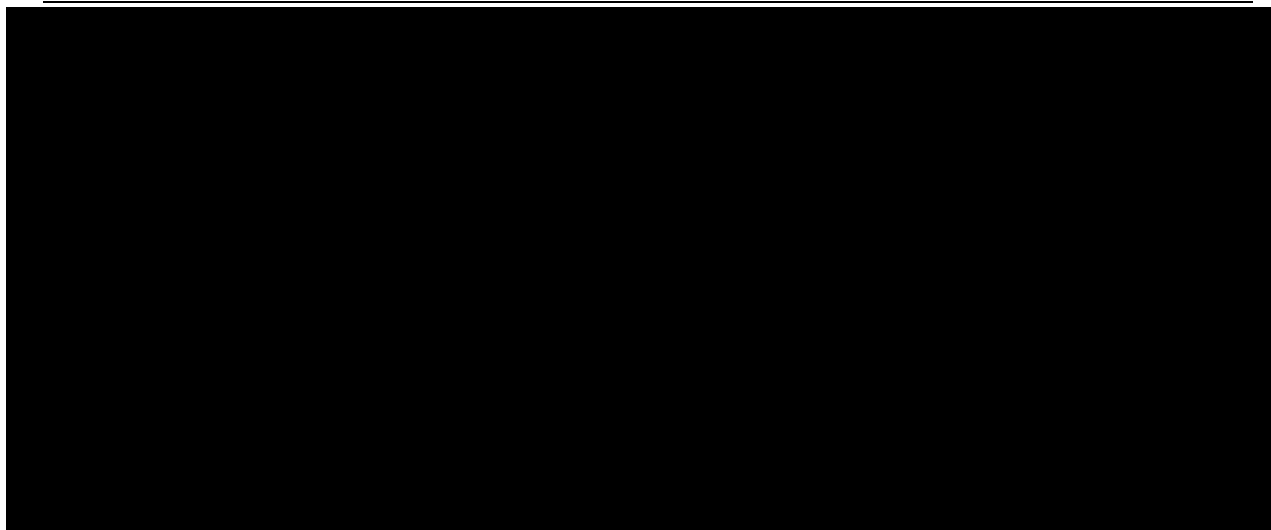
[Redacted content]



[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]



14.6. ANALIZA WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z BADAŃ O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI DEDYKOWANYCH OFATUMUMABOWI

W niniejszym podrozdziale przedstawiono wyniki i wnioski z dodatkowych badań zidentyfikowanych dla ofatumumabu stosowanego w leczeniu rzutowych postaci stwardnienia rozsianego:

- badania RCT o akronimie APLIOS [23]-[28];
- badania RCT o akronimie APOLITOS [29]-[31];
- jednoramiennego badania eksperymentalnego ALITHIOS [32]-[34];
- badania ankietowego Ross i wsp. 2021 [35].

W tabeli poniżej omówiono najważniejsze wyniki i wnioski wynikające z powyższych badań klinicznych, natomiast podsumowanie analizy wyników i wniosków zostało omówione w rozdziale 6. niniejszego opracowania.

Tabela 55. Analiza wyników i wniosków z dodatkowych badań dedykowanych zastosowaniu ofatumumabu w leczeniu rzutowych*/rzutowo-remisyjnych postaci stwardnienia rozsianego.

<i>Ocena skuteczności klinicznej/ profilu bezpieczeństwa</i>	Wnioski
Badanie o akronimie APLIOS [23]-[28]	
<p>Badanie eksperymentalne fazy II, randomizowane, otwarte, wieloośrodkowe, którego celem była ocena biorównoważności dwóch form podania ofatumumabu: za pomocą wstrzykiwacza automatycznego lub ampułko-strzykawki, dodatkowo z uwzględnieniem miejsca podania podskórnego – w brzuch lub udo, w populacji dorosłych pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego (RRMS lub SPMS przebiegającym z aktywnością rzutową).</p> <p>Zrekrutowanych pacjentów zrandomizowano w stosunku 10:10:1:1 do 4 grup:</p> <ul style="list-style-type: none"> - grupy badanej I, stosującej ofatumumab podawany ze wstrzykiwacza automatycznego (SensoReady) w brzuch, N=128; - grupy badanej II, stosującej ofatumumab podawany z ampułko-strzykawki w brzuch, N=130, - grupy badanej III, stosującej ofatumumab podawany ze wstrzykiwacza automatycznego (SensoReady) w udo, N=13, - grupy badanej IV, stosującej ofatumumab podawany z ampułko-strzykawki w udo, N=13. <p>We wszystkich grupach analizowaną interwencję stosowano w identycznym schemacie dawkowania, obejmującym dawki wysycające 20 mg podawane podskórnym w dniu 1, 7 i 14, a następnie 20 mg co 4 tygodnie. Dawkowanie było zgodne z zalecanym w ChPL Kesimpta® [87].</p> <p>Okres leczenia i obserwacji w badaniu wynosił 12 tygodni. Jedynie w grupie badanej II 1 pacjent (0,8%) nie ukończył badania z powodu zdarzeń niepożądanych, natomiast w pozostałych grupach wszyscy pacjenci ukończyli badanie.</p> <p>W badaniu oceniano głównie punkty końcowe związane z biorównoważnością i farmakokinetyką różnych sposobów podania ofatumumabu, a więc nie stanowiących bezpośredniego celu niniejszej analizy klinicznej (stąd też wyniki dla tych punktów końcowych zostały przedstawione w skróty sposób; skupiono się na punktach końcowych związanych ze skutecznością a także profilem bezpieczeństwa terapii).</p>	<p>Uzyskane wyniki wskazują, że zastosowanie ofatumumabu w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami SM spowodowało szybkie, prawie całkowite i trwale zmniejszenie liczby limfocytów B w ciągu 12 tygodni, prowadząc do znacznego zmniejszenia liczby zmian GD+. Zastosowanie przyjaznego pacjentom wstrzykiwacza automatycznego może obniżyć obciążenie pacjentów terapią. Profil bezpieczeństwa był ogólnie porównywalny pomiędzy grupami, niezależnie od sposobu podania ofatumumabu.</p>

<i>Ocena skuteczności klinicznej/ profilu bezpieczeństwa</i>	Wnioski																									
<p style="text-align: center;">SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</p> <p>Supresję limfocytów B CD19+ oceniano 9-krotnie w ciągu 12 tygodni, a MRI przeprowadzano w tygodniach 4., 8. i 12. w celu oceny liczby zmian GD+.</p> <p>Wykazano, że ofatumumab szybko obniżył liczbę krążących limfocytów B, z mediany liczby wynoszącej 219 komórek/μl (dzień 1) do 10 komórek/μl (dzień 4) i 1 komórki/μl pod koniec dawkowania wysycającego (tydzień 4). Odsetek pacjentów z liczbą limfocytów B <10 komórek/μl wynosiła >65% po pierwszym wstrzyknięciu do dnia 7; 94% do tygodnia 4 i utrzymywał się > 95% po wszystkich następnych wstrzyknięciach leku. Leczenie ofatumumabem zmniejszyło średnią liczbę zmian Gd + z 1,5 (wartość wyjściowa) do 0,8, 0,3 i 0,1 odpowiednio po 4, 8 i 12 tygodniach terapii; odsetek pacjentów wolnych od zmian GD+ w odpowiednich punktach czasowych wynosił 66,5%, 86,7% i 94,1% [24], [26]. W wyniku zastosowania ofatumumabu zaobserwowano ponadto obniżenie limfocytów pamięci (CD19+CD45+CD27+) z obniżeniem liczby naiwnych limfocytów B (CD19+CD45+IgD+CD27-CD38dim). Ponadto wykazano obniżenie liczby specyficznej subpopulacji limfocytów T (CD20+CD3+CD8+), przy czym liczba limfocytów T CD3+ pozostała w dużej mierze niezmienną [23].</p> <p>W abstrakcie [25] oceniano użyteczność zastosowania poziomu łańcucha lekkiego neurofilamentu w osoczu jako biomarkera na poziomie pacjenta, do monitorowania subklinicznej aktywności choroby u pacjentów z SM. Skorygowaną względem wieku średnią geometryczną poziomu osoczowego stężenia łańcucha lekkiego neurofilamentu w czasie oszacowano w 3 subpopulacjach pacjentów:</p> <ul style="list-style-type: none"> - chorych z klinicznym rzutem w czasie badania (r+); - chorych z obecnością zmian GD+ (GDT1+r-) wyjściowo lub w czasie badania ale bez rzutów klinicznych w trakcie badania; - pacjentów bez zmian GD+ i bez rzutów klinicznych w trakcie badania (GDT1-r-). <p>W trakcie trwania badania skorygowane względem wieku średnie geometryczne poziomów łańcucha lekkiego neurofilamentów w osoczu w grupie GDT1-r- (n = 153) były niskie w porównaniu z pozostałymi dwiema podgrupami, z 95% CI poniżej wartości dla grupy r+ (n = 15) i grupy DT1 + r- (n = 116). Po skorygowaniu o wiek wyjściowy i współzmiennie MRI, różnica między pacjentami o 50% wyższego poziomu neurofilamentu w czasie MRI pod kątem zmian GD była związana z 29% wyższym ryzykiem przetrwałej zmiany GD+ (p <0,0001). Na poziomie indywidualnego pacjenta moc predykcyjna ostatniej wartości poziomu neurofilamentu w osoczu (AUC = 0,76) przed skanowaniem pod kątem obecności zmiany GD+ była podobna do wyjściowej liczby zmian GD+ (AUC = 0,77).</p>																										
<p>Tabela 56. Odsetek pacjentów z przeciwciałami skierowanymi przeciwko ofatumumabowi w zależności od formy i miejsca podania leku, w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego [27], [28].</p>																										
<table border="1"> <thead> <tr> <th>Punkt czasowy</th> <th>Grupa badana I Ofatumumab – wstrzykiwacz półautomatyczny</th> <th>Grupa badana II Ofatumumab – ampułko- strzykawka, w brzuch</th> <th>Grupa badana III Ofatumumab – wstrzykiwacz półautomatyczny, w udo</th> <th>Grupa badana IV Ofatumumab – ampułko- strzykawka, w udo</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Wyjściowo, (%) N</td> <td>0,8% N=128</td> <td>3,1% N=130</td> <td>0% N=13</td> <td>7,7% N=13</td> </tr> <tr> <td>Tydzień 4., (%) N</td> <td>0,8% N=128</td> <td>0% N=130</td> <td>0% N=13</td> <td>0% N=13</td> </tr> <tr> <td>Tydzień 8., (%) N</td> <td>0% N=124</td> <td>0,8% N=126</td> <td>0% N=13</td> <td>0% N=13</td> </tr> <tr> <td>Tydzień 12., (%) N</td> <td>0,8% N=125</td> <td>0% N=121</td> <td>0% N=12</td> <td>0% N=13</td> </tr> </tbody> </table>	Punkt czasowy	Grupa badana I Ofatumumab – wstrzykiwacz półautomatyczny	Grupa badana II Ofatumumab – ampułko- strzykawka, w brzuch	Grupa badana III Ofatumumab – wstrzykiwacz półautomatyczny, w udo	Grupa badana IV Ofatumumab – ampułko- strzykawka, w udo	Wyjściowo, (%) N	0,8% N=128	3,1% N=130	0% N=13	7,7% N=13	Tydzień 4., (%) N	0,8% N=128	0% N=130	0% N=13	0% N=13	Tydzień 8., (%) N	0% N=124	0,8% N=126	0% N=13	0% N=13	Tydzień 12., (%) N	0,8% N=125	0% N=121	0% N=12	0% N=13	
Punkt czasowy	Grupa badana I Ofatumumab – wstrzykiwacz półautomatyczny	Grupa badana II Ofatumumab – ampułko- strzykawka, w brzuch	Grupa badana III Ofatumumab – wstrzykiwacz półautomatyczny, w udo	Grupa badana IV Ofatumumab – ampułko- strzykawka, w udo																						
Wyjściowo, (%) N	0,8% N=128	3,1% N=130	0% N=13	7,7% N=13																						
Tydzień 4., (%) N	0,8% N=128	0% N=130	0% N=13	0% N=13																						
Tydzień 8., (%) N	0% N=124	0,8% N=126	0% N=13	0% N=13																						
Tydzień 12., (%) N	0,8% N=125	0% N=121	0% N=12	0% N=13																						

<i>Ocena skuteczności klinicznej/ profilu bezpieczeństwa</i>					Wnioski
Ogółem, (%) N	0,8% N=128	3,8% N=130	0% N=13	7,7% N=13	
N – liczba pacjentów, dla których dostępne były wyniki w danym punkcie czasowym.					
Odsetek pacjentów z przeciwciałami przeciwko ofatumumabowi był ogólnie niski i nie zwiększał się wraz z długością trwania terapii, w porównaniu z wyjściowym odsetkiem.					
PROFIL BEZPIECZEŃSTWA					
Dane z zakresu bezpieczeństwa zbierano do 100 dni po ostatniej dawce leku (maksymalnie przez 226 dni) [27], [28]. W nazewnictwie zdarzeń niepożądanych stosowano terminologię MedDRA wersja 23.0 [28].					
Tabela 57. Profil bezpieczeństwa ofatumumabu w zależności od formy i miejsca podania leku, w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego [27], [28].					
Zdarzenie	Grupa badana I Ofatumumab – wstrzykiwacz półautomatyczny, N=128, n (%)	Grupa badana II Ofatumumab – ampułko- strzykawka, w brzuch, N=130, n (%)	Grupa badana III Ofatumumab – wstrzykiwacz półautomatyczny, w udo, N=13, n (%)	Grupa badana IV Ofatumumab – ampułko- strzykawka, w udo, N=13, n (%)	
Ciężkie zdarzenia niepożądane					
Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	2 (1,56%)	4 (3,08%)	0 (0%)	0 (0%)	
Zgon	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
Oparzenia II stopnia	1 (0,78%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
Zawroty głowy	0 (0%)	1 (0,77%)	0 (0%)	0 (0%)	
Zaburzenia motoryki przewodu pokarmowego	1 (0,78%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
Krwotok miesięczkowy	0 (0%)	1 (0,77%)	0 (0%)	0 (0%)	
Zapalenie wyrostka robaczkowego	0 (0%)	1 (0,77%)	0 (0%)	0 (0%)	
Zapalenie płuc	0 (0%)	1 (0,77%)	0 (0%)	0 (0%)	
Nieciężkie zdarzenia niepożądane, występujące z częstością co najmniej 5% w którejkolwiek z grup					
Nieciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	61 (47,66%)	53 (40,77%)	7 (53,85%)	7 (53,85%)	
Reakcje w miejscu wstrzyknięcia	41 (32,03%)	29 (22,31%)	5 (38,46%)	6 (46,15%)	

<i>Ocena skuteczności klinicznej/ profilu bezpieczeństwa</i>					Wnioski
Zerwanie więzadła	0 (0%)	0 (0%)	1 (7,69%)	0 (0%)	
Kaszel	1 (0,78%)	2 (1,54%)	0 (0%)	1 (7,69%)	
Ból jamy ustnej i gardła	2 (1,56%)	1 (0,77%)	0 (0%)	1 (7,69%)	
Alergiczny nieżyt nosa	1 (0,78%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (7,69%)	
Leukopenia	3 (2,34%)	0 (0%)	1 (7,69%)	0 (0%)	
Limfopenia	1 (0,78%)	2 (1,54%)	0 (0%)	1 (7,69%)	
Dyskomfort w obrębie głowy	0 (0%)	0 (0%)	1 (7,69%)	0 (0%)	
Ból głowy	13 (10,16%)	7 (5,38%)	0 (0%)	1 (7,69%)	
Neuralgia	1 (0,78%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (7,69%)	
Neuralgia po opryszczce	0 (0%)	0 (0%)	1 (7,69%)	0 (0%)	
Astenia	2 (1,56%)	1 (0,77%)	0 (0%)	1 (7,69%)	
Zmęczenie	3 (2,34%)	5 (3,85%)	1 (7,69%)	0 (0%)	
Ból w miejscu wstrzyknięcia	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (7,69%)	
Ból	1 (0,78%)	1 (0,77%)	0 (0%)	1 (7,69%)	
Zaburzenia snu	2 (1,56%)	1 (0,77%)	1 (7,69%)	0 (0%)	
Biegunka	6 (4,69%)	4 (3,08%)	1 (7,69%)	0 (0%)	
Nudności	1 (0,78%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (7,69)	
Świąd	0 (0%)	3 (2,31%)	1 (7,69%)	0 (0%)	
Skurcze mięśni	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (7,69%)	
Ból kręgosłupa	0 (0%)	1 (0,77%)	1 (7,69%)	0 (0%)	
Zapalenie ścięgien	2 (1,56%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (7,69%)	
Wirus opryszczki	0 (0%)	0 (0%)	1 (7,69%)	0 (0%)	
Grypa	1 (0,78%)	1 (0,77%)	0 (0%)	1 (7,69%)	
Zapalenie jamy nosowej i gardła	2 (1,56%)	5 (3,85%)	0 (0%)	1 (7,69%)	

<i>Ocena skuteczności klinicznej/ profilu bezpieczeństwa</i>					Wnioski
Opryszczka jamy ustnej	2 (1,56%)	1 (0,77%)	1 (7,69%)	0 (0%)	
Nieżyt nosa	3 (2,34%)	3 (2,31%)	0 (0%)	1 (7,69%)	
Zapalenie zatok	0 (0%)	1 (0,77%)	0 (0%)	1 (7,69%)	
Infekcja górnych dróg oddechowych	1 (0,78%)	2 (1,54%)	0 (0%)	1 (7,69%)	
<p>Ogółem we wszystkich badanych grupach częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych była niska (do 3%). Około 50% pacjentów doświadczyło nieciężkich zdarzeń niepożądanych, spośród których najczęściej notowano reakcje w miejscu wstrzyknięcia. Częstość występowania poszczególnych nieciężkich zdarzeń niepożądanych była ogólnie porównywalna pomiędzy grupami, niezależnie od sposobu podania ofatumumabu.</p>					
Badanie o akronimie APOLITOS [29]-[31]					
<p>Badanie eksperymentalne fazy II, randomizowane, podwójnie zaślepienie, wielośrodkowe, którego celem było porównania ofatumumabu względem placebo, w populacji dorosłych pacjentów z Rosji lub Japonii, z aktywnymi, rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego.</p> <p>Zrekrutowanych pacjentów zrandomizowano w stosunku 2:1 do:</p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>grupy badanej</u>, stosującej ofatumumab w dawkach wysycających 20 mg, podawanych podskórnie w dniu 1, 7 i 14, a następnie 20 mg co 4 tygodnie. [Dawkowanie było zgodne z zalecanym w ChPL Kesimpta® [87]], N=43; - <u>grupy kontrolnej</u>, stosującej placebo naśladujące ofatumumab, N=21. <p>Okres leczenia i obserwacji w badaniu wynosił 24 tygodnie dla fazy RCT; po tym czasie pacjenci mieli możliwość uczestniczenia w fazie otwartej (do 48 tygodni), w której stosowano jedynie ofatumumab. Ogółem 5 /64 (7,8%) pacjentów nie ukończyło badania (brak danych na temat przyczyn przerwania udziału w badaniu).</p> <p>Głównym punktem końcowym była redukcja skumulowanej liczby zmian Gd+ w tygodniach 12, 16, 20 i 24. Do dodatkowych punktów końcowych należała ocena rocznego wskaźnika rzutów, ocena zmian GD+ w zależności od regionu geograficznego oraz ocena profilu bezpieczeństwa terapii.</p> <p style="text-align: center;">SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</p> <p>Większość zrekrutowanych pacjentów miała wysoką wyjściową aktywność choroby (średnio 1,5 rzutu w ostatnim roku, 1,2 zmiany GD+), a 69% chorych stosowało wcześniej leki modyfikujące przebieg choroby.</p> <p>W 24 tygodniu terapii wykazano, że stosowanie ofatumumabu w porównaniu z placebo, w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego wiąże się z:</p> <ul style="list-style-type: none"> - istotną statystycznie ($p < 0,001$) redukcją o 93,6% zmian GD+; wyniki te były spójne w poszczególnych regionach geograficznych; - wyraźnym trendem ($p = 0,119$) wskazującym na redukcję rocznego wskaźnika rzutów o 58,0%. <p>W referencji [30] przedstawiono wyniki z zakresu skuteczności klinicznej ofatumumabu z 48 tygodni otwartej fazy przedłużonej badania APOLITOS. W fazie tej uczestniczyli pacjenci, którzy ukończyli 24-tygodniową, podwójnie zaślepioną fazę randomizowaną – chorzy początkowo zrandomizowani do grupy leczonej placebo byli przestawiani na ofatumumab (grupa placebo-ofatumumab) a pacjenci leczeni ofatumumabem kontynuowali jego stosowanie (grupa ofatumumab-ofatumumab), przez co najmniej 24 tygodnie.</p> <p>Pięćdziesięciu dziewięciu pacjentów (ofatumumab-ofatumumab, N = 40; placebo-ofatumumab, N = 19) uczestniczyło w części przedłużonej badania, z czego</p>					<p>Wykazano, że ofatumumab jest skuteczniejszy niż placebo w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego, niezależnie od regionu geograficznego (Japonia vs nie-Japonia). Nie odnotowano nowych sygnałów związanych z bezpieczeństwem terapii, a obserwowane wyniki są zgodne z badaniami III fazy ASCLEPIOS I i II.</p>

<u>Ocena skuteczności klinicznej/ profilu bezpieczeństwa</u>	Wnioski																					
<p>57 (97%) chorych ukończyło ją. W grupie ofatumumabu średnia liczba zmian Gd + T1 była niska do 24 tygodnia (0,106), a następnie obniżyła się do 0,027 do 48 tygodnia. Podobnie, roczny wskaźnik nowych/powiększających się zmian w obrazach T2 wynosił 4,810 w 24 tygodniu i 0,230 do 48 tygodnia. Roczny wskaźnik rzutów (ARR) wynoszący 0,217 w 24. tygodniu zmniejszył się do 0,081 w 48. tygodniu. W grupie placebo-ofatumumab średnia liczba zmian Gd+T1 była wysoka do 24 tygodnia (1,150), z wyraźnym zmniejszeniem do 0,025 w 48 tygodniu po przestawieniu na ofatumumab. Podobnie odsetek zmian w obrazach T2 spadł z 12,080 do 0,813. ARR wynosił 0,684 do 24 tygodnia i zmniejszył się do 0,083 do tygodnia 48 [30].</p> <p style="text-align: center;">PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</p> <p>Zdarzenia niepożądane odnotowano u 69,8% pacjentów stosujących w grupie badanej ofatumumab i 81,0% chorych otrzymujących placebo w grupie kontrolnej. Do najczęściej obserwowanych należały reakcje związane z wstrzyknięciem, występujące u odpowiednio 20,9% i 19,0% pacjentów w grupie badanej i kontrolnej.</p> <p>U 1 pacjenta w leczonego ofatumumabem zdiagnozowano ciężką, przewlekłą, zapalną poliradikuloneuropatię demielinizacyjną po zakończeniu badania.</p> <p style="text-align: center;">Nie odnotowano zgonów, infekcji oportunistycznych lub nowotworów złośliwych w czasie badania.</p> <p>W otwartej fazie przedłużonej częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem do 48 tygodnia wyniosła 74,6%; najczęstsze były reakcje związane z wstrzyknięciem (ofatumumab, 25,0%; placebo-ofatumumab, 21,1%). Były one łagodne do umiarkowanych i zgłaszane głównie po pierwszej dawce. Nie zgłoszono żadnych zgonów ani zakażeń oportunistycznych [30].</p> <p style="text-align: center;"><u>Dodatkowe analizy:</u></p> <p>W abstrakcie [14] przedstawiono wyniki analizy <i>post-hoc</i> dotyczące między innymi skuteczności i bezpieczeństwa terapii ofatumumabem z badań ASCLEPIOS i badania APOLITOS w zależności od rasy/pochodzenia etnicznego pacjentów. W przypadku pacjentów pochodzenia japońskiego/kaukaskiego roczny wskaźnik rzutów w czasie terapii ofatumumabem wynosił 0,264 [95% CI=0,11; 0,63] w porównaniu z 0,629 [95% CI=0,28; 1,43] w grupie otrzymującej placebo (RR=0,42, p=0,119). W badaniu APOLITOS nie odnotowano znamiennych różnic w zakresie częstości występowania zdarzeń niepożądanych w zależności od rasy/pochodzenia etnicznego (69,8%). W badaniu APOLITOS ofatumumab był związany ze spójnym zmniejszeniem liczby limfocytów B CD19+ i limfocytów T CD3+CD20+ u pacjentów rasy azjatyckiej i rasy białej.</p>																						
<p>Tabela 58. Profil bezpieczeństwa ofatumumabu w zależności pochodzenia etnicznego/rasy, w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego, w czasie 24 tygodni [14].</p>																						
<table border="1"> <thead> <tr> <th>Zdarzenie</th> <th>Pacjenci pochodzenia japońskiego leczeni ofatumumabem, N=21, n (%)</th> <th>Pacjenci rasy kaukaskiej leczeni ofatumumabem, N=22, n (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>≥1 zdarzenie niepożądane</td> <td>17 (81%)</td> <td>13 (59,1%)</td> </tr> <tr> <td>≥1 ciężkie zdarzenie niepożądane</td> <td>1 (4,8%)</td> <td>0 (0%)</td> </tr> <tr> <td colspan="3" style="text-align: center;">Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania</td> </tr> <tr> <td>Ogólnoustrojowe reakcje związane z wstrzyknięciem</td> <td>4 (19,0%)</td> <td>6 (27,3%)</td> </tr> <tr> <td>Reakcje w miejscu wstrzyknięcia</td> <td>1 (4,8%)</td> <td>0 (0%)</td> </tr> <tr> <td>Infekcje</td> <td>10 (47,6%)</td> <td>6 (27,3%)</td> </tr> </tbody> </table>	Zdarzenie	Pacjenci pochodzenia japońskiego leczeni ofatumumabem, N=21, n (%)	Pacjenci rasy kaukaskiej leczeni ofatumumabem, N=22, n (%)	≥1 zdarzenie niepożądane	17 (81%)	13 (59,1%)	≥1 ciężkie zdarzenie niepożądane	1 (4,8%)	0 (0%)	Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania			Ogólnoustrojowe reakcje związane z wstrzyknięciem	4 (19,0%)	6 (27,3%)	Reakcje w miejscu wstrzyknięcia	1 (4,8%)	0 (0%)	Infekcje	10 (47,6%)	6 (27,3%)	
Zdarzenie	Pacjenci pochodzenia japońskiego leczeni ofatumumabem, N=21, n (%)	Pacjenci rasy kaukaskiej leczeni ofatumumabem, N=22, n (%)																				
≥1 zdarzenie niepożądane	17 (81%)	13 (59,1%)																				
≥1 ciężkie zdarzenie niepożądane	1 (4,8%)	0 (0%)																				
Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania																						
Ogólnoustrojowe reakcje związane z wstrzyknięciem	4 (19,0%)	6 (27,3%)																				
Reakcje w miejscu wstrzyknięcia	1 (4,8%)	0 (0%)																				
Infekcje	10 (47,6%)	6 (27,3%)																				

<i>Ocena skuteczności klinicznej/ profilu bezpieczeństwa</i>			Wnioski
Nowotwory	0 (0%)	0 (0%)	
Związane z wątrobą	0 (0%)	1 (4,5%)	
Neutropenia	0 (0%)	0 (0%)	
Nie zaobserwowano znaczących różnic we wzorze, częstości występowania, nasileniu zdarzeń niepożądanych w zależności od rasy/pochodzenia etnicznego pacjentów.			
Badanie o akronimie ALITHIOS [32]-[34]			
<p>Badanie eksperymentalne fazy IIIb, otwarte, jednoramiennie, wieloośrodkowe (ponad 300 ośrodków w 37 krajach, w tym w Polsce), którego celem była ocena długofalowej skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ofatumumabu w populacji dorosłych pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego. Rekrutowani do badania pacjenci uczestniczyli wcześniej w innych badaniach klinicznych, w których ofatumumab stosowano w dawce 20 mg/co 4 tygodnie, podskórnie (a więc zgodnie z zaleceniami zawartymi w ChPL Kesimpta® [73]) – badaniach ASCLEPIOS I/II, APOLITOS czy APLIOS. W ramach badania ALITHIOS chorzy kontynuowali stosowanie ofatumumabu w dawce 20 mg/co 4 tygodnie, do 5 lat.</p> <p>Badanie nadal trwa, a aktualna liczba włączonych pacjentów wynosi 2010, zgodnie z danymi ze strony rejestru badań klinicznych [33]; głównym punktem końcowym jest ocena bezpieczeństwa stosowania ofatumumabu, a pozostałe oceniane punkty końcowe dotyczą skuteczności terapii (m.in. roczny wskaźnik rzutów, progresja niepełnosprawności, zmiany w badaniu MRI). Ponadto, w dodatkowej części badania będzie oceniany wpływ ofatumumabu na rozwój odpowiedzi układu odpornościowego po podaniu wybranych szczepionek [oddzielna część badania – <i>substudy</i>].</p> <p>W zidentyfikowanym abstrakcie konferencyjnym [32], przedstawiono jedynie szczytkowe wyniki dla 1671 chorych, z maja 2020 roku, dotyczące przyczyn przerwania terapii analizowaną interwencją.</p> <p>Spośród 1671 pacjentów, ogółem 53 (3,3%) przerwało terapię ofatumumabem z następujących, najczęstszych przyczyn:</p> <ul style="list-style-type: none"> - decyzją pacjenta/opiekuna (0,9%); - z powodu zdarzeń niepożądanych (0,5%); - decyzją lekarza (0,2%). 			<p>Wstępne wyniki badania wskazują, że niewielki odsetek pacjentów (<4%) z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego przerwał kontynuowanie terapii ofatumumabem.</p>
Badanie Ross i wsp. 2021 [35]			
<p>Badanie ankietowe, wieloośrodkowe, którego celem była ocena wygody stosowania automatycznego wstrzykiwacza Sensoready® (z którego podawano ofatumumab w dawce 20 mg) względem innych wstrzykiwaczy automatycznych, stosowanych do podawania podskórnego/domięśniowego leków modyfikujących przebieg choroby. Ankietowano pacjentów z rzutowo-remisyjnym stwardnieniem rozsianym N=80 i pielęgniarki doświadczone w podawaniu leków za pomocą wstrzykiwaczy i szkolące pacjentów ze stwardnieniem rozsianym ze stosowania urządzeń do podawania leków, N=50.</p> <p>Respondentów ankietowano przez 45 minut, za pomocą pytań otwartych i zamkniętych (31 pytań dla pacjentów, 41 pytań dla pielęgniarek) aby ocenić znaczenie predefiniowanych cech wstrzykiwacza Sensoready® w porównaniu z innymi wstrzykiwaczami. Cechy zostały zmierzone w skali Likerta przyjmującej wartości od 1 (zupełnie nieistotne cechy [atributy]) do 10 (bardzo ważne cechy).</p> <p>Ocena wygody stosowania:</p> <p>Ogólnie rzecz biorąc, atrybuty [cechy] „łatwy do samodzielnego wstrzyknięcia za pomocą pena [wstrzykiwacza]” (9,4) i „pacjent zdolny do samodzielnego używania” (9,4) zostały najwyżej ocenione pod względem istotności zarówno przez pacjentów, jak i pielęgniarki. Sensoready® uzyskał wysoką ocenę w większości atrybutów (>8,0 z możliwych 10) w porównaniu z innymi wstrzykiwaczami i został podobnie oceniony zarówno przez pielęgniarki, jak i pacjentów.</p>			<p>Wyniki sugerują, że zarówno pacjenci ze stwardnieniem rozsianym, jak i pielęgniarki preferują wstrzykiwacz automatyczny Sensoready® do podawania podskórnego ofatumumabu w dawce 20 mg w porównaniu z innymi automatycznymi wstrzykiwaczami, za pomocą których podawane są inne DMT, głównie ze względu na łatwość podawania.</p>

<i>Ocena skuteczności klinicznej/ profilu bezpieczeństwa</i>	Wnioski
<p>Najwyżej oceniono „łatwe wykonanie samodzielnego wstrzyknięcia za pomocą wstrzykiwacza” (9,4), „pacjent zdolny do samodzielnego stosowania” (9,4) oraz „łatwość przygotowania i konfiguracji” (9,4), natomiast „wstrzykiwacz jest wielokrotnego użytku” (6,4; p<0,05) został sklasyfikowany znacznie niżej w porównaniu z innymi atrybutami. Większość ankietowanych wolała Sensoready® od swojego obecnego urządzenia (84% vs 16%; p<0,05), zarówno wśród pielęgniarek (86%) jak i pacjentów (83%). Wskaźniki preferencji dla cech Sensoready® wahały się od 39% do 91%, przy czym najwyższe wskaźniki odnotowano dla „łatwego wykonania samodzielnego wstrzyknięcia za pomocą wstrzykiwacza” (91%) i „procesu wymaganego do rozpoczęcia wstrzyknięcia” (87%).</p>	

*w praktyce zdecydowana większość pacjentów z RMS stanowią osoby z RRMS.

14.7. ANALIZA WYNIKÓW I WNISKÓW Z REFERENCJI UWZGLĘDNIONYCH W DODATKOWEJ OCENIE BEZPIECZEŃSTWA OFATUMUMABU

14.7.1. DANE Z CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO I RAPORTÓW O DZIAŁANIACH NIEPOŻĄDANYCH

Dodatkową analizę bezpieczeństwa ofatumumabu przeprowadzono w oparciu o dane z:

- ChPL Kesimpta® oraz streszczenie EPAR (Europejskiego Publicznego Sprawozdania Oceniającego) [87];
- ulotkę dołączoną do produktu leczniczego Kesimpta® (ofatumumab) opublikowaną przez FDA [88];
- raportów dotyczących działań niepożądanych związanych z zastosowaniem ofatumumabu opublikowanych na stronie internetowej *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb* [89],
- zalecenia dotyczącego badań przesiewowych w kierunku wirusowego zapalenia wątroby typu B przed rozpoczęciem leczenia ofatumumabem opublikowanego na stronie URPLW MiPB [90],
- opisu przypadku pacjenta z COVID-19 leczonego ofatumumabem z powodu SM [91];
- 2 analiz zbiorczych dotyczących bezpieczeństwa ofatumumabu, w tym stosowanego w rekomendowanych dawkach [92], [93].

Charakterystyka Produktu Leczniczego Kesimpta® (ofatumumab) [87]

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najważniejszymi i najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były zakażenia górnych dróg oddechowych (39,4%), ogólnoustrojowe reakcje związane ze wstrzyknięciem (20,6%), reakcje w miejscu wstrzyknięcia (10,9%) oraz zakażenia dróg moczowych (11,9%).

Działania niepożądane zgłaszane w związku ze stosowaniem ofatumumabu w podstawowych badaniach klinicznych nad RMS wymieniono w poniższej tabeli zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA. W każdej grupie układów i narządów działania niepożądane wymieniono według częstości występowania, zaczynając od najczęstszych. W każdej grupie o określonej częstości działania niepożądane wymieniono według zmniejszającego się nasilenia. Ponadto kategorie częstości dla każdego działania niepożądanego są oparte na następującej konwencji: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$).

Tabela 59. Profil bezpieczeństwa ofatumumabu – wykaz działań niepożądanych [87].

Częstość występowania	Działanie niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	

Częstość występowania	Działanie niepożądane
Bardzo często	Zakażenia górnych dróg oddechowych ¹ Zakażenia dróg moczowych ²
Często	Opryszczka jamy ustnej
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Bardzo często	Reakcje w miejscu wstrzyknięcia (miejscowe)
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	
Bardzo często	Reakcje związane ze wstrzyknięciem (układowe)
Badania diagnostyczne	
Często	Zmniejszenie stężenia immunoglobuliny M we krwi

1) Przy określeniu częstości działań niepożądanych użyto preferowany termin zbiorczy (PT) obejmujący: zapalenie błony śluzowej nosa i gardła, zakażenie górnych dróg oddechowych, grypę, zapalenie zatok, zapalenie gardła, zapalenie błony śluzowej nosa, wirusowe zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie migdałków, ostre zapalenie zatok, zapalenie gardła i migdałków, zapalenie krtani, zapalenie gardła gronkowcowe, wirusowe zapalenie błony śluzowej nosa, bakteryjne zapalenie zatok, zapalenie migdałków bakteryjne, wirusowe zapalenie gardła, wirusowe zapalenie migdałków, przewlekłe zapalenie zatok, opryszczkę nosa, zapalenie tchawicy.

2) Przy określeniu częstości działań niepożądanych użyto preferowany termin zbiorczy (PT) obejmujący: zakażenie dróg moczowych, zapalenie pęcherza, zakażenie układu moczowego pałeczką *Escherichia*, bezobjawowa bakteriamiuria, bakteriamiuria.

Opis wybranych działań niepożądanych

Zakażenia

W badaniach klinicznych III fazy nad RMS całkowita częstość występowania zakażeń i poważnych zakażeń u pacjentów leczonych ofatumumabem była podobna, jak u pacjentów leczonych teryflunomidem (odpowiednio 51,6% w porównaniu z 52,7% i 2,5% w porównaniu z 1,8%). Dwóch pacjentów (0,2%) nie kontynuowało a 11 pacjentów (1,2%) przerwało czasowo leczenie w trakcie badania ze względu na poważne zakażenia.

Zakażenia górnych dróg oddechowych

W tych badaniach u 39,4% pacjentów leczonych ofatumumabem wystąpiły zakażenia górnych dróg oddechowych wobec 37,8% pacjentów leczonych teryflunomidem. Zakażenia były przeważnie łagodne do umiarkowanych oraz obejmowały głównie zapalenie nosogardzieli, zakażenie górnych dróg oddechowych i grypę.

Reakcje związane ze wstrzyknięciem

W badaniach klinicznych III fazy nad RMS reakcje związane ze wstrzyknięciem (ogólnoustrojowe) zgłoszono u 20,6% pacjentów leczonych ofatumumabem.

Częstość występowania reakcji związanych ze wstrzyknięciem była największa po pierwszym wstrzyknięciu (14,4%), zmiennie zmniejszając się wraz z kolejnymi wstrzyknięciami (4,4% dla drugiego, <3% od trzeciego wstrzyknięcia). Nasilenie reakcji związanych ze wstrzyknięciem było głównie (99,8%) łagodne do umiarkowanego. Dwóch (0,2%) pacjentów z SM leczonych ofatumumabem zgłosiło poważne, ale niezagrażające życiu reakcje związane ze wstrzyknięciem. Najczęściej zgłaszanymi objawami ($\geq 2\%$) były gorączka, ból głowy, ból mięśni, dreszcze i zmęczenie.

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia

W badaniach klinicznych III fazy nad RMS reakcje w miejscu wstrzyknięcia (miejscowe) zgłoszono u 10,9% pacjentów leczonych ofatumumabem.

Miejscowe reakcje w miejscu podania występowały bardzo często. Reakcje w miejscu wstrzyknięcia były nasilone w stopniu łagodnym do umiarkowanego i nie były to reakcje poważne. Najczęściej zgłaszane objawy ($\geq 2\%$) obejmowały rumień, ból, swędzenie i obrzęk.

Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych - immunoglobuliny

W przebiegu badań klinicznych III fazy nad RMS obserwowano zmniejszenie średniego stężenia immunoglobuliny M (IgM) (30,9% zmniejszenie po 48 tygodniach i 38,8% po 96 tygodniach) i wykazano brak związku z ryzykiem zakażeń, w tym poważnych zakażeń.

U 14,3% pacjentów leczenie ofatumumabem prowadziło do zmniejszenia stężenia IgM, które osiągnęło wartość poniżej 0,34 g/l. Stosowanie ofatumumabu było związane z przejściowym zmniejszeniem średniego stężenia immunoglobuliny G (IgG) o 4,3% po 48 tygodniach leczenia, ale ze zwiększeniem o 2,2% po 96 tygodniach.

Przedawkowanie

W badaniach klinicznych pacjentom z SM podawano dawki do 700 mg bez wystąpienia toksyczności ograniczającej dawkę. W razie przedawkowania zaleca się monitorowanie pacjenta pod kątem podmiotowych i przedmiotowych objawów działań niepożądanych oraz wdrożenie odpowiedniego leczenia objawowego, jeśli zajdzie taka konieczność.

Ofatumumab był wcześniej stosowany w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej (ang. *chronic lymphocytic leukaemia*, CLL) w dawkach do 2 000 mg podawanych w infuzji dożyłnej. Nie badano ofatumumabu podawanego we wstrzyknięciu podskórnym i nie jest on zatwierdzony do stosowania w tych wskazaniach, a jego stosowanie we wskazaniach onkologicznych nie jest dozwolone.

Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, w tym punktów końcowych bezpieczeństwa, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Nie przeprowadzono badań rakotwórczości i właściwości mutagennych ofatumumabu. Ofatumumab jest przeciwciałem i dlatego nie należy oczekiwać bezpośrednich interakcji ofatumumabu z DNA.

Badania nad wpływem na rozwój zarodka i płodu (EFD) oraz rozszerzone badania rozwoju przed- i pourodzeniowego (ang. *enhanced pre/post-natal development*, ePPND) u małąp wykazały, że ekspozycja na ofatumumab podawany dożylnie w okresie ciąży nie wpływała toksycznie na matkę, nie była też teratogenna ani szkodliwa dla rozwoju zarodka i płodu oraz rozwoju przed- i pourodzeniowego.

W tych badaniach ofatumumab był wykrywany we krwi płodów i młodych, co potwierdzało przenikanie przez łożysko i narażenie płodu na ofatumumab utrzymującą się po urodzeniu (długi okres półtrwania

przeciwciał monoklonalnych). Ekspozycja na ofatumumab w okresie ciąży prowadziła do oczekiwanej deplekcji limfocytów B z ekspresją CD20 u matek i ich płodów oraz młodych osobników, wraz ze zmniejszeniem masy śledziony (bez korelatów histologicznych) u płodów oraz osłabionej immunologicznej odpowiedzi humoralnej na hemocyjaninę ślimaka morskiego (ang. *keyhole limpet haemocyanin*, KLH) u młodych osobników (dla wysokich dawek). Wszystkie te zmiany były przemijające w ciągu 6 miesięcy po urodzeniu. U młodych osobników wczesną śmiertelność pourodzeniową zaobserwowano po podaniu dawki 160 razy większej od dawki terapeutycznej (na podstawie AUC) i wynikała ona prawdopodobnie z potencjalnych zakażeń wtórnych do działania immunomodulującego. Wartość NOAEL związana z aktywnością farmakologiczną ofatumumabu u młodych osobników w badaniu ePPND wskazuje na margines bezpieczeństwa na podstawie AUC stanowiącego co najmniej 22-krotność, gdy ekspozycja matki na NOAEL jest porównywalna z ekspozycją u ludzi po podaniu dawki terapeutycznej wynoszącej 20 mg na miesiąc.

W badaniu poświęconym płodności małp nie obserwowano wpływu na punkty końcowe płodności samic i samców.

Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Pacjenci w stanie silnie obniżonej odporności.

Ciężka aktywna infekcja do czasu jej ustąpienia.

Znany aktywny nowotwór złośliwy.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

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

Reakcje związane ze wstrzyknięciem

Należy poinformować pacjentów, że mogą wystąpić reakcje związane ze wstrzyknięciem (ogólnoustrojowe), przeważnie w ciągu 24 godzin i głównie po pierwszym wstrzyknięciu. W badaniach klinicznych nad RMS stwierdzano jedynie ograniczone korzyści ze stosowania premedykacji steroidami. Jeśli wystąpią reakcje związane ze wstrzyknięciem, można stosować leczenie objawowe. W związku z tym stosowanie premedykacji nie jest konieczne. Objawy reakcji w miejscu wstrzyknięcia (miejscowe) obserwowane w badaniach klinicznych obejmowały rumień, obrzęk, swędzenie i ból.

Pierwsze wstrzyknięcie powinno zostać podane pod nadzorem odpowiednio przeszkolonej osoby należącej do fachowego personelu medycznego.

Zakażenia

Zaleca się ocenę stanu odporności pacjenta przed rozpoczęciem leczenia. Na podstawie sposobu działania i dostępnego doświadczenia klinicznego ofatumumab może zwiększać ryzyko wystąpienia zakażeń. Należy odroczyć podanie produktu u pacjentów z aktywnym zakażeniem do czasu jego ustąpienia. Nie wolno podawać ofatumumabu pacjentom w stanie silnie obniżonej odporności (np. ze znaczną neutropenią lub limfopenią).

Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia

Ponieważ u pacjentów leczonych przeciwciałami anti-CD20, innymi lekami stosowanymi w SM i ofatumumabem podawanym w znacznie większych dawkach we wskazaniach onkologicznych obserwowano zakażenia wirusem Johna Cunninghama (JC) powodujące postępującą wieloogniskową leukoencefalopatię (ang. *progressive multifocal leukoencephalopathy*, PML), lekarze powinni zwracać uwagę na występowanie PML w wywiadzie oraz wszelkie objawy kliniczne lub wyniki badań obrazowych MRI (obrazowanie rezonansem magnetycznym), które mogą sugerować PML. W razie podejrzenia PML, leczenie ofatumumabem należy wstrzymać do czasu wykluczenia PML.

Reaktywacja wirusowego zapalenia wątroby typu B

U pacjentów leczonych przeciwciałami anti-CD20 występowała reaktywacja wirusowego zapalenia wątroby typu B, co w niektórych przypadkach powodowało piorunujące zapalenie wątroby, niewydolność wątroby i zgon.

Pacjentów z aktywnym zapaleniem wątroby typu B nie należy leczyć ofatumumabem. Przed rozpoczęciem leczenia u wszystkich pacjentów należy wykonać badania przesiewowe w kierunku WZW B. W ramach niezbędnego minimum, badania przesiewowe powinny obejmować sprawdzenie obecności antygeny powierzchniowego wirusa zapalenia wątroby typu B (HBsAg) i przeciwciał przeciwko antygenowi rdzeniowemu wirusa zapalenia wątroby typu B (HBcAb). Można je uzupełnić badaniami innych właściwych markerów zgodnie z lokalnymi wytycznymi. Pacjenci z dodatnim wynikiem badań serologicznych w kierunku wirusowego zapalenia wątroby typu B (HBsAg lub HBcAb) powinni skonsultować się ze specjalistą chorób wątroby przed rozpoczęciem leczenia oraz powinni być monitorowani i leczeni zgodnie z lokalnymi wytycznymi medycznymi, aby zapobiec reaktywacji zapalenia wątroby typu B.

Leczenie pacjentów z ciężkim osłabieniem odporności

Nie wolno leczyć pacjentów w stanie ciężkiego osłabienia odporności do czasu ustąpienia takiego stanu. Nie zaleca się stosowania innych leków immunosupresyjnych jednocześnie z ofatumumabem, z wyjątkiem kortykosteroidów w objawowym leczeniu rzutów.

Szczepienia

Wszystkie szczepienia należy podać według wytycznych dotyczących immunizacji przynajmniej 4 tygodnie przed rozpoczęciem stosowania ofatumumabu w przypadku szczepionek żywych i żywych atenuowanych oraz, gdy tylko jest to możliwe, przynajmniej 2 tygodnie przed rozpoczęciem podawania ofatumumabu w przypadku szczepionek inaktywowanych. Ofatumumab może zaburzać skuteczność szczepionek inaktywowanych.

Nie przeprowadzono badań nad bezpieczeństwem immunizacji szczepionkami żywymi ani żywymi atenuowanymi po terapii ofatumumabem. Nie zaleca się podawania szczepionek żywych lub żywych atenuowanych podczas leczenia ani po zakończeniu leczenia do czasu odnowy limfocytów B. Mediana czasu do powrotu limfocytów B do dolnej granicy normy (LLN, zdefiniowanej jako 40 komórek / μ l) lub wartości wyjściowej wynosi 24,6 tygodnia po zaprzestaniu leczenia, na podstawie danych z badań III fazy.

Szczepienie niemowląt, których matki w okresie ciąży leczono ofatumumabem

Niemowlętom, których matki były leczone ofatumumabem w okresie ciąży, nie należy podawać żywych ani żywych atenuowanych szczepionek przed potwierdzeniem u nich powrotu liczby limfocytów B do normy. Deplecja limfocytów B u tych niemowląt może zwiększać ryzyko ze strony szczepionek żywych lub żywych atenuowanych.

Szczepionki inaktywowane można podawać według wskazań przed ustąpieniem deplecji limfocytów B, należy jednak rozważyć ocenę odpowiedzi immunologicznej na szczepienie, w tym konsultację z wykwalifikowanym specjalistą, aby stwierdzić, czy osiągnięto ochronną odpowiedź immunologiczną.

Zawartość sodu

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

Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji, ponieważ nie są spodziewane interakcje za pośrednictwem enzymów cytochromu P450, innych enzymów metabolizujących leki oraz transporterów.

Szczepienia

Nie badano bezpieczeństwa ani zdolności wywoływania odpowiedzi pierwotnej lub odpowiedzi anamnestycznej (przypominającej) na immunizację szczepionkami żywymi, żywymi atenuowanymi lub inaktywowanymi podczas leczenia ofatumumabem. Odpowiedź na szczepienie przy zmniejszonej liczbie limfocytów B może być osłabiona. Zaleca się, aby pacjenci zakończyli immunizację przed rozpoczęciem terapii ofatumumabem.

Inne leki immunosupresyjne lub immunomodulujące

Należy rozważyć ryzyko addytywnego wpływu na układ immunologiczny, gdy leki immunosupresyjne podaje się z ofatumumabem. Rozpoczynając podawanie ofatumumabu po innych lekach immunosupresyjnych o przedłużonym wpływie na układ immunologiczny lub wdrażając leczenie innymi lekami immunosupresyjnymi o przedłużonym wpływie na układ immunologiczny po ofatumumabie należy wziąć pod uwagę czas trwania i sposób działania tych produktów leczniczych ze względu na potencjalnie addytywne działanie immunosupresyjne.

Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczną antykoncepcję (metody, dla których wskaźniki ciąży są mniejsze niż 1%) podczas otrzymywania produktu leczniczego Kesimpta® oraz przez 6 miesięcy od ostatniego podania produktu Kesimpta®.

Ciąża

Istnieją ograniczone dane dotyczące stosowania ofatumumabu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały, że ofatumumab może przenikać przez łożysko i powodować deplecję limfocytów B u płodu. Nie obserwowano działania teratogennego po dożylnym podaniu ofatumumabu ciężarnym małpom w okresie organogenezy.

Zgłaszano przypadki przemijającej deplecji limfocytów B we krwi obwodowej i limfocytopenii u niemowląt, których matki były narażone na inne przeciwciała anti-CD20 w okresie ciąży. Potencjalny czas trwania deplecji limfocytów B u niemowląt z ekspozycją na ofatumumab w okresie prenatalnym oraz wpływ deplecji limfocytów B na bezpieczeństwo i skuteczność szczepionek są nieznanne.

Zaleca się unikanie leczenia ofatumumabem w okresie ciąży, chyba że potencjalne korzyści dla matki przeważają nad ryzykiem dla płodu.

Aby pomóc ustalić wpływ ofatumumabu na kobiety w ciąży zachęca się osoby należące do fachowego personelu medycznego do zgłaszania lokalnemu przedstawicielowi podmiotu odpowiedzialnego wszystkich przypadków ciąży i powikłań, które wystąpią w czasie leczenia lub w ciągu 6 miesięcy od przyjęcia ostatniej dawki ofatumumabu. Umożliwi to monitorowanie tych pacjentek w programie intensywnego monitorowania wpływu na ciążę (ang. *PRegnancy outcomes Intensive Monitoring programme*, PRIM). Dodatkowo należy zgłaszać wszelkie działania niepożądane związane z ciążą za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania.

Karmienie piersią

Nie badano stosowania ofatumumabu u kobiet karmiących piersią. Nie wiadomo, czy ofatumumab przenika do mleka ludzkiego. U ludzi przenikanie przeciwciał IgG do mleka występuje w pierwszych kilku dniach po porodzie i niedługo po tym zmniejsza się do niskich stężeń. W rezultacie nie można wykluczyć ryzyka dla dziecka karmionego piersią w tym krótkim okresie. Po tym czasie ofatumumab

może być stosowany w okresie karmienia piersią, jeżeli jest to klinicznie uzasadnione. Jeżeli jednak pacjentka była leczona ofatumumabem do ostatnich miesięcy ciąży, karmienie piersią można rozpocząć natychmiast po urodzeniu dziecka.

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu ofatumumabu na płodność u ludzi.

Dane niekliniczne nie wskazały ryzyka dla ludzi na podstawie parametrów płodności ocenianych u samic i samców małp.

Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Kesimpta nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Dane ze streszczenia EPAR (Europejskiego Publicznego Sprawozdania Oceniającego)

Najczęstsze działania niepożądane związane ze stosowaniem leku Kesimpta® (mogące wystąpić częściej niż u 1 na 10 pacjentów) to: zakażenia górnych dróg oddechowych (zakażenia nosa i gardła), zakażenia dróg moczowych, reakcje w miejscu wstrzyknięcia (zaczerwienienie, ból, swędzenie i obrzęk) oraz reakcje związane ze wstrzyknięciem (gorączka, ból głowy, ból mięśni, dreszcze i zmęczenie). Leku Kesimpta® nie wolno stosować u pacjentów z ciężkimi czynnymi zakażeniami, z ciężkim upośledzeniem układu odpornościowego ani u osób chorych na raka.

Ulotka dołączona do produktu leczniczego Kesimpta® (ofatumumab) opublikowana przez FDA [88]

Przed podaniem pierwszej dawki ofatumumabu wymagane jest przeprowadzenie testu na wirusowe zapalenie wątroby typu B (HBV) i ilościowe przesiewowe badanie poziomu immunoglobulin w surowicy.

Przeciwwskazania:

Aktywna infekcja wirusem zapalenia wątroby typu B.

Ostrzeżenia i środki ostrożności:

- zakażenia - należy opóźnić podanie leku Kesimpta® (ofatumumab) pacjentom z aktywną infekcją do czasu ustąpienia infekcji. Nie zaleca się szczepienia żywymi szczepionkami atenuowanymi lub żywymi szczepionkami [zawierającymi żywe wirusy] podczas leczenia produktem Kesimpta® i po jego przerwaniu, do czasu uzupełnienia (powrotu do normy) poziomu limfocytów B;
- reakcje związane z wstrzyknięciem - postępowanie w przypadku reakcji związanych z wstrzyknięciem zależy od rodzaju i ciężkości reakcji;

- zmniejszenie poziomu immunoglobulin - należy monitorować poziom immunoglobulin na początku, w trakcie i po zakończeniu leczenia produktem Kesimpta[®], aż do wyrównania liczby limfocytów B. Należy rozważyć przerwanie stosowania produktu Kesimpta[®], jeśli u pacjenta wystąpi ciężka infekcja oportunistyczna lub nawracające zakażenia, a poziom immunoglobulin wskazuje na osłabienie odporności;
- ryzyko dla płodu – ofatumumab może powodować uszkodzenie płodu w oparciu o dane na temat zwierząt. Należy poinformować kobiety w wieku rozrodczym o potencjalnym ryzyku dla płodu i stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia i przez 6 miesięcy po zaprzestaniu stosowania preparatu Kesimpta[®].

Działania niepożądane

Najczęstsze działania niepożądane (występujące z częstością większą niż 10%) to zakażenie górnych dróg oddechowych, ból głowy, reakcje związane z wstrzyknięciem i miejscowe reakcje w miejscu wstrzyknięcia.

Doświadczenia z badań klinicznych

Około 1500 pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego (RMS) otrzymało Kesimpta[®] w badaniach klinicznych. W badaniu 1 i badaniu 2 zrandomizowano 1882 pacjentów z RMS, z których 946 było leczonych produktem Kesimpta[®] przez średni czas trwania 85 tygodni a 33% pacjentów otrzymujących Kesimpta[®] było leczonych do 120 tygodni. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi występującymi u ponad 10% pacjentów leczonych produktem Kesimpta[®] i częściej niż u pacjentów leczonych teryflunomidem były zakażenia górnych dróg oddechowych, reakcje związane z wstrzyknięciem (ogólnoustrojowe), ból głowy i reakcje w miejscu wstrzyknięcia (miejscowe). Najczęstszą przyczyną przerwania leczenia u pacjentów leczonych produktem Kesimpta[®] był niski poziom IgM (3,3%), określony w protokołach badań jako IgM na poziomie 10% poniżej dolnej granicy normy (LLN).

Tabela 60. Podsumowanie działań niepożądanych występujących z częstością $\geq 5\%$ w grupie leczonej ofatumumabem i z częstością wyższą, niż notowana w grupie leczonej teryflunomidem, wśród pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego (analiza zbiorcza wyników z dwóch badań randomizowanych) [88].

Działanie niepożądane	Ofatumumab 20 mg N=946 (%)	Teryflunomid 14 mg N=936 (%)
Infekcja górnych dróg oddechowych*	39%	38%
Reakcje związane ze wstrzyknięciem (ogólnoustrojowe)	21%	15%
Ból głowy	13%	12%
Reakcje związane ze wstrzyknięciem (miejscowe)	11%	6%
Infekcje dróg moczowych	10%	8%
Ból pleców	8%	6%

Działanie niepożądane	Ofatumumab 20 mg N=946 (%)	Teryflunomid 14 mg N=936 (%)
Obniżenie poziomu IgM we krwi	6%	2%

*obejmuje następujące: zapalenie nosogardzieli, zakażenie górnych dróg oddechowych, grypa, zapalenie zatok, zapalenie gardła, nieżyt nosa, wirusowe zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie migdałków, ostre zapalenie zatok, zapalenie gardła i migdałków, zapalenie krtani, paciorkowcowe zapalenie gardła, wirusowe zapalenie błony śluzowej nosa, bakteryjne zapalenie zatok, bakteryjne zapalenie migdałków, wirusowe zapalenie migdałków, przewlekłe zapalenie zatok, opryszczka nosa, zapalenie tchawicy.

Reakcje związane z wstrzyknięciem i reakcje w miejscu wstrzyknięcia

Częstość występowania reakcji związanych z wstrzyknięciem (ogólnoustrojowych) była najwyższa po pierwszym wstrzyknięciu (14,4%) ofatumumabu i zmniejszała się przy kolejnych wstrzyknięciach (4,4% po drugim, mniej niż 3% po trzecim wstrzyknięciu). Reakcje związane z wstrzyknięciem miały przeważnie (99,8%) nasilenie łagodne do umiarkowanego. Dwóch (0,2%) pacjentów leczonych produktem Kesimpta® zgłosiło ciężkie reakcje związane z wstrzyknięciem. Nie było żadnych zagrażających życiu reakcji związanych z wstrzyknięciem. Najczęściej zgłaszane objawy (2% lub więcej) obejmowały gorączkę, ból głowy, bóle mięśni, dreszcze i zmęczenie. Oprócz ogólnoustrojowych reakcji związanych z wstrzyknięciem bardzo często występowały reakcje miejscowe w miejscu podania. Wszystkie miejscowe reakcje w miejscu wstrzyknięcia miały nasilenie łagodne do umiarkowanego. Do najczęściej zgłaszanych objawów (2% lub więcej) należały zaczerwienienie, ból, swędzenie i obrzęk.

Nieprawidłowości laboratoryjne - immunoglobuliny

W 2 badaniach RCT u 2 u pacjentów leczonych preparatem Kesimpta® obserwowano zmniejszenie średniego poziomu IgM, ale nie było to związane ze zwiększonym ryzykiem zakażeń. U 14,3% pacjentów leczenie produktem Kesimpta® spowodowało obniżenie poziomu IgM w surowicy, które osiągnęło wartość poniżej 0,34 g / dl. Zastosowanie Kesimpty® wiązało się z obniżeniem o 4,3% średniego poziomu IgG po 48 tygodniach leczenia i wzrostem o 2,2% po 96 tygodniach terapii.

Immunogenność

Podobnie jak w przypadku wszystkich białek terapeutycznych, istnieje potencjalne ryzyko immunogenności. Wykrywanie powstawania przeciwciał w dużym stopniu zależy od czułości i swoistości testu. Ponadto obserwowana częstość występowania dodatnich przeciwciał (w tym przeciwciał neutralizujących) w teście może zależeć od kilku czynników, w tym metodologii oznaczenia, postępowania z próbkami, czasu pobierania próbek, jednoczesnego stosowania leków i choroby podstawowej. Z tych powodów porównanie częstości występowania przeciwciał w badaniach opisanych poniżej z częstością występowania przeciwciał w innych badaniach lub z innymi produktami ofatumumabu może być mylące. Przeciwciała przeciwekowe (ADA) wywołane leczeniem wykryto u 2 z 914 (0,2%) pacjentów leczonych Kesimpta®; nie zidentyfikowano pacjentów z neutralizującymi ADA. Nie stwierdzono wpływu dodatnich mian ADA na farmakokinetykę, profil bezpieczeństwa lub kinetykę

limfocytów B u żadnego pacjenta; jednak dane te nie są wystarczające do oceny wpływu ADA na bezpieczeństwo i skuteczność produktu Kesimpta®.

Interakcje z innymi lekami

Jednoczesne stosowanie produktu Kesimpta® z lekami immunosupresyjnymi, w tym ogólnoustrojowymi kortykosteroidami, może zwiększać ryzyko zakażenia. Podczas jednoczesnego stosowania terapii immunosupresyjnych z produktem Kesimpta® należy wziąć pod uwagę ryzyko addytywnego działania układu odpornościowego. W przypadku zmiany terapii związanej z efektami immunologicznymi, należy wziąć pod uwagę czas trwania i mechanizm działania tych terapii ze względu na potencjalne addytywne działanie immunosupresyjne podczas rozpoczynania leczenia produktem Kesimpta®.

Szczególne grupy pacjentów

- ciąża [podsumowanie ryzyka] - brak jest wystarczających danych dotyczących ryzyka wpływu na rozwój związanego ze stosowaniem produktu Kesimpta® u kobiet w ciąży. Ofatumumab może przenikać przez łożysko i powodować zmniejszenie liczby limfocytów B u płodu na podstawie wyników badań na zwierzętach. U niemowląt urodzonych przez matki narażone na działanie innych przeciwciał anti-CD20 w czasie ciąży zgłaszano przemijające zmniejszenie liczby obwodowych limfocytów B i limfocytopenię. W badaniach klinicznych nie badano poziomu limfocytów B u niemowląt po ekspozycji matki na Kesimpta®. Potencjalny czas trwania zaniku komórek B u niemowląt narażonych na ofatumumab *in utero* oraz wpływ zmniejszenia liczby limfocytów B na bezpieczeństwo i skuteczność szczepionek są nieznane. Należy unikać podawania żywych szczepionek noworodkom i niemowlętom narażonym na Kesimpta® *in utero* do czasu wyrównania poziomu komórek B. Po podaniu ofatumumabu ciężarnym małpom, obserwowano zwiększoną śmiertelność, zmniejszenie populacji limfocytów B i upośledzenie funkcji odpornościowej u potomstwa, przy braku toksyczności matczynej, przy poziomie w osoczu znacznie wyższym niż u ludzi. W populacji ogólnej Stanów Zjednoczonych szacowane podstawowe ryzyko poważnych wad wrodzonych i poronień w ciążach rozpoznanych klinicznie wynosi odpowiednio 2% do 4% i 15% do 20%. Podstawowe ryzyko poważnych wad wrodzonych i poronień we wskazanej populacji jest nieznane;
- laktacja [podsumowanie ryzyka] - nie ma danych dotyczących obecności ofatumumabu w mleku kobiecym, wpływu leku na niemowlę karmione piersią lub wpływu leku na produkcję mleka. Ludzkie IgG przenika do mleka kobiecego i nie wiadomo, czy wchłanianie ofatumumabu prowadzi do zmniejszenia liczby limfocytów B u niemowlęcia. Należy wziąć pod uwagę rozwojowe i zdrowotne korzyści wynikające z karmienia piersią, a także kliniczną potrzebę stosowania preparatu Kesimpta® przez matkę oraz wszelkie potencjalne działania niepożądane na karmione piersią niemowlę ze strony Kesimpta® lub choroby podstawowej matki;
- antykoncepcja - kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczną metodę antykoncepcji

podczas przyjmowania produktu Kesimpta® i przez 6 miesięcy po ostatnim podaniu preparatu Kesimpta®;

- populacja pediatryczna - bezpieczeństwo i skuteczność ofatumumabu u dzieci nie zostały ustalone;
- pacjenci w podeszłym wieku - badania kliniczne preparatu Kesimpta® nie obejmowały wystarczającej liczby pacjentów w podeszłym wieku, aby określić, czy reagują inaczej niż osoby młodsze.

Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb [89]

Na stronie internetowej *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb* nie zidentyfikowano raportów dotyczących działań niepożądanych związanych z zastosowaniem ofatumumabu zgłoszonych bezpośrednio do bazy (do dnia 16.08.2021 roku). Odnaleziono jednakże raporty dotyczące ofatumumabu (bez względu na wskazanie i formę podania) zgłoszone do organizacji za pośrednictwem bazy VigiBase, która jest ogólnosiwiatową bazą WHO, zbierającą raporty dotyczące potencjalnych działań niepożądanych towarzyszących stosowaniu ponad 100 000 różnych produktów medycznych w ponad 120 krajach. Łącznie uwzględniono 2 043 doniesienia (sierpień 2021), pochodzących głównie z Ameryk (64%) i Europy (28%).

W 36,4% przypadków wiek pacjenta był nieznan; 22,4% raportów dotyczyło osób w wieku 45-64 lat, 19,1% osób w wieku 65-74 lat, a 13,9% osób w wieku ≥ 75 lat, co wskazuje, że w większości mogli to być pacjenci leczeni z innych przyczyn niż stwardnienie rozsiane.

Dane z ww. raportów przedstawiono w Tabeli 61.

Tabela 61. Raporty dotyczące działań niepożądanych występujących podczas leczenia ofatumumabem, zgłoszone do *Netherlands Pharmacovigilance* za pośrednictwem VigiBase [89] (stan na: 16.08.2021).

Klasyfikacja układów i narządów		Raporty zgłoszone przez WHO (VigiBase)
Ogólna liczba zgłoszonych raportów		2 043
Działania niepożądane dotyczące:	krwi i układu limfatycznego	298
	serca	93
	wad wrodzonych i zaburzeń genetycznych	3
	ucha i błędnika	11
	układu endokrynnego	4
	oka	43
	układu endokrynnego	4
	żołądka i jelit	236
	zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania	678
	wątroby i dróg żółciowych	31
	układu immunologicznego	74
	infekcji i zakażeń pasożytniczych	463

Klasyfikacja układów i narządów	Raporty zgłoszone przez WHO (VigiBase)
zranień i zatruć	282
zaburzeń w badaniach diagnostycznych	219
metabolizmu i odżywiania	115
układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej	138
nowotworów	170
układu nerwowego	308
aspektów związanych z produktem	20
zaburzeń psychiatrycznych	73
nerek i dróg moczowych	51
układu rozrodczego i piersi	3
układu oddechowego i klatki piersiowej	287
skóry i tkanki podskórnej	234
okoliczności społecznych	7
procedur medycznych i chirurgicznych	16
zaburzeń naczyniowych	98

Podsumowując, do najczęściej raportowanych działań niepożądanych (raportowanych w >250/2043 raporty) podczas stosowania ofatumumabu niezależnie od dawki, wskazania czy formy podania, należały: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, infekcje i zakażenia pasożytnicze, zaburzenia ze strony układu nerwowego, krwi i układu limfatycznego, układu oddechowego i klatki piersiowej, zranień i zatruć.

URPLWMIpB [90]

Na stronie Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych zidentyfikowano zalecenia dotyczące badań przesiewowych w kierunku wirusowego zapalenia wątroby typu B przed rozpoczęciem leczenia ofatumumabem (Arzerra), nie odnoszące się do wskazania, z dnia 10.01.2014 roku [90].

GlaxoSmithKline w porozumieniu z EMA oraz URPLWMIpB poinformowało o zaktualizowanych zaleceniach dotyczących konieczności przeprowadzenia badań przesiewowych w kierunku zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV) przed rozpoczęciem leczenia ofatumumabem:

- z powodu zaobserwowania przypadków zakażenia i reaktywacji zakażenia HBV u pacjentów leczonych przeciwciałami monoklonalnymi anti-CD20, zaleca się przeprowadzenie diagnostyki w kierunku zakażenia HBV u wszystkich pacjentów przed rozpoczęciem leczenia ofatumumabem;
- u pacjentów z aktywnym/aktualnym zakażeniem HBV nie należy rozpoczynać terapii ofatumumabem;
- u pacjentów dodatnim wynikiem badań serologicznych w kierunku HBV (ale bez stwierdzonego aktywnego/aktualnego procesu chorobowego) należy zasięgnąć opinii specjalisty w zakresie terapii WZW-B odnośnie obserwacji i ewentualnego rozpoczęcia leczenia przeciwwirusowego;
- u pacjentów, u których w trakcie leczenia ofatumumabem dojdzie do reaktywacji zakażenia HBV,

należy niezwłocznie przerwać leczenie ofatumumabem i jakąkolwiek towarzyszącą chemioterapię i rozpocząć właściwe leczenie.

Dodatkowe informacje

U pacjentów leczonych produktami leczniczymi klasyfikowanymi jako cytolityczne przeciwciała anti-CD20, w tym produktem leczniczym Arzerra®, może wystąpić zakażenie lub reaktywacja zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV), w niektórych przypadkach prowadzące do piorunującego zapalenia wątroby, ciężkiej niewydolności wątroby i zgonu.

Przypadki takie obserwowano u chorych z obecnością antygeny powierzchniowego HBV (HBs Ag), a także u tych z obecnością przeciwciał skierowanych przeciwko antygenowi rdzeniowemu wirusa HBV (anty-HBc), ale z ujemnym HBs Ag. Reaktywację zakażenia obserwowano również u pacjentów z zakażeniem HBV uznanym za przebyte (ujemny HBs Ag, dodatnie anty-Hbc i obecne przeciwciała anti-HBs).

Przeprowadzenie badania w kierunku zakażenia wirusem HBV jest teraz zalecane u wszystkich pacjentów (nie tylko w grupie ryzyka zakażenia HBV) przed rozpoczęciem leczenia ofatumumabem we wszystkich wskazaniach. W przypadku chorych z dodatnim wynikiem badań serologicznych w kierunku zakażenia HBV, ale bez stwierdzonego aktywnego procesu chorobowego, należy zasięgnąć opinii specjalisty w zakresie terapii WZW-B odnośnie obserwacji i ewentualnego wdrożenia terapii przeciwwirusowej.

14.7.2. DANE Z BADAŃ NISPEŁNIAJĄCYCH KRYTERIÓW WŁĄCZENIA DO GŁÓWNEJ ANALIZY

W niniejszym podrozdziale uwzględniono: opisu przypadku pacjentki z COVID-19 leczonej ofatumumabem z powodu SM [91], 2 analizy zbiorcze dotyczące bezpieczeństwa stosowania ofatumumabu, w tym w rekomendowanych dawkach [92], [93] oraz porównania z dopasowaniem populacji dotyczącego porównania bezpieczeństwa stosowania ofatumumabu z placebo [94].

Opis przypadku Flores-Gonzalez i wsp. 2021 [91]

W badaniu przedstawiono przypadek 51-letniej pacjentki, ze zdiagnozowaną rzutową postacią stwardnienia rozsianego, która przez 42 miesiące stosowała ofatumumab w ramach badań klinicznych ASCLEPIOS I i ALITHIOS. Chora miała kontakt z członkiem rodziny z rozpoznaną infekcją COVID-19, co skłoniło ją do wykonania testu na koronawirusa. Zarówno wynik test PCR (reakcji łańcuchowej polimerazy) na obecność RNA wirusa SARS-CoV-2 jak i wyniki testu kasetowego na obecność przeciwciał IgG i IgM przeciwwirusowych okazały się pozytywne. Pomimo, że pacjentka pozostawała bezobjawowa, wstrzymano stosowanie ofatumumabu do momentu uzyskania negatywnego testu na obecność wirusa, co miało miejsce 2 tygodnie po pierwszym, pozytywnym teście. Chora wznowiła stosowanie ofatumumabu i nadal pozostawała bez objawów. Po 3 miesiącach powtórzono testy serologiczne na obecność przeciwciał przeciwko SARS-CoV-2, których wynik był dodatni (obecność

IgG).

We krwi pacjentki nie wykryto limfocytów B, a jej poziomy IgG i gM w surowicy pozostawały w normie w czasie terapii ofatumumabem, zgodnie z wartościami przedstawionymi w poniższej tabeli.

Tabela 62. Liczba limfocytów B CD19+ we krwi oraz poziomy IgM i IgG w surowicy u pacjentki z rzutową postacią stwardnienia rozsianego leczonej ofatumumabem [91].

Data	Komórki CD19+ (%)	IgG [mg/dl]	IgM [mg/dl]
Grudzień 2019	0%	1070	57
Luty 2020	0,2%	1150	62
Czerwiec 2020	0%	1310	64

Granice normy: komórki CD-19: 5,0-22%; IgG: 565-1765 mg/dl; IgM: 40-230 mg/dl.

Uzyskane przez pacjentkę wyniki wskazują, że chorzy otrzymujący podskórnie ofatumumab mogą być w stanie uzyskać skuteczną odpowiedź humoralną na zakażenie SARS-CoV-2 i prawdopodobnie na szczepionki COVID-19.

Analiza zbiorcza Bar-Or i wsp. 2020 [92]

Celem analizy zbiorczej Bar-Or i wsp. 2020 [92], opublikowanej w formie abstraktu konferencyjnego była ocena tolerancji różnych dawek i sposobów podania ofatumumabu (podskórnie, dożylnie) w populacji pacjentów ze stwardnieniem rozsianym czy reumatoidalnym zapaleniem stawów.

Z uwagi na cel Analizy klinicznej, przedstawiono dane z referencji odnoszące się do pacjentów z wnioskowanym wskazaniem, czyli stwardnieniem rozsianym.

W przypadku stwardnienia rozsianego analizą objęto wyniki:

- badań ASCLEPIOS I/II, APLIOS (ofatumumab podawany podskórnie w dawce 20 mg, N=1876 z uwzględnieniem danych długofalowych),
- badania II fazy dedykowanego ustaleniu dawki (ofatumumab podawany dożylnie w dawce 100 mg, N=12; 300 mg N=15; 700 mg N=11);
- badania MIRROR (ofatumumab podawany w podskórnie co 12 tygodni w dawce: 3 mg N=34; 30 mg N=32; 60 mg N=34; 60 mg co 4 tygodnie N=64).

Reakcje związane ze wstrzyknięciem/infuzją raportowano do 24 godzin po podaniu leku.

W przypadku pacjentów ze stwardnieniem rozsianym, częstość występowania reakcji związanych z wstrzyknięciem/infuzją była niższa w przypadku zastosowania ofatumumabu podskórnie w dawce 20 mg (23,2%) w porównaniu z pozostałymi dawkami. Większość (99,8%) reakcji związanych z wstrzyknięciem/infuzją po podaniu ofatumumabu w dawce 20 mg podskórnie cechowała się stopniem nasilenia 1 lub 2. Reakcje 3 stopnia nasilenia występowały rzadziej (0,2%) po podaniu analizowanej interwencji w dawce 20 mg w porównaniu ze wszystkimi pozostałymi dawkowaniami (1,6-18,2%). Nie

odnotowano wstrzymania terapii w przypadku stosowania ofatumumabu w postaci wstrzyknięcia podskórnego, natomiast w przypadku podania dożylnego stosowanie leku było wstrzymane (przerwane i wznowione) u 41,7-72,7% pacjentów. Niższy odsetek pacjentów przerwał leczenie ofatumumabem w dawce 20 mg, podskórnie (0,1%) w porównaniu z innymi dawkowaniami (1,6-6,7%).

Częstość występowania ciężkich reakcji związanych ze wstrzyknięciem była niższa w przypadku stosowania dawki ofatumumabu 20 mg (0,1%) w porównaniu z dawką 60 mg (co 12 tygodni: 2,9%; co 4 tygodnie: 3,1%); w przypadku pozostałych dawek nie notowano takich przypadków. Dwie ciężkie reakcje związane z wstrzyknięciem (na 1873 pacjentów) leczonych ofatumumabem w dawce 20 mg podskórnie pojawiły się po pierwszym podaniu leku, ustąpiły bez konieczności przerwania terapii i nie nawróciły. Zespół uwalniania cytokin raportowano u 3 pacjentów (1 osoby leczonej ofatumumabem w dawce 60 mg, podskórnie co 12 tygodni [hospitalizacja w celu obserwacji] i 2 osób stosujących ofatumumab w dawce 300 mg, dożylnie [nieciężkie przypadki]).

Ogólnie ofatumumab stosowany w rekomendowanej dawce 20 mg, podskórnie był lepiej tolerowany niż ofatumumab stosowany w postaci dożylniej lub wyższych dawkach.

Analiza zbiorcza Cross i wsp. 2020 [93]

Celem analizy zbiorczej Cross i wsp. 2020 [93], opublikowanej w formie abstraktu konferencyjnego była ocena długoterminowego bezpieczeństwa stosowania ofatumumabu w dawce 20 mg podskórnie, co miesiąc, w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego.

W analizie uwzględniano dwie podgrupy pacjentów:

- stosujących ciągle terapię analizowaną interwencją, uczestniczących w głównych badaniach - badaniu II fazy APLIOS (12 tygodni) lub III fazy ASCLEPIOS I/II (do 30 miesięcy) i kontynuujących leczenie w badaniu ALITHIOS lub którzy ukończyli główne badania i obserwowani byli pod kątem bezpieczeństwa;
- pacjentów nowo-przestawionych na terapię ofatumumabem, tj. chorych zrandomizowanych w badaniach ASCLEPIOS I/II do grupy leczonej teryflunomidem, którzy rozpoczęli terapię ofatumumabem w badaniu ALITHIOS.

Oceniano wszystkie zdarzenia niepożądane, ciężkie zdarzenia niepożądane i zgony, występujące w czasie terapii i do 100 dni po przyjęciu ostatniej dawki leku, odnotowane do dnia 30 października 2020 roku.

Ogółem w opracowaniu uwzględniono 1873 pacjentów (w tym 12030 stosujących ciągle ofatumumab i 643 przestawionych na terapię ofatumumabem); mediana czasu trwania terapii wynosiła 21,0 miesięcy (1903 pacjento-lat) w przypadku pacjentów stosujących ciągle ofatumumab i 4,4 miesiąca w przypadku pacjentów przestawionych na terapię analizowaną interwencją (215,6 pacjento-lat; ogółem

okres ekspozycji wynosił łącznie w obu grupach 2118,6 pacjento-lat).

Występowanie poszczególnych zdarzeń niepożądanych przestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 63. Profil bezpieczeństwa ofatumumabu w dawce 20 mg, podawanego podskórnie co 4 tygodnie – analiza zbiorcza w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego [93].

Punkt końcowy	Populacja ogólna – ofatumumab, N=1873	Subpopulacja pacjentów stosująca ofatumumab ciągle, N=1230	Subpopulacja pacjentów nowo-przestawiona ofatumumab, N=643
Czas ekspozycji na ofatumumab [pacjento-lata]	2118,6	1903	215,6
Pacjenci z co najmniej jednym zdarzeniem niepożądanym (%)	71,4%	82%	51%
Pacjenci, u których zdarzenie niepożądane doprowadziło do przerwania terapii ofatumumabem (%)	3,0%	bd	bd
Pacjenci z ciężkimi zdarzeniami niepożądanymi (%)	6,2%	bd	bd
Pacjenci z infekcjami (%)	38,5%	49,3%	18,0%
Pacjenci z ciężkimi infekcjami (%)	1,8%	bd	bd
Pacjenci z reakcjami związanymi z wstrzyknięciem (%)	23,7%	24,9%	21,3%

bd – brak danych.

Większość odnotowanych reakcji związanych z wstrzyknięciem cechowała się nieciężkim przebiegiem i stopniem nasilenia 1 do 2; żadna nie doprowadziła do przerwania terapii ofatumumabem.

Nie raportowano: reaktywacji wirusowego zapalenia wątroby typu B, postępującej wielogniskowej leukoencefalopatii, zgonów, infekcji oportunistycznych.

Częstość występowania nowotworów złośliwych wynosiła 0,3% i nie stwierdzono żadnego nowego przypadku wśród pacjentów stosujących ciągle ofatumumab jak i osób nowo-przestawionych na terapię tym lekiem, w momencie analizy danych.

Nie odnotowano nowych sygnałów związanych z bezpieczeństwem stosowania ofatumumabu w przeprowadzonej analizie zbiorczej. Profil bezpieczeństwa analizowanej interwencji pozostaje spójny z wynikami kluczowych badań, w tym ASCLEPIOS I/II.

Porównanie z dopasowaniem populacji Gupta i wsp. 2021 [94]

Celem analizy było retrospektywne porównanie częstości występowania częstych zdarzeń niepożądanych związanych z ofatumumabem obserwowanych w badaniach ASCLEPIOS I/II z historycznym ramieniem placebo (z badań III fazy z programu klinicznego dla fingolimodu w latach

2005-2009) przy użyciu dopasowania *propensity-score* (PS). Populację stanowili pacjenci z RMS. W celu porównania między grupami zastosowano PS dla najbardziej istotnych czynników zakłócających i dostosowano je do rasy, regionu, płci, wieku, wcześniejszej terapii SM, czasu trwania SM od pierwszego objawu, historii medycznej konkretnego zdarzenia będącego przedmiotem zainteresowania oraz wyjściowego wyniku w skali EDSS. PS uwzględniono jako wagę przy użyciu metody IPTW (ang. *Inverse Probability Treatment Weighting*), w celu wygenerowania ilorazów szans (OR) dla każdego punktu końcowego z zakresu bezpieczeństwa.

W analizie uwzględniono 1719 pacjentów (ofatumumab [N = 946]; placebo [N = 773] z programu badań dla fingolimodu); średnia ekspozycja pacjentów na leczenie była porównywalna między grupami (w obu grupach po 1,6 roku). Skorygowane o PS oszacowania IPTW wskazywały, że ofatumumab był związany z niższym ryzykiem infekcji górnych dróg oddechowych (OR [95% CI]: 0,7 [0,6; 0,8]), zakażeniami wirusem opryszczki (0,8 [0,5; 1,2]), bezsenności (0,9 [0,5; 1,3]), bólu głowy (0,6 [0,5; 0,8]) i depresji (0,8 [0,6; 1,2]) w porównaniu z placebo. Wartości OR dla infekcji dróg moczowych (1,0 [0,8; 1,4] i bólu pleców (1,1 [0,7; 1,5]) sugerowały brak dodatkowego ryzyka związanego z ofatumumabem, z wyjątkiem zdarzeń lękowych (1,5 [1,0; 2,4]), które były zwykle częstsze w porównaniu z placebo.

14.8. ANALIZA WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH

W tabeli poniżej przedstawiono metody przeprowadzenia oraz wyniki i wnioski ze zidentyfikowanych przeglądów systematycznych: Cotchett i wsp. 2021 [82], Samjoo i wsp. 2021 [83], Liu i wsp. 2021 [84], Margoni i wsp. 2021 [85] i CADTH 2021 [86].

Tabela 64. Metody przeprowadzenia i wyniki przeglądu systematycznego bez meta-analizy, uwzględniającego efekty stosowania ofatumumabu w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego (głównie RRMS).

[ref]	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski
Przegląd systematyczny bez meta-analizy			
<p>Cotchett i wsp. 2021 [82]</p> <p>Ocena w skali AMSTAR 2: KRYTYCZNIE NISKA</p>	<p><u>Cel przeglądu:</u> Kompleksowy przegląd i porównanie danych dla czterech przeciwciał anti-CD20, pod względem właściwości biologicznych, skuteczności i bezpieczeństwa, w populacji pacjentów ze stwardnieniem rozsianym.</p> <p><u>Uwzględniona populacja pacjentów:</u> Pacjenci ze stwardnieniem rozsianym.</p>	<p><u>Przeszukano:</u> - bazy PubMed i ClinicalTrials.gov (do sierpnia 2020) z zastosowaniem słów kluczowych dla poszczególnych leków i wskazania: „Rituximab, Multiple Sclerosis”, „Ocrelizumab, Multiple Sclerosis”, „Ofatumumab, Multiple Sclerosis”, „B cell depletion, Multiple Sclerosis” i „Ublituximab, Multiple Sclerosis”; - referencje zidentyfikowanych publikacji; - strony internetowe producentów rytuksymabu, ofatumumabu, okrelizumabu; - dla każdego z leków przeprowadzono również przeszukiwanie z zastosowaniem słów kluczowych: „PML”, „progressive multifocal leukoencephalopathy”, „cancer” i „breast cancer”.</p>	<p>Nie podano dokładnej liczby zidentyfikowanych i zakwalifikowanych do opracowania badań, analiza bibliografii wskazuje, że było to kilkadziesiąt publikacji/referencji.</p> <p><u>Ze względu na cel Analizy klinicznej, poniżej przedstawiono jedynie wyniki z przeglądu systematycznego dotyczące analizowanej interwencji tj. ofatumumabu oraz ogólne wnioski dotyczące przeciwciał anti-CD20.</u></p> <p style="text-align: center;"><u>Ofatumumab</u></p> <p>Ofatumumab jest dostępny w postaci wstrzyknięcia podskórnego, które może być wykonane samodzielnie przez pacjentów w domu. W badaniach klinicznych pierwsza iniekcja 20 mg została wykonana przez pracowników służby zdrowia w ośrodku badawczym. Kolejne dwie dawki wysycające, każda po 20 mg, były podawane przez pacjenta pod nadzorem pracownika służby zdrowia w miejscu badania, aby zapewnić prawidłowe stosowanie. Właściwe stosowanie należało udokumentować, zanim pacjenci otrzymali pozwolenie na podawanie leku w domu w dawce 20 mg miesięcznie. W równoległych badaniach ASCLEPIOS stosowano ampułko-strzykawkę z 20 mg ofatumumabu podawanymi w tygodniu 0, 1 i 2, a następnie 20 mg co miesiąc, począwszy od tygodnia 4. Czas do uzupełnienia poziomu limfocytów B po ofatumumabie jest krótszy niż w przypadku innych przeciwciał anti-CD20: po ofatumumabie liczba limfocytów B utrzymywała się poniżej dolnej granicy normy u ponad 50% pacjentów w 24 do 36 tygodni po ostatnim wstrzyknięciu. Przewiduje się, że średni czas do wyzdrowienia wyniesie 40 tygodni od ostatniego zastrzyku, jest ważnym czynnikiem, który należy wziąć pod uwagę, biorąc pod uwagę ryzyko zakażenia, gdy populacja komórek B jest niska. Szybsze uzupełnianie limfocytów B obserwowane w przypadku ofatumumabu może potencjalnie stanowić bardziej atrakcyjny profil bezpieczeństwa niż w przypadku rytuksymabu lub okrelizumabu. W równoległych badaniach ASCLEPIOS I i II, poziomy IgM w surowicy były poniżej 0,34 g / dl u 14,3% pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego, którzy otrzymywali ofatumumab. Średni poziom IgG obniżył się o 4,3% po 48 tygodniach i wzrósł o 2,2% po 96 tygodniach.</p> <p>Terapia ofatumumabem prowadziła odpowiednio do 97% i 94% redukcji zmian CD+ oraz 50,5% i 58,5% redukcji rocznego wskaźnika rzutów w badaniach ASCLEPIOS I i II w porównaniu z teryflunomidem. Ofatumumab nie powodował istotnego zmniejszenia utraty objętości mózgu w porównaniu z teryflunomidem (roczny wskaźnik utraty objętości mózgu: odpowiednio -0,28% i -0,29% dla ofatumumabu oraz -0,35% i -0,35% dla teryflunomidu odpowiednio w badaniach ASCELIOS I i II).</p> <p>Najczęstszymi działaniami/zdarzeniami niepożądanymi u pacjentów leczonych rytuksymabem, okrelizumabem, ofatumumabem i ublituksymabem są reakcje związane z infuzją lub wstrzyknięciem. Największa częstość występowania tego typu zdarzeń występuje w ciągu 24 godzin od podania pierwszej dawki i zmniejsza się wraz z kolejnymi zastosowaniami leku; większość reakcji związanych z podaniem miała nasilenie łagodne do umiarkowanego.</p> <p>Warto zauważyć, że częstość występowania reakcji związanych z infuzją/wstrzyknięciem nie różniła się istotnie u</p>

[ref]	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski
		<p><u>Kryteria włączenia badań:</u> - oryginalne publikacje lub badania w toku, dotyczące zastosowania przeciwciał anti-D20: okrelizumabu, rytuksymabu, ofatumumabu, ublituksymabu w terapii pacjentów z SM jak również dotyczące mechanizmu działania tych leków; - publikacje opublikowane w języku angielskim.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> - nie podano.</p> <p><u>Oceniane interwencje:</u> przeciwciała anti-CD20 – ofatumumab, rytuksymab, okrelizumab, ublituksymab.</p>	<p>pacjentów, którzy otrzymali premedykację przed ofatumumabem, niż u tych, którzy tego nie robili w badaniach ASCLEPIOS. U 12,3% i 13% (odpowiednio w ASCLEPIOS I i II) pacjentów otrzymujących premedykację wystąpiły ogólnoustrojowe reakcje po pierwszym wstrzyknięciu ofatumumabu. Dla porównania u 10% i 25,8% (odpowiednio w ASCLEPIOS I i II) pacjentów, którzy nie otrzymali premedykacji, wystąpiły ogólnoustrojowe reakcje po pierwszym wstrzyknięciu ofatumumabu. Stosowanie premedykacji nie jest zalecane w ulotce dla ofatumumabu (Kesimpta). W dokumencie zwrócono uwagę na ograniczone korzyści profilaktyczne tych leków i zamiast tego zalecono objawowe leczenie reakcji związanych z infuzją/wstrzyknięciem w razie potrzeby. Ponadto zastosowanie dawki kondycjonującej (3 mg na tydzień przed pierwszą dawką leczniczą) ofatumumabu nie zmniejszyło częstości występowania reakcji związanych z infuzją/wstrzyknięciem w badaniu MIRROR.</p> <p>W dwóch równoległych badaniach ASCLEPIOS, 2 z 914 (0,2%) pacjentów z SM, którzy otrzymali ofatumumab, uzyskało wynik pozytywny na obecność przeciwciał skierowanych przeciwko ofatumumabowi. Nie wykryto przeciwciał neutralizujących, a liczba pacjentów była niewystarczająca do zbadania wpływu obecności przeciwciał przeciwko ofatumumabowi na pacjentów leczonych ofatumumabem.</p> <p>W badaniach klinicznych nie odnotowano przypadków postępującej, wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML) u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym leczonych ofatumumabem. Chociaż zgłaszano przypadki PML u pacjentów leczonych dożylnie ofatumumabem z powodu przewlekłej białaczki limfatycznej, dawka stosowana w tym schorzeniu była znacznie wyższa niż zalecana w SM.</p> <p>Przedłużające się obniżenie liczby limfocytów B po leczeniu anti-CD20 może zwiększać ryzyko zakażenia. Spośród trzech omawianych środków terapeutycznych replacja limfocytów B następuje najszybciej w przypadku ofatumumabu. Dostępność ofatumumabu we wstrzyknięciu podskórnym może również przynieść korzyści w zakresie bezpieczeństwa. Przeciwciała podawane podskórnym nie powodują znacznego zmniejszenia liczby limfocytów B w śledzienie, obserwowanego w przypadku terapii dożylnych. Zachowanie limfocytów B w śledzienie i szybsze uzupełnianie limfocytów B obserwowane w przypadku ofatumumabu może prowadzić do mniejszej częstości zakażeń, jednak niezbędne są dalsze badania. Chociaż nie jest to klasyczna infekcja, w badaniach ASCLEPIOS odnotowano zapalenie wyrostka robaczkowego u ośmiu pacjentów (0,8%), którzy otrzymywali ofatumumab w porównaniu do dwóch (0,2%) pacjentów, którzy otrzymywali teryflunomid.</p> <p>Nowotwory wystąpiły u 0,5% pacjentów, którzy otrzymali ofatumumab (2 przypadki raka podstawnomórkowego i 1 przypadek czerniaka złośliwego in situ, nawrotowego chłoniaka nieziarnicznego i inwazyjnego raka piersi) i 0,4% osób, które otrzymały teryflunomid (2 przypadki raka podstawnomórkowego i 1 przypadek raka szyjki macicy) i włóknakiomięśnaka) w równoległych badaniach ASCLEPIOS.</p> <p><u>Główne, ogólne wnioski z przeglądu:</u> Rytuksymab, okrelizumab, ofatumumab i ublituksymab to obecnie stosowane w leczeniu stwardnienia rozsianego terapie modyfikujące przebieg choroby lub będące na zaawansowanych etapach badań klinicznych. Reakcje związane z infuzją/wstrzyknięciem są najczęstszymi działaniami niepożądanymi związanymi ze wszystkimi czterema lekami. W badaniach III fazy dotyczących okrelizumabu i ofatumumabu częstość występowania reakcji związanych z infuzją/wstrzyknięciem była mniejsza w przypadku ofatumumabu. Ofatumumab jest wyjątkowy wśród czterech leków ze względu na jego dostępność w postaci wstrzyknięcia podskórnego. Chociaż podawanie podskórne może być atrakcyjne dla niektórych pacjentów, może budzić obawy dotyczące przestrzegania zaleceń terapii. Przy wyborze najlepszego środka terapeutycznego z grupy anti-CD20, dla danego pacjenta należy wziąć pod uwagę</p>

[ref]	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski
			<p>kilka kluczowych różnic pomiędzy tymi lekami. Najważniejsze z nich to skuteczność, zdarzenia niepożądane, czas do powrotu do wyjściowego poziomu limfocytów B, farmakokinetykę, drogę podania i cenę. Rytuksymab, okrelizumab i ofatumumab są opcjami leczenia rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego o porównywalnej skuteczności. Jednak tylko okrelizumab jest dopuszczony do stosowania w leczeniu pierwotnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego. Wyniki badań III fazy ULTIMATE (obecnie w toku) pomogą określić, czy ublituksymab jest odpowiednią opcją w leczeniu rzutowych postaci stwardnienia rozsianego.</p> <p><u>Odnaleziono wszystkie badania kliniczne uwzględnione w zidentyfikowanym opracowaniu wtórnym, dotyczące ofatumumabu i spełniające predefiniowane kryteria włączenia do niniejszej Analizy klinicznej.</u></p>
<p>Margoni i wsp. 2021 [85]</p> <p>Ocena w skali AMSTAR 2: KRYTYCZNIE NISKA</p>	<p><u>Cel przeglądu:</u> Zaktualizowany przegląd roli limfocytów B w patofizjologii i patologii SM. Podsumowanie przesłanek dotyczących stosowania terapii anti-CD20 i wyniki głównych badań randomizowanych i obserwacyjnych oceniających profil skuteczności oraz bezpieczeństwa rytuksymabu, okrelizumabu, ofatumumabu i ublituksymabu. Omówienie sugestii dotyczących szczepień i postępowania z chorymi na SM podczas pandemii COVID-19 leczonych terapiami anti-CD20. Omówienie ocenianych terapii i perspektyw dla terapii anti-CD20.</p> <p><u>Uwzględniona populacja pacjentów:</u> Pacjenci ze stwardnieniem rozsianym.</p>	<p><u>Przeszukano:</u> - PubMed (od 1.01.1979 do 5.07.2021) z zastosowaniem słów kluczowych dla poszczególnych leków i wskazania: „adverse event(s)”, „antigen-presenting cell”, „atrophy”, „B-cell”, „blood”, „Bruton tyrosine kinase”, „CD19”, „CD20”, „COVID-19”, „cerebrospinal fluid”, „demyelination”, „depleting therapy(ies)”, „disability”, „disease activity”, „disease-modifying”, „gadolinium-enhancing lesion(s)”, „immunoglobulin”, „immunology”, „inebilizumab”, „infusion reaction(s)”, „lymphocyte”, „malignancy(ies)”, „monoclonal</p>	<p>W przeglądzie przedstawiono mechanizm działania, skuteczność i bezpieczeństwo terapii anti-CD20, w tym terapii ofatumumabu, dla którego omówiono 4 badania (ASCLEPIOS I, ASCLEPIOS II, MIRROR oraz Bar-Or)opisane w publikacjach, odnoszące się bezpośrednio do jego skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa.</p> <p><u>Ze względu na cel Analizy klinicznej, poniżej przedstawiono jedynie wyniki z przeglądu systematycznego dotyczące analizowanej interwencji tj. ofatumumabu oraz ogólne wnioski dotyczące przeciwciał anti-CD20.</u></p> <p><u>Ofatumumab</u></p> <p>Ofatumumab jest pierwszym w pełni ludzkim przeciwciałem monoklonalnym anti-CD20, stosowanym w dawce 20 mg, podskórnie co miesiąc, zatwierdzonym przez FDA (sierpień 2020) oraz EMA (marzec 2021) w leczeniu aktywnych nawrotowych form stwardnienia rozsianego.</p> <p>W badaniu randomizowanym II fazy oceniono 38 pacjentów z RRMS, którzy otrzymywali 2 wlewy dożyłne ofatumumabu 100, 300 lub 700 mg albo placebo w odstępach 2 tygodni. Po 24 tygodniach ofatumumab sprzyjał prawie całkowitemu zahamowaniu nowych/powiększających się T2-hiperintensywnych zmian i zmian Gd+ (>99%). Kolejnym badaniem randomizowanym II fazy było badanie MIRROR, w którym uczestniczyło 232 pacjentów z RRMS przydzielonych do stosowania placebo, ofatumumabu w dawce 3, 30 lub 60 mg co 12 tygodni lub ofatumumabu 60 mg co 4 tygodnie. Wszyscy pacjenci byli leczeni przez 24 tygodnie i obserwowani aż do uzupełnienia/odnowy limfocytów B. Ogółem 26 pacjentów z RRMS miało rzut w ciągu pierwszych 12 tygodni, z czego 11 (42%) w ciągu pierwszych 4 tygodni. W ciągu 24 tygodni, 17 (25%) pacjentów z RRMS miało rzut w grupie placebo w porównaniu z 3 do 10 pacjentów z RRMS (9-22%) w grupach ofatumumabu. Większość pacjentów (79%) miała niezmienną liczbę zmian Gd+ uległa redukcji o 65% do 12. tygodnia (p<0,001), ze zmniejszeniem ≥90% dla każdej dawki ≥30 mg (p<0,002).</p> <p>W dwóch ostatnich badaniach randomizowanych III fazy (ASCLEPIOS I i II) przeprowadzonych u pacjentów z RRMS, porównywano skuteczność i bezpieczeństwo ofatumumabu (20 mg, podskórnie co 4 tygodnie) (465 i 481 pacjentów z RRMS) z doustnie przyjmowanym teryflunomidem w dawce 14 mg na dobę (462 i 474 pacjentów). W wyniku stosowania ofatumumabu wykazano istotnie niższy ARR w porównaniu z teryflunomidem (p<0,001). W analizie zbiorczej, ofatumumab istotnie zmniejszał ryzyko 12-tygodniowej potwierdzonej progresji niepełnosprawności o 34,4% i 32,5% w odpowiednio 3. i 6. miesiącu (p=0,002 i p=0,012), natomiast odsetki pacjentów z 24-tygodniową poprawą niepełnosprawności nie były porównywalne pomiędzy grupami leczenia (p=0,09). Ofatumumab sprzyjał także większej supresji aktywności choroby w MRI w porównaniu z teryflunomidem, ze znaczną redukcją nowych/powiększających się hiperintensywnych zmian w sekwencji T2- (ASCLEPIOS I = redukcja o 82%;</p>

[ref]	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski
		<p>antibody(ies)", „MRI", „multiple sclerosis", „ocrelizumab", „ofatumumab", „outcomes", „overall drug persistence", „pathology", „phenotype(s)", „prediction", „progression", „primary progressive", „randomized controlled trial", „relapse", „relapsing-remitting", „rituximab", „safety", „SARS-CoV2", „secondary progressive", „T-cell", „T2-hyperintense lesion(s)", „tolebrutinib", „treatment", „ublituximab", „vaccination";</p> <p>- artykuły z zasobów własnych autorów; - abstrakty z tematyki prezentowane na głównych kongresach.</p> <p><u>Kryteria włączenia badań:</u> - tylko artykuły opublikowane w języku angielskim; - badania obserwacyjne i randomizowane dotyczące</p>	<p>ASCLEPIOS II = 84,5%) i zmian Gd+ (ASCLEPIOS I = redukcja o 97,5%; ASCLEPIOS II = 93,8%). Roczny wskaźnik atrofii mózgu nie różnił się istotnie pomiędzy grupami leczonymi ofatumumabem i teryflunomidem (zmiana rocznego wskaźnika atrofii: -0,28% vs - 0,35% w ASCLEPIOS I; -0,29% vs - 0,35% w ASCLEPIOS II).</p> <p>W badaniach ASCLEPIOS I i II, reakcje związane z infuzją (IARs) notowano u 20,2% pacjentów leczonych ofatumumabem i 15,0% pacjentów stosujących teryflunomid.</p> <p><u>Główne, ogólne wnioski z przeglądu:</u></p> <p>Terapie anti-CD20 potwierdzają kluczową rolę limfocytów B w patogenezie stwardnienia rozsianego i stanowią nowe podejście terapeutyczne dla rzutowej i postępującej postaci tej choroby. W przypadku RRMS, obecnie zatwierdzone przeciwciała monoklonalne anti-CD20 (rytuksymab, okrelizumab i ofatumumab) powodują radykalne zmniejszenie częstości klinicznych rzutów i aktywności choroby w badaniu MRI oraz znaczne ograniczenie pogorszenia niepełnosprawności i postępu atrofii mózgu. Obserwowane częściowe i bardziej ograniczone korzyści i skuteczność w leczeniu PPMS w porównaniu do obserwowanych w RRMS w przypadku okrelizumabu sugerują, że terapie anti-CD20 wywierają silne działanie przeciwzapalne, a korzystne neuroprotektoryjne skutki mogą być głównie wtórne w zapobieganiu przyszłej aktywności zapalnej choroby. Może to być spowodowane nieefektywną deplecją limfocytów B, prawdopodobnie przez ograniczoną przepuszczalność przeciwciał anti-CD20 przez barierę krew-mózg, co powinno być poddane analizie w przyszłych badaniach obejmujących wiarygodne biomarkery kliniczne, laboratoryjne i MRI. Badania sugerują, że terapie anti-CD20 mają korzystny krótko i średnioterminowy profil bezpieczeństwa, z IARs oraz infekcjami górnych dróg oddechowych i dróg moczowych jako najczęstszymi skutkami ubocznymi, chociaż ryzyko nowotworów powinno być monitorowane przez dłuższy czas. Zalecane jest przeprowadzenie badań optymalizujących schemat podawania terapii pod kątem dawki oraz czasu trwania leczenia, monitorujących korzystne efekty i ryzyko w dłuższej perspektywie oraz ryzyko wystąpienia infekcji i nowotworów, zwłaszcza u starszych pacjentów ze stwardnieniem rozsianym.</p> <p><u>Odnaleziono wszystkie badania kliniczne uwzględnione w zidentyfikowanym opracowaniu wtórnym, dotyczące ofatumumabu i spełniające predefiniowane kryteria włączenia do niniejszej Analizy klinicznej.</u></p>

[ref]	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski
		<p>zastosowania terapii anty CD-20 w leczeniu SM;</p> <p>- ostateczna baza referencji powstała na podstawie oryginalności i adekwatności do szerokiego spektrum przeglądu, ze szczególnym uwzględnieniem artykułów opublikowanych w ciągu ostatnich 3 lat.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <p>- nie podano.</p> <p><u>Oceniane interwencje:</u></p> <p>przeciwciała anty-CD20 – rytuksymab, okrelizumab, ofatumumab, ublituksymab.</p>	
<p>Raport CADTH AMSTAR 2: NISKA</p>	<p><u>Cel przeglądu:</u> Przeprowadzenie systematycznego przeglądu skuteczności i bezpieczeństwa ofatumumabu (20 mg/0,4 ml) do wstrzykiwań podskórnych w leczeniu dorosłych pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego.</p> <p><u>Uwzględniona populacja pacjentów:</u> Pacjenci z rzutowymi postaciami stwardnienia</p>	<p><u>Przeszukano:</u></p> <p>- bazy MEDLINE (1946 r. -obecnie), EMBASE (1974-obecnie), (data wyszukiwania 21 września 2020 roku, co 2 tygodnie aktualizacja wyszukiwania aż do 20.01.2021), z wyłączeniem abstraktów z konferencji; - strategia przeszukiwania zawierała kluczowe</p>	<p>W przeglądzie uwzględniono 2 badania randomizowane – ASCLEPIOS I i II (ofatumumab vs teryflunomid). Ponadto do przeglądu włączono jedno dostarczone przez sponsora pośrednie porównanie leczenia, składające się z przeglądu systematycznego i metaanalizy sieciowej ofatumumabu i innych DMT w leczeniu dorosłych pacjentów z RMS.</p> <p><u>Główne, ogólne wnioski z przeglądu:</u></p> <p>Badania ASCLEPIOS I i II wykazały wyższą skuteczność ofatumumabu nad teryflunomidem u dorosłych pacjentów z RRMS w punktach końcowych oceniających częstość rzutów, niepełnosprawność i zmiany w MRI. W wyniku terapii ofatumumabem, w porównaniu do teryflunomidu odnotowano kliniczną poprawę/zmniejszenie ARR, wydłużenie czasu do potwierdzenia pogorszenia niepełnosprawności (umiarkowana poprawa dla 3- [3mCOPD] i 6-miesięcznej progresji niepełnosprawności [6mCOPD]), redukcję liczby zmian Gd+ w MRI oraz redukcję liczby nowych lub powiększających się T2 zmian na rok (w stosunku do wartości wyjściowych).</p> <p>Brak jest bezpośrednich badań porównawczych dla ofatumumabu i innych DMT, w tym dostępnych przeciwciał monoklonalnych. Wyniki meta-analizy sieciowej dostarczonej przez sponsora, porównującej ofatumumab z innymi DMT wskazują, że ofatumumab jest prawdopodobnie tak samo skuteczny jak inne przeciwciała monoklonalne (alemtuzumab, natalizumab, kladrybina i okrelizumab) pod względem ARR i potwierdzonej progresji niepełnosprawności. W zakresie ARR, wykazano przewagę ofatumumabu nad wszystkimi pozostałymi DMT</p>

[ref]	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski
	<p>rozlanego, w tym głównie RRMS.</p>	<p>słowa dla stwardnienia rozlanego i terapii ofatumumabem; - rejestry badań klinicznych (ClinicalTrials.gov oraz WHO ICTRP); - szarą literaturę (niepublikowaną komercyjnie; data wyszukania 16-18 września 2020 roku, zaktualizowane przed finalizacją projektu).</p> <p><u>Kryteria włączenia badań:</u> - badania w których uczestniczyli pacjenci z RMS, leczeni ofatumumabem 20 mg w iniekcjach podskórnych, jako komparatory uwzględniono: okrelizumab, interferon beta-1a, interferon beta-1b, peginterferon beta-1a, octan glatirameru, teryflunomid, fumaran dimetylu, natalizumab, kladrybina, siponimod, fingolimod, alemtuzumab; - badania ze zdefiniowanymi punktami końcowymi dotyczącymi skuteczności i</p>	<p>(interferonem beta, teryflunomidem, octanem glatirameru, fumaranem dimetylu, fingolimodem) i placebo. W przypadku czasu do progresji klinicznej niepełnosprawności, ofatumumab jest prawdopodobnie tak samo skuteczny jak okrelizumab, alemtuzumab, natalizumab, interferon beta, fumaran dimetylu, kladrybina w zakresie 3mCDP a skuteczniejszy niż teryflunomid, interferon beta, octan glatirameru, fingolimod i placebo. Dla 6mCDP ofatumumab jest prawdopodobnie tak samo skuteczny jak okrelizumab, alemtuzumab, natalizumab, interferon beta, fumaran dimetylu, kladrybina i fingolimod ale skuteczniejszy niż teryflunomid i placebo. Słabą stroną tych wyników jest niejednorodność metodologii włączonych badań, co skutkowało szerokim 95% przedziałem wiarygodności i brakiem precyzji w oszacowaniach efektów.</p> <p>W głównych badaniach klinicznych nie wykazano istotnych niepokojących sygnałów dotyczących bezpieczeństwa ofatumumabu, poza przewidywanymi reakcjami związanymi z wstrzyknięciem spowodowanymi podskórną drogą podania leku.</p> <p>Poważne zdarzenia niepożądane zgłosiło od 7,6% do 10,3% pacjentów w grupach terapeutycznych obu badań, natomiast częstość poszczególnych poważnych zdarzeń niepożądanych była niska. Jednakże biorąc pod uwagę przewidywane długotrwałe stosowanie ofatumumabu jako przewlekłego leczenia dla RRMS, potrzebne są dowody wykraczające poza 1. i 2-roczy trwania badań ASCLEPIOS, aby wiarygodnie ocenić bezpieczeństwo ofatumumabu.</p> <p><u>Odnaleziono wszystkie badania kliniczne uwzględnione w zidentyfikowanym opracowaniu wtórnym, dotyczące ofatumumabu i spełniające predefiniowane kryteria włączenia do niniejszej Analizy klinicznej.</u></p>

[ref]	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski
		<p>bezpieczeństwa wymienionymi w opracowaniu;</p> <ul style="list-style-type: none"> - nie stosowano ograniczeń językowych; - opublikowane i nieopublikowane randomizowane badania fazy III i IV. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - doniesienie w formie abstraktu; - dla badania MIRROR – faza II. <p><u>Oceniane interwencje:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - ofatumumab 20 mg w formie iniekcji podskórnej, pierwsza dawka 1, 7 i 14 dnia, a następnie kolejne comiesięczne dawkowanie, począwszy od 4. tygodnia plus doustna kapsułka jako placebo do teryflunomidu; - jako komparator teryflunomid 14 mg jako kapsułka doustnie, podawany raz na dobę plus wstrzyknięcie jako placebo do ofatumumabu w dniach 1., 7., 14. oraz 4. tygodniu (pierwszy miesiąc badania), a następnie co 4 tygodnie - w przypadku 	

[ref]	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski
		porównania pośredniego jako komparatory uwzględniano: interferon beta-1a, interferon beta-1b, peginterferon beta-1a, octan glatirameru, natalizumab, fingolimod, teryflunomid, alemtuzumab, kladrybina, fumaran dimetylu, mitoksantron, okrelizumab, siponimod, terapie nielicencjonowane (ATX-MS-1467, ALKS 8700 (fumaran diroksymelu), ozanimod, ponesimod, ublituksymab, rytuksymab, lakwinimod), placebo, najlepsza opieka podtrzymująca.	
Przegląd systematyczny z meta-analizą			
<p>Samjoo i wsp. 2021 [83]</p> <p>Ocena w skali AMSTAR 2: UMIARKOWANA</p>	<p><u>Cel przeglądu:</u> Klasyfikacja współczesnych DMT na podstawie ich skuteczności zgodnie z wytycznymi ustalonymi przez ABN (ang. <i>Association of British Neurologist</i>) lub na podstawie porównania z placebo, w populacji pacjentów z rzutowymi</p>	<p>Ogólna metodologia przeglądu była taka sama jak opracowania tych samych autorów, tj. Samjoo i wsp. 2020 [49], szczególnie opisanego w rozdziale 5.2. Poniżej</p>	<p>W opracowaniu zastosowano dwa podejścia do klasyfikacji leków modyfikujących przebieg choroby (DMT):</p> <ul style="list-style-type: none"> - pierwsze podejście - ściśle zgodne z wytycznymi ABN (<i>Association of British Neurologist</i>), w którym pogrupowano DMT na podstawie bezpośrednich wyników porównania z badań RCT dotyczących redukcji rzutów (ARR). Ze względu na brak szczegółowych informacji (np. w jaki sposób obliczono średnią redukcję rzutów) w wytycznych, opracowano własną definicję średniej redukcji rzutów: tj. dla każdego DMT rozważano jakościowo względne zmniejszenie ryzyka rzutu (DMT w porównaniu z wartością porównawczą), wykorzystując wyniki ARR poszczególnych badań RCT. DMT klasyfikowano do grupy o wysokiej skuteczności klinicznej, jeśli względne zmniejszenie ryzyka rzutu wynosiło $\geq 50\%$ we wszystkich badaniach; - drugie podejście - polegało na pogrupowaniu DMT na podstawie ich współczynnika częstości (RR) w porównaniu z placebo na podstawie NMA z ARR jako wynikiem. $RR \leq 0,5$ odpowiadało wysokiej skuteczności, a $RR > 0,5$ i $\leq 0,7$ odpowiadało umiarkowanej skuteczności. Oprócz tych dwóch klas, klasę „średniej skuteczności” zdefiniowano jako średnią redukcję nawrotów $<30\%$ lub $RR > 0,7$. Prawdopodobieństwo, że DMT było wysoce skuteczne, umiarkowanie

[ref]	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski																																																								
	<p>postaciami stwardnienia rozsianego (głównie RRMS).</p> <p><u>Uwzględniona populacja pacjentów:</u> Pacjenci z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego, w tym głównie RRMS.</p>	<p><u>przedstawiono skrótkowo najważniejsze informacje z zakresu metodyki.</u></p> <p><u>Przeegląd systematyczny przeprowadzono zgodnie z zaleceniami NICE i PRISMA.</u></p> <p><u>Przeszukano:</u> - bazy PubMed, EMBASE, Cochrane (ostatnie przeszukanie grudzień 2019 roku); - abstrakty z konferencji dotyczących stwardnienia rozsianego/konferencji neurologicznych z lat 2017-2019, strony agencji HTA, strony rejestrów badań klinicznych (w grudniu 2019 roku).</p> <p><u>Kryteria włączenia badań:</u> - badania RCT, trwające ≥ 48 tygodni, przeprowadzone w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego (RMS), uwzględniające bezpośrednie porównanie następujących interwencji:</p>	<p>lub średnio, było oparte na wartości RR dla porównania z placebo, wygenerowanej dla każdego wyniku ARR w NMA. Suma tych prawdopodobieństw wyniosła 100% dla każdego DMT. Każdemu DMT przypisano klasę skuteczności, dla której miał największe prawdopodobieństwo zaklasyfikowania w NMA. Zastosowanie NMA pozwoliło uwzględnić zarówno bezpośrednie, jak i pośrednie dowody z porównań i oszacować skuteczność DMT w porównaniu z placebo.</p> <p>Ogółem w przeglądzie uwzględniono 36 badań RCT, przy czym 4 zostały wykluczone z NMA (badania ASSESS, ADVANCE, INCOMIN, oraz Boiko).</p> <p><u>Wyniki – podział leków wg kryteriów ABN</u></p> <p>Opierając się na podejściu opisanym w wytycznych ABN, klasa leków o wysokiej skuteczności obejmowała alemtuzumab, kladrybinę (obie dawki), natalizumab i ofatumumab; a klasa umiarkowanej skuteczności obejmowała fumaran dimetylu, fingolimod, octan glatirameru, interferony beta, okrelizumab, ozanimod (obie dawki) i teryflunomid.</p> <p>Tabela 65. Redukcja wskaźnika rzutów raportowana w badaniach randomizowanych, uwzględnionych w opracowaniu Samjoo i wsp. 2021 [83], w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego (głównie RRMS).</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Interwencja</th> <th>Komparator</th> <th>Akronim badania</th> <th>Względna redukcja ryzyka rzutu (vs komparator)*</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Alemtuzumab 12 mg</td> <td>INF-β-1a SC 44 μg</td> <td>CAMMS223</td> <td>69%</td> </tr> <tr> <td>Alemtuzumab 12 mg</td> <td>INF-β-1a SC 44 μg</td> <td>CARE MS I</td> <td>54%</td> </tr> <tr> <td>Alemtuzumab 12 mg</td> <td>INF-β-1a SC 44 μg</td> <td>CARE MS II</td> <td>50%</td> </tr> <tr> <td>Kladrybina 3,5 mg/kg</td> <td>Placebo</td> <td>CLARITY</td> <td>58%</td> </tr> <tr> <td>Kladrybina 5,25 mg/kg</td> <td>Placebo</td> <td>CLARITY</td> <td>55%</td> </tr> <tr> <td>Fumaran dimetylu 240 mg BID</td> <td>Placebo</td> <td>COMFIRM</td> <td>44%</td> </tr> <tr> <td>Fumaran dimetylu 240 mg BID</td> <td>Placebo</td> <td>DEFINE</td> <td>53%</td> </tr> <tr> <td>Fingolimod 0,5 mg</td> <td>Placebo</td> <td>FREEDOMS</td> <td>55%</td> </tr> <tr> <td>Fingolimod 0,5 mg</td> <td>Placebo</td> <td>FREEDOMS II</td> <td>48%</td> </tr> <tr> <td>Fingolimod 0,5 mg</td> <td>INF-β-1a IM 30 μg</td> <td>TRANSFORMS</td> <td>52%</td> </tr> <tr> <td>Octan glatirameru 20 mg</td> <td>INF-β-1b SC 250 μg</td> <td>BEYOND</td> <td>6%</td> </tr> <tr> <td>Octan glatirameru 20 mg</td> <td>Placebo</td> <td>Bornstein i wsp. 1987</td> <td>78%</td> </tr> <tr> <td>Octan glatirameru 20 mg</td> <td>INF-β-1a IM 30 μg</td> <td>Calabrese i wsp.</td> <td>0%</td> </tr> </tbody> </table>	Interwencja	Komparator	Akronim badania	Względna redukcja ryzyka rzutu (vs komparator)*	Alemtuzumab 12 mg	INF- β -1a SC 44 μ g	CAMMS223	69%	Alemtuzumab 12 mg	INF- β -1a SC 44 μ g	CARE MS I	54%	Alemtuzumab 12 mg	INF- β -1a SC 44 μ g	CARE MS II	50%	Kladrybina 3,5 mg/kg	Placebo	CLARITY	58%	Kladrybina 5,25 mg/kg	Placebo	CLARITY	55%	Fumaran dimetylu 240 mg BID	Placebo	COMFIRM	44%	Fumaran dimetylu 240 mg BID	Placebo	DEFINE	53%	Fingolimod 0,5 mg	Placebo	FREEDOMS	55%	Fingolimod 0,5 mg	Placebo	FREEDOMS II	48%	Fingolimod 0,5 mg	INF- β -1a IM 30 μ g	TRANSFORMS	52%	Octan glatirameru 20 mg	INF- β -1b SC 250 μ g	BEYOND	6%	Octan glatirameru 20 mg	Placebo	Bornstein i wsp. 1987	78%	Octan glatirameru 20 mg	INF- β -1a IM 30 μ g	Calabrese i wsp.	0%
Interwencja	Komparator	Akronim badania	Względna redukcja ryzyka rzutu (vs komparator)*																																																								
Alemtuzumab 12 mg	INF- β -1a SC 44 μ g	CAMMS223	69%																																																								
Alemtuzumab 12 mg	INF- β -1a SC 44 μ g	CARE MS I	54%																																																								
Alemtuzumab 12 mg	INF- β -1a SC 44 μ g	CARE MS II	50%																																																								
Kladrybina 3,5 mg/kg	Placebo	CLARITY	58%																																																								
Kladrybina 5,25 mg/kg	Placebo	CLARITY	55%																																																								
Fumaran dimetylu 240 mg BID	Placebo	COMFIRM	44%																																																								
Fumaran dimetylu 240 mg BID	Placebo	DEFINE	53%																																																								
Fingolimod 0,5 mg	Placebo	FREEDOMS	55%																																																								
Fingolimod 0,5 mg	Placebo	FREEDOMS II	48%																																																								
Fingolimod 0,5 mg	INF- β -1a IM 30 μ g	TRANSFORMS	52%																																																								
Octan glatirameru 20 mg	INF- β -1b SC 250 μ g	BEYOND	6%																																																								
Octan glatirameru 20 mg	Placebo	Bornstein i wsp. 1987	78%																																																								
Octan glatirameru 20 mg	INF- β -1a IM 30 μ g	Calabrese i wsp.	0%																																																								

[ref]	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski	
		<p>alemtuzumabu, kladrybiny, fumaranu dimetylu, fumaranu dioksymelu, fingolimodu, octanu glatirameru, interferonu beta-1a, interferonu beta-1b, natalizumabu, okrelizumabu, ofatumumabu, ozanimodu, peginterferonu beta-12a, teryflunomidu, względem siebie lub względem placebo.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> - badania, w których >25% pacjentów miała nie-rzutowe formy stwardnienia rozsianego</p> <p><u>Oceniane interwencje:</u> Wymienione w kryteriach włączenia leki modyfikujące przebieg choroby (zarejestrowane przez EMA i/lub FDA, w rekomendowanych dawkowaniach), w tym ofatumumab.</p> <p>NMA – standardowe podejście Bayesowskie, metoda Monte Carlo oparta na łańcuchach Markowa, model random; w przypadku ARR</p>		
				2012
			Octan glatirameru 20 mg	INF-β-1a IM 30 µg
			Octan glatirameru 20 mg	Placebo
			Octan glatirameru 20 mg	Placebo
			Octan glatirameru 20 mg	INF-β-1a SC 44 µg
			Octan glatirameru 40 mg	Placebo
			INF-β-1a IM 30 µg	Placebo
			INF-β-1a IM 30 µg	Placebo
			INF-β-1a IM 30 µg	INF-β-1b SC 250 µg
			INF-β-1a SC 22 µg	Placebo
			INF-β-1a SC 44 µg	INF-β-1a IM 30 µg
			INF-β-1a SC 44 µg	INF-β-1a IM 30 µg
			INF-β-1a SC 44 µg	Placebo
			INF-β-1b SC 250 µg	Placebo
			Natalizumab 300 mg	Placebo
			Okrelizumab 600 mg	INF-β-1a SC 44 µg
			Okrelizumab 600 mg	INF-β-1a SC 44 µg
			Ofatumumab 20 mg	Teryflunomid 14 mg
			Ofatumumab 20 mg	Teryflunomid 14 mg
			Ozanimod 0,5 mg	INF-β-1a IM 30 µg
			Ozanimod 0,5 mg	INF-β-1a IM 30 µg
			Ozanimod 1,0 mg	INF-β-1a IM 30 µg
			Ozanimod 1,0 mg	INF-β-1a IM 30 µg
			Teryflunomid 7 mg	Placebo
			Teryflunomid 7 mg	INF-β-1a SC 44 µg
			Teryflunomid 7 mg	Placebo
			Teryflunomid 14 mg	Placebo
				CombiRx
				CONFIRM
				Copolymer 1 MS Trial
				REGARD
				GALA
				BRAVO
				MSCRG
				Stepien i wsp. 2013
				PRISMS
				Calabrese i wsp. 2012
				EVIDENCE
				PRISMS
				INFB MS
				AFFIRM
				OPERA I
				OPERA II
				ASCLEPIOS I
				ASCLEPIOS II
				RADIANCE
				SUNBEAM
				RADIANCE
				SUNBEAM
				TEMPO
				TENERE
				TOWER
				TEMPO
				31%
				29%
				30%
				3%
				34%
				24%
				18%
				19%
				29%
				20%
				16%
				32%
				34%
				68%
				47%
				47%
				50%
				50%
				21%
				31%
				39%
				49%
				31%
				-86%
				22%
				32%

[ref]	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski																																																														
		zastosowano model Poissona.	<table border="1"> <tr> <td>Teryflunomid 14 mg</td> <td>INF-β-1a SC 44 μg</td> <td>TENERE</td> <td>-18%</td> </tr> <tr> <td>Teryflunomid 14 mg</td> <td>Placebo</td> <td>TOWER</td> <td>36%</td> </tr> </table> <p>^Obliczona w oparciu o wartości ARR podawane w ramionach uwzględnionych w danym badaniu. BID – 2x dziennie; INF-β – interferon beta, SC – podskórnie, IM – domięśniowo.</p> <p>Tabela 66. Redukcja rocznego wskaźnika rzutów (ARR) dla DMT vs placebo, raportowana w badaniach randomizowanych, uwzględnionych w opracowaniu Samjoo i wsp. 2021 [83], zgodnie z klasyfikacją DMT wg wytycznych ABN, w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego (głównie RRMS).</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Interwencja</th> <th>Redukcja ryzyka rzutu RR [95% CrI] (vs komparator)</th> <th>Klasyfikacja zgodnie z wytycznymi ABN z 2015 roku</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Alemtuzumab</td> <td>0,28 [0,21; 0,35]</td> <td>Wysoka skuteczność</td> </tr> <tr> <td>Ofatumumab</td> <td>0,30 [0,23; 0,39]</td> <td>Nowa terapia, nie uwzględniony</td> </tr> <tr> <td>Natalizumab</td> <td>0,31 [0,24; 0,41]</td> <td>Wysoka skuteczność</td> </tr> <tr> <td>Okrelizumab</td> <td>0,33 [0,25; 0,43]</td> <td>Nowa terapia, nie uwzględniony</td> </tr> <tr> <td>Kladrybina 3,5 mg/kg</td> <td>0,42 [0,31; 0,58]</td> <td>Nowa terapia, nie uwzględniony</td> </tr> <tr> <td>Ozanimod 0,5 mg</td> <td>0,45 [0,33; 0,58]</td> <td>Nowa terapia, nie uwzględniony</td> </tr> <tr> <td>Kladrybina 5,25 mg/kg</td> <td>0,45 [0,33; 0,61]</td> <td>Nowa terapia, nie uwzględniony</td> </tr> <tr> <td>Fingolimod</td> <td>0,46 [0,38; 0,55]</td> <td>Umiarkowana skuteczność</td> </tr> <tr> <td>Fumaran dimetylu</td> <td>0,50 [0,40; 0,61]</td> <td>Umiarkowana skuteczność</td> </tr> <tr> <td>Ozanimod 0,5 mg</td> <td>0,59 [0,44; 0,76]</td> <td>Nowa terapia, nie uwzględniony</td> </tr> <tr> <td>Octan glatirameru 20 mg</td> <td>0,62 [0,53; 0,71]</td> <td>Umiarkowana skuteczność</td> </tr> <tr> <td>INF-β-1a SC 44 μg</td> <td>0,63 [0,52; 0,72]</td> <td>Umiarkowana skuteczność</td> </tr> <tr> <td>Octan glatirameru 40 mg</td> <td>0,66 [0,49; 0,88]</td> <td>Umiarkowana skuteczność</td> </tr> <tr> <td>Teryflunomid 14 mg</td> <td>0,66 [0,56; 0,79]</td> <td>Umiarkowana skuteczność</td> </tr> <tr> <td>INF-β-1b SC</td> <td>0,68 [0,56; 0,79]</td> <td>Umiarkowana skuteczność</td> </tr> <tr> <td>INF-β-1a SC 22 μg</td> <td>0,69 [0,53; 0,87]</td> <td>Umiarkowana skuteczność</td> </tr> <tr> <td>Teryflunomid 7 mg</td> <td>0,79 [0,67; 0,95]</td> <td>Umiarkowana skuteczność</td> </tr> </tbody> </table>	Teryflunomid 14 mg	INF-β-1a SC 44 μg	TENERE	-18%	Teryflunomid 14 mg	Placebo	TOWER	36%	Interwencja	Redukcja ryzyka rzutu RR [95% CrI] (vs komparator)	Klasyfikacja zgodnie z wytycznymi ABN z 2015 roku	Alemtuzumab	0,28 [0,21; 0,35]	Wysoka skuteczność	Ofatumumab	0,30 [0,23; 0,39]	Nowa terapia, nie uwzględniony	Natalizumab	0,31 [0,24; 0,41]	Wysoka skuteczność	Okrelizumab	0,33 [0,25; 0,43]	Nowa terapia, nie uwzględniony	Kladrybina 3,5 mg/kg	0,42 [0,31; 0,58]	Nowa terapia, nie uwzględniony	Ozanimod 0,5 mg	0,45 [0,33; 0,58]	Nowa terapia, nie uwzględniony	Kladrybina 5,25 mg/kg	0,45 [0,33; 0,61]	Nowa terapia, nie uwzględniony	Fingolimod	0,46 [0,38; 0,55]	Umiarkowana skuteczność	Fumaran dimetylu	0,50 [0,40; 0,61]	Umiarkowana skuteczność	Ozanimod 0,5 mg	0,59 [0,44; 0,76]	Nowa terapia, nie uwzględniony	Octan glatirameru 20 mg	0,62 [0,53; 0,71]	Umiarkowana skuteczność	INF-β-1a SC 44 μg	0,63 [0,52; 0,72]	Umiarkowana skuteczność	Octan glatirameru 40 mg	0,66 [0,49; 0,88]	Umiarkowana skuteczność	Teryflunomid 14 mg	0,66 [0,56; 0,79]	Umiarkowana skuteczność	INF-β-1b SC	0,68 [0,56; 0,79]	Umiarkowana skuteczność	INF-β-1a SC 22 μg	0,69 [0,53; 0,87]	Umiarkowana skuteczność	Teryflunomid 7 mg	0,79 [0,67; 0,95]	Umiarkowana skuteczność
Teryflunomid 14 mg	INF-β-1a SC 44 μg	TENERE	-18%																																																														
Teryflunomid 14 mg	Placebo	TOWER	36%																																																														
Interwencja	Redukcja ryzyka rzutu RR [95% CrI] (vs komparator)	Klasyfikacja zgodnie z wytycznymi ABN z 2015 roku																																																															
Alemtuzumab	0,28 [0,21; 0,35]	Wysoka skuteczność																																																															
Ofatumumab	0,30 [0,23; 0,39]	Nowa terapia, nie uwzględniony																																																															
Natalizumab	0,31 [0,24; 0,41]	Wysoka skuteczność																																																															
Okrelizumab	0,33 [0,25; 0,43]	Nowa terapia, nie uwzględniony																																																															
Kladrybina 3,5 mg/kg	0,42 [0,31; 0,58]	Nowa terapia, nie uwzględniony																																																															
Ozanimod 0,5 mg	0,45 [0,33; 0,58]	Nowa terapia, nie uwzględniony																																																															
Kladrybina 5,25 mg/kg	0,45 [0,33; 0,61]	Nowa terapia, nie uwzględniony																																																															
Fingolimod	0,46 [0,38; 0,55]	Umiarkowana skuteczność																																																															
Fumaran dimetylu	0,50 [0,40; 0,61]	Umiarkowana skuteczność																																																															
Ozanimod 0,5 mg	0,59 [0,44; 0,76]	Nowa terapia, nie uwzględniony																																																															
Octan glatirameru 20 mg	0,62 [0,53; 0,71]	Umiarkowana skuteczność																																																															
INF-β-1a SC 44 μg	0,63 [0,52; 0,72]	Umiarkowana skuteczność																																																															
Octan glatirameru 40 mg	0,66 [0,49; 0,88]	Umiarkowana skuteczność																																																															
Teryflunomid 14 mg	0,66 [0,56; 0,79]	Umiarkowana skuteczność																																																															
INF-β-1b SC	0,68 [0,56; 0,79]	Umiarkowana skuteczność																																																															
INF-β-1a SC 22 μg	0,69 [0,53; 0,87]	Umiarkowana skuteczność																																																															
Teryflunomid 7 mg	0,79 [0,67; 0,95]	Umiarkowana skuteczność																																																															

[ref]	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski																																																																																	
			INF-β-1a IM	0,79 [0,67; 0,90]	Umiarkowana skuteczność																																																																															
			INF-β – interferon beta, SC – podskórnice, IM – domięśniowo.																																																																																	
			<u>Wyniki – podział w oparciu o redukcję ARR względem placebo</u>																																																																																	
			<p>Tabela 67. Prawdopodobieństwo klasyfikacji w poszczególnych klasach DMT wydzielonych ze względu na skuteczność w zakresie ARR, dla DMT uwzględnionych w opracowaniu Samjoo i wsp. 2021 [83], w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego (głównie RRMS).</p>																																																																																	
			<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="922 643 1310 722" rowspan="2">Interwencja</th> <th colspan="3" data-bbox="1310 643 2033 683">Klasa skuteczności</th> </tr> <tr> <th data-bbox="1310 683 1518 722">Średnia (%)</th> <th data-bbox="1518 683 1816 722">Umiarkowana (%)</th> <th data-bbox="1816 683 2033 722">Wysoka (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>Alemtuzumab</td><td>0,0</td><td>0,0</td><td>100,0</td></tr> <tr><td>Ofatumumab</td><td>0,0</td><td>0,1</td><td>99,9</td></tr> <tr><td>Okrelizumab</td><td>0,0</td><td>0,2</td><td>99,8</td></tr> <tr><td>Natalizumab</td><td>0,0</td><td>0,2</td><td>99,8</td></tr> <tr><td>Kladrybina 3,5 mg/kg</td><td>0,3</td><td>14,0</td><td>85,8</td></tr> <tr><td>Fingolimod</td><td>0,0</td><td>16,6</td><td>83,4</td></tr> <tr><td>Ozanimod 1,0 mg</td><td>0,1</td><td>19,2</td><td>80,7</td></tr> <tr><td>Kladrybina 5,25 mg/kg</td><td>0,5</td><td>24,5</td><td>75,0</td></tr> <tr><td>Fumaran dimetylu</td><td>0,1</td><td>51,2</td><td>48,7</td></tr> <tr><td>Ozanimod 0,5 mg</td><td>7,8</td><td>80,5</td><td>11,7</td></tr> <tr><td>Octan glatirameru 40 mg</td><td>31,0</td><td>65,8</td><td>3,2</td></tr> <tr><td>INF-β-1a SC 22 µg</td><td>42,9</td><td>55,9</td><td>1,2</td></tr> <tr><td>INF-β-1a SC 44 µg</td><td>6,0</td><td>93,1</td><td>1,0</td></tr> <tr><td>Octan glatirameru 20 mg</td><td>3,8</td><td>95,6</td><td>0,5</td></tr> <tr><td>Teryflunomid 14 mg</td><td>25,8</td><td>74,0</td><td>0,3</td></tr> <tr><td>INF-β-1b SC</td><td>34,8</td><td>64,9</td><td>0,3</td></tr> <tr><td>Teryflunomid 7 mg</td><td>93,3</td><td>6,7</td><td>0,0</td></tr> <tr><td>INF-β-1a IM</td><td>94,2</td><td>5,8</td><td>0,0</td></tr> </tbody> </table>			Interwencja	Klasa skuteczności			Średnia (%)	Umiarkowana (%)	Wysoka (%)	Alemtuzumab	0,0	0,0	100,0	Ofatumumab	0,0	0,1	99,9	Okrelizumab	0,0	0,2	99,8	Natalizumab	0,0	0,2	99,8	Kladrybina 3,5 mg/kg	0,3	14,0	85,8	Fingolimod	0,0	16,6	83,4	Ozanimod 1,0 mg	0,1	19,2	80,7	Kladrybina 5,25 mg/kg	0,5	24,5	75,0	Fumaran dimetylu	0,1	51,2	48,7	Ozanimod 0,5 mg	7,8	80,5	11,7	Octan glatirameru 40 mg	31,0	65,8	3,2	INF-β-1a SC 22 µg	42,9	55,9	1,2	INF-β-1a SC 44 µg	6,0	93,1	1,0	Octan glatirameru 20 mg	3,8	95,6	0,5	Teryflunomid 14 mg	25,8	74,0	0,3	INF-β-1b SC	34,8	64,9	0,3	Teryflunomid 7 mg	93,3	6,7	0,0	INF-β-1a IM	94,2	5,8	0,0
Interwencja	Klasa skuteczności																																																																																			
	Średnia (%)	Umiarkowana (%)	Wysoka (%)																																																																																	
Alemtuzumab	0,0	0,0	100,0																																																																																	
Ofatumumab	0,0	0,1	99,9																																																																																	
Okrelizumab	0,0	0,2	99,8																																																																																	
Natalizumab	0,0	0,2	99,8																																																																																	
Kladrybina 3,5 mg/kg	0,3	14,0	85,8																																																																																	
Fingolimod	0,0	16,6	83,4																																																																																	
Ozanimod 1,0 mg	0,1	19,2	80,7																																																																																	
Kladrybina 5,25 mg/kg	0,5	24,5	75,0																																																																																	
Fumaran dimetylu	0,1	51,2	48,7																																																																																	
Ozanimod 0,5 mg	7,8	80,5	11,7																																																																																	
Octan glatirameru 40 mg	31,0	65,8	3,2																																																																																	
INF-β-1a SC 22 µg	42,9	55,9	1,2																																																																																	
INF-β-1a SC 44 µg	6,0	93,1	1,0																																																																																	
Octan glatirameru 20 mg	3,8	95,6	0,5																																																																																	
Teryflunomid 14 mg	25,8	74,0	0,3																																																																																	
INF-β-1b SC	34,8	64,9	0,3																																																																																	
Teryflunomid 7 mg	93,3	6,7	0,0																																																																																	
INF-β-1a IM	94,2	5,8	0,0																																																																																	

[ref]	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski														
			<p>INF-β – interferon beta, SC – podskórnie, IM – domięśniowo.</p> <p>W porównaniu z placebo ofatumumab zmniejszył częstość rzutów o 70%, okrelizumab o 67%, kladrybina o 58% (3,5 mg / kg) lub 55% (5,25 mg / kg), a ozanimod o 55% (1,0 mg) lub 41% (0,5 mg). Prawdopodobieństwo, że alemtuzumab, kladrybina 3,5 i 5,25 mg / kg, fingolimod, natalizumab, okrelizumab, ofatumumab i ozanimod 1,0 mg stanowiły terapie o najwyższej skuteczności, wynosiły $\geq 50\%$ a $\geq 99\%$ dla alemtuzumabu, natalizumabu, okrelizumabu i ofatumumabu. Prawdopodobieństwo, że fumaran dimetylu, octan glatirameru 20 i 40 mg, IFN-β-1a podskórnie w dawce 22 i 44 μg, IFN-β-1b SC, ozanimod 0,5 mg, teryflunomid 14 mg będą lekami o umiarkowanej wynosiło $\geq 50\%$. Wreszcie, prawdopodobieństwo, że IFN-β-1a stosowany domięśniowo i teryflunomid w dawce 7 mg były lekami o średniej skuteczności, wynosiło $\geq 50\%$.</p> <p><u>Odnaleziono wszystkie badania kliniczne uwzględnione w zidentyfikowanym opracowaniu wtórnym, dotyczące ofatumumabu i spełniające predefiniowane kryteria włączenia do niniejszej Analizy klinicznej.</u></p>														
<p>Liu i wsp., 2021 [84]</p> <p>Ocena w skali AMSTAR 2: NISKA</p>	<p><u>Cel opracowania:</u> Porównanie efektywności klinicznej i poziomu przestrzegania terapii (ang. <i>compliance</i>) leków modyfikujących przebieg choroby (DMT) zatwierdzonych przez FDA, stosowanych u chorych z RRMS.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> Pacjenci dorośli z rzutowo-remisyjną (RRMS) postacią stwardnienia rozsianego.</p> <p><u>Interwencje:</u> interferon beta, peginterferon beta, octan glatirameru, mitoksantron, natalizumab, fingolimod, teryflunomid, fumaran dimetylu, alemtuzumab, cyklofosamid,</p>	<p>Przeszukano: Przeszukano PubMed, EMBASE i Cochrane Library w poszukiwaniu kwalifikujących się randomizowanych badań klinicznych opublikowanych do 5 listopada 2020 roku.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> - artykuły w języku angielskim; - badania które obejmowały dorosłych uczestników z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego (RRMS); - randomizowane badania kliniczne; - okres obserwacji ograniczony do 24 miesięcy.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p>	<p>Ostatecznie do opracowania włączono 21 badań z udziałem 22 226 dorosłych uczestników z RRMS.</p> <p>W zakresie punktów końcowych rozpatrywano: - roczny wskaźnik rzutów; - przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych; - wyniki badania metodą rezonansu magnetycznego (redukcję liczby zmian w obrazach T2 oraz redukcję nowych zmian Gd+); - 3-miesięczną progresję niepełnosprawności.</p> <p><u>Roczny wskaźnik rzutów</u></p> <p>Tabela 68. Wyniki meta-analizy sieciowej w zakresie rocznego wskaźnika rzutów (ARR) dla porównania ofatumumabu względem rozpatrywanych w Analizie klinicznej komparatorów [84].</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Porównanie</th> <th>Współczynnik częstości (RR) [95% CrI]^</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Placebo vs ofatumumab</td> <td>3,27 [2,48; 4,32]</td> </tr> <tr> <td>Octan glatirameru 20 mg vs ofatumumab</td> <td>2,19 [1,59; 3,00]</td> </tr> <tr> <td>Interferon beta-1a (Avonex) 30 μg vs ofatumumab</td> <td>2,45 [1,80; 3,37]</td> </tr> <tr> <td>Interferon beta-1a (Rebif) 44 μg vs ofatumumab</td> <td>2,23 [1,63; 3,06]</td> </tr> <tr> <td>Interferon beta-1b (Betaseron) 250 μg vs ofatumumab</td> <td>2,22 [1,55; 3,12]</td> </tr> <tr> <td>Teryflunomid 14 mg vs ofatumumab</td> <td>2,25 [1,86; 2,75]</td> </tr> </tbody> </table>	Porównanie	Współczynnik częstości (RR) [95% CrI]^	Placebo vs ofatumumab	3,27 [2,48; 4,32]	Octan glatirameru 20 mg vs ofatumumab	2,19 [1,59; 3,00]	Interferon beta-1a (Avonex) 30 μg vs ofatumumab	2,45 [1,80; 3,37]	Interferon beta-1a (Rebif) 44 μg vs ofatumumab	2,23 [1,63; 3,06]	Interferon beta-1b (Betaseron) 250 μg vs ofatumumab	2,22 [1,55; 3,12]	Teryflunomid 14 mg vs ofatumumab	2,25 [1,86; 2,75]
Porównanie	Współczynnik częstości (RR) [95% CrI]^																
Placebo vs ofatumumab	3,27 [2,48; 4,32]																
Octan glatirameru 20 mg vs ofatumumab	2,19 [1,59; 3,00]																
Interferon beta-1a (Avonex) 30 μg vs ofatumumab	2,45 [1,80; 3,37]																
Interferon beta-1a (Rebif) 44 μg vs ofatumumab	2,23 [1,63; 3,06]																
Interferon beta-1b (Betaseron) 250 μg vs ofatumumab	2,22 [1,55; 3,12]																
Teryflunomid 14 mg vs ofatumumab	2,25 [1,86; 2,75]																

[ref]	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski																		
	lakwinimod, okrelizumab, kladrybina, azatiopryna, rytuksymab, ozanimod i ofatumumab	<p>- uczestnicy byli zdiagnozowani z jakimikolwiek innymi typami stwardnienia rozsianego z wyjątkiem RRMS;</p> <p>- czas obserwacji był krótszy niż 24 miesiące lub brak było wyników dla 24 miesięcy, gdy czas obserwacji był dłuższy niż ten okres;</p> <p>- badania przeprowadzone w układzie grup krzyżowych;</p> <p>- badany lek nie został jeszcze zatwierdzony do praktyki klinicznej lub został wycofany z rynku światowego (np. daklizumab);</p> <p>- badanie zostało ocenione jako „wysokiego ryzyka”.</p> <p><u>Badania włączone:</u> Ostatecznie do opracowania włączono 21 badań z udziałem 22 226 dorosłych uczestników z RRMS.</p> <p>Przegląd systematyczny został zarejestrowany w PROSPERO (CRD42020219149).</p>	<table border="1" data-bbox="936 308 2027 347"> <tr> <td>Fumaran dimetylu 240 mg, 2x dobę vs ofatumumab</td> <td>1,64 [1,20; 2,27]</td> </tr> </table> <p>CrI (ang. <i>credible interval</i>) przedział wiarygodności. RR (ang. <i>rate ratio</i>) współczynnik częstości; ^W kolumnie pogrubieniem zaznaczono wartości istotne statystycznie.</p> <p>Przeprowadzona meta-analiza sieciowa wykazała, że stosowanie ofatumumabu wiąże się z istotną statystycznie (p<0,05) redukcją ryzyka wystąpienia nawrotu (rzutów) choroby w porównaniu do:</p> <ul style="list-style-type: none"> • fumaranu dimetylu w dawce 240 mg przyjmowanego dwa razy na dobę; <ul style="list-style-type: none"> • octanu glatirameru w dawce 20 mg; • interferonu beta-1a w dawce 44 µg i 30 µg; • interferonu beta-1b w dawce 250 µg; • teryflunomidu w dawce 14 mg. <p>Prawdopodobieństwo bycia najlepszą opcją terapeutyczną tj. pole powierzchni pod skumulowaną listą rankingową (SUCRA) szacowano dla każdej ocenianej interwencji. Spośród wszystkich ocenianych w przeglądzie systematycznym interwencji (w tym wszystkich komparatorów), ofatumumab uplasował się na pierwszym miejscu w rankingu pod względem najwyższej skuteczności w zakresie redukcji ARR.</p> <p style="text-align: center;"><u>Przerwanie terapii z powodu zdarzeń niepożądanych</u></p> <p>Tabela 69. Wyniki meta-analizy sieciowej w zakresie ryzyka przerwania terapii z powodu zdarzeń niepożądanych, dla porównania ofatumumabu względem rozpatrywanych w Analizie klinicznej komparatorów [84].</p> <table border="1" data-bbox="936 922 2027 1198"> <thead> <tr> <th>Porównanie</th> <th>Współczynnik częstości (RR) [95% CrI]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Placebo vs ofatumumab</td> <td>0,76 [0,22; 2,46]</td> </tr> <tr> <td>Octan glatirameru 20 mg vs ofatumumab</td> <td>1,23 [0,32; 5,46]</td> </tr> <tr> <td>Interferon beta-1a (Avonex) 30 µg vs ofatumumab</td> <td>0,98 [0,23; 3,91]</td> </tr> <tr> <td>Interferon beta-1a (Rebif) 44 µg vs ofatumumab</td> <td>1,60 [0,37; 8,04]</td> </tr> <tr> <td>Interferon beta-1b (Betaseron) 250 µg vs ofatumumab</td> <td>1,46 [0,30; 8,71]</td> </tr> <tr> <td>Teryflunomid 14 mg vs ofatumumab</td> <td>0,97 [0,45; 2,09]</td> </tr> <tr> <td>Fumaran dimetylu 240 mg, 2x dobę vs ofatumumab</td> <td>1,42 [0,37; 5,54]</td> </tr> </tbody> </table> <p>CrI (ang. <i>credible interval</i>) przedział wiarygodności. RR (ang. <i>rate ratio</i>) współczynnik częstości.</p> <p>Przeprowadzona meta-analiza sieciowa wykazała, że stosowanie ofatumumabu wiąże się z porównywalnym (p>0,05) ryzykiem przerwania terapii z powodu zdarzeń niepożądanych w porównaniu do:</p> <ul style="list-style-type: none"> • fumaranu dimetylu w dawce 240 mg przyjmowanego dwa razy na dobę; <ul style="list-style-type: none"> • octanu glatirameru w dawce 20 mg; • interferonu beta-1a w dawce 44 mg i 30 µg; 	Fumaran dimetylu 240 mg, 2x dobę vs ofatumumab	1,64 [1,20; 2,27]	Porównanie	Współczynnik częstości (RR) [95% CrI]	Placebo vs ofatumumab	0,76 [0,22; 2,46]	Octan glatirameru 20 mg vs ofatumumab	1,23 [0,32; 5,46]	Interferon beta-1a (Avonex) 30 µg vs ofatumumab	0,98 [0,23; 3,91]	Interferon beta-1a (Rebif) 44 µg vs ofatumumab	1,60 [0,37; 8,04]	Interferon beta-1b (Betaseron) 250 µg vs ofatumumab	1,46 [0,30; 8,71]	Teryflunomid 14 mg vs ofatumumab	0,97 [0,45; 2,09]	Fumaran dimetylu 240 mg, 2x dobę vs ofatumumab	1,42 [0,37; 5,54]
Fumaran dimetylu 240 mg, 2x dobę vs ofatumumab	1,64 [1,20; 2,27]																				
Porównanie	Współczynnik częstości (RR) [95% CrI]																				
Placebo vs ofatumumab	0,76 [0,22; 2,46]																				
Octan glatirameru 20 mg vs ofatumumab	1,23 [0,32; 5,46]																				
Interferon beta-1a (Avonex) 30 µg vs ofatumumab	0,98 [0,23; 3,91]																				
Interferon beta-1a (Rebif) 44 µg vs ofatumumab	1,60 [0,37; 8,04]																				
Interferon beta-1b (Betaseron) 250 µg vs ofatumumab	1,46 [0,30; 8,71]																				
Teryflunomid 14 mg vs ofatumumab	0,97 [0,45; 2,09]																				
Fumaran dimetylu 240 mg, 2x dobę vs ofatumumab	1,42 [0,37; 5,54]																				

[ref]	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski																																												
			<ul style="list-style-type: none"> • interferonu beta-1b w dawce 250 µg; • teryflunomidu w dawce 14 mg. <p><u>Wyniki badania metoda rezonansu magnetycznego</u></p> <p>W poniższej tabeli przedstawiono wyniki meta-analizy sieciowej dotyczące wyników badań metodą rezonansu magnetycznego dla porównania rozpatrywanych w Analizie klinicznej komparatorów względem placebo.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Interwencja</th> <th>MD [95% CrI]^</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2">Liczba zmian T2 (zmiana względem wartości wyjściowej)</td> </tr> <tr> <td>Ofatumumab 20 mg</td> <td>bd</td> </tr> <tr> <td>Fumaran dimetylu, 240 mg bid</td> <td>-13 [-17; -10]</td> </tr> <tr> <td>Octan glatirameru, 20 mg</td> <td>-9,8 [-14; -6,0]</td> </tr> <tr> <td>Interferon beta-1a, 44 µg</td> <td>-9,6 [-14; -5,7]</td> </tr> <tr> <td>Interferon beta-1a, 30 µg</td> <td>-8,0 [-9,4; -6,6]</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Liczba zmian GD+ (zmiana względem wartości wyjściowej)</td> </tr> <tr> <td>Ofatumumab 20 mg</td> <td>bd</td> </tr> <tr> <td>Fumaran dimetylu, 240 mg bid</td> <td>-1,6 [-2,3; -0,96]</td> </tr> <tr> <td>Octan glatirameru, 20 mg</td> <td>-1,3 [-2,1; -0,41]</td> </tr> <tr> <td>Interferon beta-1a, 44 µg</td> <td>-1,2 [-2,4; -0,098]</td> </tr> <tr> <td>Interferon beta-1a, 30 µg</td> <td>-1,2 [-1,7; -0,72]</td> </tr> </tbody> </table> <p>^W kolumnie pogrubieniem zaznaczono wartości istotne statystycznie, bid – 2x dziennie.</p> <p><u>3-miesięczna progresja niepełnosprawności</u></p> <p>W poniższej tabeli przedstawiono wyniki meta-analizy sieciowej w zakresie 3-miesięcznej progresji niepełnosprawności dla porównania ofatumumabu i rozpatrywanych w Analizie klinicznej komparatorów względem placebo.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Interwencja</th> <th>Współczynnik częstości (RR) [95% CrI]^</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Ofatumumab 20 mg</td> <td>0,50 [0,32; 0,78]</td> </tr> <tr> <td>Fumaran dimetylu, 240 mg bid</td> <td>0,65 [0,51; 0,84]</td> </tr> <tr> <td>Octan glatirameru, 20 mg</td> <td>0,86 [0,62; 1,2]</td> </tr> <tr> <td>Interferon beta-1a, 44 µg</td> <td>0,70 [0,50; 0,99]</td> </tr> <tr> <td>Interferon beta-1b, 250 µg</td> <td>0,90 [0,57; 1,4]</td> </tr> <tr> <td>Teryflunomid, 14 mg</td> <td>0,73 [0,53; 1,0]</td> </tr> <tr> <td>Interferon beta-1a, 22 µg</td> <td>0,81 [0,58; 1,1]</td> </tr> <tr> <td>Interferon beta-1a, 30 µg</td> <td>0,72 [0,53; 0,98]</td> </tr> </tbody> </table> <p>^W kolumnie pogrubieniem zaznaczono wartości istotne statystycznie; bid – 2x dziennie.</p>	Interwencja	MD [95% CrI]^	Liczba zmian T2 (zmiana względem wartości wyjściowej)		Ofatumumab 20 mg	bd	Fumaran dimetylu, 240 mg bid	-13 [-17; -10]	Octan glatirameru, 20 mg	-9,8 [-14; -6,0]	Interferon beta-1a, 44 µg	-9,6 [-14; -5,7]	Interferon beta-1a, 30 µg	-8,0 [-9,4; -6,6]	Liczba zmian GD+ (zmiana względem wartości wyjściowej)		Ofatumumab 20 mg	bd	Fumaran dimetylu, 240 mg bid	-1,6 [-2,3; -0,96]	Octan glatirameru, 20 mg	-1,3 [-2,1; -0,41]	Interferon beta-1a, 44 µg	-1,2 [-2,4; -0,098]	Interferon beta-1a, 30 µg	-1,2 [-1,7; -0,72]	Interwencja	Współczynnik częstości (RR) [95% CrI]^	Ofatumumab 20 mg	0,50 [0,32; 0,78]	Fumaran dimetylu, 240 mg bid	0,65 [0,51; 0,84]	Octan glatirameru, 20 mg	0,86 [0,62; 1,2]	Interferon beta-1a, 44 µg	0,70 [0,50; 0,99]	Interferon beta-1b, 250 µg	0,90 [0,57; 1,4]	Teryflunomid, 14 mg	0,73 [0,53; 1,0]	Interferon beta-1a, 22 µg	0,81 [0,58; 1,1]	Interferon beta-1a, 30 µg	0,72 [0,53; 0,98]
Interwencja	MD [95% CrI]^																																														
Liczba zmian T2 (zmiana względem wartości wyjściowej)																																															
Ofatumumab 20 mg	bd																																														
Fumaran dimetylu, 240 mg bid	-13 [-17; -10]																																														
Octan glatirameru, 20 mg	-9,8 [-14; -6,0]																																														
Interferon beta-1a, 44 µg	-9,6 [-14; -5,7]																																														
Interferon beta-1a, 30 µg	-8,0 [-9,4; -6,6]																																														
Liczba zmian GD+ (zmiana względem wartości wyjściowej)																																															
Ofatumumab 20 mg	bd																																														
Fumaran dimetylu, 240 mg bid	-1,6 [-2,3; -0,96]																																														
Octan glatirameru, 20 mg	-1,3 [-2,1; -0,41]																																														
Interferon beta-1a, 44 µg	-1,2 [-2,4; -0,098]																																														
Interferon beta-1a, 30 µg	-1,2 [-1,7; -0,72]																																														
Interwencja	Współczynnik częstości (RR) [95% CrI]^																																														
Ofatumumab 20 mg	0,50 [0,32; 0,78]																																														
Fumaran dimetylu, 240 mg bid	0,65 [0,51; 0,84]																																														
Octan glatirameru, 20 mg	0,86 [0,62; 1,2]																																														
Interferon beta-1a, 44 µg	0,70 [0,50; 0,99]																																														
Interferon beta-1b, 250 µg	0,90 [0,57; 1,4]																																														
Teryflunomid, 14 mg	0,73 [0,53; 1,0]																																														
Interferon beta-1a, 22 µg	0,81 [0,58; 1,1]																																														
Interferon beta-1a, 30 µg	0,72 [0,53; 0,98]																																														

[ref]	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski
			<p>Przeprowadzona meta-analiza sieciowa wykazała, że stosowanie następujących interwencji w porównaniu z placebo wiąże się z istotną statystycznie ($p < 0,05$) redukcją ryzyka 3-miesięcznej progresji niepełnosprawności</p> <ul style="list-style-type: none"> • ofatumumabu w dawce 20 mg; • fumaranu dimetylu w dawce 240 mg przyjmowanego dwa razy na dobę; • interferonu beta-1a w dawce 44 i 30 µg. <p>Przeprowadzona meta-analiza sieciowa wykazała, że stosowanie następujących interwencji wiąże się z brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie ryzyka 3-miesięcznej progresji niepełnosprawności w porównaniu do placebo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • octanu glatirameru w dawce 20 mg; • interferonu beta-1b w dawce 250 µg; • interferonu beta-1a w dawce 22 µg; • teryflunomidu w dawce 14 mg. <p>W porównaniu do komparatorów, terapia ofatumumabem wiązała się z największą <u>liczbową</u> redukcją 3-miesięcznej progresji niepełnosprawności.</p> <p>Odnaleziono wszystkie badania kliniczne uwzględnione w zidentyfikowanym opracowaniu wtórnym, dotyczące ofatumumabu i spełniające predefiniowane kryteria włączenia do niniejszej Analizy klinicznej.</p>

ARR – roczny wskaźnik rzutów, CADTH – Kanadyjska Agencja ds. Leków i Technologii w Zdrowiu, CDP – potwierdzona progresja niepełnosprawności (3mCDP – trzymiesięczna, 6mCDP – sześciomiesięczna), DMT – leki modyfikujące przebieg choroby, EDSS – Rozszerzona Skala Niepełnosprawności, HRQoL – jakość życia w odniesieniu do zdrowia, IARs – reakcje związane z infuzją, MRI – obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego, RMS – rzutowe postaci stwardnienia rozsianego, RRMS – rzutowo-remisyjna postać stwardnienia rozsianego.

14.9. BADANIA NIEOPUBLIKOWANE

W wyniku przeszukiwania stron internetowych rejestrów badań klinicznych (<https://clinicaltrials.gov> i <https://www.clinicaltrialsregister.eu>) odnaleziono 10 badań nieopublikowanych, dotyczących zastosowania ofatumumabu w leczeniu rzutowych/rzutowo-remisyjnych postaci stwardnienia rozsianego: [36], [37], [38]-[39], [40], [41], [42]-[43], [44], [45]-[46], [47], [48].

Badania te wydają się stanowić istotny punkt odniesienia dla przyszłej oceny klinicznej ofatumumabu w analizowanym wskazaniu, w związku z powyższym ich charakterystyka i metody przeprowadzenia zostały szczegółowo opisane w tabeli poniżej.

Tabela 70. Charakterystyka nieopublikowanych badań klinicznych dotyczących zastosowania ofatumumabu w leczeniu rzutowych postaci stwardnienia rozsianego.

Ref.	Identyfikator/Tytuł/ Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Aktualna wielkość próby	Interwencja	Data rozpoczęcia/ zakończenia badania
[36]	<p><u>Identyfikator badania:</u> NCT04486716 (badanie o akronimie OLIKOS)</p> <p><u>Oficjalny tytuł badania:</u> A Single-arm, Prospective, Multi-center Study to Explore Maintained Efficacy With Ofatumumab Therapy in Patients With Relapsing Multiple Sclerosis Who Discontinue Intravenously Delivered Anti-CD20 Monoclonal Antibody (aCD20 mAb) Therapy (OLIKOS).</p> <p><u>Sponsor badania:</u> Novartis Pharmaceuticals.</p>	<p>Badanie interwencyjne (kliniczne), jednoramienne, otwarte, prospektywne, wielośrodkowe.</p> <p><u>Planowany okres leczenia/ obserwacji:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - ocena skuteczności i okres leczenia: 12 miesięcy; - ocena bezpieczeństwa – okres obserwacji do maksymalnie 21 miesięcy. <p><u>Najważniejsze oceniane punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - główny punkt końcowy: liczba pacjentów bez zmian lub z redukcją liczby zmian GD+; - zmiana liczby subpopulacji limfocytów T i B; - ocena satysfakcji leczenia z zastosowaniem Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication (TSQM-9); 	Rekrutacja w toku	<p><u>Najważniejsze kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - pacjenci w wieku od 18 do 55 lat; - pisemna, świadoma zgoda na udział w badaniu; - diagnoza rzutowych postaci stwardnienia rozsianego (zgodnie ze zrewidowanymi kryteriami McDonald 2017), w tym z zespołem izolowanym klinicznie, rzutowo-remisyjną postacią SM lub wtórnie postępującą postacią SM z aktywnością rzutową (zgodnie z kryteriami Lublin 2014); - wynik 0-5,5 w skali EDSS; - otrzymanie co najmniej dwóch ale nie więcej niż 5 cykli dożylnie podawanym przeciwciałem aCD20 (okrelizumabem, rytuksymabem; dawki wysycające traktowane są jako 1 cykl); ostatnie podanie mogło mieć miejsce w ciągu 4-9 miesięcy przed włączeniem do badania - uczestnicy przerywający terapię aCD20 z powodów obejmujących między innymi: preferencje lekarza / uczestnika, dostęp 	100 pacjentów	Ofatumumab - dawki wysycające - 20 mg podskórnie w dniu 1, 7 i 14, a następnie 20 mg co miesiąc (podawany z zastosowaniem wstrzykiwacza automatycznego)	19.10.2020 - 29.04.2022

Ref.	Identyfikator/Tytuł/ Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Aktualna wielkość próby	Interwencja	Data rozpoczęcia/ zakończenia badania
		<p>- ocena skłonności samobójczych przy zastosowaniu skali Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS);</p> <p>- profil bezpieczeństwa.</p>		<p>do komercyjnego leku (np. kwestie związane z ubezpieczeniem) lub z innych powodów logistycznych (takich jak przeprowadzka, podróż itp.) Kwalifikują się do tego badania.</p> <ul style="list-style-type: none"> - pacjenci z komórkami B CD19, które stanowiącymi <1% wyjściowego stężenia komórek B CD19 u danego uczestnika; -stabilny stan neurologiczny w ciągu 1 miesiąca przed pierwszym podaniem badanego leku; - zdolność do korzystania z inteligentnych urządzeń lub dostęp opiekuna, który może w tym pomóc. <p><u>Najważniejsze kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - suboptymalna odpowiedź na terapię aCD20, obejmująca: udokumentowany nawrót podczas poprzedniego leczenia aCD20 lub oznaki aktywności choroby w badaniu MRI, zdefiniowane jako ≥ 2 aktywne zmiany GD + lub jakiegokolwiek nowe lub nowo powiększające się zmiany T2 lub jakiegokolwiek objawy klinicznego pogorszenia zgodnie EDSS lub inną skalą kliniczną, udokumentowane w ciągu ostatnich 6 miesięcy; - przerwanie terapii przeciwciałami aCD20 z powodu zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia (w tym poważnych reakcji związanych z infuzją, nawracających infekcji lub obniżenia poziomu IgG wymagającego podania immunoglobulin); - pierwotnie postępująca postać SM lub wtórnie postępująca postać SM bez aktywności rzutowej; - zapalenie nerwu wzrokowego; 			

Ref.	Identyfikator/Tytuł/ Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Aktualna wielkość próby	Interwencja	Data rozpoczęcia/ zakończenia badania
				<ul style="list-style-type: none"> - ciąża lub karmienie piersią (laktacja); - kobiety w wieku rozrodczym, niestosujące skutecznych metod antykoncepcji; - aktywna przewlekła choroba układu immunologicznego inna niż SM lub zespół niedoboru odporności; - aktywna ogólnoustrojowa infekcja bakteryjna, grzybicza lub wirusowa lub zespół nabytego niedoboru odporności (AIDS); - objawy neurologiczne wskazujące na postępującą wielogniskową leukoencefalopatię (PML) lub potwierdzona PML; - pacjenci obarczeni ryzykiem rozwoju syfilisu lub gruźlicy; - pacjenci obarczeni ryzykiem wystąpienia zapalenia wątroby; - otrzymanie żywej lub atenuowanej szczepionki w ciągu 2 miesięcy przed otrzymaniem leku; - stosowanie leków niedozwolonych w protokole badania; - stosowanie badanego leku w momencie screeningu lub w ciągu wcześniejszych 30 dni; - schorzenia/stany mogące wpłynąć na bezpieczeństwo pacjenta; - wyszczególnione w protokole badanie nieprawidłowości w parametrach badań laboratoryjnych, potwierdzone przed pierwszym podaniem leku; - poważna hipoproteinemia; - pacjenci z wyszczególnionymi w protokole zaburzeniami neurologicznymi/psychiatrycznymi przed pierwszym podaniem leku; - w przeszłości nadwrażliwość na badany 			

Ref.	Identyfikator/Tytuł/ Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Aktualna wielkość próby	Interwencja	Data rozpoczęcia/ zakończenia badania
				lek lub jego składniki lub podobne klasy leków.			
[37]	<p><u>Identyfikator badania:</u> NCT04510220.</p> <p><u>Oficjalny tytuł badania:</u> Open-label, Observational, Prospective, 9-month Study to Assess the Efficacy of Ofatumumab on Microglia in Patients With Relapsing Forms of Multiple Sclerosis.</p> <p><u>Sponsor badania:</u> Brigham and Women's Hospital.</p>	<p>Badanie interwencyjne (kliniczne), jednoramienne, otwarte, prospektywne.</p> <p><u>Planowany okres leczenia/ obserwacji:</u> 9 miesięcy.</p> <p><u>Najważniejsze oceniane punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - ocena wpływu ofatumumabu na aktywność mikrogleju; - ocena związku pomiędzy aktywnością mikrogleju a liczbą komórek CD19, poziomem kwaśnego białka włóknikowego, stężeniem łańcucha lekkiego neurofilamentu, zmianami atrofii mózgu w badaniu MRI, niepełnosprawnością fizyczną, poznawczą. 	Przed rekrutacją	<p><u>Najważniejsze kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - pacjenci w wieku 18-60 lat; - diagnoza aktywnej, rzutowej postaci stwardnienia rozsianego (zdefiniowanej jako co najmniej 1 rzut w ciągu ostatniego roku lub 2 rzuty w ciągu ostatnich 2 lat lub obecność zmiany GD+ w badaniu MRI lub nowych lub powiększających się zmian w obrazach T2 w ciągu ostatniego roku); - wynik w skali EDSS 0-5,5; - pacjenci wcześniej nieleczeni lub stosujący leki modyfikujące przebieg choroby niewymienione w kryteriach wykluczenia; - zgoda na rozpoczęcie stosowania ofatumumabu i przestrzegania procedur w czasie trwania badania; - brak innych ogólnoustrojowych chorób lub schorzeń neurologicznych wymagających przewlekłego lub czasowego stosowania glikokortykosteroidów lub leków immunosupresyjnych; - brak nadwrażliwości na środki kontrastujące. <p><u>Najważniejsze kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - pacjenci niezdolni lub niechętni do współpracy lub przestrzegania wymagań związanych z protokołem badania, w opinii badacza; - pierwotnie postępująca postać SM lub nieaktywna postać wtórnie postępująca SM; - czas trwania SM dłuższy niż 10 lat u pacjentów z wynikiem EDSS wynoszącym 	10 pacjentów	Ofatumumab - dawki wysycające - 20 mg podskórnie w dniu 1, 7 i 14, a następnie 20 mg co miesiąc.	21.9.2020-31.12.2021

Ref.	Identyfikator/Tytuł/ Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Aktualna wielkość próby	Interwencja	Data rozpoczęcia/ zakończenia badania
				<p>2 lub mniej;</p> <ul style="list-style-type: none"> - zapalenie nerwu wzrokowego; - ciąża lub karmienie piersią (laktacja); - kobiety w wieku rozrodczym niestosujące skutecznych metod antykoncepcji; - aktywna przewlekła choroba układu immunologicznego inna niż SM lub zespół niedoboru odporności; - w przeszłości: nowotwór złośliwy, uzależnienie od alkoholu lub narkotyków, pierwotny lub wtórny niedobór odporności, przeszczep hematopoetycznych komórek macierzystych, przeszczep lub terapia przeciw odrzuceniu przeszczepu; - pacjenci z nieprawidłowym poziomem CD19, liczba białych krwinek, liczba limfocytów lin poziomem IgG; - aktywna ogólnoustrojowa infekcja bakteryjne, wirusowa lub grzybicza lub rozpoznany zespół nabytego niedoboru odporności (AIDS); - objawy neurologiczne wskazujące na PML lub potwierdzona PML; - pacjenci obarczeni ryzykiem rozwoju lub reaktywacji syfilisu lub gruźlicy; - nieprawidłowy poziom kreatyniny w surowicy; - pacjenci z przeciwwskazaniami do pozytonowej tomografii emisyjnej/tomografii komputerowej lub MRI; - pacjenci z substancjami wiążącymi o niskim powinowactwie (LAB) do radioligandu TSPO; - pacjenci leczeni innym lekiem modyfikującym przebieg choroby bez przebycia odpowiedniego okresu wymywania tego leku. 			
[38]-	<u>Identyfikator badania:</u>	Badanie interwencyjne (kliniczne),	Rekrutacja w	<u>Najważniejsze kryteria włączenia:</u>	550	Ofatumumab -	14.07.2020

Ref.	Identyfikator/Tytuł/ Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Aktualna wielkość próby	Interwencja	Data rozpoczęcia/ zakończenia badania
[39]	<p>NCT04353492/ Edura CT 2019-001341-40 (badanie o akronimie ARTIOS)</p> <p><u>Oficjalny tytuł badania:</u> A Single-arm, Prospective, Multicentre, Open-label Study to Evaluate Ofatumumab Treatment Effectiveness and Patient Reported Outcomes in Patients With Relapsing Multiple Sclerosis Transitioning From Dimethyl Fumarate or Fingolimod Therapy.</p> <p><u>Sponsor badania:</u> Novartis Pharmaceuticals.</p>	<p>III fazy, jednoramienne, otwarte, prospektywne, wielośrodkowe.</p> <p><u>Planowany okres leczenia/ obserwacji:</u> 96 tygodni.</p> <p><u>Najważniejsze oceniane punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - roczny wskaźnik rzutów (główny punkt końcowy); - profil bezpieczeństwa. 	toku	<ul style="list-style-type: none"> - pacjenci w wieku 18-60lat; - diagnoza rzutowych postaci stwardnienia rozsianego (rzutowo-remisyjnego SM lub wtórnie postępującego SM); - pacjenci przestawieni z terapii fingolimodem lub fumaranem dimetylu po co najmniej 6 miesiącach terapii tymi lekami; - aktywność choroby udokumentowana rzutami klinicznymi lub zmianami w MRI; - wynik w skali EDSS 0-4. <p><u>Najważniejsze kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - postać pierwotnie postępująca SM lub nieaktywna postać wtórnie postępująca SM; - czas trwania choroby wynoszący ponad 10 lat od momentu diagnozy; - pacjenci z aktywnymi, przewlekłymi schorzeniami układu immunologicznego innymi niż SM; - pacjenci obciążeni ryzykiem lub reaktywacją zapalenia wątroby; - pacjenci z aktywnymi ogólnoustrojowymi infekcjami lub objawami neurologicznymi wskazującymi na PML 	pacjentów	<p>dawki wysycające podawane w ciągu 2 tygodni, a następnie 20 mg co miesiąc (podawany z zastosowaniem wstrzykiwacza automatycznego)</p>	- 15.10.2024
[40]	<p><u>Identyfikator badania:</u> NCT04667117.</p> <p><u>Oficjalny tytuł badania:</u> An Open-label Multicenter Study to Assess Response to Influenza Vaccine in Participants With Multiple Sclerosis Treated With Ofatumumab 20 mg Subcutaneously.</p>	<p>Badanie interwencyjne (kliniczne), IV fazy, trójramienne, nierandomizowane, w układzie grup równoległych, otwarte, prospektywne.</p> <p><u>Planowany okres leczenia/ obserwacji:</u> 4 tygodnie.</p> <p><u>Najważniejsze oceniane punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - odsetek pacjentów, którzy 	Rekrutacja w toku	<p><u>Najważniejsze kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - pacjenci w wieku 18-55 lat, z diagnozą rzutowych postaci stwardnienia rozsianego według zrewidowanych kryteriów McDonald 2017; - pisemna, świadoma zgoda na udział w badaniu; - chęć przestrzegania harmonogramu badania; - planowane podanie inaktywowanej szczepionki przeciwko grypie 2020-2021; - planowane rozpoczęcie stosowania 	66 pacjentów	<p><u>Kohorta I:</u> Ofatumumab w dawce 20 mg, podskórnice co 4 tygodnie (wstrzykiwacz automatyczny), inaktywowana szczepionka przeciwko grypie 2020-2021 podana co najmniej 2</p>	14.01.2021 -6.07.2022.

Ref.	Identyfikator/Tytuł/ Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Aktualna wielkość próby	Interwencja	Data rozpoczęcia/ zakończenia badania
	<u>Sponsor badania:</u> Novartis Pharmaceuticals.	uzyskali seroprotekcję (główny punkt końcowy); - odsetek pacjentów z serokonwersją; - zmiany miana hemaglutynacji pomiędzy okresem przed podaniem szczepionki do 4 tygodni po podaniu; - profil bezpieczeństwa.		<p>ofatumumabu lub aktualnie przepisany ofatumumabem co najmniej 2 tygodnie przed wizytą screeningową, pacjenci z kohorty III musieli ponadto spełnić 4 pierwsze kryteria i stosować leki modyfikujące przebieg choroby.</p> <p><u>Najważniejsze kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - pacjenci, którzy już otrzymali szczepionkę przeciw grypie na sezon 2020-2021; - znana nadwrażliwość na którykolwiek składnik szczepionki przeciw grypie; - wszelkie wątpliwości dotyczące bezpieczeństwa, w tym niskie poziomy IgG i / lub niskie IgM, wymagające przerwania leczenia ofatumumabem w ciągu 12 tygodni bezpośrednio poprzedzających rozpoczęcie uczestnictwa w badaniu (tydzień 0); - każdy poważny epizod infekcji wymagający hospitalizacji lub leczenia antybiotykami dożylnymi w ciągu 4 tygodni przed lub doustnymi antybiotykami w ciągu dwóch tygodni przed tygodniem 0; - znana kliniczna diagnoza zakażenia grypą w sezonie epidemicznym 2020-2021 przed rozpoczęciem badania na podstawie osobistej oceny badacza lub pacjenta (nie jest wymagany raport laboratoryjny potwierdzonego zakażenia grypą); - wcześniejsze leczenie terapiami ukierunkowanymi na limfocyty B (np. rytuksymabem lub okrelizumabem), blokerami limfocytów, alemtuzumabem, anty-CD4, kladrybiną, cyklofosfamidem, mitoksantronem, azatiopryną, mykofenolanem mofetylu, cyklosporyną, 		<p>tygodnie przed rozpoczęciem stosowania ofatumumabu</p> <p><u>Kohorta II:</u> Ofatumumab w dawce 20 mg, podskórnie co 4 tygodnie (wstrzykiwacz automatyczny), inaktywowana szczepionka przeciwko grypie 2020-2021 podana co najmniej 4 tygodnie przed rozpoczęciem stosowania ofatumumabu</p> <p><u>Kohorta III:</u> inaktywowana szczepionka przeciwko grypie 2020-2021, stosowanie leków modyfikujących przebieg choroby w formie iniekcji.</p>	

Ref.	Identyfikator/Tytuł/ Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Aktualna wielkość próby	Interwencja	Data rozpoczęcia/ zakończenia badania
				<p>metotreksatem, całkowitym napromienianiem szpiku kostnego;</p> <ul style="list-style-type: none"> - leczenie natalizumabem w ciągu 6 miesięcy przed włączeniem do badania (tygodniem 0); - leczenie modulatorem S1P w ciągu 60 dni przed tygodniem 0; - uczestnicy z jakimkolwiek znanymi czynnymi ogólnoustrojowymi infekcjami bakteryjnymi, grzybiczymi lub wirusowymi (takimi jak zapalenie wątroby, postępująca wielogniskowa leukoencefalopatia, COVID-19 lub HIV) lub nabytym zespołem niedoboru odporności (AIDS); - udział w innym interwencyjnym badaniu klinicznym w ciągu 14 dni przed wizytą przesiewową; - ciąża lub karmienie piersią (laktacja); - kobiety w wieku rozrodczym. 			
[41]	<p><u>Identyfikator badania:</u> NCT03500328 (badanie o akronimie TREAT-MS)</p> <p><u>Oficjalny tytuł badania:</u> A Pragmatic Trial to Evaluate the Intermediate-term Effects of Early, Aggressive Versus Escalation Therapy in People With Multiple Sclerosis.</p> <p><u>Sponsor badania:</u> Johns Hopkins University.</p>	<p>Badanie interwencyjne (kliniczne), randomizowane, pojedynczo zaślepione (osoba oceniająca wystąpienie punktów końcowych), w układzie grup równoległych.</p> <p><u>Planowany okres leczenia/ obserwacji:</u> 75 miesięcy.</p> <p><u>Najważniejsze oceniane punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - ocena wystąpienia trwałej progresji niepełnosprawności, zmiana ogólnego obciążenia SM (rzuty lub aktywność choroby w MRI, wystąpienie nowych objawów choroby) [główne punkty końcowe], - ocena niepełnosprawności w 8- 	Rekrutacja w toku	<p><u>Najważniejsze kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - pacjenci w wieku 18-60 lat, z diagnozą rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego zgodnie z kryteriami McDonald 2017 (wykluczeni pacjenci z zespołem izolowanym klinicznie); - negatywny wynik dla przeciwciał na wirusa John'a Cunningham lub pozytywny wynik testu na zapalenie wątroby typu B i C, gruźlicę; - negatywny wynik testu na wirusa HIV; - niestosowanie chemioterapii w ciągu ostatniego roku, w przypadku pacjentów stosujących wcześniej chemioterapię lub z nowotworem złośliwym dokumentacja wyjaśniająca, dlaczego potencjalne ryzyko terapii o wyższej skuteczności jest uzasadnione. 	900 pacjentów	Grupa I: pacjenci stosujący agresywną terapię z zastosowaniem leków modyfikujących przebieg choroby o wysokiej aktywności, w najwyższych możliwych dawkach, w tym: natalizumabu, alemtuzumabu, okrelizumabu, rytuksymabu, kladrybiny, ofatumumabu (dawki wysycające	2.05.2018-1.08.2024

Ref.	Identyfikator/Tytuł/ Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Aktualna wielkość próby	Interwencja	Data rozpoczęcia/ zakończenia badania
		<p>stopniowej skali przez pacjenta;</p> <ul style="list-style-type: none"> - ocena ciężkości SM w skali MSFC (ang. <i>Multiple Sclerosis Functional Composite</i>); - wynik w teście szybkości chodu na dystansie 25 stóp; - ocena wyników testów audiometrycznych, testu dziewięciu dołków (ang. <i>Nine-hole Peg Test</i>), okulistycznych, - ocena niepełnego wyleczenia rzutu; - ocena zdolności poznawczych z zastosowaniem testu SDMT (ang. <i>Symbol Digit Modality Test</i>); - ocena wpływu SM na jakość życia w skali MSIS-29 (ang. <i>Multiple Sclerosis Impact Scale</i>) lub Neuro-Qol (ang. <i>Quality of Life in Neurological Disorders</i>); - ocena statusu zatrudnienia, stanu cywilnego; - profil bezpieczeństwa; - ocena ciężkości infekcji COVID-19; - ocena zmian w MRI, częstości rzutów, leków stosowanych w leczeniu objawów SM. 		<p><u>Najważniejsze kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - wcześniejsze leczenie rytuksymabem, okrelizumabem, ofatumumabem, alemtuzumabem, mitoksantronem lub kladrybiną; - wcześniejsze leczenie jakimkolwiek innym lekiem modyfikującym przebieg choroby przez ponad 6 miesięcy; - wcześniejsze leczenie eksperymentalnymi agresywnymi terapiami (np. szczepionka na komórki T, całkowite napromienianie limfoidalne, komórki macierzyste); - leczenie teryflunomidem w ciągu ostatnich 2 lat (nawet przez ≤ 6 miesięcy), chyba że zostanie szybko wypłukane (tj. za pomocą cholestyraminy lub węgla aktywowanego); - leczenie w ciągu ostatnich 6 miesięcy jakimkolwiek lekiem modyfikującym przebieg choroby; - wcześniejsze leczenie innym badanym lekiem modulującym / hamującym odporność na SM niewymienionym powyżej; - ciąża lub karmienie piersią; - kobiety w wieku rozrodczym, które planują lub intensywnie rozważają poczęcie w okresie badania. 		<p>20 mg w tygodniu 0, 1 i 2, a następnie dawki podtrzymujące 20 mg co 4 tygodnie, podskórnie)</p> <p>Grupa II: tradycyjne leki stosowane w I linii leczenia stwardnienia rozsianego w maksymalnych dostępnych dawkach, w tym: octanu glatirameru, interferonu beta-1a, interferonu beta-1b, peginterferonu, teryflunomidu, fumaranu dimetylu, fumaran driximelu, fingolimodu, siponimodu, ozanimodu.</p>	
[42]- [43]	<p><u>Identyfikator badania:</u> NCT04788615, 2020-004505-32 (badanie o akronimie STHENOS)</p> <p><u>Oficjalny tytuł badania:</u> Open-Label Rater-Blind Randomized Multi-Center Parallel-Arm Active-</p>	<p>Badanie interwencyjne, fazy III, randomizowane, pojedynczo zaślepione (osoba oceniająca wystąpienie punktów końcowych), w układzie grup równoległych.</p> <p><u>Planowany okres leczenia/ obserwacji:</u> 15 miesięcy</p>	Rekrutacja w toku	<p><u>Najważniejsze kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - pacjenci płci męskiej/żeńskej w wieku 18-45 lat włącznie; - rozpoznanie SM według zrewidowanych kryteriów McDonald'a z 2017 r. (Thompson i wsp. 2018); - nawracające SM: RMS zgodnie z definicją Lublin i wsp. 2014; - pacjenci dotychczas nieleczeni, ≤ 3 lat od 	236 pacjentów	<p>Grupa eksperymentalna (badana): ofatumumab (OMB157). Ofatumumab 20 m, wstrzyknięcie podskórne za pomocą</p>	23.07.2021 - 29.09.2023.

Ref.	Identyfikator/Tytuł/ Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Aktualna wielkość próby	Interwencja	Data rozpoczęcia/ zakończenia badania
	<p>Comparator Study to Assess the Efficacy and Tolerability of Ofatumumab 20mg SC Monthly vs. First Line DMT - Physician's Choice in the Treatment of Newly Diagnosed RMS.</p> <p><u>Sponsor badania:</u> Novartis Pharmaceuticals</p>	<p><u>Najważniejsze oceniane punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - liczba pacjentów, którzy osiągnęli NEDA-3 (brak potwierzonego klinicznie rzutu, brak nowej aktywności MRI (zmian Gd+ lub nowej/powiększonej zmiany T2 w MRI, brak 3-miesięcznego potwierzonego pogorszenia niepełnosprawności); - liczba rzutów; - roczny wskaźnik rzutów; - odsetek pacjentów bez rzutów i proporcja pacjentów bez rzutów i bez aktywności MRI; - czas do 3-miesięcznego i 6 miesięcznego CDW; - zmiana wyniku w skali w EDSS; - odsetek pacjentów bez progresji niepełnosprawności; - liczba nowych zmian Gd+; - profil bezpieczeństwa; - objętość zmian Gd+ w mózgu; - liczba nowych/powiększających się zmian T2 w mózgu; - objętość nowych powiększających się zmian T2 w mózgu; - średni czas do pierwszego rzutu. 		<p>wystąpienia pierwszego objawu SM;</p> <ul style="list-style-type: none"> - pacjent kwalifikujący się do leczenia i samodzielniego podania DMT pierwszej linii - wynik EDSS 0-3 łącznie; - co najmniej 1 nawrót lub 1 zmiana Gd+ w roku poprzedzającym badanie przesiewowe; - stabilny neurologicznie stan w ciągu 1 miesiąca przed pierwszym podaniem badanego leku. <p><u>Najważniejsze kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - rzut między wizytami przesiewowymi a wizytami początkowymi; - ciąża albo karmienie piersią; - kobiety w wieku rozrodczym tj. wszystkie kobiety zdolne fizjologicznie do zajścia w ciążę, chyba że stosują wysoce skuteczne metody antykoncepcji; - pacjenci z czynną przewlekłą chorobą układu odpornościowego inną niż SM lub z zespołem niedoboru odporności; - pacjenci z przewlekłą aktywną infekcją, do czasu ustąpienia infekcji; - tam, gdzie wymagają tego lokalne przepisy, SARS-CoV 19 należy wykluczyć za pomocą testu PCR. 		<p>wstrzykiwacza automatycznego w dniu 1, tygodniu 1 i 2, a następnie co miesiąc.</p> <p>Grupa kontrolna: DMT pierwszej linii.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Octan glatirameru: minimalna dawka 20 mg lub maksymalna dawka 40 mg dwa razy dziennie lub trzy razy w tygodniu lub 2. Interferon: minimalna dawka 22 µg lub maksymalna dawka 0,25 mg trzy razy w tygodniu lub raz w tygodniu co drugi tydzień w zależności od preparatu lub 3. Teryflunomid 14 mg raz na dobę lub 4. Fumaran dimetylu minimalna dawka 240 mg lub 	

Ref.	Identyfikator/Tytuł/ Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Aktualna wielkość próby	Interwencja	Data rozpoczęcia/ zakończenia badania
						maksymalna dawka 480 mg dwa razy dziennie.	
[44]	<p><u>Identyfikator badania:</u> NCT03535298</p> <p><u>Oficjalny tytuł badania:</u> Determining the Effectiveness of early Intensive Versus Escalation Approaches for the Treatment of Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (badanie o akronimie DELIVER-MS)</p> <p><u>Sponsor badania:</u> The Cleveland Clinic</p>	<p>Badanie interwencyjne, fazy IV, randomizowane, otwarte, w układzie grup równoległych.</p> <p><u>Planowany okres leczenia/ obserwacji:</u> 36 miesięcy</p> <p><u>Najważniejsze oceniane punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - utrata objętości mózgu; - odsetek uczestników z progresją; - zmiany w MSIS-29; - zmiany w Neuro-QoL. 	Rekrutacja w toku	<p><u>Najważniejsze kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - pacjenci płci męskiej/żeńskie w wieku 18-60 lat; - ustalone rozpoznanie SM według zrewidowanych kryteriów McDonalda z 2017 r.; - przebieg choroby RRMS zgodnie z zrewidowaną w 2013 r. definicją klinicznego przebiegu SM; - udowodniona aktywność choroby na podstawie: 1 lub więcej rzutu w ciągu ostatnich 18 miesięcy przed wizytą przesiewową lub radiologiczny dowód aktywności SM (≥ 2 nowe T2 zmiany w ciągu ostatnich 12 miesięcy od badania przesiewowego [w porównaniu z poprzednim niedawnym MRI w ciągu 18 miesięcy od badania przesiewowego] lub ≥ 1 zmiana Gd+ wykazana w badaniu MRI mózgu lub rdzenia kręgowego wykonanym w ciągu ostatnich 12 miesięcy od badania przesiewowego); - uczestnicy muszą być w stanie ambulatoryjnym z początkiem choroby ≤ 5 lat i wcześniej nieleczeni (tj. bez stosowania DMT w żadnym momencie w przeszłości); - uczestnicy muszą kwalifikować się do otrzymania co najmniej jednej formy DMT w każdym ramieniu leczenia; - wynik w skali EDSS podczas wizyty początkowej $\leq 6,5$. <p><u>Najważniejsze kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - uczestnicy z przeciwwskazaniami do stosowania wszystkich form DMT w obu 	800 pacjentów	<p>Grupa eksperymentalna wczesne stosowanie wysoko skutecznej terapii, leki: alemtuzumab, okrelizumab, natalizumab, rytuksymab, ofatumumab stosowane jako początkowe leczenie modyfikujące przebieg choroby.</p> <p>Grupa eksperymentalna terapia eskalacyjna, leki: interferon beta, octan glatirameru, teryflunomid, fingolimod, octan glatirameru, fumaran dimetylu, kładrybina, siponimod, fumaran diroksymelu, ozanimod, fumaran monometylu, ponesimod stosowane jako</p>	3.01.2019 - wrzesień 2026.

Ref.	Identyfikator/Tytuł/ Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Aktualna wielkość próby	Interwencja	Data rozpoczęcia/ zakończenia badania
				<p>ramionach leczenia;</p> <ul style="list-style-type: none"> - uczestnicy nie mogli przyjmować nigdy żadnego z następujących leków: natalizumabu, alemtuzumabu, okrelizumabu, rytuksymabu, ofatumumabu, kladrybiny, siponimodu, interferonu beta-1a, interferonu beta-1b, peginterferonu beta-1a, octanu glatirameru, fingolimodu, teryflunomidu, fumaranu dimetylu, daklizumabu, mitoksantronu, fumaranu diroksymetylu, ozanimodu, fumaranu monometylu, ponesimodu; - w ciągu ostatnich 12 miesięcy uczestnicy nie mogli przyjmować żadnego z następujących leków z przyczyn innych niż SM: cyklofosfamid, azatiopryna, mykofenolan mofetylu, cyklosporyna, metotreksat, leflunomid, lakwinimod, atacicept, lub innych przeciwciał monoklonalnych; - uczestnicy z klinicznie istotnymi schorzeniami medycznymi lub chirurgicznymi, które w opinii badacza naraziłyby pacjenta na ryzyko, gdyby wziął udział w badaniu; - uczestnicy niezdolni do wyrażenia świadomej zgody; - przeciwwskazania lub niemożność wykonania MRI z kontrastem z powodu metalu lub metalowych implantów, alergii na kontrast Gd, klaustrofobii, bólu, spastyczności lub nadmiernego ruchu związanego z drżeniem; - niechęć lub niemożność spełnienia wymagań niniejszego protokołu, w tym obecność jakiegokolwiek stanu (fizycznego, psychicznego lub 		<p>początkowe leczenie modyfikujące przebieg choroby.</p> <p>Grupa obserwacyjna: brak terapii - uczestnicy nie czujący się komfortowo z randomizacją, nie kwalifikujący się do żadnej opcji w ramieniu randomizowanym lub nie będący w stanie zapewnić sobie ubezpieczenia na jakąkolwiek terapię w ramieniu randomizowanym.</p>	

Ref.	Identyfikator/Tytuł/ Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Aktualna wielkość próby	Interwencja	Data rozpoczęcia/ zakończenia badania
				społecznego), który w opinii badacza może wpłynąć na zdolność uczestnika do przestrzegania protokołu badania.			
[45]- [46]	<p><u>Identyfikator badania:</u> 2021-000307-20, NCT04869358</p> <p><u>Oficjalny tytuł badania:</u> Tracking the immune response to SARS-CoV-2 modRNA vaccines in an open-label multicenter study in participants with relapsing multiple sclerosis treated with ofatumumab s.c. (badanie o akronimie KYRIOS)</p> <p><u>Sponsor badania:</u> Novartis Pharma Vertriebes GmbH</p>	<p>Badanie interwencyjne, IV fazy, kohortowe, wielośrodkowe, nierandomizowane, otwarte, prospektywne, w układzie grup równoległych.</p> <p><u>Planowany okres leczenia/ obserwacji:</u> 18 miesięcy</p> <p><u>Najważniejsze oceniane punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - odsetek pacjentów z RMS z potwierdzonymi limfocytami T specyficznymi dla SARS-CoV-2 po szczepionce modRNA; - odsetek pacjentów z RMS z wykrywalnymi SARS-CoV-2 reaktywnymi limfocytami T; - odsetek pacjentów z RMS osiągających serokonwersję (tj. posiadających przeciwciała neutralizujące SARS-CoV-2 w surowicy) po otrzymaniu szczepionki modRNA; - odsetek pacjentów z RMS z policzalnymi poziomami SARS-CoV-2 funkcjonalnymi przeciwciałami w surowicy; - charakterystyka fenotypowa komórek jednojądrzastych krwi obwodowej; - pomiar komórek pozytywnych pod kątem wewnątrzkomórkowego barwienia cytokin dla interferonu gamma i 	Rekrutacja w toku	<p><u>Najważniejsze kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - dorośli pacjenci z RMS; - świadoma zgoda na piśmie; - pacjenci kwalifikujący się do leczenia ofatumumabem zgodnie z decyzją lekarza i zatwierdzoną ChPL (od kwietnia 2021; w przypadku kohorty 2 pacjenci mogą już przyjmować ofatumumab, ale większość pacjentów rozpocznie leczenie ofatumumabem w ramach tego badania); - pacjenci chętni i kwalifikujący się do otrzymania szczepionki modRNA przeciwko SARS-CoV-2 w ramach klinicznej rutyny. <p><u>Najważniejsze kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - historia COVID 19 albo obecne objawy COVID 19; - pacjenci, którzy wcześniej otrzymywali inhibitor BTK lub terapię anti-CD20 inną niż ofatumumab; - pacjenci, którzy prawdopodobnie nie są w stanie lub nie chcą ukończyć badania; - stosowanie innych badanych leków w ciągu 5 okresów półtrwania od włączenia/rozpoczęcia badania (lub do czasu powrotu oczekiwanego efektu farmakodynamicznego do wartości wyjściowych (np. leki biologiczne), w zależności od tego, który z tych okresów jest dłuższy); - pacjenci z jakimkolwiek stanem medycznym lub psychologicznym, który zdaniem badacza uniemożliwia pacjentowi zrozumienie charakteru, zakresu i możliwych konsekwencji wynikających z uczestnictwa w badaniu; 	40 (opcjonalnie do 60) pacjentów	Pacjenci z RMS szczepieni modRNA (Moderna) przeciwko SARS-CoV-2 przed rozpoczęciem leczenia ofatumumabem oraz co najmniej 4 tygodnie po otrzymaniu ofatumumabu (Kesimpta®). Ofatumumab 20 mg podskórnie dnia 1, 7, 14, w 4 tygodniu, a następnie co 4 tygodnie.	27.05.2021 – 16.01.2023.

Ref.	Identyfikator/Tytuł/ Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Aktualna wielkość próby	Interwencja	Data rozpoczęcia/ zakończenia badania
		interleukiny 4; - liczba zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem i poważnych zdarzeń niepożądanych oraz zakażeń SARS-CoV-2.		- żadna osoba bezpośrednio związana z prowadzeniem badania nie może uczestniczyć w badaniu jako pacjent; - żaden członek rodziny personelu badania eksperymentalnego nie może uczestniczyć w tym badaniu.			
[47]	<p><u>Identyfikator badania:</u> NCT04847596</p> <p><u>Oficjalny tytuł badania:</u> An Open-label Multicenter Single-arm Pilot Study to Assess Immune Response to COVID-19 Vaccine in Participants With Relapsing Multiple Sclerosis Treated With Ofatumumab 20 mg Subcutaneously</p> <p><u>Sponsor badania:</u> Novartis Pharmaceuticals</p>	<p>Badanie obserwacyjne, kohortowe, prospektywne.</p> <p><u>Planowany okres leczenia/ obserwacji:</u> 120 dni</p> <p><u>Najważniejsze oceniane punkty końcowe:</u> - uzyskanie odpowiedzi immunologicznej na SARS-CoV-2; - zdarzenia niepożądane, poważne zdarzenia niepożądane.</p>	Rekrutacja w toku	<p><u>Najważniejsze kryteria włączenia:</u> - świadoma pisemna zgoda na udział w badaniu; - wiek 18-55 lat włącznie podczas badania; - zdiagnozowana nawracająca postać stwardnienia rozsianego zgodnie z zrewidowanymi kryteriami McDonald z 2017; - wola do przestrzegania harmonogramu badania; - otrzymanie/zaplanowane szczepienie za pomocą zatwierdzonej przez FDA do użycia w sytuacjach awaryjnych szczepionki RNA przeciwko COVID-19 (Pfizer albo Moderna); albo zaplanowane szczepienia albo otrzymanie pojedynczej dawki z zaplanowaną drugą dawką albo zakończenie pełnego cyklu (dwudawkowego) szczepienia; - w pełni zaszczepieni muszą być w stanie wykonać test odpornościowy nr 1 nie później niż 44 dni po drugiej dawce szczepionki; - aktualne stosowanie ofatumumabu w leczeniu RMS (przed ofatumumabem wyniki testu na zapalenie wątroby typu B wykazujące na brak aktywnego lub utajonego zakażenia, a także wyniki IgG z surowicy).</p> <p><u>Najważniejsze kryteria wykluczenia:</u></p>	22 pacjentów	Pacjenci z RMS leczeni ofatumumabem, otrzymujący pełny cykl (dwie dawki) szczepionki mRNA przeciwko COVID-19 po rozpoczęciu leczenia ofatumumabem w dawce 20 mg podskórnie.	21.05.2021 - 30.11.2021.

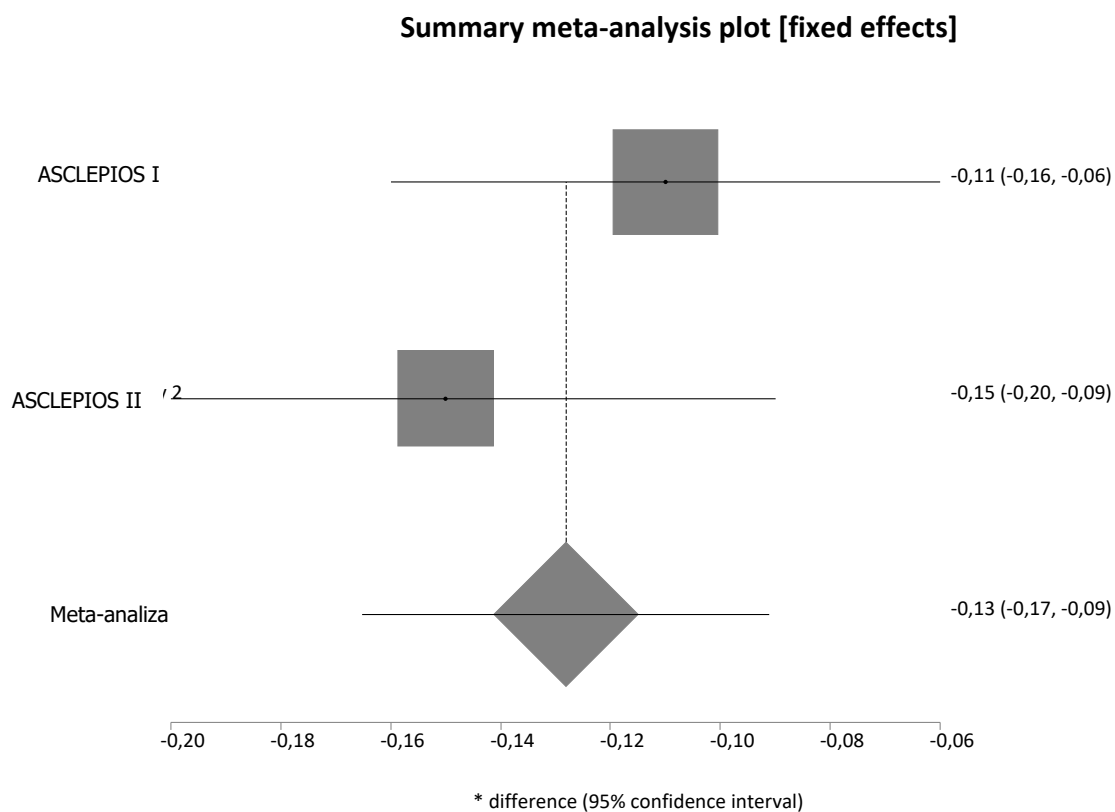
Ref.	Identyfikator/Tytuł/ Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Aktualna wielkość próby	Interwencja	Data rozpoczęcia/ zakończenia badania
				<ul style="list-style-type: none"> - otrzymanie szczepionki COVID-19 i 45 dni od drugiej dawki; - znana kliniczna diagnoza COVID-19 przed badaniem przesiewowym na podstawie oceny badacza lub osobistego lekarza; - przeciwwskazania do otrzymania szczepionki mRNA na COVID-19; - natychmiastowa reakcja alergiczna na wcześniejszą szczepionkę lub zastrzyk; - wszelkie ustalenia dotyczące bezpieczeństwa, w tym niski poziom IgG i/lub niski poziom IgM, wymagające przerwania leczenia ofatumumabem w ciągu 12 tygodni bezpośrednio przed szczepieniem; - każdy poważny epizod zakażenia wymagający hospitalizacji albo leczenia antybiotykami dożylnymi w ciągu 2 tygodni przed wizyta przesiewową; - wcześniejsze leczenie środkiem S1P w ciągu 2 miesięcy od włączenia do badania; - wcześniejsze leczenie natalizumabem w ciągu 6 miesięcy od włączenia do badania; - przestrzegane będą przeciwwskazania do leczenia ofatumumabem zgodnie z USPI, które obejmują aktywne zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B, PML i ciążę; - udział w innym interwencyjnym badaniu klinicznym w ciągu 14 dni przed rekrutacją; - wcześniejsze leczenie którymkolwiek z leków opisanych w protokole; - kobiety w wieku rozrodczym, definiowane jako wszystkie kobiety, które są w stanie fizjologicznie zajść w ciążę, chyba że stosują wysoce skuteczne metody antykoncepcji podczas 			

Ref.	Identyfikator/Tytuł/ Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Aktualna wielkość próby	Interwencja	Data rozpoczęcia/ zakończenia badania
				przyjmowania badanego leku i rzez 6 miesięcy po odstawieniu leku.			
[48]	<p><u>Identyfikator badania:</u> NCT04878211</p> <p><u>Oficjalny tytuł badania:</u> An Open-label Multicenter Study to Assess Response to COVID-19 Vaccine in Participants With Multiple Sclerosis Treated With Ofatumumab 20 mg Subcutaneously</p> <p><u>Sponsor badania:</u> Novartis Pharmaceuticals</p>	<p>Badanie interwencyjne, fazy IV, nierandomizowane, otwarte, w układzie grup równoległych, wielośrodkowe, kohortowe, prospektywne.</p> <p><u>Planowany okres leczenia/ obserwacji:</u> 45 dni</p> <p><u>Najważniejsze oceniane punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - odsetek pacjentów, u których uzyskano odpowiedzi immunologiczne przeciwko SARS-CoV-2; - odsetek pacjentów z trwałą odpowiedzią immunologiczną na szczepionkę mRNA COVID-19 u uczestników leczonych ofatumumabem; - odsetek pacjentów osiągających konwersję immunologiczną na szczepionkę mRNA COVID-19 u uczestników leczonych ofatumumabem; - odsetek pacjentów, u których rozwinęły się przeciwciała neutralizujące. 	Rekrutacja w toku	<p><u>Najważniejsze kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - świadoma pisemna zgoda na udział w badaniu; - zdiagnozowana nawracająca postać stwardnienia rozsianego zgodnie z zrewidowanymi kryteriami McDonald z 2017; - chęć do przestrzegania harmonogramu badania; - otrzymanie szczepionki mRNA przeciwko COVID-19 (Pfizer albo Moderna) co najmniej 2 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia ofatumumabem; - kwalifikacja do otrzymania i planowane rozpoczęcie leczenia ofatumumabem lub aktualne leczenie ofatumumabem przez co najmniej 4 tygodnie lub aktualne leczenie interferonem lub octanem glatimeru przez co najmniej 4 tygodnie. <p><u>Najważniejsze kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - wcześniejsze otrzymanie szczepionki Pfizer, Moderna lub Johnson & Johnson; - znana diagnoza COVID-19 przed badaniem przesiewowym; - przeciwwskazania do otrzymania szczepionki mRNA przeciwko COVID-19; - natychmiastowa reakcja alergiczna na wcześniejszą szczepionkę lub zastrzyk; - każdy poważny epizod zakażenia wymagający hospitalizacji lub leczenia antybiotykami dożylnymi w ciągu 2 tygodni przed wizytą przesiewową. 	66 pacjentów	<p>Eksperymentalna kohorta 1: pacjenci z RMS otrzymujący szczepionkę mRNA przeciwko COVID-19 co najmniej 2 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia ofatumumabem (20 mg podskórnie).</p> <p>Eksperymentalna kohorta 2: pacjenci z RMS otrzymujący szczepionkę mRNA przeciwko COVID-19 co najmniej 4 tygodnie po rozpoczęciu leczenia ofatumumabem (20 mg podskórnie).</p> <p>W obu kohortach ofatumumab 3 dawki nasycające, a następnie comiesięczne podania.</p> <p>Kohorta 3:</p>	10.06.2021 - 18.11.2022.

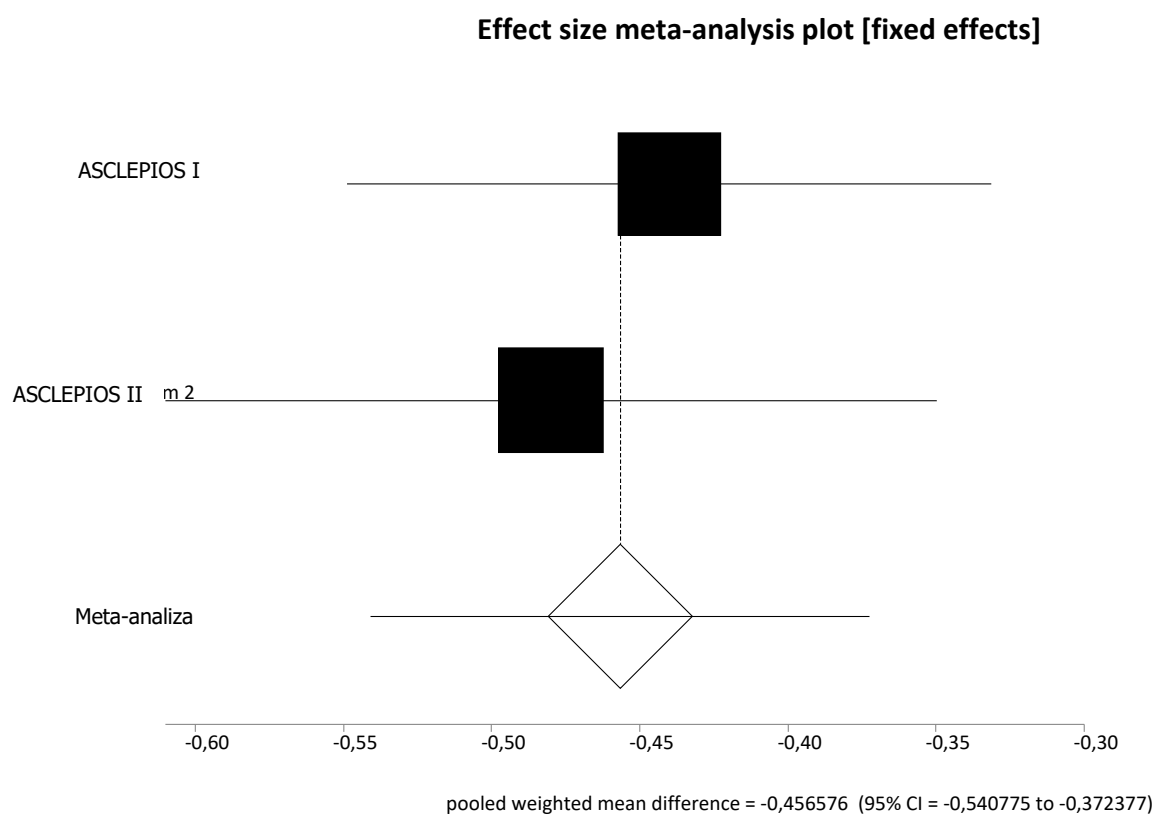
Ref.	Identyfikator/Tytuł/ Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Aktualna wielkość próby	Interwencja	Data rozpoczęcia/ zakończenia badania
						pacjenci z RMS otrzymujący szczepionkę mRNA przeciwko COVID-19 co najmniej 4 tygodnie po rozpoczęciu leczenia przepisany interferonem lub octanem glatirameru.	

BTK – kinaza tyrozynowa Brutona, CDW – potwierdzone pogorszenie niepełnosprawności, DMT- leki modyfikujące przebieg choroby, EDSS - rozszerzona skala niepełnosprawności ruchowej, FDA – Agencja Żywności i Leków, Gd+ – zmiany po wzmocnieniu gadolinem, GFAP - glicynowe fibrylarne białko kwasowe, hCG – gonadotropina kosmówkowa, HI – hamowanie hemaglutynacji, iDMT – iniekcyjna terapia modyfikująca przebieg choroby, MRI – magnetyczny rezonans jądrowy [obrazowanie metodą magnetycznego rezonansu jądrowego], MSIS-29 - Skala wpływu stwardnienia rozsianego na codzienne życie; NEDA – brak objawów aktywności choroby (złożony punkt końcowy, składający się z 3 kryteriów aktywności choroby [NEDA-3]), Neuro-QOL – jakość życia w zaburzeniach neurologicznych, PET/CT - pozytonowa tomografia emisyjna połączona z komputerową, PML – postępująca, wielogniskowa leukoencefalopatia, RMS – nawracające [rzutowe] stwardnienie rozsiane, RS – stwardnienie rozsiane z nawracającym przebiegiem, SM – stwardnienie rozsiane, SPMS – wtórnie postępujące stwardnienie rozsiane, TEAE – zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia, USPI – międzynarodowe stowarzyszenie chirurgicznych partnerów.

14.10. WYKRESY PRZEDSTAWIAJĄCE WYNIKI META-ANALIZ

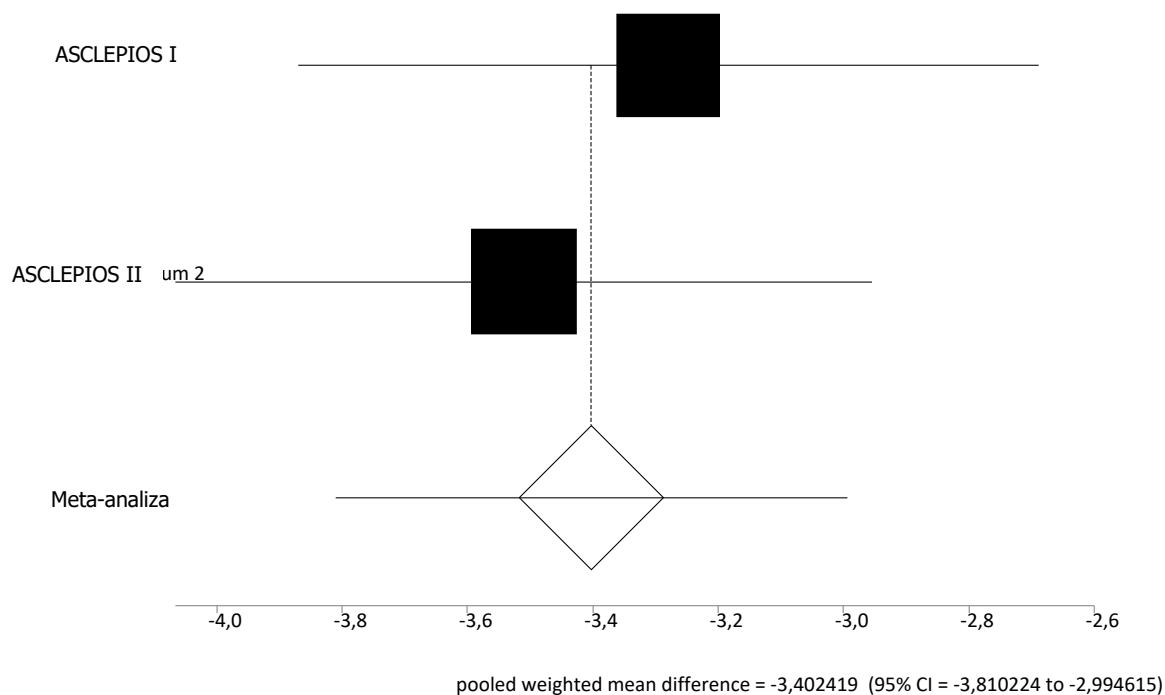


Rysunek 5. Meta-analiza wyników badań ASCLEPIOS I i ASCLEPIOS II dotyczących zastosowania ofatumumabu w dawce 20 mg/co 4 tyg. względem teryflunomidu w dawce 14 mg/dobę w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozlanego – różnica w rocznym wskaźniku rzutów.



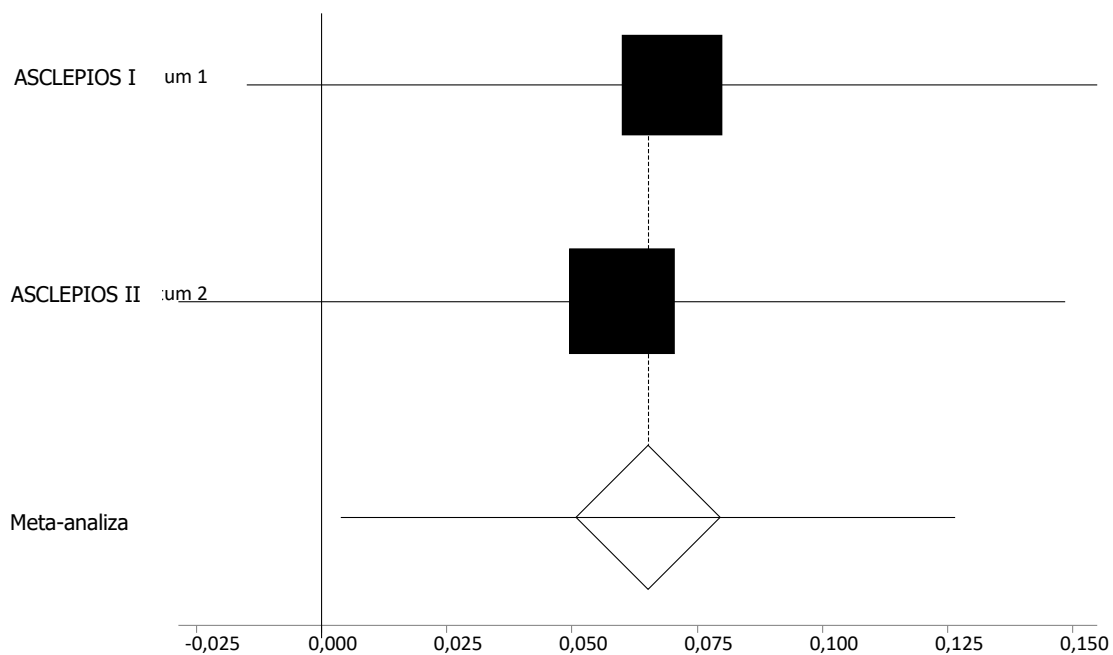
Rysunek 6. Meta-analiza wyników badań ASCLEPIOS I i ASCLEPIOS II dotyczących zastosowania ofatumumabu w dawce 20 mg/co 4 tyg. względem teryflunomidu w dawce 14 mg/dobę w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego – różnica w liczbie zmian GD+ w przeliczeniu na skan.

Effect size meta-analysis plot [fixed effects]



Rysunek 7. Meta-analiza wyników badań ASCLEPIOS I i ASCLEPIOS II dotyczących zastosowania ofatumumabu w dawce 20 mg/co 4 tyg. względem teryflunomidu w dawce 14 mg/dobę w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozlanego – różnica w liczbie nowych lub powiększonych zmian w obrazach T2-zależnych w momencie badania, w przeliczeniu na rok.

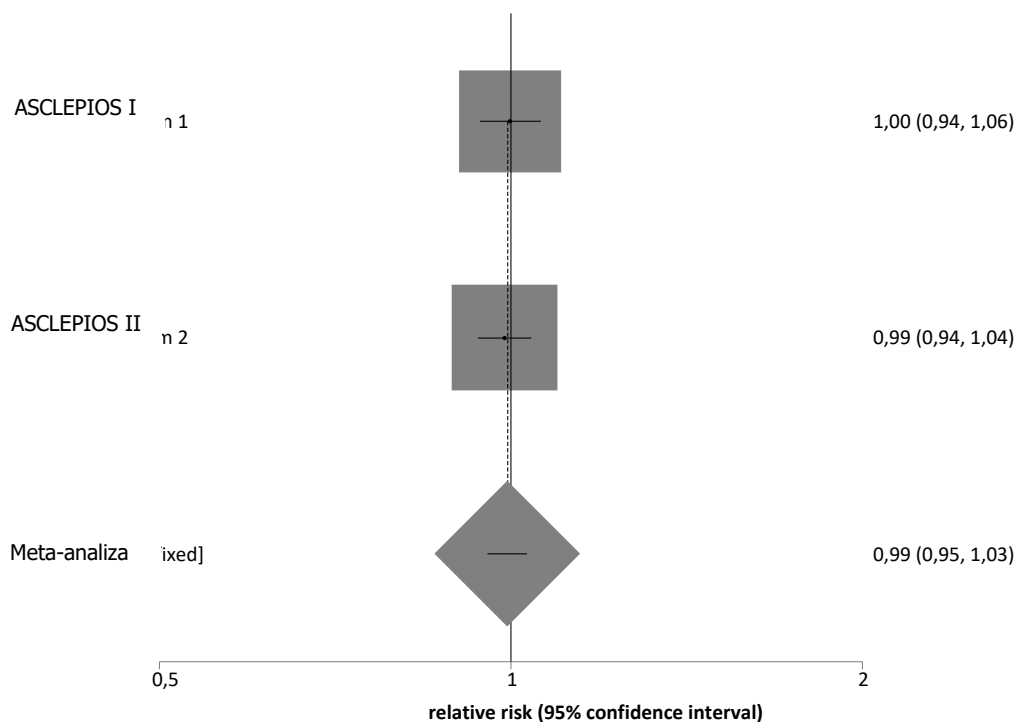
Effect size meta-analysis plot [random effects]



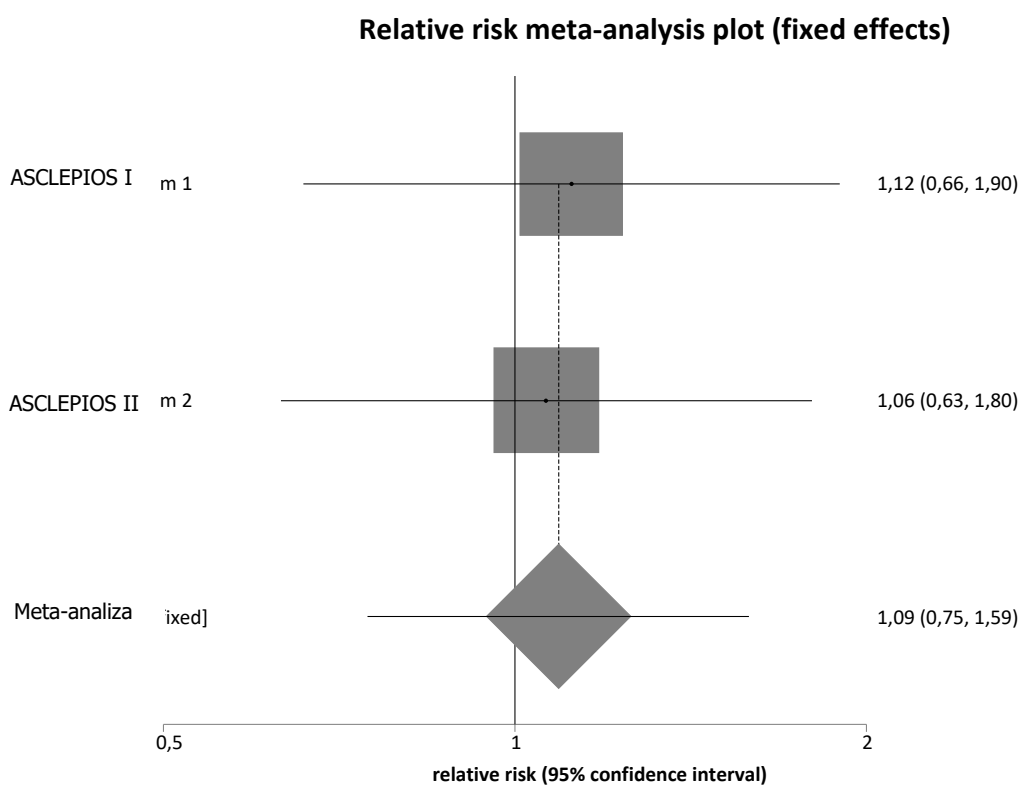
DL pooled weighted mean difference = 0,065212 (95% CI = 0,00395 to 0,126475)

Rysunek 8. Meta-analiza wyników badań ASCLEPIOS I i ASCLEPIOS II dotyczących zastosowania ofatumumabu w dawce 20 mg/co 4 tyg. względem teryflunomidu w dawce 14 mg/dobę w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego – roczny wskaźnik zmiany objętości mózgu.

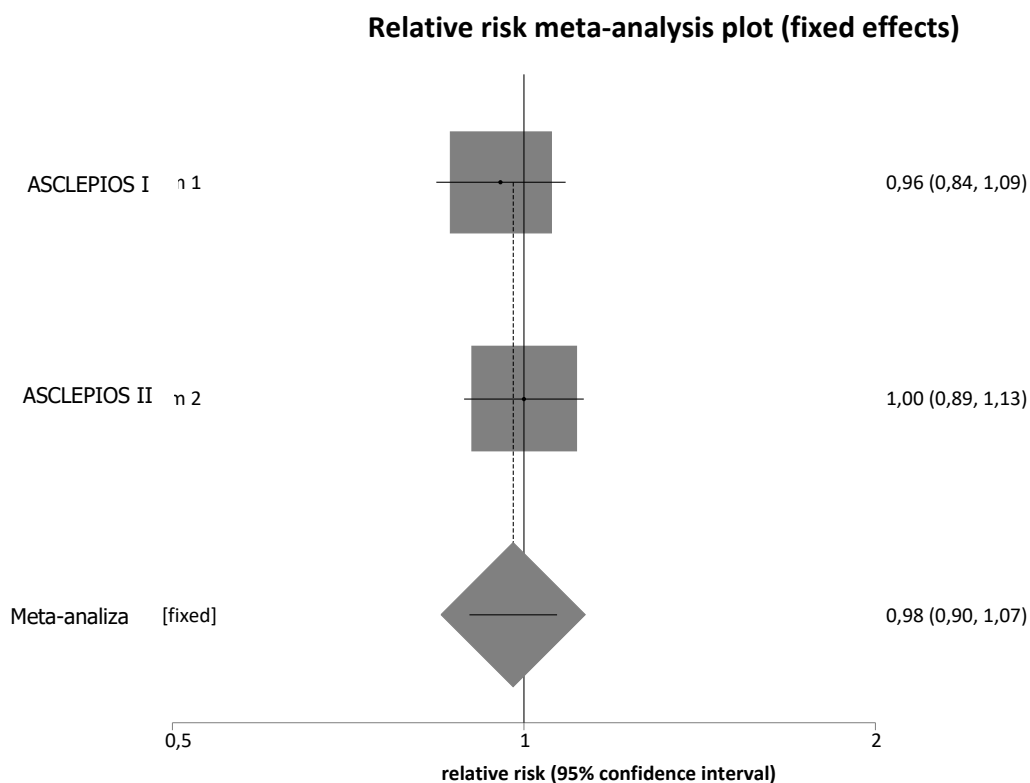
Relative risk meta-analysis plot (fixed effects)



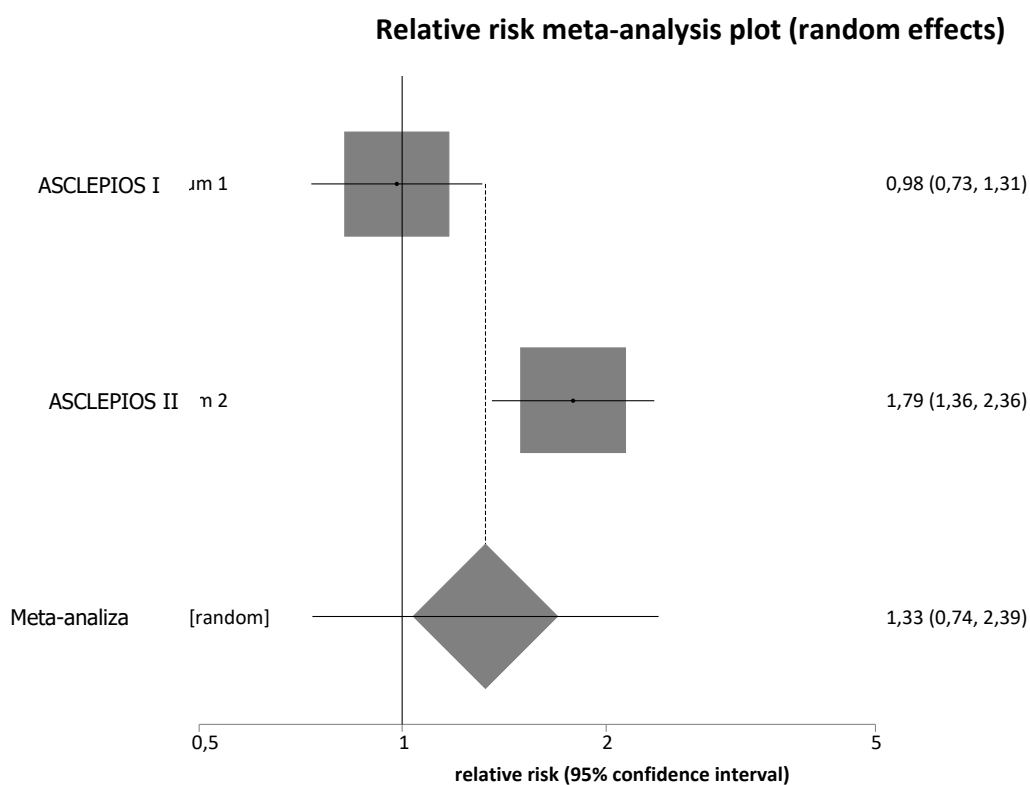
Rysunek 9. Meta-analiza wyników badań ASCLEPIOS I i ASCLEPIOS II dotyczących zastosowania ofatumumabu w dawce 20 mg/co 4 tyg. względem teryflunomidu w dawce 14 mg/dobę w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozlanego – ryzyko wystąpienia jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych, w okresie obserwacji wynoszącym do 100 dni po przyjęciu ostatniej dawki leku.



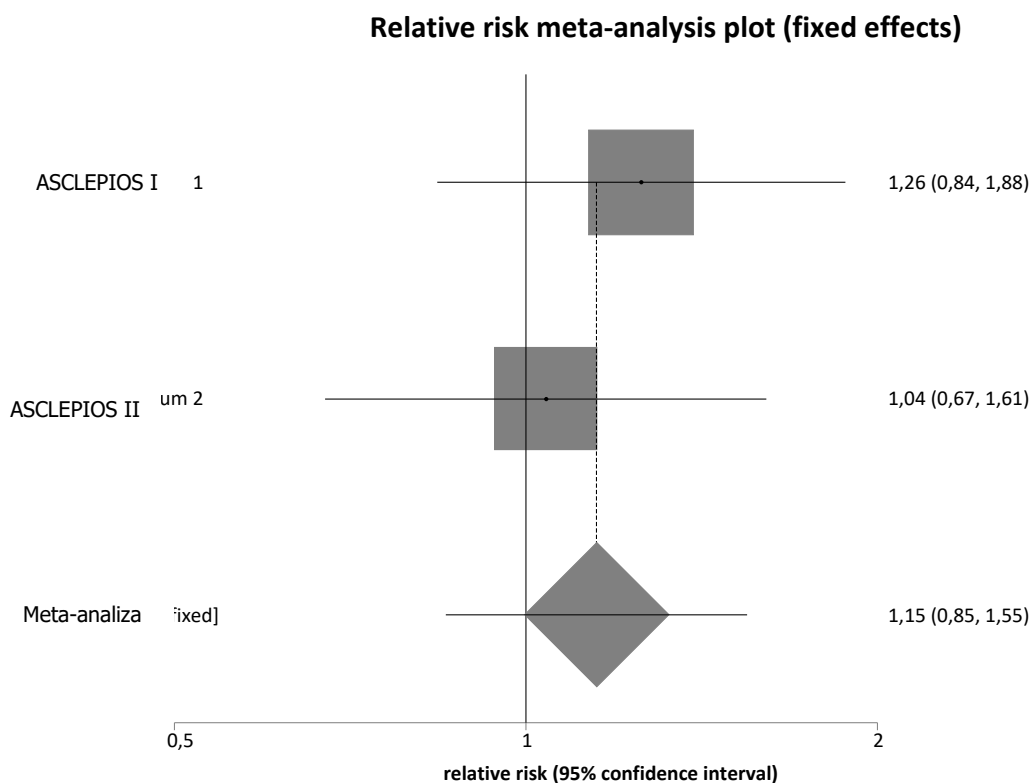
Rysunek 10. Meta-analiza wyników badań ASCLEPIOS I i ASCLEPIOS II dotyczących zastosowania ofatumumabu w dawce 20 mg/co 4 tyg. względem teryflunomidu w dawce 14 mg/dobę w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego – ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych prowadzące do przerwania leczenia, w okresie obserwacji wynoszącym do 100 dni po przyjęciu ostatniej dawki leku.



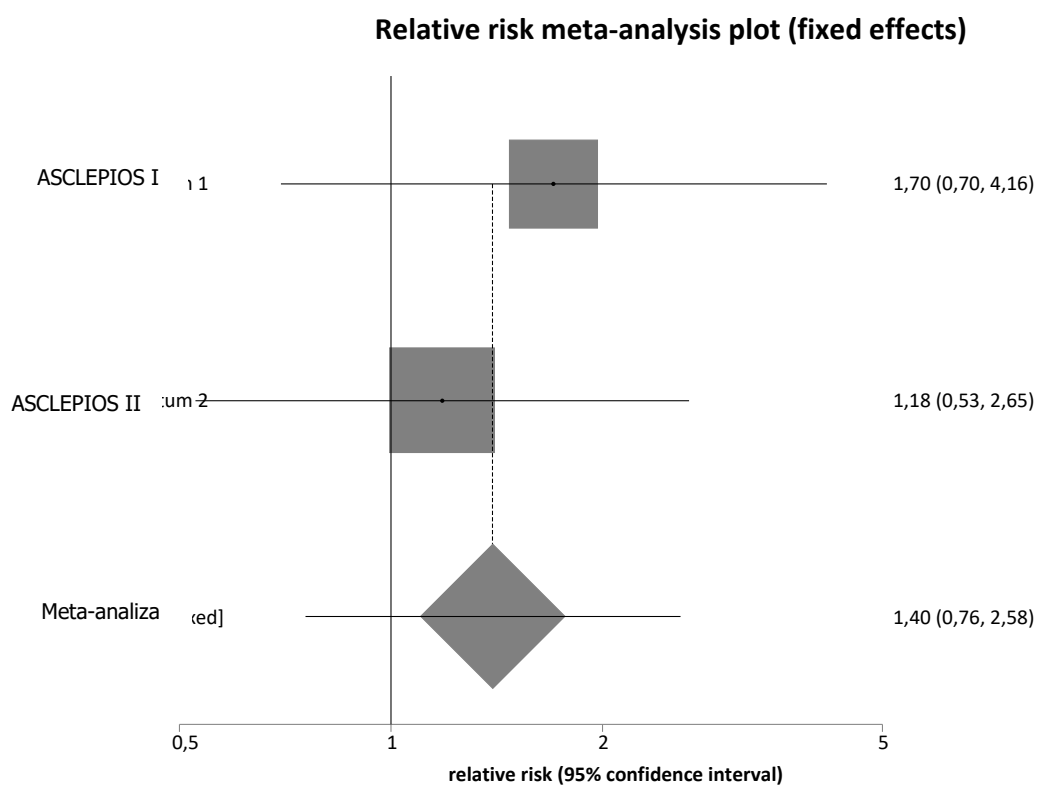
Rysunek 11. Meta-analiza wyników badań ASCLEPIOS I i ASCLEPIOS II dotyczących zastosowania ofatumumabu w dawce 20 mg/co 4 tyg. względem teryflunomidu w dawce 14 mg/dobę w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego – ryzyko wystąpienia infekcji, w okresie obserwacji wynoszącym do 100 dni po przyjęciu ostatniej dawki leku.



Rysunek 12. Meta-analiza wyników badań ASCLEPIOS I i ASCLEPIOS II dotyczących zastosowania ofatumumabu w dawce 20 mg/co 4 tyg. względem teryflunomidu w dawce 14 mg/dobę w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego – ryzyko wystąpienia ogólnoustrojowych reakcji związanych z wstrzyknięciem, w okresie obserwacji wynoszącym do 100 dni po przyjęciu ostatniej dawki leku.

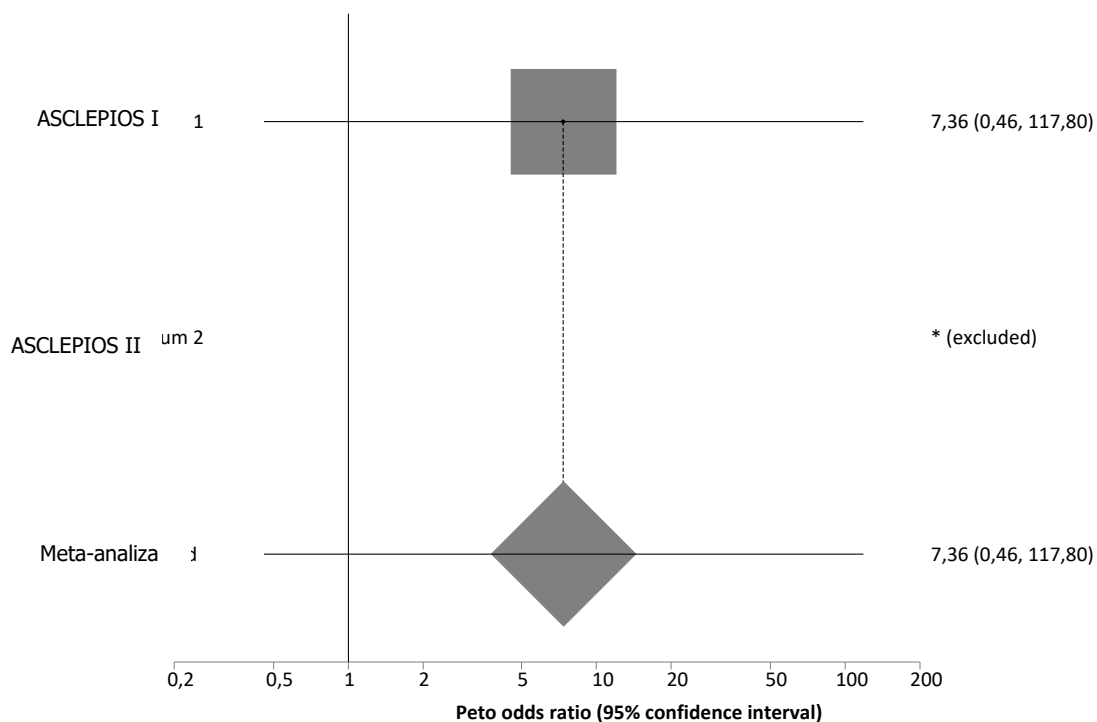


Rysunek 13. Meta-analiza wyników badań ASCLEPIOS I i ASCLEPIOS II dotyczących zastosowania ofatumumabu w dawce 20 mg/co 4 tyg. względem teryflunomidu w dawce 14 mg/dobę w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego – ryzyko wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych, w okresie obserwacji wynoszącym do 100 dni po przyjęciu ostatniej dawki leku.

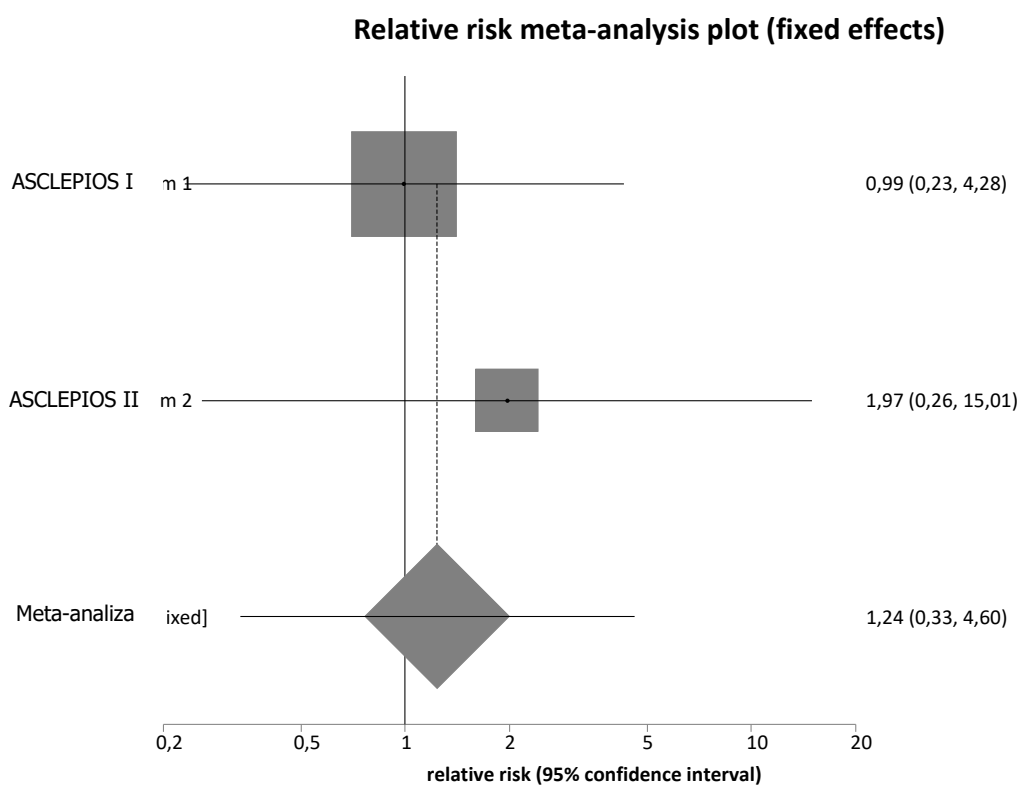


Rysunek 14. Meta-analiza wyników badań ASCLEPIOS I i ASCLEPIOS II dotyczących zastosowania ofatumumabu w dawce 20 mg/co 4 tyg. względem teryflunomidu w dawce 14 mg/dobę w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego – ryzyko wystąpienia ciężkich infekcji, w okresie obserwacji wynoszącym do 100 dni po przyjęciu ostatniej dawki leku.

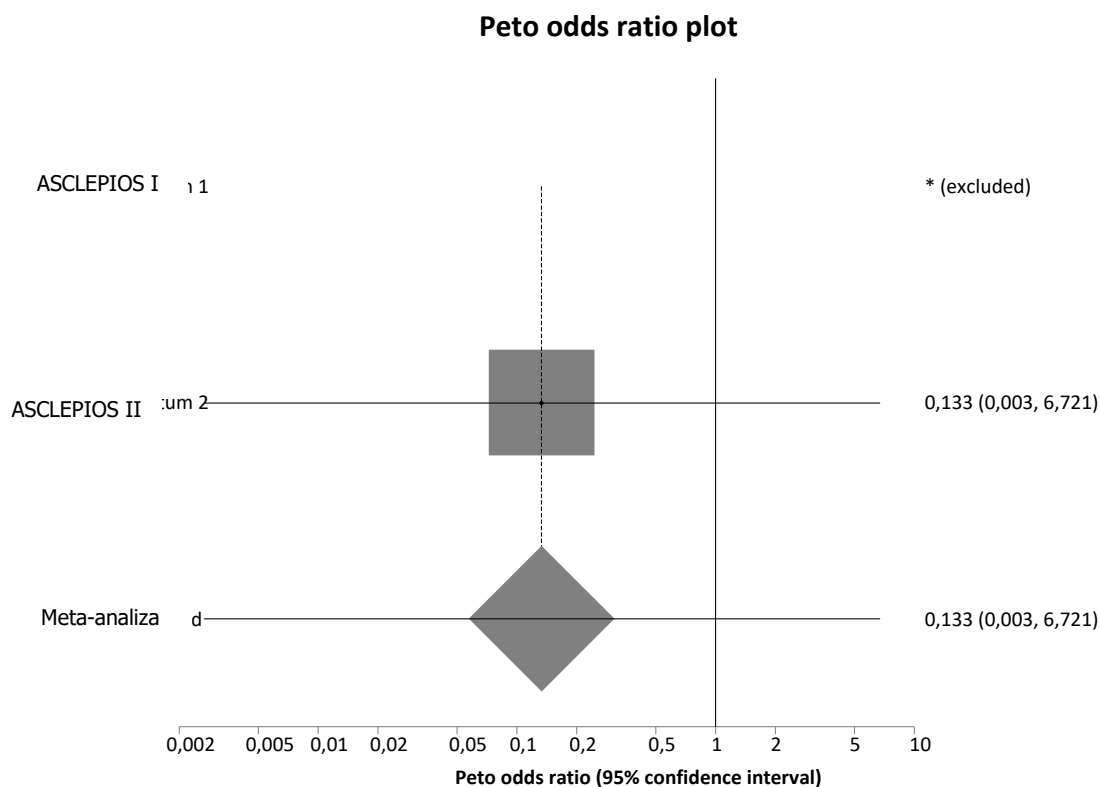
Peto odds ratio plot



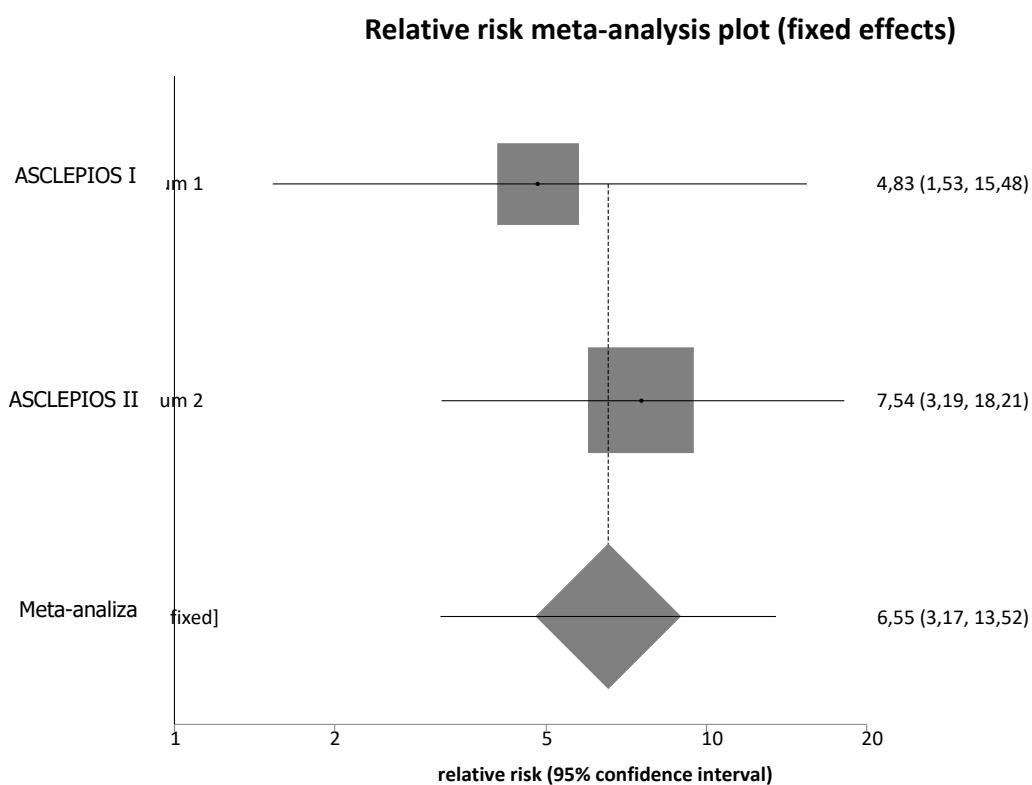
Rysunek 15. Meta-analiza wyników badań ASCLEPIOS I i ASCLEPIOS II dotyczących zastosowania ofatumumabu w dawce 20 mg/co 4 tyg. względem teryflunomidu w dawce 14 mg/dobę w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozlanego – ryzyko wystąpienia ciężkich reakcji związanych z wstrzyknięciem leku, w okresie obserwacji wynoszącym do 100 dni po przyjęciu ostatniej dawki leku.



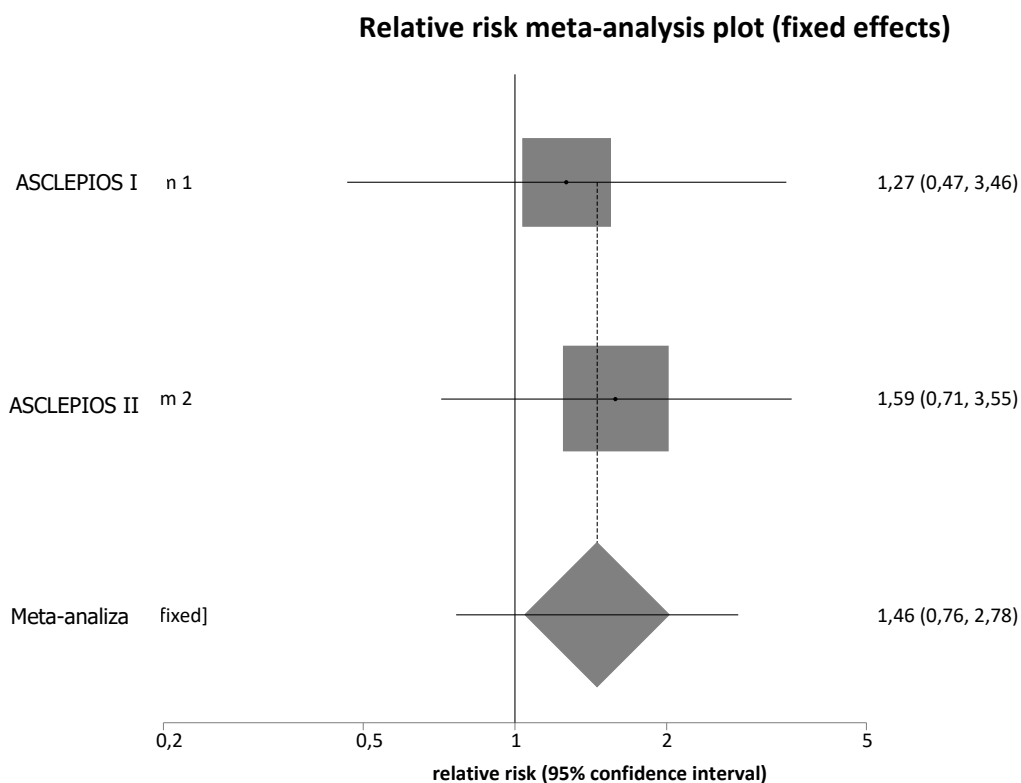
Rysunek 16. Meta-analiza wyników badań ASCLEPIOS I i ASCLEPIOS II dotyczących zastosowania ofatumumabu w dawce 20 mg/co 4 tyg. względem teryflunomidu w dawce 14 mg/dobę w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego – ryzyko wystąpienia nowotworów złośliwych, w okresie obserwacji wynoszącym do 100 dni po przyjęciu ostatniej dawki leku.



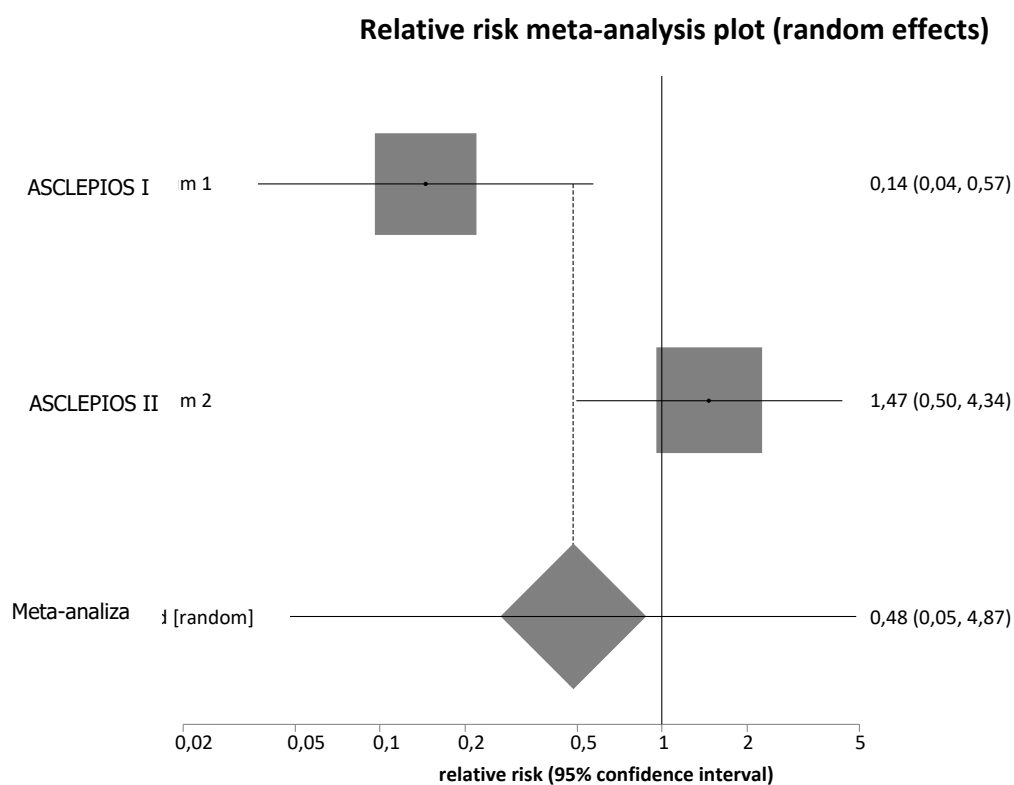
Rysunek 17. Meta-analiza wyników badań ASCLEPIOS I i ASCLEPIOS II dotyczących zastosowania ofatumumabu w dawce 20 mg/co 4 tyg. względem teryflunomidu w dawce 14 mg/dobę w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego – ryzyko zgonu, w okresie obserwacji wynoszącym do 100 dni po przyjęciu ostatniej dawki leku.



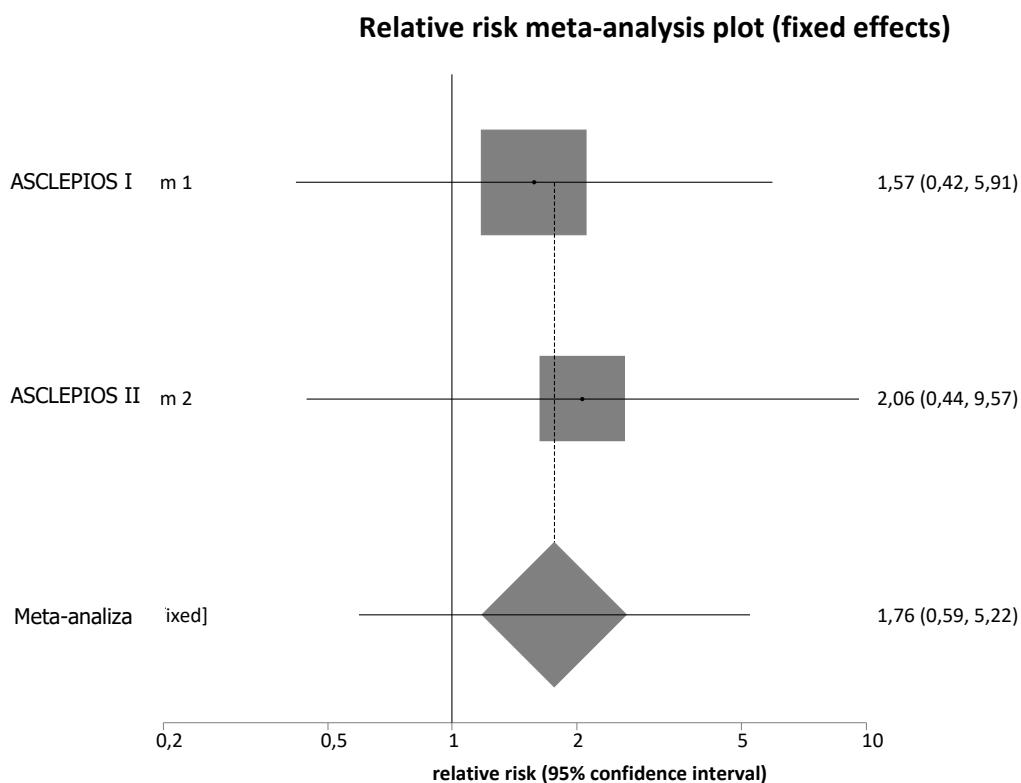
Rysunek 18. Meta-analiza wyników badań ASCLEPIOS I i ASCLEPIOS II dotyczących zastosowania ofatumumabu w dawce 20 mg/co 4 tyg. względem teryflunomidu w dawce 14 mg/dobę w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego – ryzyko wystąpienia ogólnoustrojowych reakcji związanych z wstrzyknięciem leku, bez premedykacji, po pierwszym wstrzyknięciu.



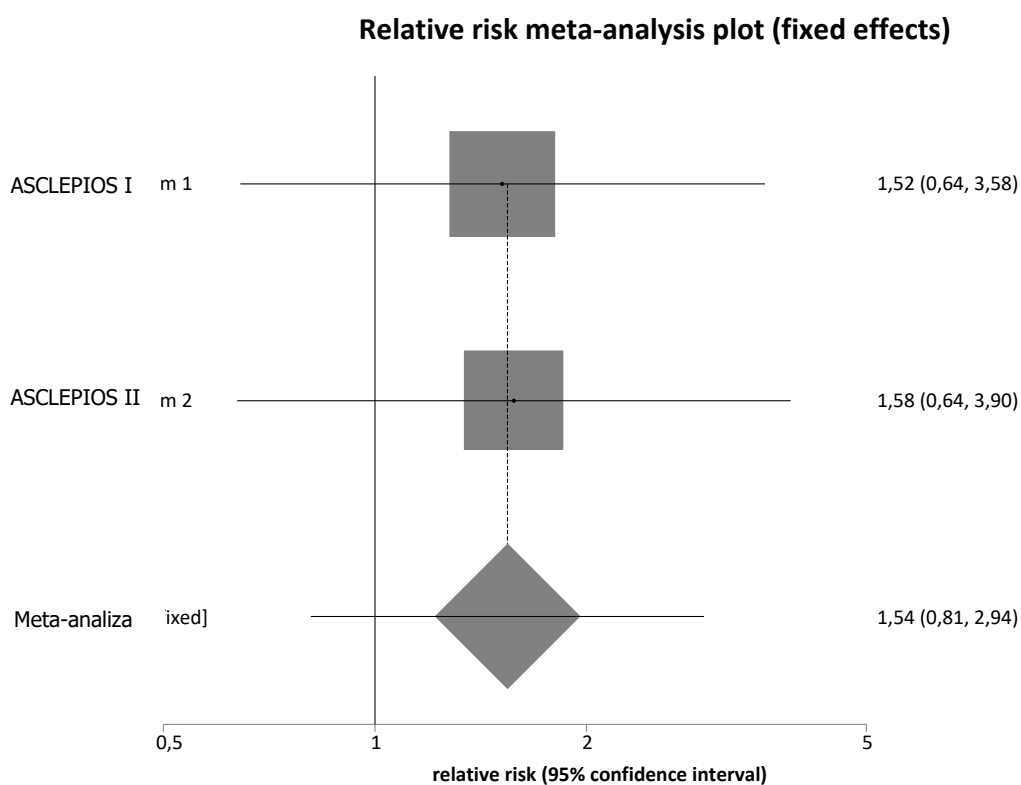
Rysunek 19. Meta-analiza wyników badań ASCLEPIOS I i ASCLEPIOS II dotyczących zastosowania ofatumumabu w dawce 20 mg/co 4 tyg. względem teryflunomidu w dawce 14 mg/dobę w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozlanego – ryzyko wystąpienia ogólnoustrojowych reakcji związanych z wstrzyknięciem leku, bez premedykacji, po drugim wstrzyknięciu.



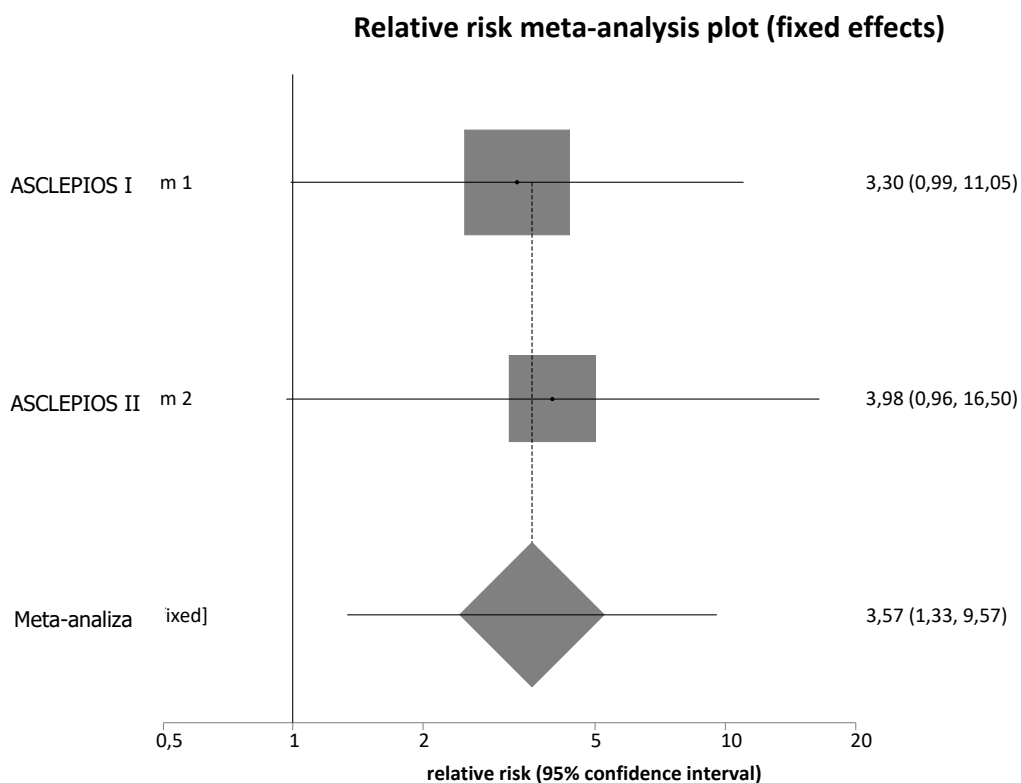
Rysunek 20. Meta-analiza wyników badań ASCLEPIOS I i ASCLEPIOS II dotyczących zastosowania ofatumumabu w dawce 20 mg/co 4 tyg. względem teryflunomidu w dawce 14 mg/dobę w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego – ryzyko wystąpienia ogólnoustrojowych reakcji związanych z wstrzyknięciem leku, bez premedykacji, po trzecim wstrzyknięciu.



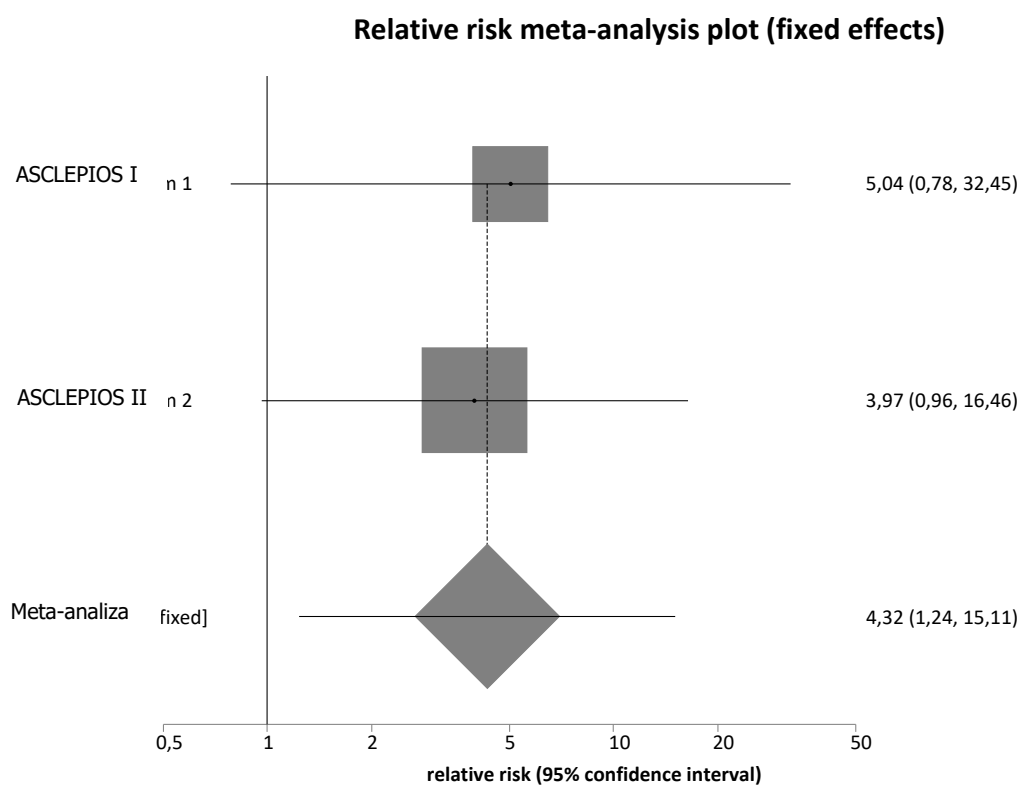
Rysunek 21. Meta-analiza wyników badań ASCLEPIOS I i ASCLEPIOS II dotyczących zastosowania ofatumumabu w dawce 20 mg/co 4 tyg. względem teryflunomidu w dawce 14 mg/dobę w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozlanego – ryzyko wystąpienia ogólnoustrojowych reakcji związanych z wstrzyknięciem leku, bez premedykacji, po czwartym wstrzyknięciu.



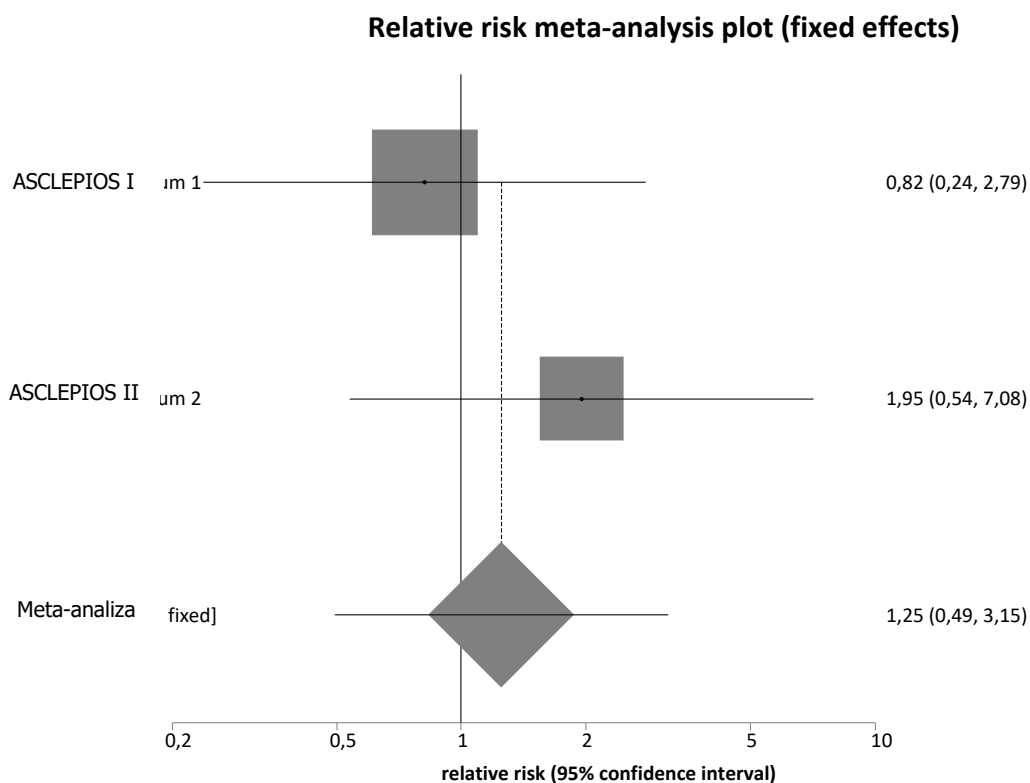
Rysunek 22. Meta-analiza wyników badań ASCLEPIOS I i ASCLEPIOS II dotyczących zastosowania ofatumumabu w dawce 20 mg/co 4 tyg. względem teryflunomidu w dawce 14 mg/dobę w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego – ryzyko wystąpienia ogólnoustrojowych reakcji związanych z wstrzyknięciem leku, bez premedykacji, po piątym wstrzyknięciu.



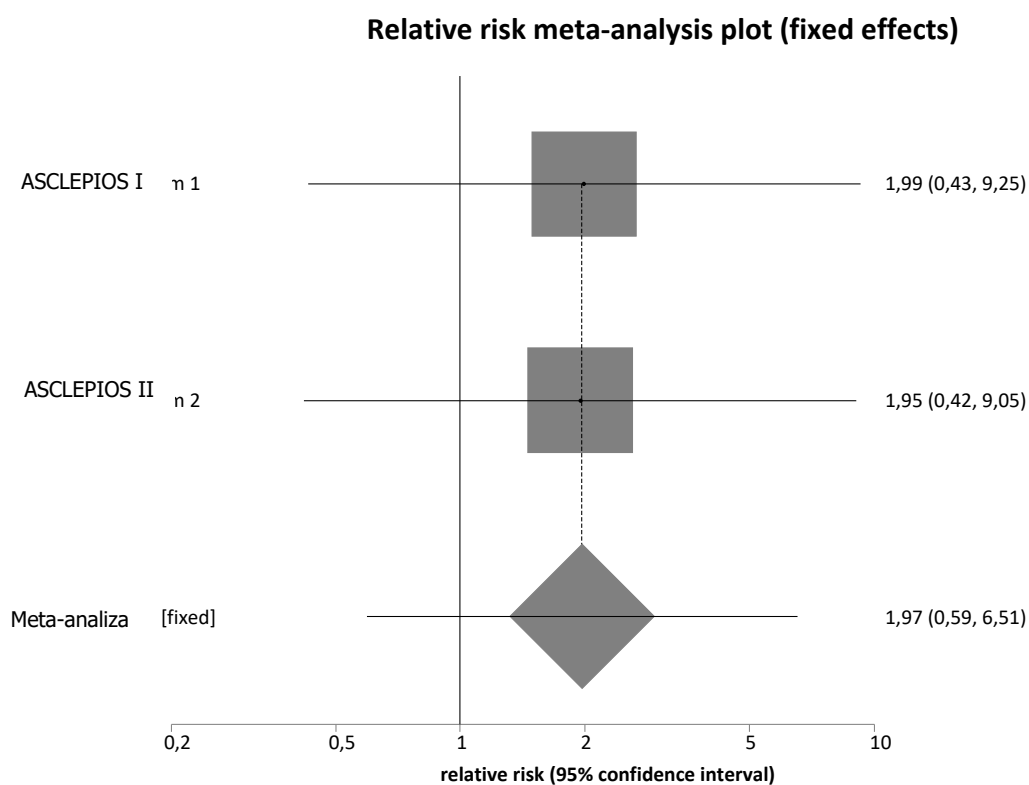
Rysunek 23. Meta-analiza wyników badań ASCLEPIOS I i ASCLEPIOS II dotyczących zastosowania ofatumumabu w dawce 20 mg/co 4 tyg. względem teryflunomidu w dawce 14 mg/dobę w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozlanego – ryzyko wystąpienia ogólnoustrojowych reakcji związanych z wstrzyknięciem leku, bez premedykacji, po szóstym wstrzyknięciu.



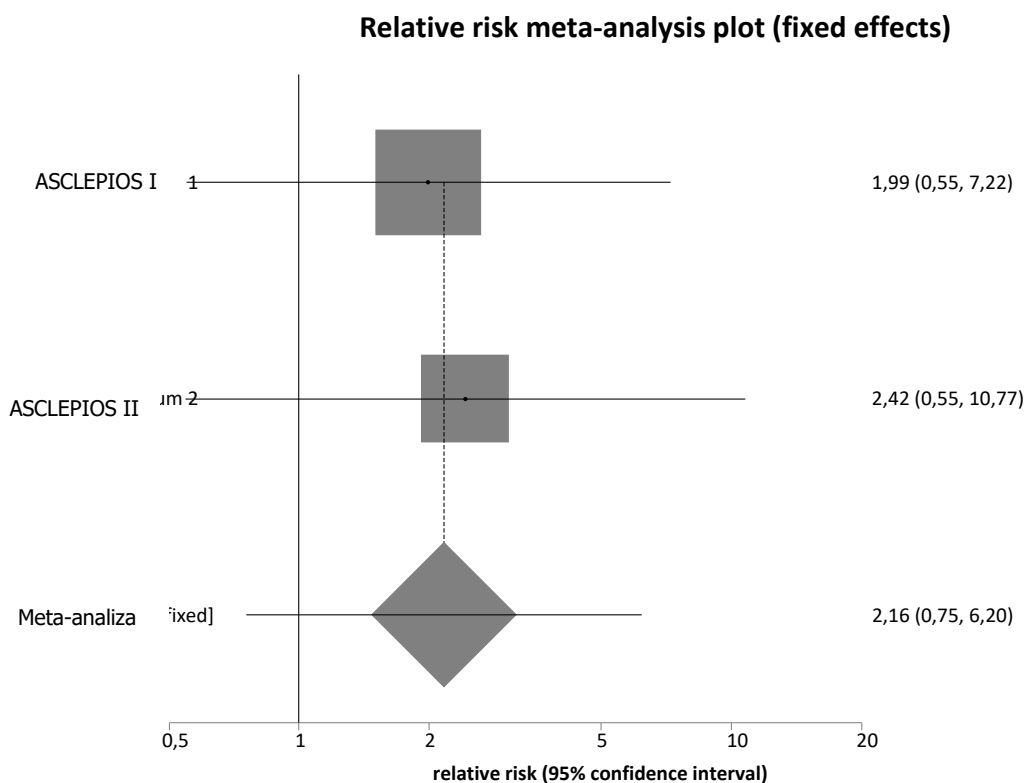
Rysunek 24. Meta-analiza wyników badań ASCLEPIOS I i ASCLEPIOS II dotyczących zastosowania ofatumumabu w dawce 20 mg/co 4 tyg. względem teryflunomidu w dawce 14 mg/dobę w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego – ryzyko wystąpienia ogólnoustrojowych reakcji związanych z wstrzyknięciem leku, bez premedykacji, po siódmym wstrzyknięciu.



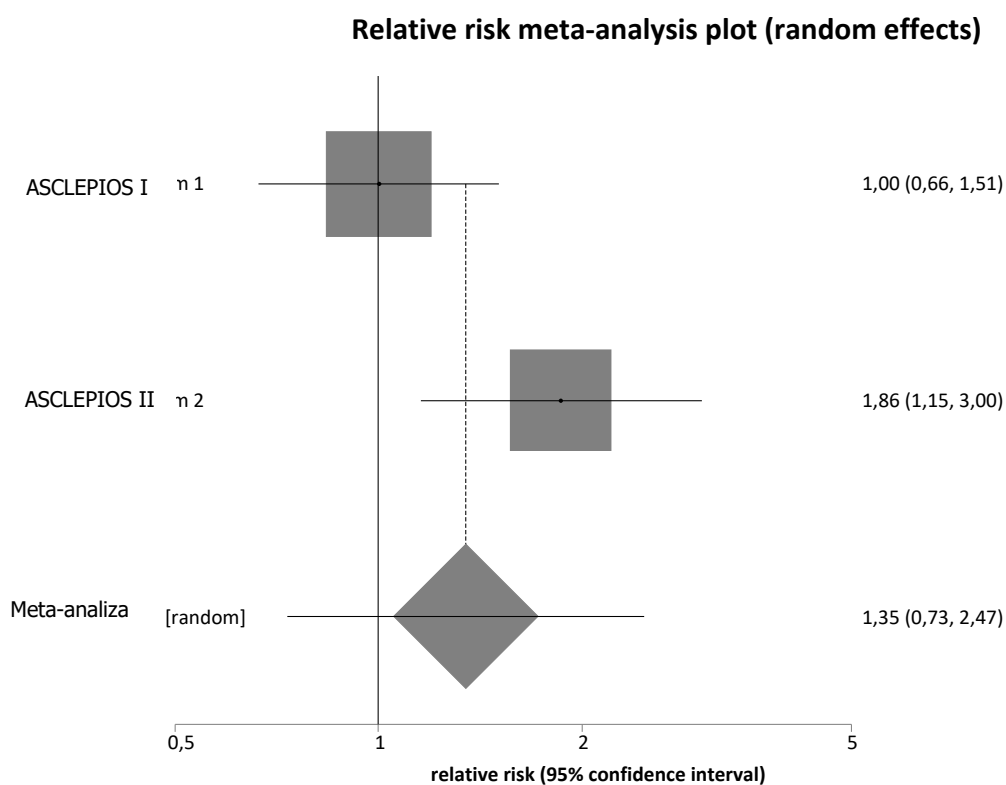
Rysunek 25. Meta-analiza wyników badań ASCLEPIOS I i ASCLEPIOS II dotyczących zastosowania ofatumumabu w dawce 20 mg/co 4 tyg. względem teryflunomidu w dawce 14 mg/dobę w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozlanego – ryzyko wystąpienia ogólnoustrojowych reakcji związanych z wstrzyknięciem leku, bez premedykacji, po ósmym wstrzyknięciu.



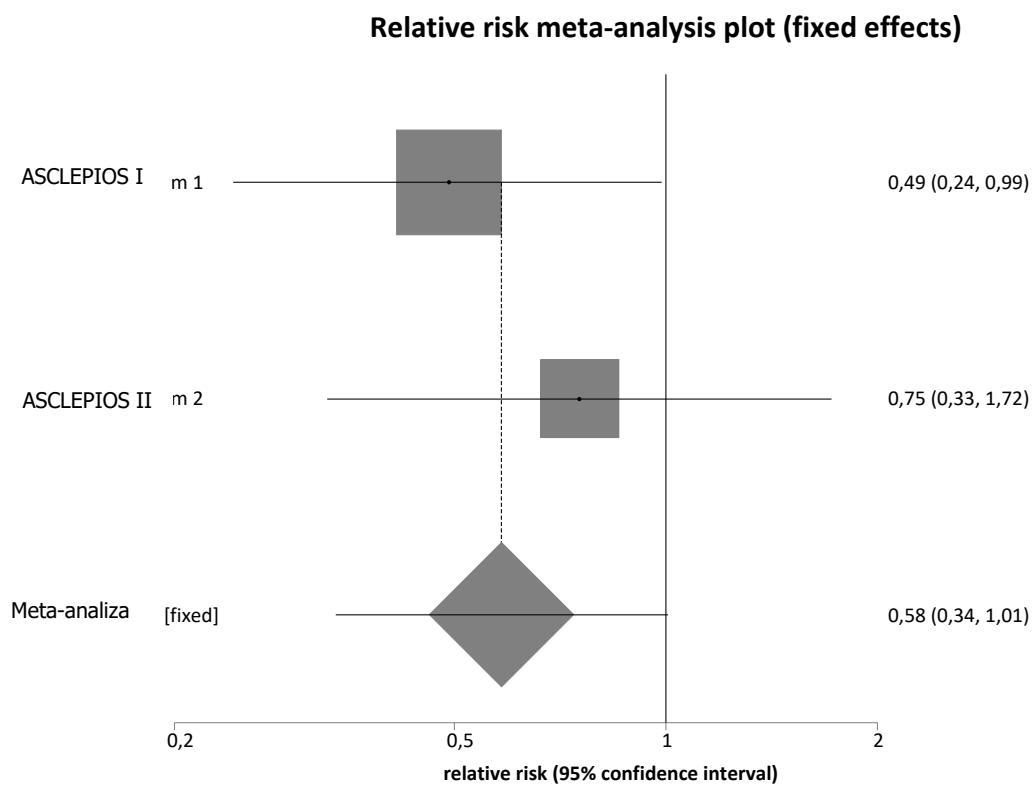
Rysunek 26. Meta-analiza wyników badań ASCLEPIOS I i ASCLEPIOS II dotyczących zastosowania ofatumumabu w dawce 20 mg/co 4 tyg. względem teryflunomidu w dawce 14 mg/dobę w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego – ryzyko wystąpienia ogólnoustrojowych reakcji związanych z wstrzyknięciem leku, bez premedykacji, po dziewiątym wstrzyknięciu.



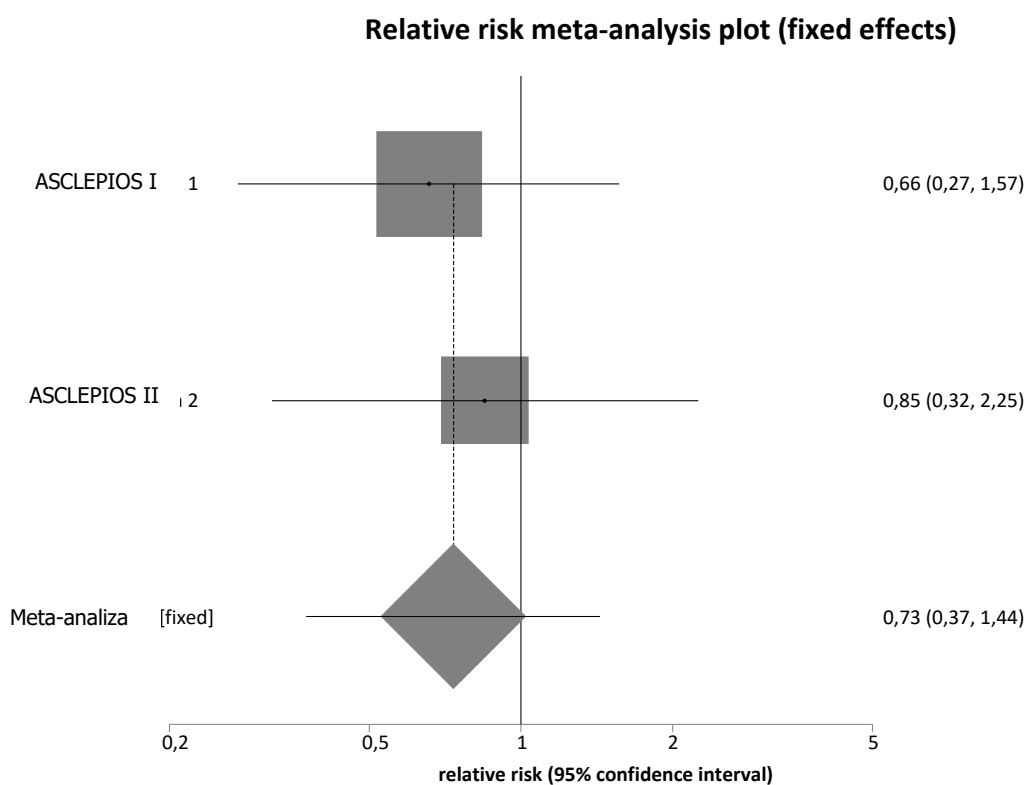
Rysunek 27. Meta-analiza wyników badań ASCLEPIOS I i ASCLEPIOS II dotyczących zastosowania ofatumumabu w dawce 20 mg/co 4 tyg. względem teryflunomidu w dawce 14 mg/dobę w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozlanego – ryzyko wystąpienia ogólnoustrojowych reakcji związanych z wstrzyknięciem leku, bez premedykacji, po dziesiątym wstrzyknięciu.



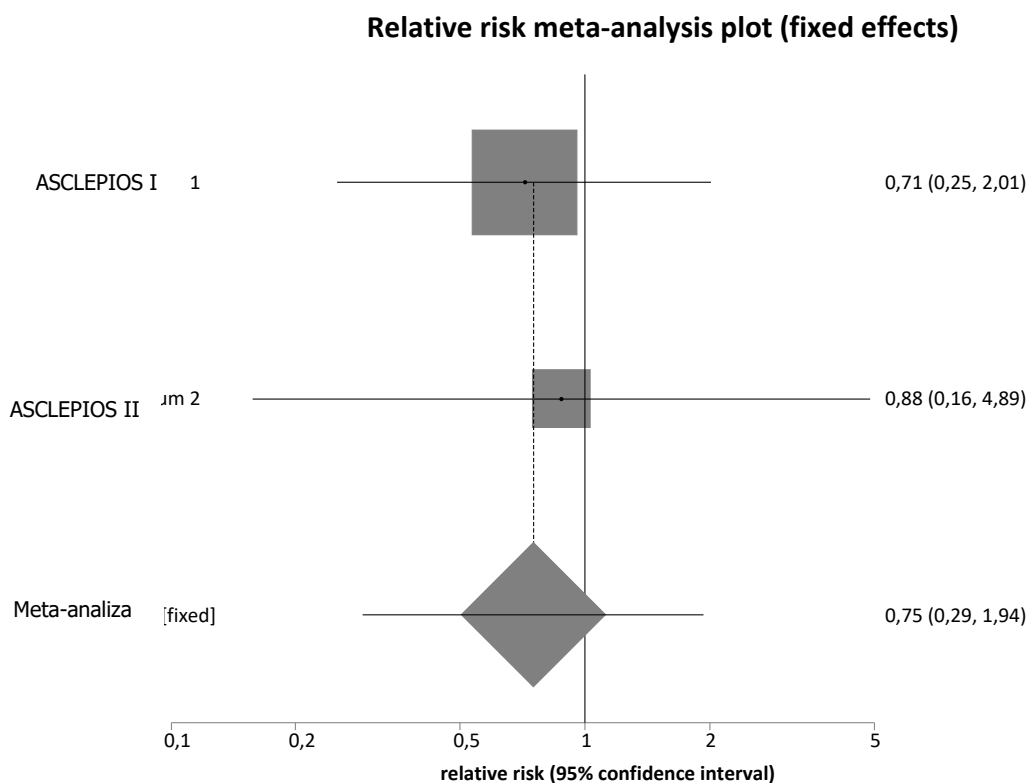
Rysunek 28. Meta-analiza wyników badań ASCLEPIOS I i ASCLEPIOS II dotyczących zastosowania ofatumumabu w dawce 20 mg/co 4 tyg. względem teryflunomidu w dawce 14 mg/dobę w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego – ryzyko wystąpienia ogólnoustrojowych reakcji związanych z wstrzyknięciem leku, z jakąkolwiek premedykacją, po pierwszym wstrzyknięciu.



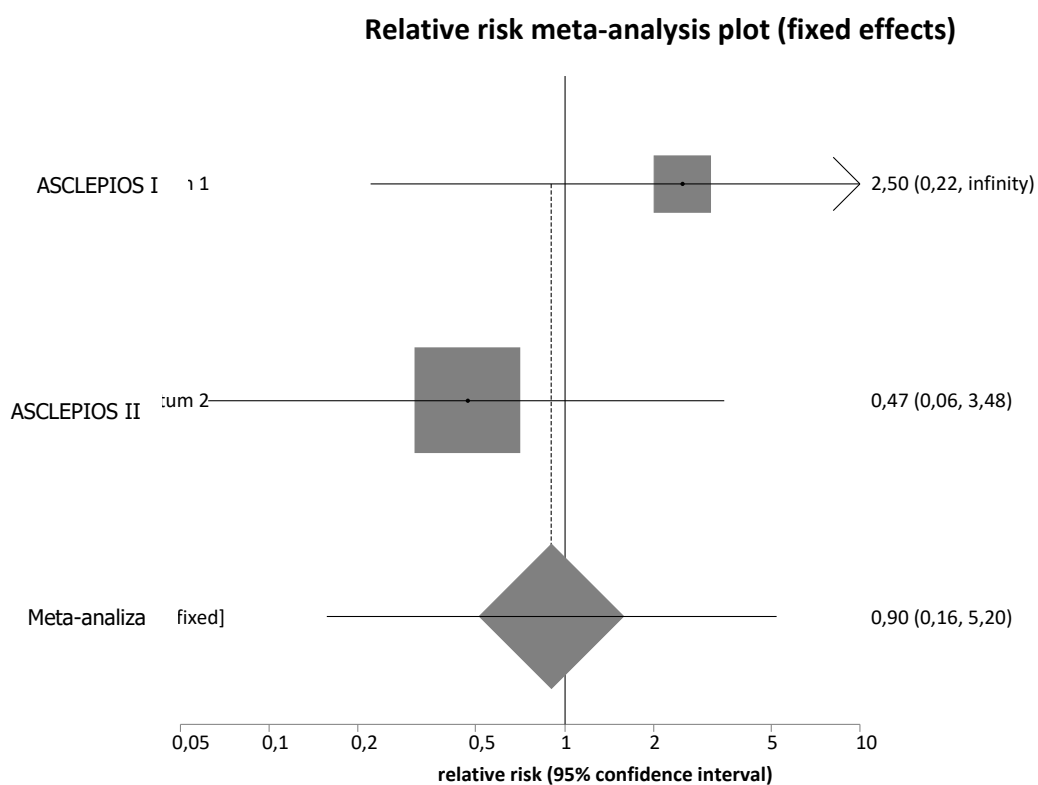
Rysunek 29. Meta-analiza wyników badań ASCLEPIOS I i ASCLEPIOS II dotyczących zastosowania ofatumumabu w dawce 20 mg/co 4 tyg. względem teryflunomidu w dawce 14 mg/dobę w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozlanego – ryzyko wystąpienia ogólnoustrojowych reakcji związanych z wstrzyknięciem leku, z jakąkolwiek premedykacją, po drugim wstrzyknięciu.



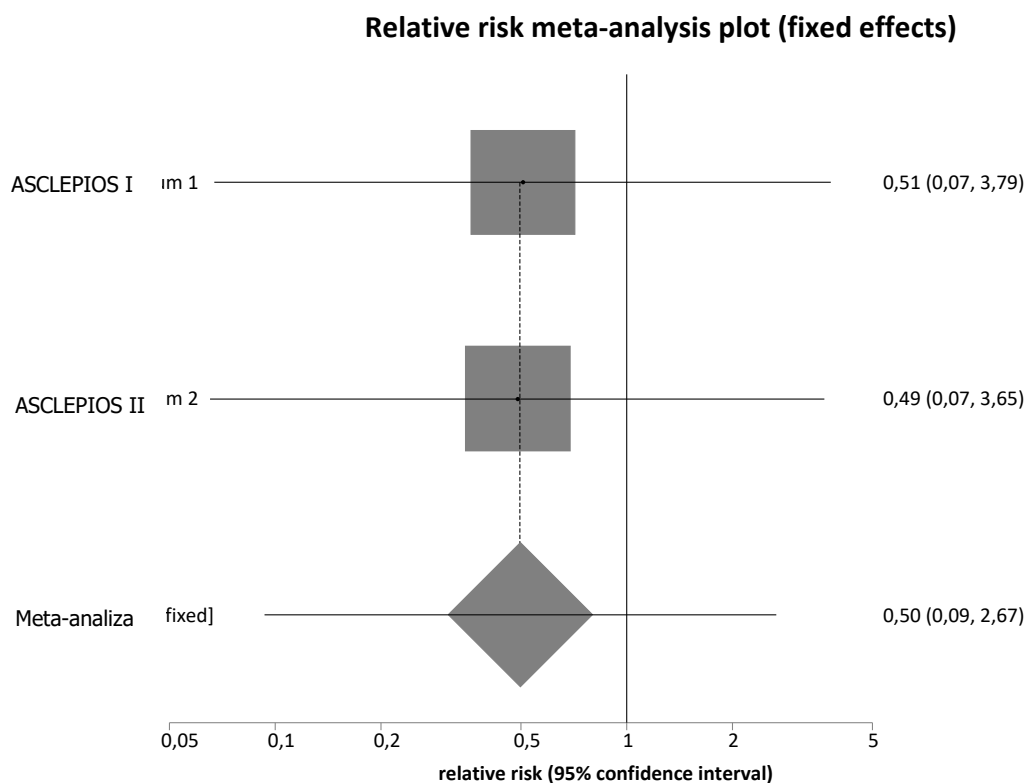
Rysunek 30. Meta-analiza wyników badań ASCLEPIOS I i ASCLEPIOS II dotyczących zastosowania ofatumumabu w dawce 20 mg/co 4 tyg. względem teryflunomidu w dawce 14 mg/dobę w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego – ryzyko wystąpienia ogólnoustrojowych reakcji związanych z wstrzyknięciem leku, z jakąkolwiek premedykacją, po trzecim wstrzyknięciu.



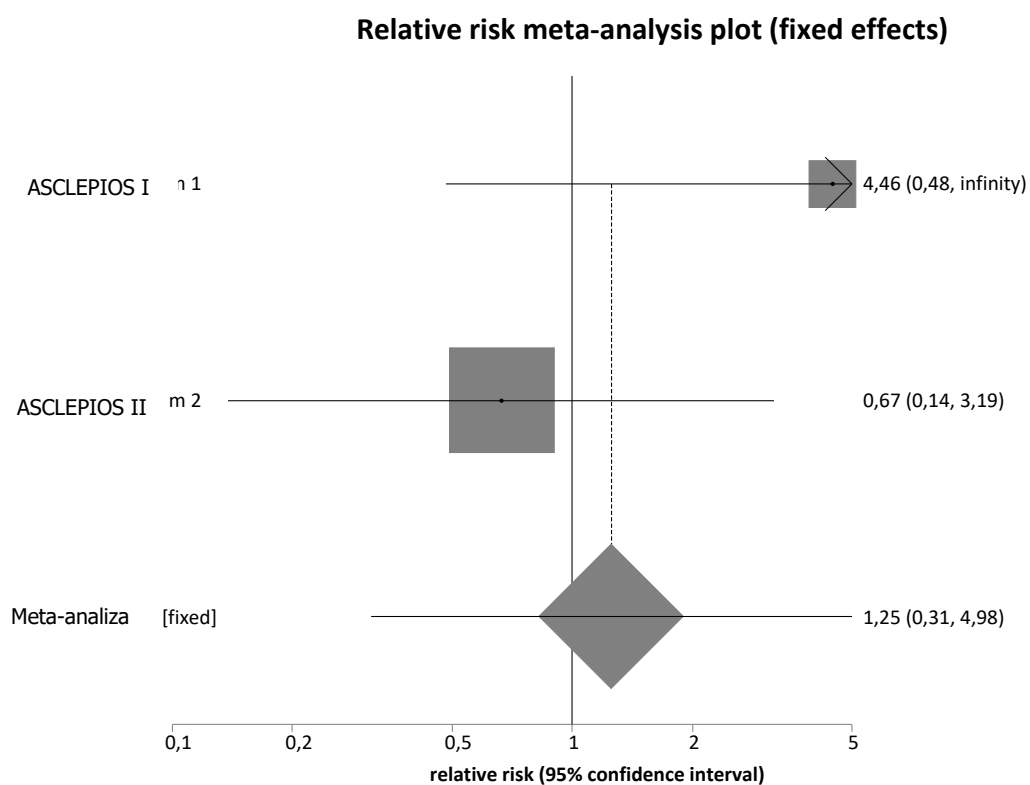
Rysunek 31. Meta-analiza wyników badań ASCLEPIOS I i ASCLEPIOS II dotyczących zastosowania ofatumumabu w dawce 20 mg/co 4 tyg. względem teryflunomidu w dawce 14 mg/dobę w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozlanego – ryzyko wystąpienia ogólnoustrojowych reakcji związanych z wstrzyknięciem leku, z jakąkolwiek premedykacją, po czwartym wstrzyknięciu.



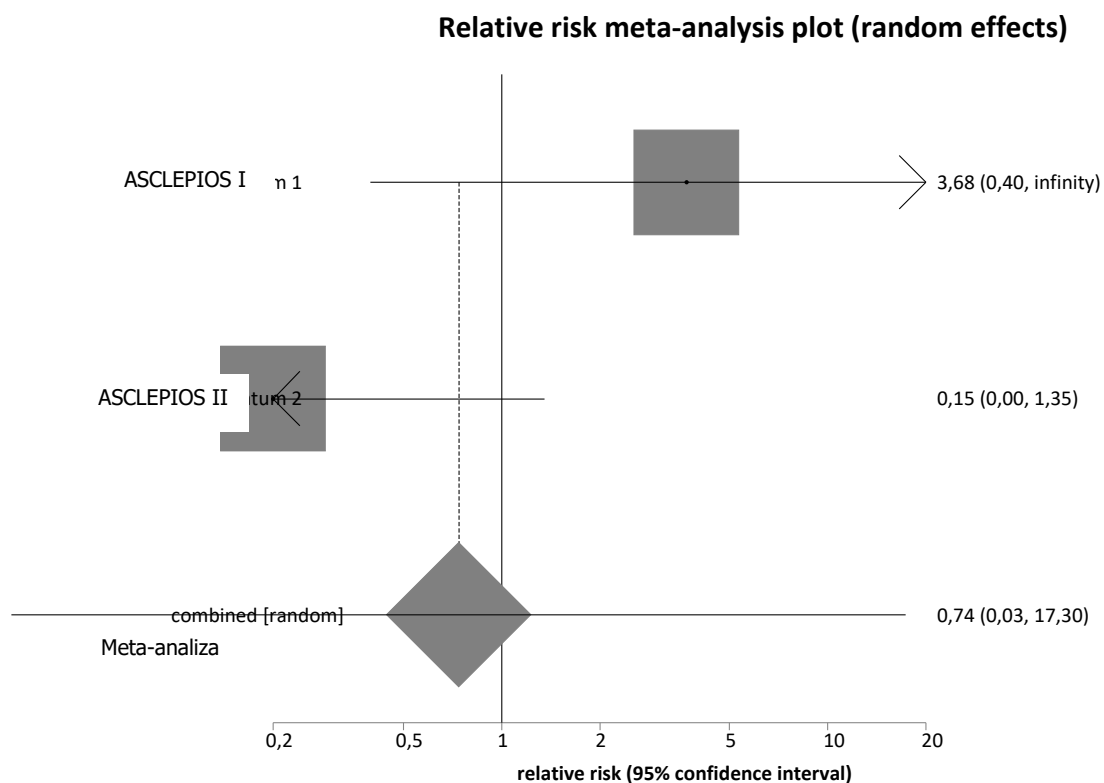
Rysunek 32. Meta-analiza wyników badań ASCLEPIOS I i ASCLEPIOS II dotyczących zastosowania ofatumumabu w dawce 20 mg/co 4 tyg. względem teryflunomidu w dawce 14 mg/dobę w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego – ryzyko wystąpienia ogólnoustrojowych reakcji związanych z wstrzyknięciem leku, z jakąkolwiek premedykacją, po piątym wstrzyknięciu.



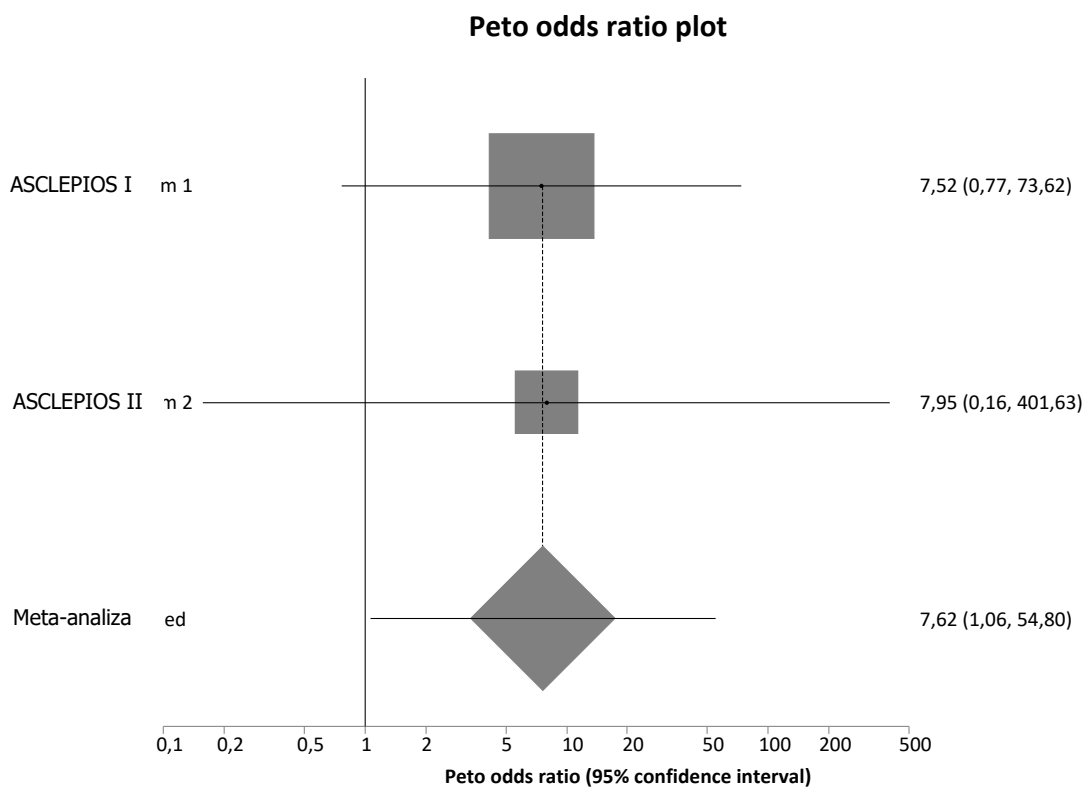
Rysunek 33. Meta-analiza wyników badań ASCLEPIOS I i ASCLEPIOS II dotyczących zastosowania ofatumumabu w dawce 20 mg/co 4 tyg. względem teryflunomidu w dawce 14 mg/dobę w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozlanego – ryzyko wystąpienia ogólnoustrojowych reakcji związanych z wstrzyknięciem leku, z jakąkolwiek premedykacją, po szóstym wstrzyknięciu.



Rysunek 34. Meta-analiza wyników badań ASCLEPIOS I i ASCLEPIOS II dotyczących zastosowania ofatumumabu w dawce 20 mg/co 4 tyg. względem teryflunomidu w dawce 14 mg/dobę w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego – ryzyko wystąpienia ogólnoustrojowych reakcji związanych z wstrzyknięciem leku, z jakąkolwiek premedykacją, po siódmym wstrzyknięciu.

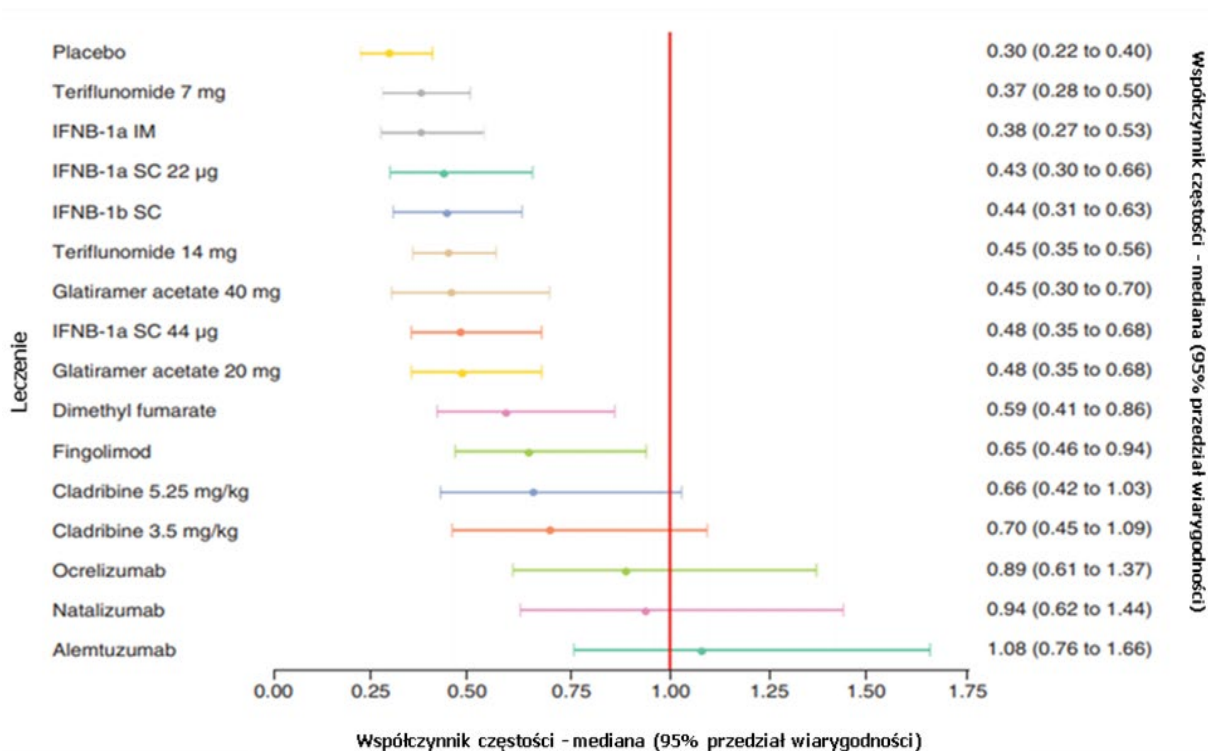


Rysunek 35. Meta-analiza wyników badań ASCLEPIOS I i ASCLEPIOS II dotyczących zastosowania ofatumumabu w dawce 20 mg/co 4 tyg. względem teryflunomidu w dawce 14 mg/dobę w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozlanego – ryzyko wystąpienia ogólnoustrojowych reakcji związanych z wstrzyknięciem leku, z jakąkolwiek premedykacją, po ósmym wstrzyknięciu.

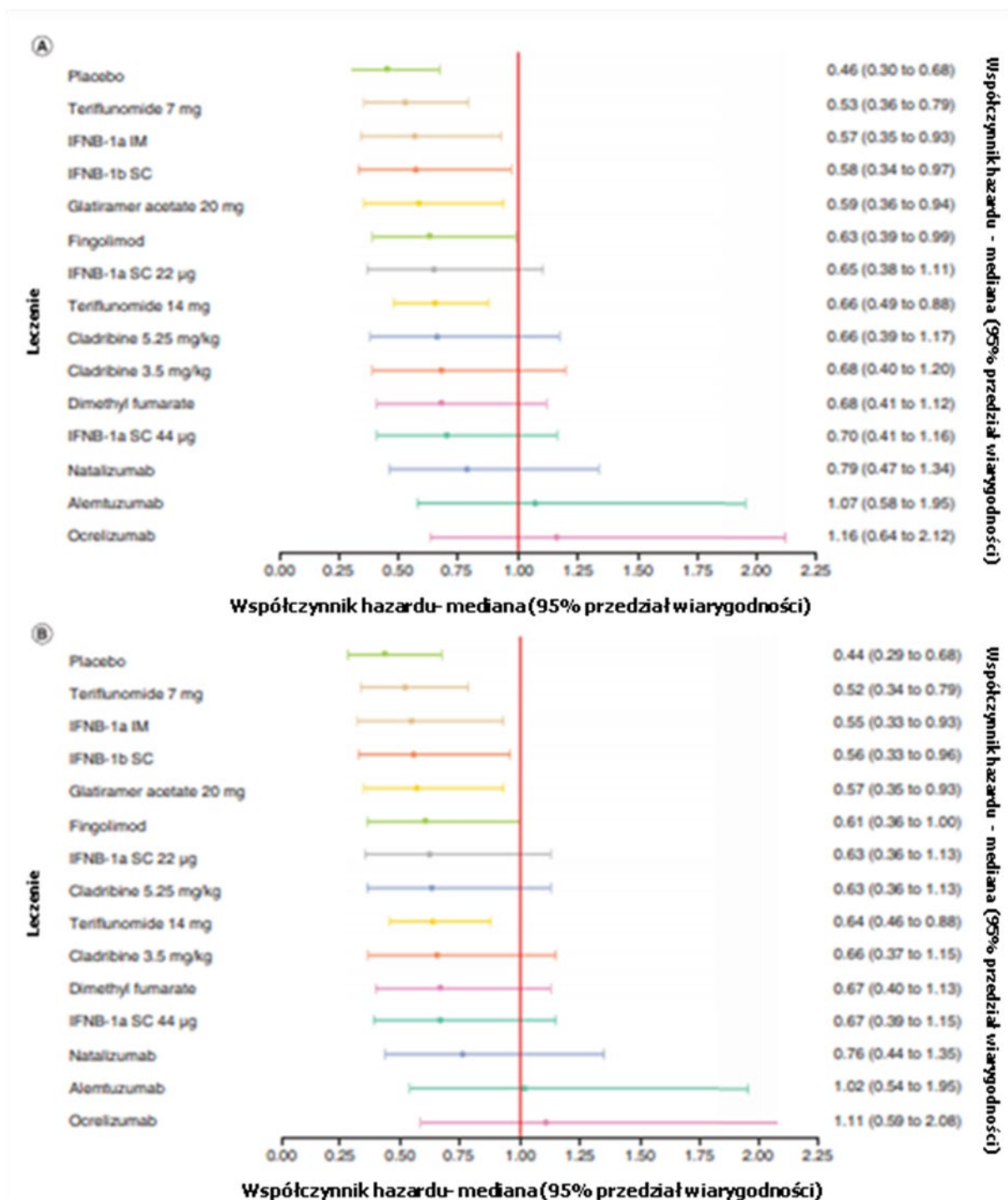


Rysunek 36. Meta-analiza wyników badań ASCLEPIOS I i ASCLEPIOS II dotyczących zastosowania ofatumumabu w dawce 20 mg/co 4 tyg. względem teryflunomidu w dawce 14 mg/dobę w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego – ryzyko wystąpienia ogólnoustrojowych reakcji związanych z wstrzyknięciem leku, z jakąkolwiek premedykacją, po dziewiątym wstrzyknięciu.

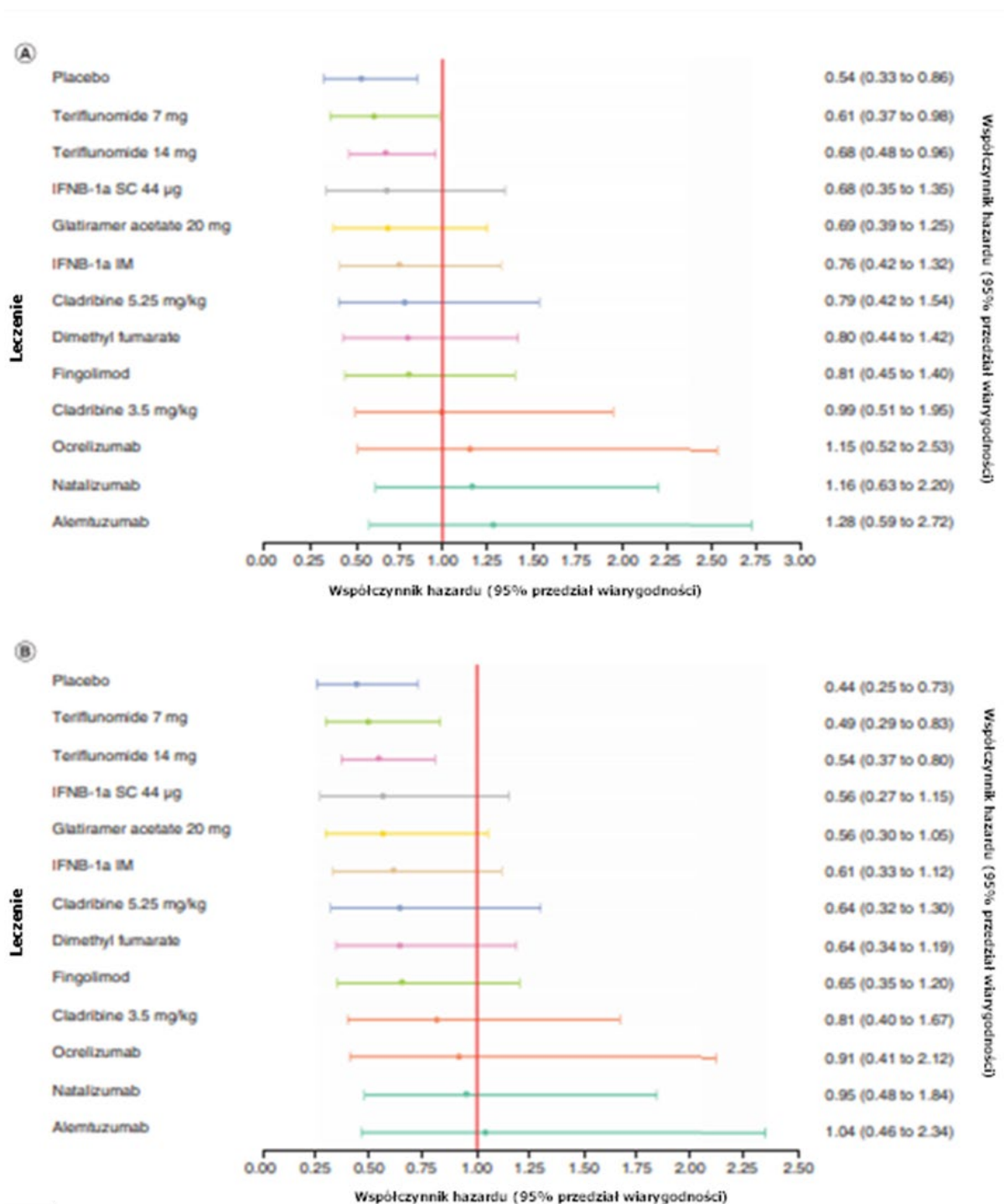
14.11. WYKRESY PRZEDSTAWIAJĄCE WYNIKI META-ANALIZY SIECIOWEJ



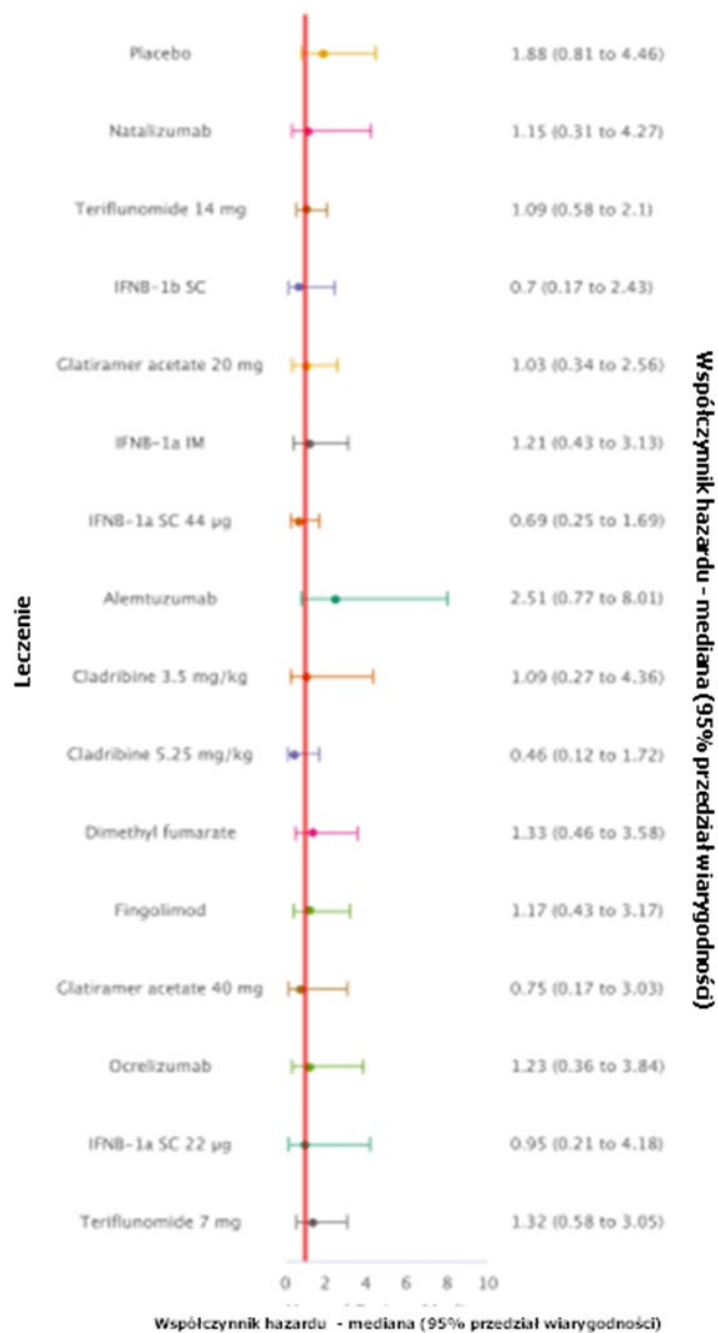
Rysunek 37. Meta-analiza sieciowa (ofatumumab vs komparatory) przedstawiona w opracowaniu Samjoo i wsp., 2020 [49] – roczny wskaźnik rzutów. IFNB: Interferon beta; IM: domięśniowe; SC: podskórne.



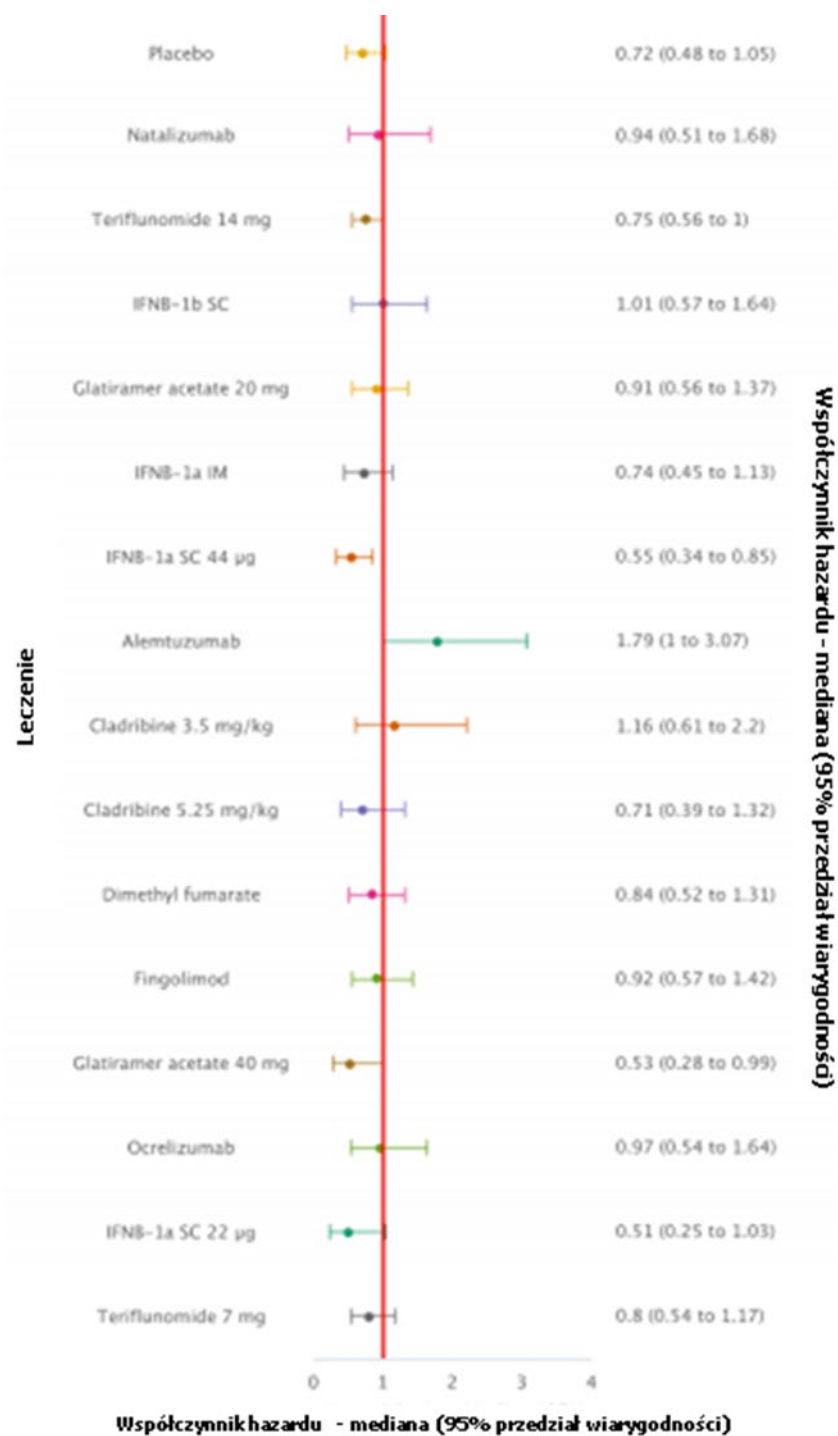
Rysunek 38. Meta-analiza sieciowa - czas do 3-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności (ofatumumab vs komparator). Wyniki analiz przy użyciu (A) wstępnie zdefiniowanych kryteriów i (B) kryteriów z badania OPERA. IFNB: interferon beta; IM: domięśniowe; SC: podskórne [49].



Rysunek 39. Meta-analiza sieciowa - czas do 6-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności (ofatumumab vs komparator). Wyniki analiz przy użyciu (A) wstępnie zdefiniowanych kryteriów i (B) kryteriów z badania OPERA. IFNB: interferon beta; IM: domięśniowe; SC: podskórne [49].



Rysunek 40. Meta-analiza sieciowa - utrata pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych (ofatumumab vs komparator). IFNB: interferon beta; IM: domięśniowe; SC: podskórne [49].

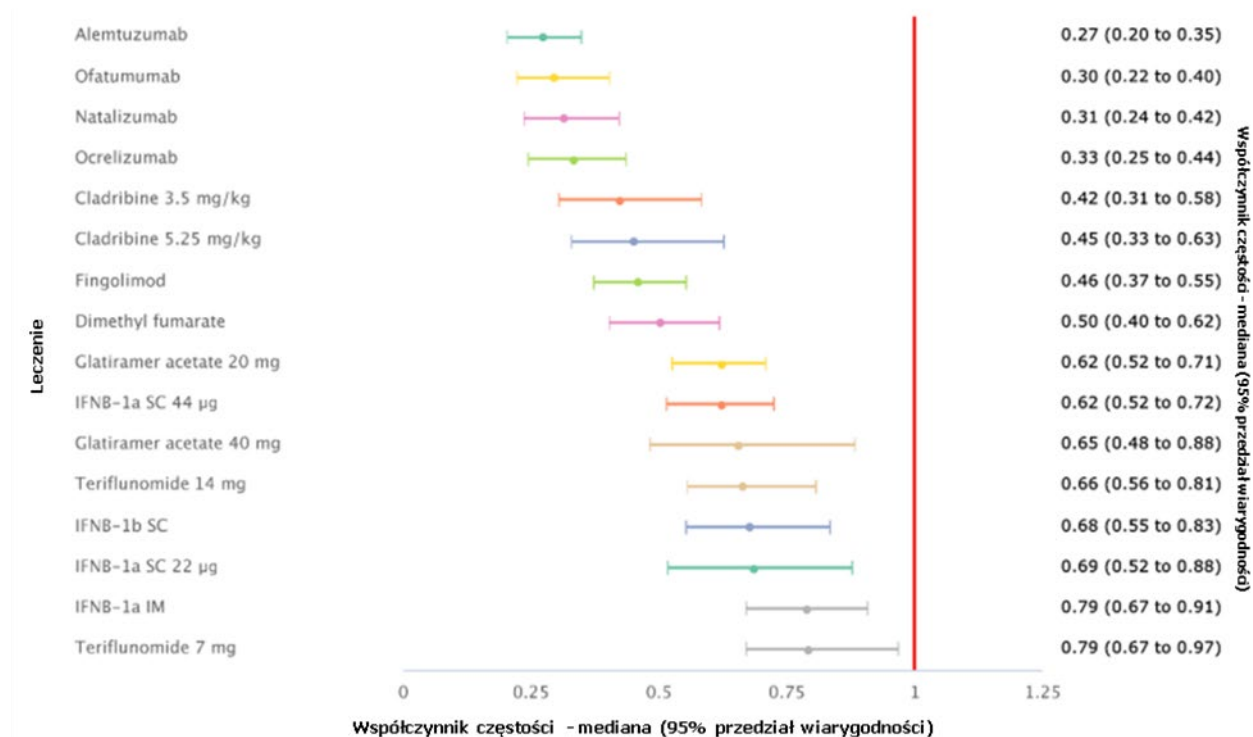


Rysunek 41. Meta-analiza sieciowa -utrata pacjentów z badania z dowolnej przyczyny (ofatumumab vs komparator). IFNB: interferon beta; IM: domięśniowe; SC: podskórne [49].

14.12. WYNIKI ANALIZ WRAŻLIWOŚCI PRZEPROWADZONYCH W OPRACOWANIU SAMJOO i wsp. 2020

Analiza skuteczności uwzględnionych terapii modyfikujących przebieg choroby w porównaniu do placebo

Roczny wskaźnik rzutów



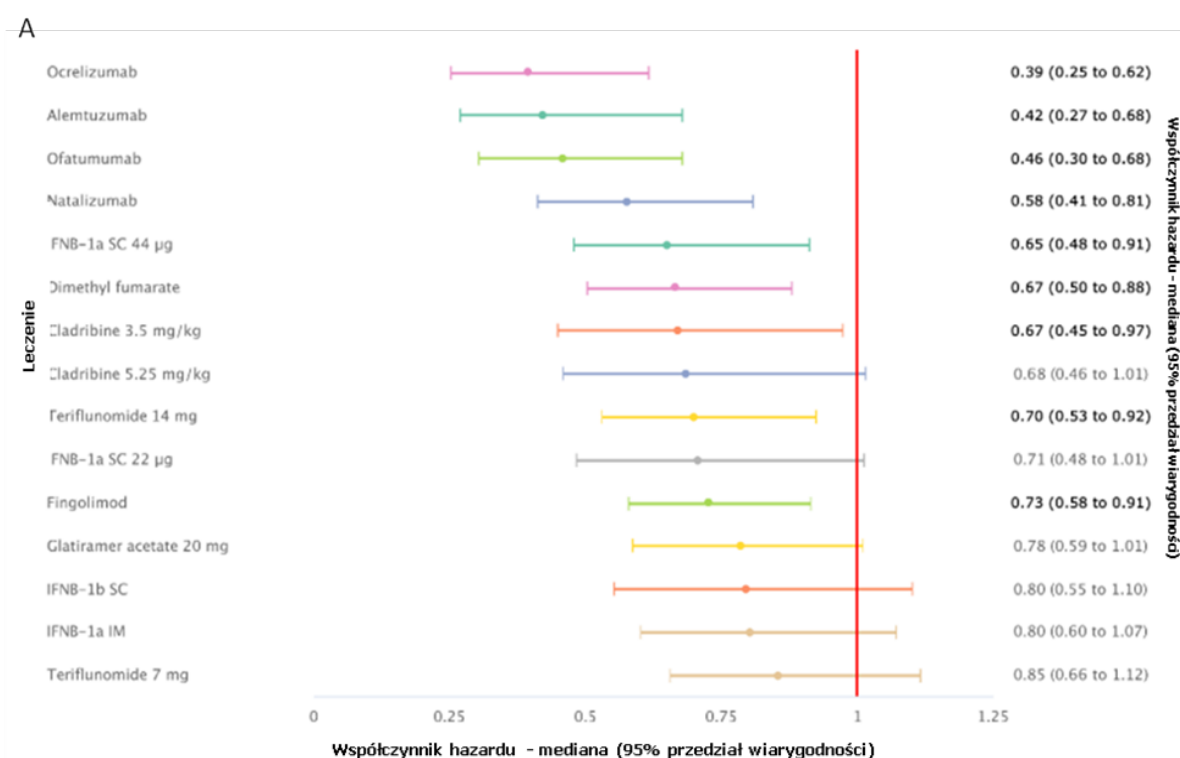
Rysunek 42. Meta-analiza sieciowa - roczny wskaźnik rzutów (terapię modyfikującą przebieg choroby vs placebo). IFNB: interferon beta; IM: domięśniowo; SC: podskórnio [49].

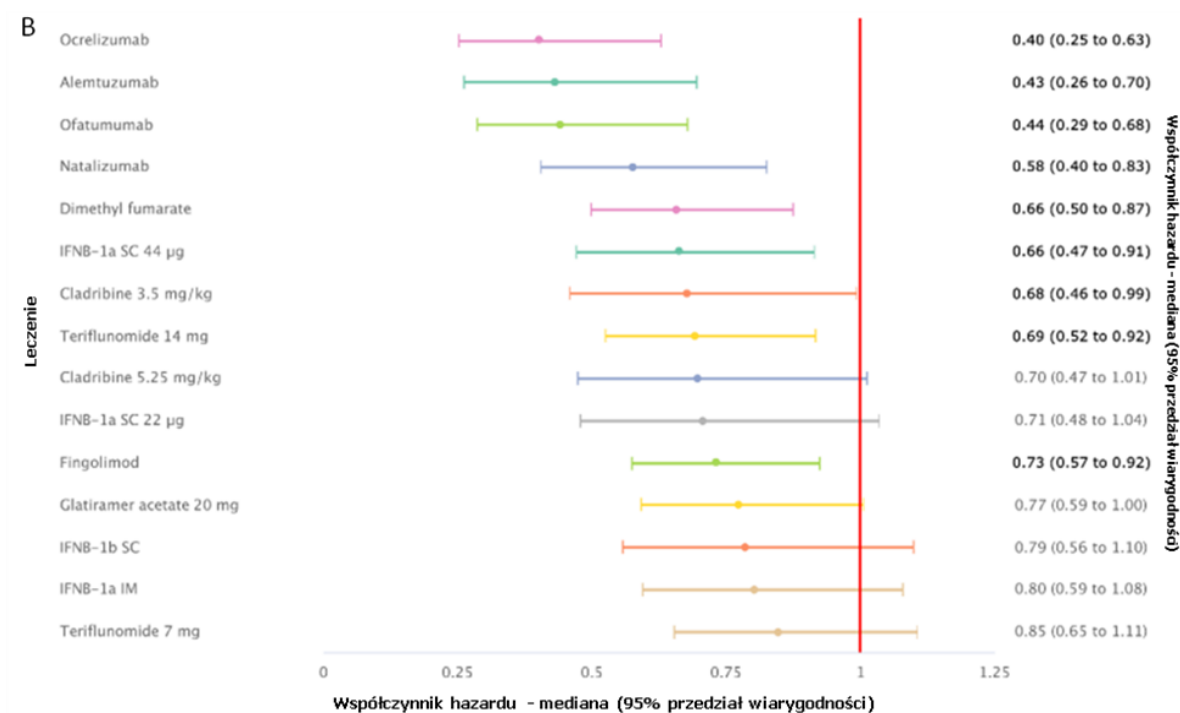
Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego następujących terapii modyfikujących przebieg choroby, wiąże się ze **statystycznie istotną ($p < 0,05$) redukcją w zakresie rocznego wskaźnika rzutów, w porównaniu do placebo:**

- ofatumumabu podawanego podskórnio w dawce 20 mg/co 4 tygodnie,
- fumaranu dimetylu,
- IFN- β -1a w dawce 44 µg,
- octanu glatirameru w dawce 20 mg,
- octanu glatirameru w dawce 40 mg,
- IFN- β -1a w dawce 30 µg,
- IFN- β -1b,
- teryflunomidu w dawce 14 mg,

- IFN-β-1a w dawce 22 µg,
- teryflunomidu w dawce 7 mg,
- kladrybiny w dawce 3,5 mg / kg,
- kladrybiny w dawce 5,25 mg / kg,
- fingolimodu w dawce 0,5 mg, raz na dobę,
- natalizumabu w dawce 300 mg,
- okrelizumabu w dawce 600 mg,
- alemtuzumabu w dawce 12 mg.

3-miesięczna potwierdzona progresja niepełnosprawności





Rysunek 43. Meta-analiza sieciowa - 3-miesięczna potwierdzona progresja niepełnosprawności (terapię modyfikującą przebieg choroby vs placebo). Wyniki analiz przy użyciu (A) wstępnie zdefiniowanych kryteriów i (B) kryteriów z badania OPERA. IFNB: interferon beta; IM: domięśniowo; SC: podskórnym [49].

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego następujących terapii modyfikujących przebieg choroby, wiąże się ze **statystycznie istotnym ($p < 0,05$) wydłużeniem czasu do 3-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności, w porównaniu do placebo:**

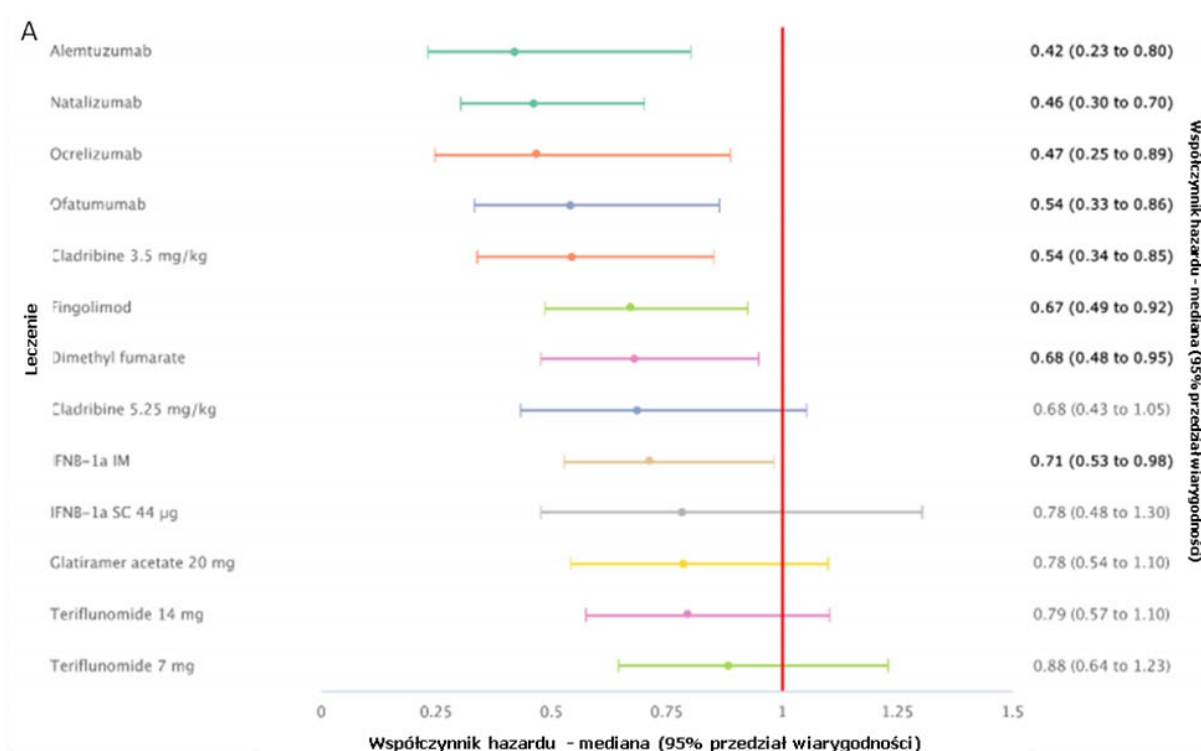
- **ofatumumabu,**
- **fumaranu dimetylu,**
- **IFN-β-1a** w dawce 44 µg,
- **octanu glatirameru** w dawce 40 mg,
- **teryflunomidu** w dawce 14 mg,
- kladrybiny w dawce 3,5 mg / kg,
- fingolimodu w dawce 0,5 mg, raz na dobę,
- natalizumabu w dawce 300 mg,
- okrelizumabu w dawce 600 mg,
- alemtuzumabu w dawce 12 mg.

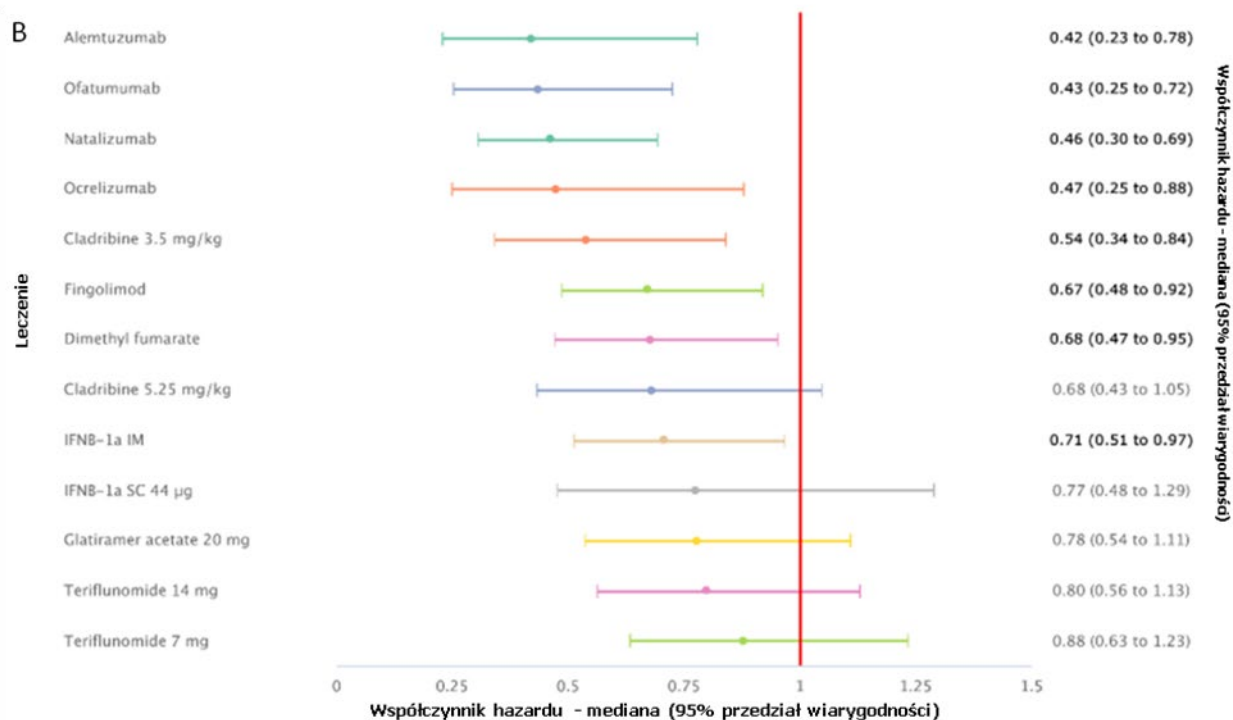
Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego następujących terapii modyfikujących przebieg choroby, wiąże się ze **brakiem statystycznie istotnych ($p > 0,05$) różnic w zakresie czasu do 3-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności, w porównaniu do placebo:**

- **octanu glatirameru** w dawce 20 mg,
- **IFN-β-1a** w dawce 30 µg,
- **IFN-β-1b,**
- IFN-β-1a w dawce 22 µg,
- teryflunomidu w dawce 7 mg,
- kladrybiny w dawce 5,25 mg / kg.

W analizie przeprowadzonej z wykorzystaniem definicji tego punktu końcowego pochodzących z badania OPERA uzyskano wyniki analogiczne, jak w przypadku, opisanych powyżej, kryteriów predefiniowanych.

6-miesięczna potwierdzona progresja niepełnosprawności





Rysunek 44. Meta-analiza sieciowa - 6-miesięczna potwierdzona progresja niepełnosprawności (terapię modyfikujące przebieg choroby vs placebo). Wyniki analiz przy użyciu (A) wstępnie zdefiniowanych kryteriów i (B) kryteriów z badania OPERA. IFNB: interferon beta; IM: domięśniowo; SC: podskórnie [49].

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego następujących terapii modyfikujących przebieg choroby, wiąże się ze **statystycznie istotnym ($p < 0,05$) wydłużeniem czasu do 6-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności, w porównaniu do placebo:**

- ofatumumabu,
- fumaranu dimetylu,
- IFN- β -1a w dawce 30 µg,
- IFN- β -1b,
- octanu glatirameru w dawce 40 mg,
- kladrybiny w dawce 3,5 mg / kg,
- fingolimodu w dawce 0,5 mg, raz na dobę,
- natalizumabu w dawce 300 mg,
- okrelizumabu w dawce 600 mg,
- alemtuzumabu w dawce 12 mg.

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego następujących terapii modyfikujących przebieg choroby, wiąże się ze brakiem **statystycznie istotnych ($p > 0,05$) różnic w zakresie czasu do potwierdzonej progresji niepełnosprawności, w porównaniu do placebo:**

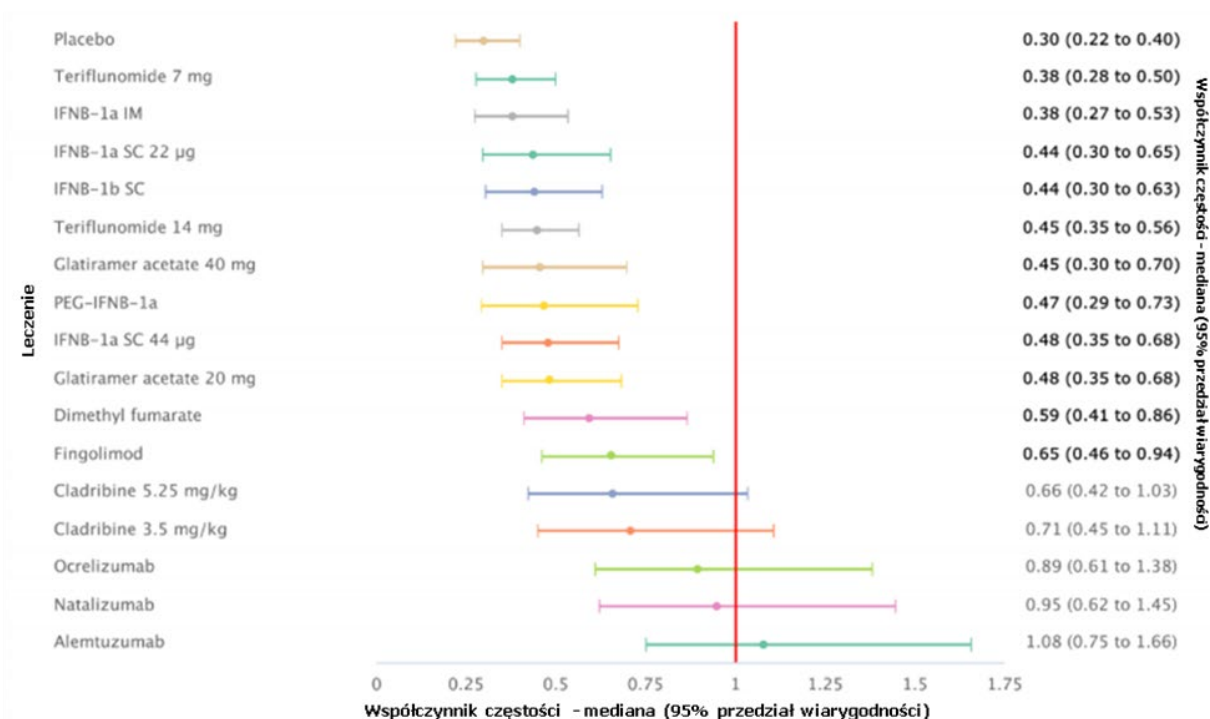
- **IFN-β-1a** w dawce 44 µg,
- **octanu glatirameru** w dawce 20 mg,
- **teryflunomidu** w dawce 14 mg,
- teryflunomidu w dawce 7 mg,
- kladrybiny w dawce 5,25 mg / kg.

W analizie przeprowadzonej z wykorzystaniem definicji tego punktu końcowego pochodzących z badania OPERA uzyskano wyniki analogiczne, jak w przypadku, opisanych powyżej, kryteriów predefiniowanych.

Włączenie peginterferonu beta-1a

W ramach analizy wrażliwości uwzględniono badanie ADVANCE (peginterferon β-1a vs placebo), które zostało wykluczone z sieci w analizie głównej, ponieważ komisja NICE uznała to badanie odstające od innych i pominęła jego wpływ na wytyczne dotyczące oceny technologii dla okrelizumabu.

Roczny wskaźnik rzutów



Rysunek 45. Meta-analiza sieciowa - roczny wskaźnik rzutów (ofatumumab vs komparator); analiza z uwzględnieniem peginterferonu beta 1a. IFNB: interferon beta; IM: domięśniowo; SC: podskórnie; PEG-INFB: peginterferon beta [49].

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego ofatumumabu podawanego podskórnie w dawce 20 mg raz na cztery

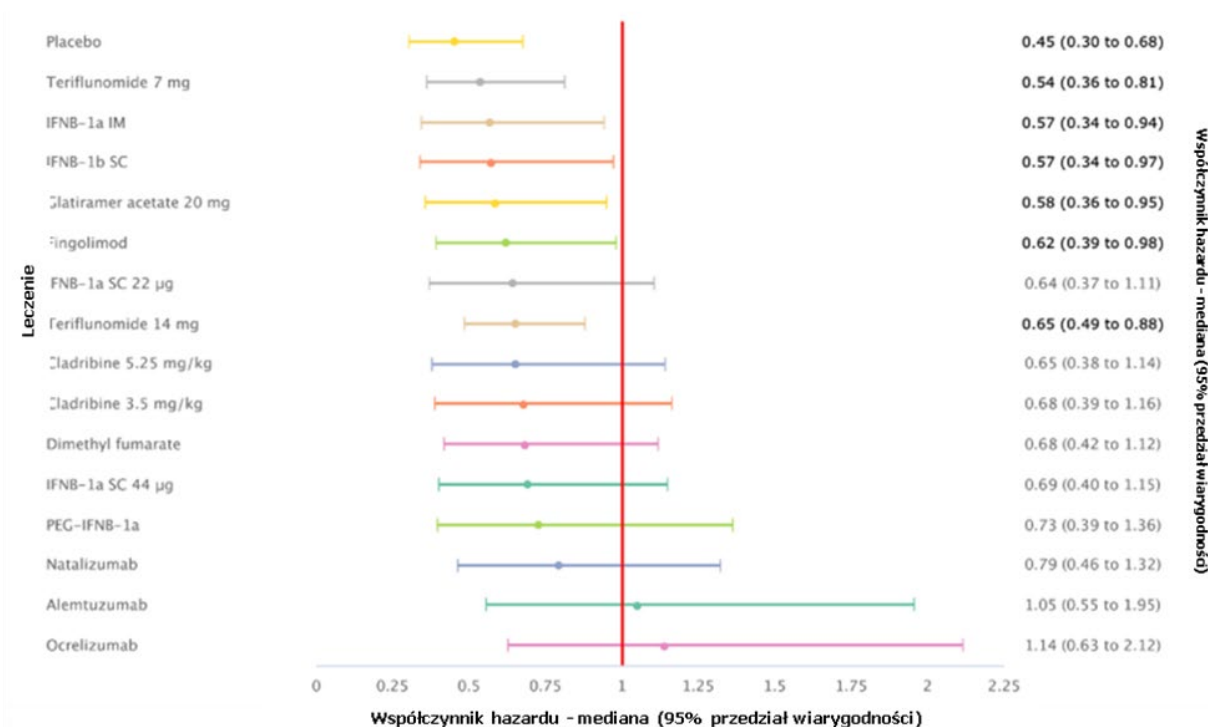
tygodnie, wiąże się ze **statystycznie istotną ($p < 0,05$) redukcją rocznej liczby rzutów w porównaniu do:**

- **fumaranu dimetylu** podawanego doustnie, 240 mg dwa razy dziennie,
- **octanu glatirameru** podawanego podskórnio, 20 mg raz dziennie,
- **octanu glatirameru** podawanego podskórnio, 40 mg trzy razy w tygodniu,
- **IFN- β -1a** podawanego domięśniowo, 30 μ g raz w tygodniu,
- **IFN- β -1a** podawanego podskórnio, 44 μ g trzy razy w tygodniu,
- **IFN- β -1b** podawanego podskórnio, 250 μ g co dwa dni,
- **teryflunomidu** podawanego doustnie, 14 mg raz dziennie,
- **peginterferonu beta-1a,**
- IFN- β -1a podawanego podskórnio, 22 μ g trzy razy w tygodniu,
- teryflunomidu podawanego doustnie, 7 mg, raz dziennie,
- fingolimodu podawanego doustnie 0,5 mg raz dziennie,
- placebo.

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego ofatumumabu podawanego podskórnio w dawce 20 mg raz na cztery tygodnie, wiąże się z brakiem **statystycznie istotnych różnic ($p > 0,05$) w zakresie rocznej liczby rzutów w porównaniu do:**

- kladrybiny podawanej doustnie, 3,5 mg / kg,
- kladrybiny podawanej doustnie 5,25 mg / kg,
- natalizumabu podawanego dożylnie, 300 mg co 4 tygodnie,
- okrelizumabu podawanego dożylnie, 600 mg co 24 tygodnie,
- alemtuzumabu podawanego dożylnie, 12 mg.

3-miesięczna potwierdzona progresja niepełnosprawności



Rysunek 46. Meta-analiza sieciowa - czas do 3-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności (ofatumumab vs komparator); analiza z uwzględnieniem peginterferonu beta-1a. IFNB: interferon beta; IM: domięśniowo; SC: podskórnie; PEG-IFNB – peginterferon beta [49].

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozlanego ofatumumabu podawanego podskórnie w dawce 20 mg raz na cztery tygodnie, wiąże się ze **statystycznie istotnym ($p < 0,05$) wydłużeniem czasu do 3-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności w porównaniu do:**

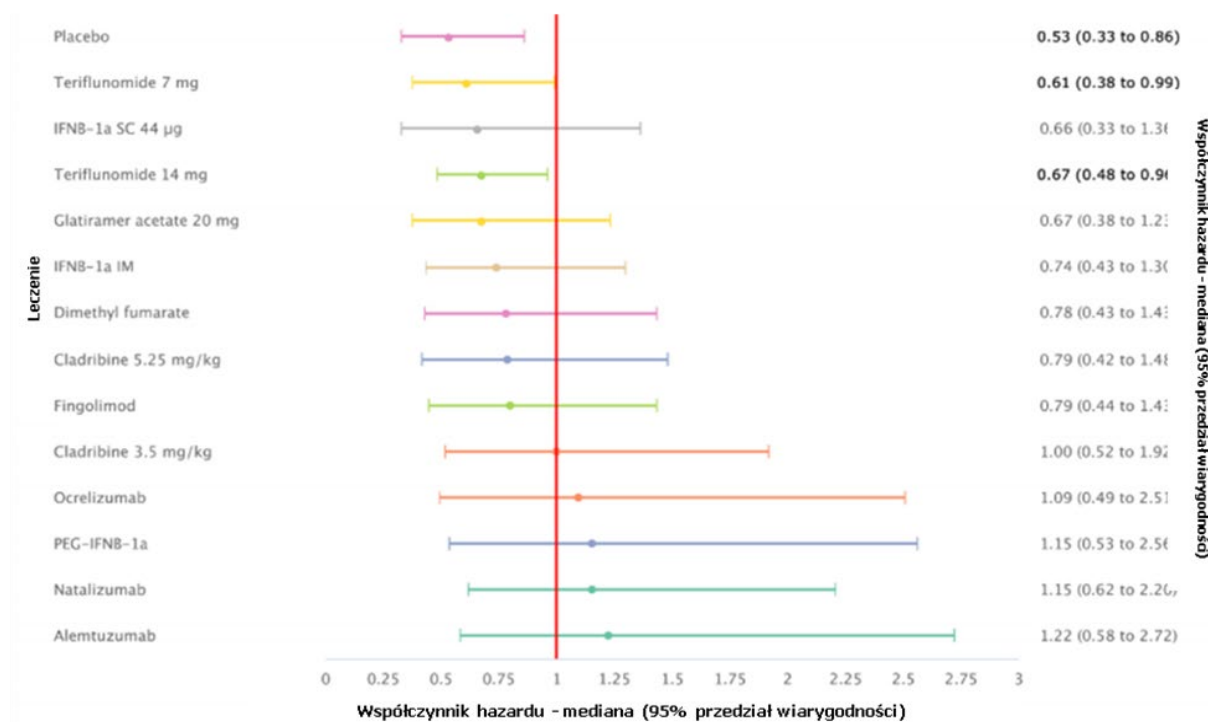
- **octanu glatirameru** podawanego podskórnie, 20 mg raz dziennie,
- **IFN- β -1a** podawanego domięśniowo, 30 µg raz w tygodniu,
- **IFN- β -1b** podawanego podskórnie, 250 µg co dwa dni,
- **teryflunomidu** podawanego doustnie, 14 mg raz dziennie,
- teryflunomidu podawanego doustnie, 7 mg, raz dziennie,
- fingolimodu podawanego doustnie 0,5 mg raz dziennie,
- placebo.

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozlanego ofatumumabu podawanego podskórnie w dawce 20 mg raz na cztery tygodnie, wiąże się z brakiem **statystycznie istotnych różnic ($p > 0,05$) w zakresie czasu do 3-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności w porównaniu do:**

- **fumaranu dimetylu** podawanego doustnie, 240 mg dwa razy na dobę,
- **IFN- β -1a** podawanego podskórnie 44 µg trzy razy w tygodniu,
- **peginterferonu beta 1a,**

- IFN-β-1a podawanego podskórnice 22 µg trzy razy w tygodniu,
- kladrybiny podawanej doustnie, 3,5 mg / kg,
- kladrybiny podawanej doustnie 5,25 mg / kg,
- natalizumabu podawanego dożylnie, 300 mg co 4 tygodnie,
- okrelizumabu podawanego dożylnie, 600 mg co 24 tygodnie,
- alemtuzumabu podawanego dożylnie, 12 mg.

6-miesięczna potwierdzona progresja niepełnosprawności



Rysunek 47. Meta-analiza sieciowa - czas do 6-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności (ofatumumab vs komparator); analiza z uwzględnieniem peginterferonu beta 1a. IFNB: interferon beta; IM: domięśniowo; SC: podskórnice; PEG-IFNB – peginterferon beta [49].

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozсіяnego ofatumumabu podawanego podskórnice w dawce 20 mg raz na cztery tygodnie, wiąże się ze **statystycznie istotnym ($p < 0,05$) wydłużeniem czasu do 6-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności w porównaniu do:**

- **teryflunomidu** podawanego doustnie, 14 mg raz dziennie,
- teryflunomidu podawanego doustnie, 7 mg, raz dziennie,
- placebo.

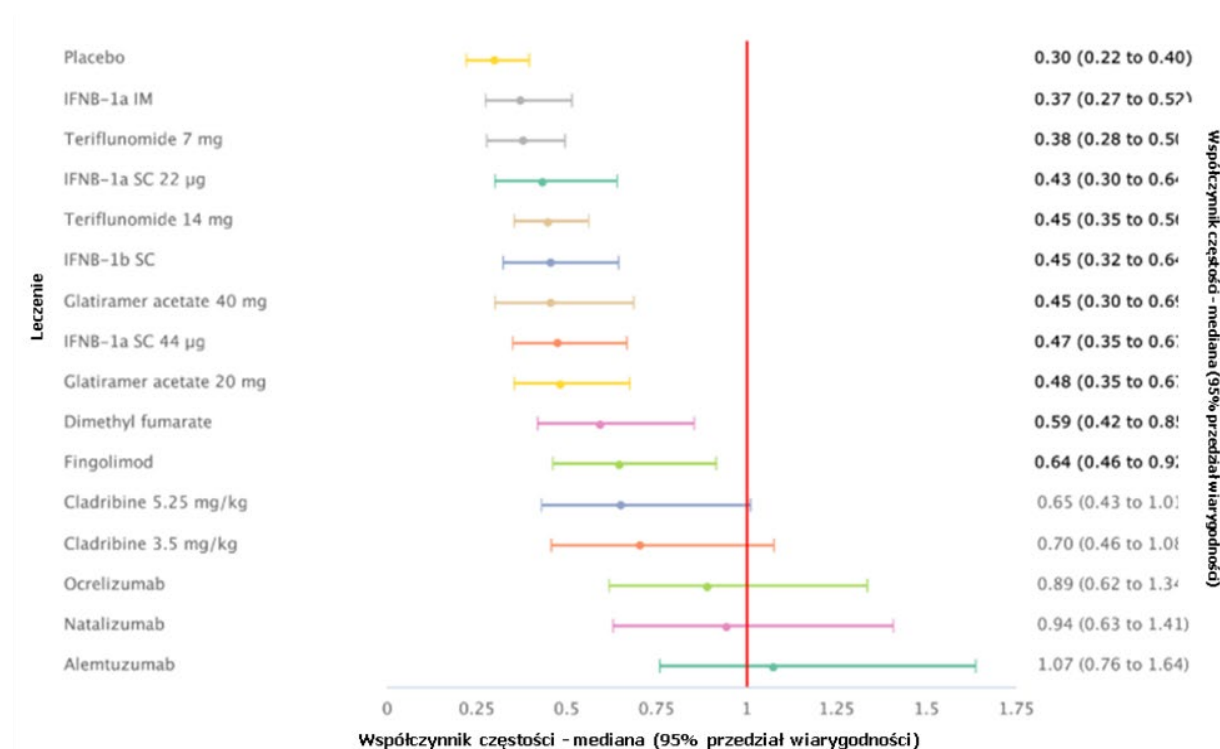
Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozсіяnego ofatumumabu podawanego podskórnice w dawce 20 mg raz na cztery

tygodnie, wiąże się z brakiem **statystycznie istotnych różnic ($p > 0,05$) w zakresie czasu do 6-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności w porównaniu do:**

- **fumaranu dimetylu** podawanego doustnie, 240 mg dwa razy na dobę,
- **IFN-β-1a** podawanego podskórnie 44 µg trzy razy w tygodniu,
- **peginterferonu beta 1a**,
- **octanu glatirameru** podawanego podskórnie, 20 mg raz dziennie,
- **IFN-β-1a** podawanego domięśniowo, 30 µg raz w tygodniu,
- fingolimodu podawanego doustnie 0,5 mg raz dziennie,
- kladrybiny podawanej doustnie, 3,5 mg / kg,
- kladrybiny podawanej doustnie 5,25 mg / kg,
- natalizumabu podawanego dożylnie, 300 mg co 4 tygodnie,
- okrelizumabu podawanego dożylnie, 600 mg co 24 tygodnie,
- alemtuzumabu podawanego dożylnie, 12 mg.

Włączenie badania INCOMIN

Roczny wskaźnik rzutów



Rysunek 48. Meta-analiza sieciowa - roczny wskaźnik rzutów (ofatumumab vs komparator); analiza z uwzględnieniem badania INCOMIN. IFNB: interferon beta; IM: domięśniowo; SC: podskórnie [49].

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozlanego ofatumumabu podawanego podskórnie w dawce 20 mg raz na cztery

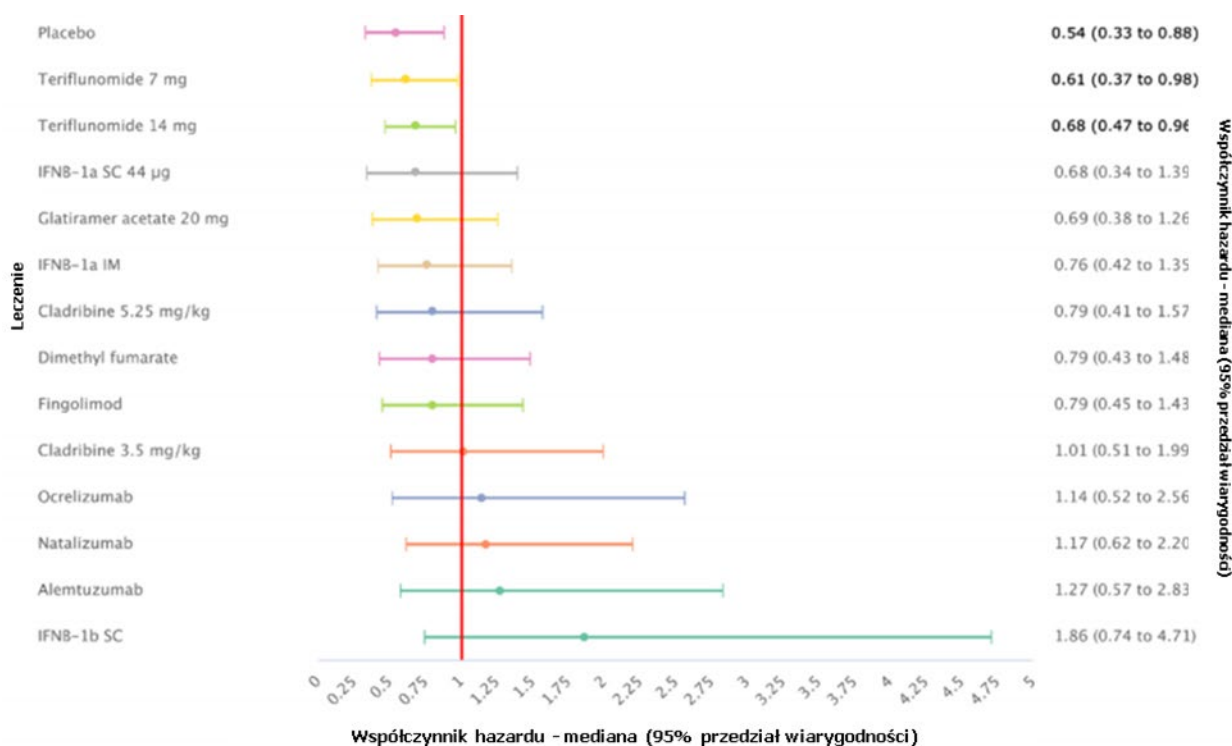
tygodnie, wiąże się ze **statystycznie istotną ($p < 0,05$) redukcją rocznej liczby rzutów w porównaniu do:**

- **fumaranu dimetylu** podawanego doustnie, 240 mg dwa razy dziennie,
- **octanu glatirameru** podawanego podskórnice, 20 mg raz dziennie,
- **octanu glatirameru** podawanego podskórnice, 40 mg trzy razy w tygodniu,
- **IFN- β -1a** podawanego domięśniowo, 30 μ g raz w tygodniu,
- **IFN- β -1a** podawanego podskórnice, 44 μ g trzy razy w tygodniu,
- **IFN- β -1b** podawanego podskórnice, 250 μ g co dwa dni,
- **teryflunomidu** podawanego doustnie, 14 mg raz dziennie,
- IFN- β -1a podawanego podskórnice, 22 μ g trzy razy w tygodniu,
- teryflunomidu podawanego doustnie, 7 mg, raz dziennie,
- fingolimodu podawanego doustnie 0,5 mg raz dziennie,
- placebo.

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego ofatumumabu podawanego podskórnice w dawce 20 mg raz na cztery tygodnie, wiąże się z brakiem **statystycznie istotnych różnic ($p > 0,05$) w zakresie rocznej liczby rzutów w porównaniu do:**

- kładrybiny podawanej doustnie, 3,5 mg / kg,
- kładrybiny podawanej doustnie 5,25 mg / kg,
- natalizumabu podawanego dożylnie, 300 mg co 4 tygodnie,
- okrelizumabu podawanego dożylnie, 600 mg co 24 tygodnie,
- alemtuzumabu podawanego dożylnie, 12 mg.

6-miesięczna potwierdzona progresja niepełnosprawności



Rysunek 49. Meta-analiza sieciowa - czas do 6-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności (ofatumumab vs komparator); analiza z uwzględnieniem badania INCOMIN. IFNB: interferon beta; IM: domięśniowo; SC: podskórnio [49].

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozlanego ofatumumabu podawanego podskórnio w dawce 20 mg raz na cztery tygodnie, wiąże się ze **statystycznie istotnym ($p < 0,05$) wydłużeniem czasu do 6-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności w porównaniu do:**

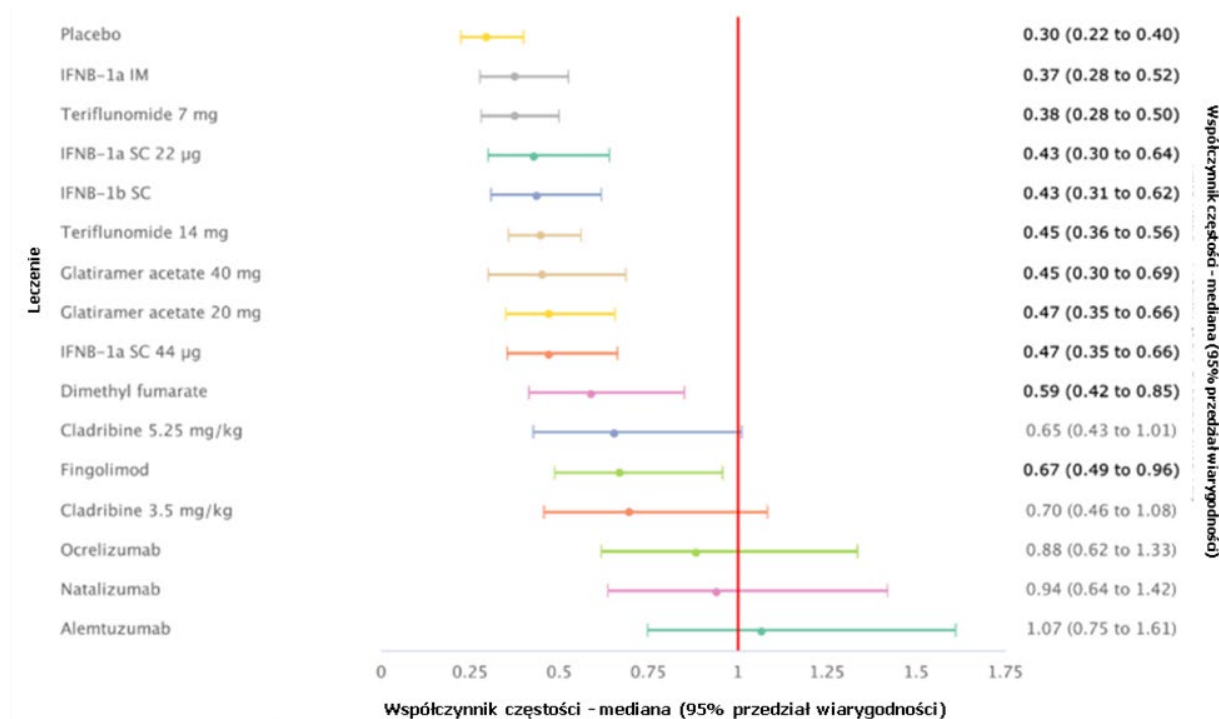
- teryflunomidu podawanego doustnie, 14 mg raz dziennie,
- teryflunomidu podawanego doustnie, 7 mg, raz dziennie,
- placebo.

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozlanego ofatumumabu podawanego podskórnio w dawce 20 mg raz na cztery tygodnie, wiąże się z brakiem **statystycznie istotnych różnic ($p > 0,05$) w zakresie czasu do 6-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności w porównaniu do:**

- fumaranu dimetylu podawanego doustnie, 240 mg dwa razy na dobę,
- IFN-β-1a podawanego podskórnio 44 µg trzy razy w tygodniu,
- octanu glatirameru podawanego podskórnio, 20 mg raz dziennie,
- IFN-β-1a podawanego domięśniowo, 30 µg raz w tygodniu,
- IFN-β-1b podawanego podskórnio, 250 µg co dwa dni,
- fingolimodu podawanego doustnie 0,5 mg raz dziennie,
- kladrybiny podawanej doustnie, 3,5 mg / kg,

- kladrybiny podawanej doustnie 5,25 mg / kg,
- natalizumabu podawanego dożylnie, 300 mg co 4 tygodnie,
- okrelizumabu podawanego dożylnie, 600 mg co 24 tygodnie,
- alemtuzumabu podawanego dożylnie, 12 mg.

Włączenie badania przedstawionego w formie abstraktu/ posteru konferencyjnego (badanie ASSESS)

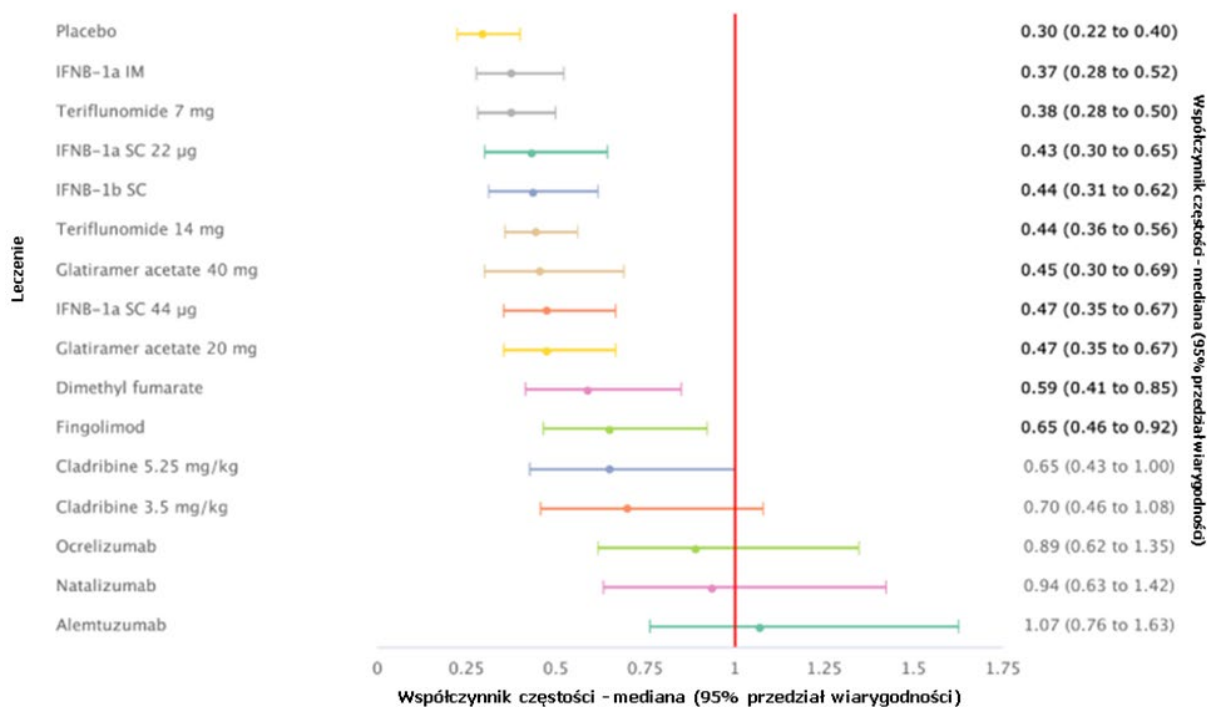


Rysunek 50. Meta-analiza sieciowa - roczny wskaźnik rzutów (ofatumumab vs komparator); analiza z włączeniem badania ASSESS przedstawionego w formie posteru/ abstraktu konferencyjnego. IFNB: interferon beta; IM: domięśniowo; SC: podskórnie [49].

Wyniki analizy z uwzględnieniem badania ASSESS opisano w zasadniczej części niniejszego opracowania.

Włączenie badań obejmujących inne prezentacje analizowanych interwencji (badanie Boiko i wsp. 2018)

Roczny wskaźnik rzutów



Rysunek 51. Meta-analiza sieciowa - roczny wskaźnik rzutów (ofatumumab vs komparator); analiza z włączeniem badania Boiko i wsp., 2018 uwzględniającego inne prezentacje branych pod uwagę interwencji. IFNB: interferon beta; IM: domięśniowo; SC: podskórnice [49].

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego ofatumumabu podawanego podskórnice w dawce 20 mg raz na cztery tygodnie, wiąże się ze **statystycznie istotną ($p < 0,05$) redukcją rocznej liczby rzutów w porównaniu do:**

- **fumaranu dimetylu** podawanego doustnie, 240 mg dwa razy dziennie,
- **octanu glatirameru** podawanego podskórnice, 20 mg raz dziennie,
- **octanu glatirameru** podawanego podskórnice, 40 mg trzy razy w tygodniu,
- **IFN-β-1a** podawanego domięśniowo, 30 µg raz w tygodniu,
- **IFN-β-1a** podawanego podskórnice, 44 µg trzy razy w tygodniu,
- **IFN-β-1b** podawanego podskórnice, 250 µg co dwa dni,
- **teryflunomidu** podawanego doustnie, 14 mg raz dziennie,
- IFN-β-1a podawanego podskórnice, 22 µg trzy razy w tygodniu,
- teryflunomidu podawanego doustnie, 7 mg, raz dziennie,
- fingolimodu podawanego doustnie 0,5 mg raz dziennie,
- placebo.

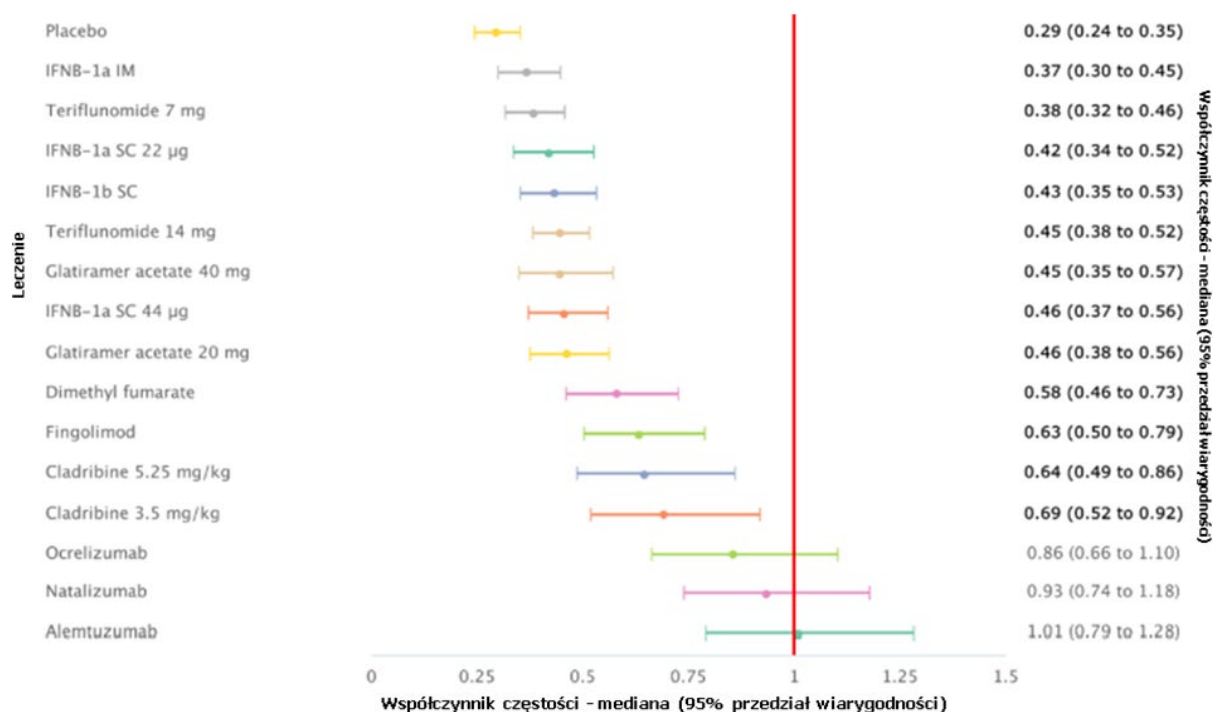
Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego ofatumumabu podawanego podskórnice w dawce 20 mg raz na cztery

tygodnie, wiąże się z brakiem **statystycznie istotnych różnic ($p > 0,05$) w zakresie rocznej liczby rzutów w porównaniu do:**

- kladrybiny podawanej doustnie, 3,5 mg / kg,
- kladrybiny podawanej doustnie 5,25 mg / kg,
- natalizumabu podawanego dożylnie, 300 mg co 4 tygodnie,
- okrelizumabu podawanego dożylnie, 600 mg co 24 tygodnie,
- alemtuzumabu podawanego dożylnie, 12 mg.

Analiza z zastosowaniem modelu efektów stałych (ang. *fixed effects*)

Roczny wskaźnik rzutów



Rysunek 52. Meta-analiza sieciowa - roczny wskaźnik rzutów (ofatumumab vs komparator); analiza z wykorzystaniem modeli efektów stałych. IFNB: interferon beta; IM: domięśniowo; SC: podskórnio [49].

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego ofatumumabu podawanego podskórnio w dawce 20 mg raz na cztery tygodnie, wiąże się ze **statystycznie istotną ($p < 0,05$) redukcją rocznej liczby rzutów w porównaniu do:**

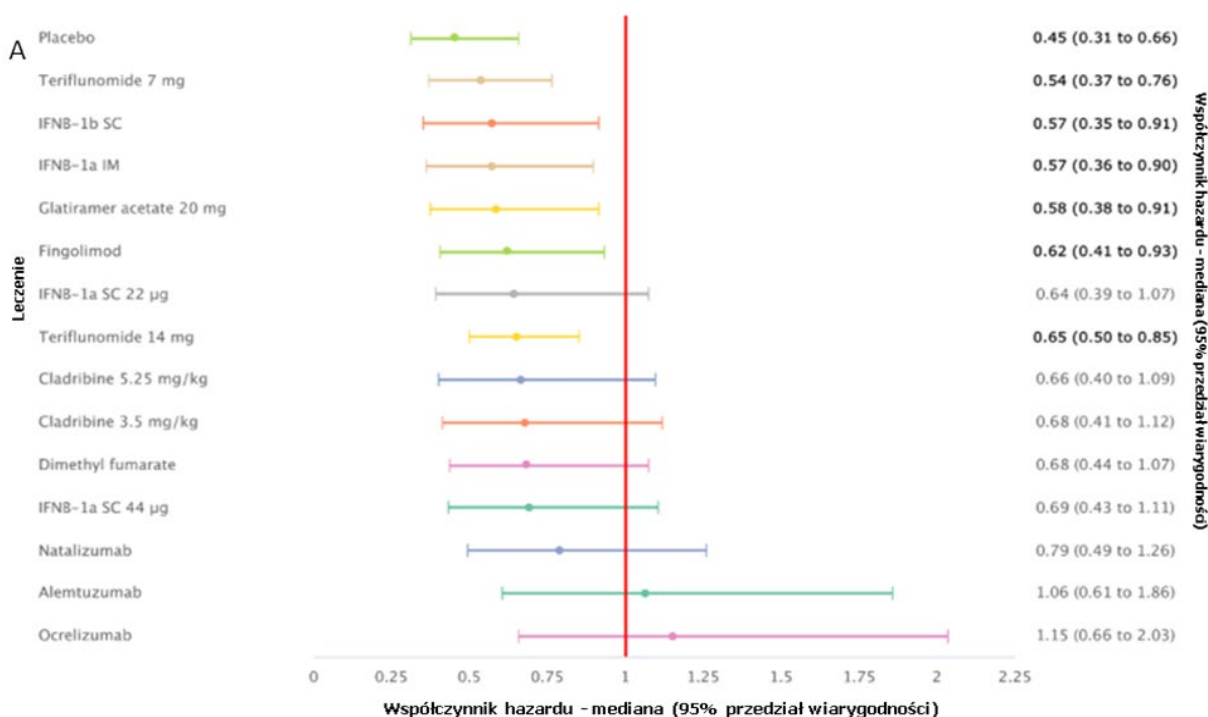
- **fumaranu dimetylu** podawanego doustnie, 240 mg dwa razy dziennie,
- **octanu glatirameru** podawanego podskórnio, 20 mg raz dziennie,
- **octanu glatirameru** podawanego podskórnio, 40 mg trzy razy w tygodniu,
- **IFN-β-1a** podawanego domięśniowo, 30 µg raz w tygodniu,
- **IFN-β-1a** podawanego podskórnio, 44 µg trzy razy w tygodniu,

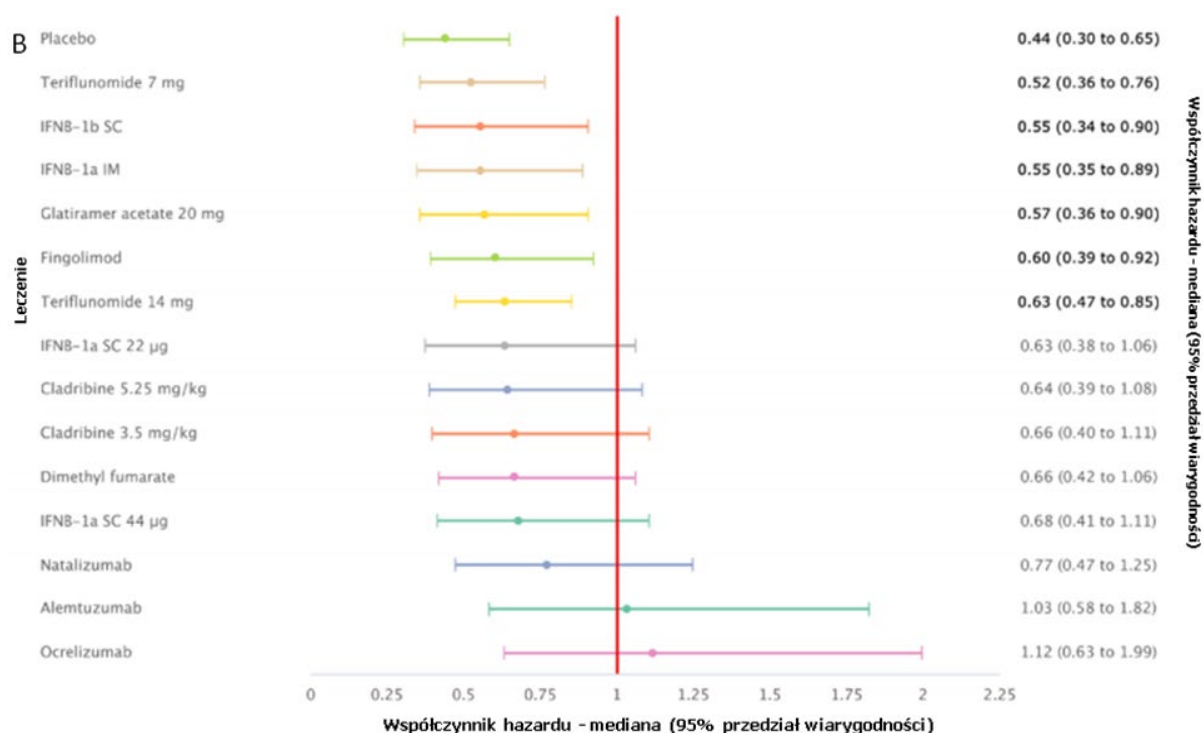
- **IFN-β-1b** podawanego podskórnie, 250 µg co dwa dni,
- **teryflunomidu** podawanego doustnie, 14 mg raz dziennie,
- IFN-β-1a podawanego podskórnie, 22 µg trzy razy w tygodniu,
- teryflunomidu podawanego doustnie, 7 mg, raz dziennie,
- kladrybiny podawanej doustnie, 3,5 mg / kg,
- kladrybiny podawanej doustnie 5,25 mg / kg,
- fingolimodu podawanego doustnie 0,5 mg raz dziennie,
- placebo.

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego ofatumumabu podawanego podskórnie w dawce 20 mg raz na cztery tygodnie, wiąże się z brakiem **statystycznie istotnych różnic ($p > 0,05$) w zakresie rocznej liczby rzutów w porównaniu do:**

- natalizumabu podawanego dożylnie, 300 mg co 4 tygodnie,
- okrelizumabu podawanego dożylnie, 600 mg co 24 tygodnie,
- alemtuzumabu podawanego dożylnie, 12 mg.

3-miesięczna potwierdzona progresja niepełnosprawności





Rysunek 53. Meta-analiza sieciowa - 3-miesięczna potwierdzona progresja niepełnosprawności (terapię modyfikującą chorobę vs placebo). Wyniki analiz przy użyciu (A) wstępnie zdefiniowanych kryteriów i (B) kryteriów z badania OPERA. IFNB: interferon beta; IM: domięśniowo; SC: podskórnio [49].

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego ofatumumabu podawanego podskórnio w dawce 20 mg raz na cztery tygodnie, wiąże się ze **statystycznie istotnym ($p < 0,05$) wydłużeniem czasu do 3-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności w porównaniu do:**

- octanu glatirameru podawanego podskórnio, 20 mg raz dziennie,
- **IFN-β-1a** podawanego domięśniowo, 30 µg raz w tygodniu,
- **IFN-β-1b** podawanego podskórnio, 250 µg co dwa dni,
- **teryflunomidu** podawanego doustnie, 14 mg raz dziennie,
- teryflunomidu podawanego doustnie, 7 mg, raz dziennie,
- fingolimodu podawanego doustnie 0,5 mg raz dziennie,
- placebo.

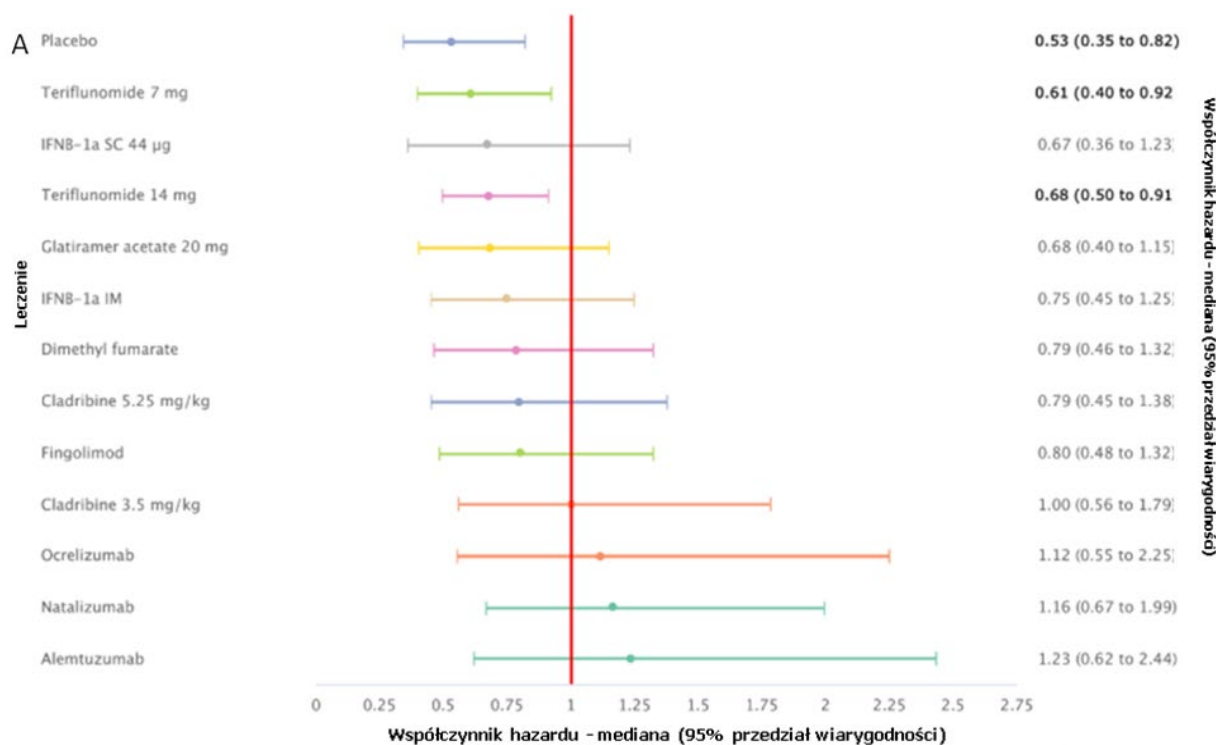
Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego ofatumumabu podawanego podskórnio w dawce 20 mg raz na cztery tygodnie, wiąże się z brakiem **statystycznie istotnych różnic ($p > 0,05$) w zakresie czasu do 3-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności w porównaniu do:**

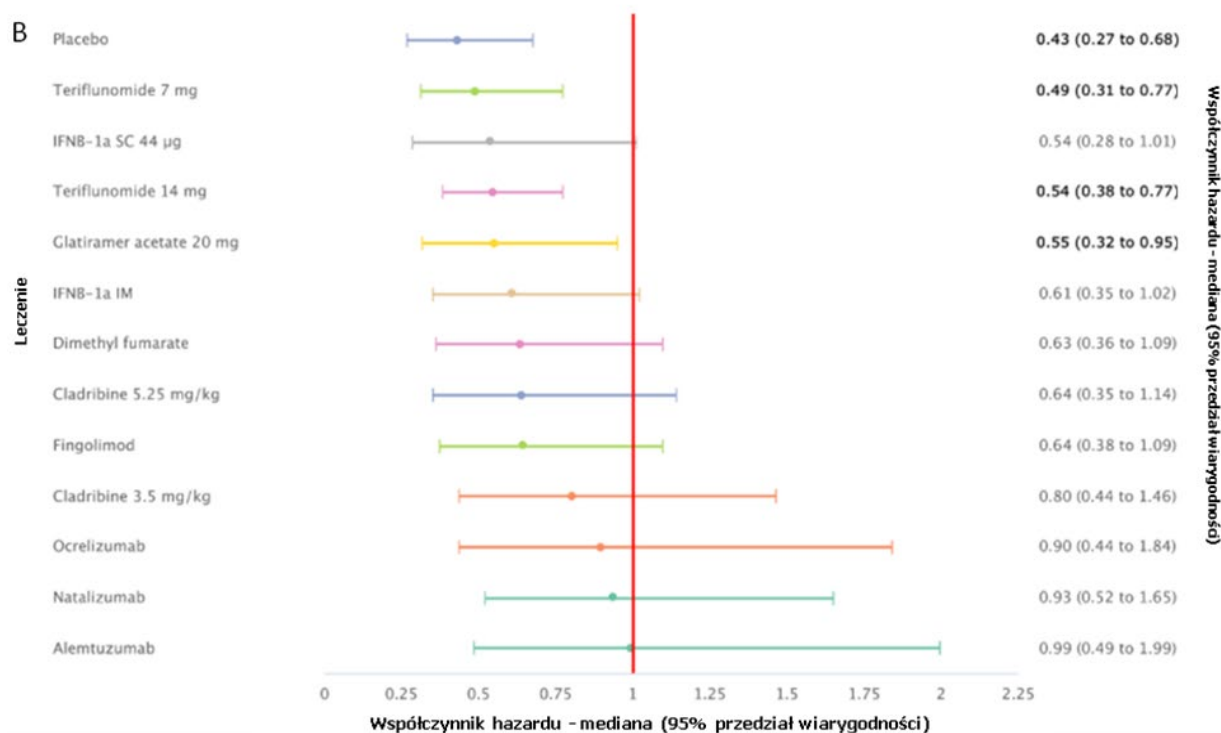
- **fumaranu dimetylu** podawanego doustnie, 240 mg dwa razy na dobę,
- **IFN-β-1a** podawanego podskórnio 44 µg trzy razy w tygodniu,
- IFN-β-1a podawanego podskórnio 22 µg trzy razy w tygodniu,

- kladrybiny podawanej doustnie, 3,5 mg / kg,
- kladrybiny podawanej doustnie 5,25 mg / kg,
- natalizumabu podawanego dożylnie, 300 mg co 4 tygodnie,
- okrelizumabu podawanego dożylnie, 600 mg co 24 tygodnie,
- alemtuzumabu podawanego dożylnie, 12 mg.

W przypadku analizy czasu do 3-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności przy użyciu definicji tego punktu końcowego pochodzących z badania OPERA trend i istotność statystyczna wyników były takie same, jak w przypadku kryteriów predefiniowanych.

6-miesięczna potwierdzona progresja niepełnosprawności





Rysunek 54. Meta-analiza sieciowa - 6-miesięczna potwierdzona progresja niepełnosprawności (terapię modyfikującą chorobę vs placebo). Wyniki analiz przy użyciu (A) wstępnie zdefiniowanych kryteriów i (B) kryteriów z badania OPERA. IFNB: interferon beta; IM: domięśniowo; SC: podskórnie [49].

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego ofatumumabu podawanego podskórnie w dawce 20 mg raz na cztery tygodnie, wiąże się ze **statystycznie istotnym ($p < 0,05$) wydłużeniem czasu do 6-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności w porównaniu do:**

- teryflunomidu podawanego doustnie, 14 mg raz dziennie,
- teryflunomidu podawanego doustnie, 7 mg, raz dziennie,
- placebo.

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego ofatumumabu podawanego podskórnie w dawce 20 mg raz na cztery tygodnie, wiąże się z brakiem **statystycznie istotnych różnic ($p > 0,05$) w zakresie czasu do 6-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności w porównaniu do:**

- fumaranu dimetylu podawanego doustnie, 240 mg dwa razy na dobę,
- IFN- β -1a podawanego podskórnie 44 µg trzy razy w tygodniu,
- IFN- β -1a podawanego domięśniowo, 30 µg raz w tygodniu,
- octanu glatirameru podawanego podskórnie, 20 mg raz dziennie,
- kladrybiny podawanej doustnie, 3,5 mg / kg,
- kladrybiny podawanej doustnie 5,25 mg / kg,

- fingolimodu podawanego doustnie, 0,5 mg, raz na dobę,
- natalizumabu podawanego dożylnie, 300 mg co 4 tygodnie,
- okrelizumabu podawanego dożylnie, 600 mg co 24 tygodnie,
- alemtuzumabu podawanego dożylnie, 12 mg.

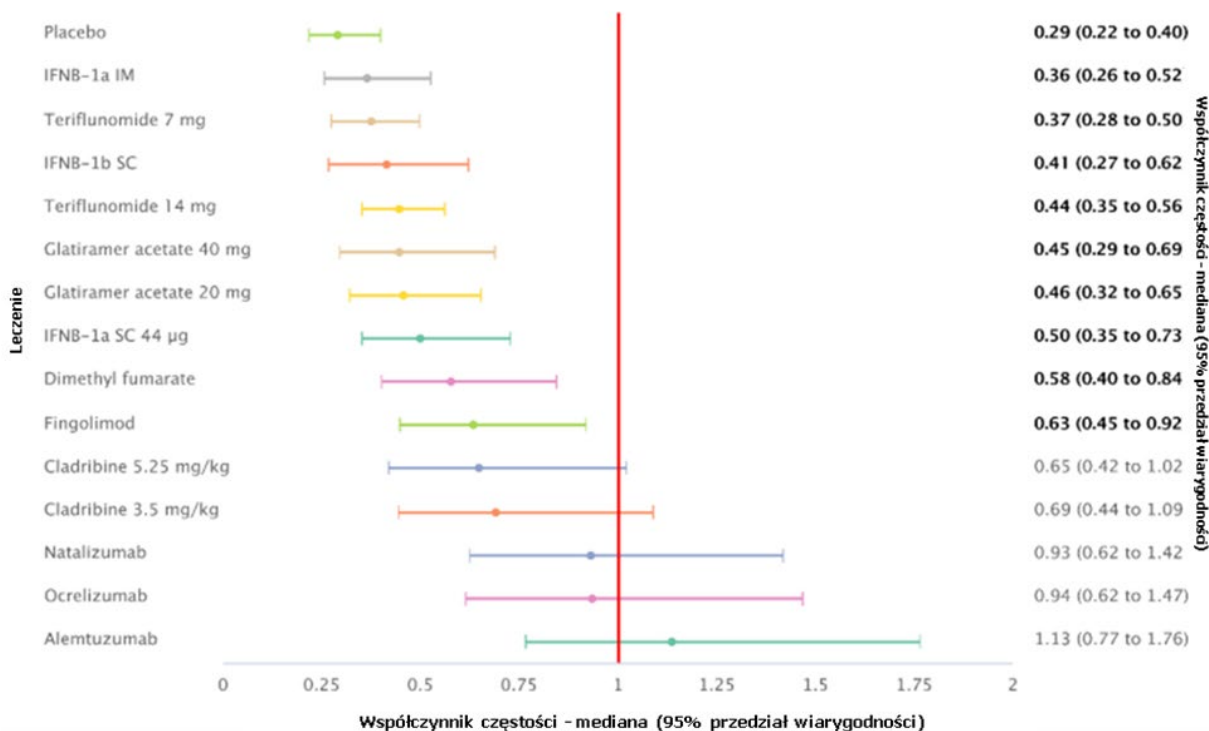
Czas do 6-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności przeanalizowany przy zastosowaniu definicji tego punktu końcowego pochodzących z badania OPERA, trend i istotność statystyczna wyników były zgodne z uzyskanymi w oparciu o kryteria predefiniowane, z wyjątkiem tego, że **ofatumumab wiązał się ze statystycznie istotnym wydłużeniem czasu do 6-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności w porównaniu do octanu glatirameru w dawce 20 mg.**

Analiza z włączeniem jedynie badań opublikowanych po roku 2004

Z analizy wykluczono następujące badania:

- Bornstein i wsp., 1987,
- Copolymer 1 MS trial,
- EVIDENCE,
- IFNB MS,
- INCOMIN,
- MSCRG,
- PRISMS.

Roczny wskaźnik rzutów



Rysunek 55. Meta-analiza sieciowa - roczny wskaźnik rzutów (ofatumumab vs komparator); analiza z wykorzystaniem modeli efektów stałych. IFNB: interferon beta; IM: domięśniowo; SC: podskórnice [49].

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozlanego ofatumumabu podawanego podskórnice w dawce 20 mg raz na cztery tygodnie, wiąże się ze **statystycznie istotną ($p < 0,05$) redukcją rocznej liczby rzutów w porównaniu do:**

- **fumaranu dimetylu** podawanego doustnie, 240 mg dwa razy dziennie,
- **octanu glatirameru** podawanego podskórnice, 20 mg raz dziennie,
- **octanu glatirameru** podawanego podskórnice, 40 mg trzy razy w tygodniu,
- **IFN- β -1a** podawanego domięśniowo, 30 µg raz w tygodniu,
- **IFN- β -1a** podawanego podskórnice, 44 µg trzy razy w tygodniu,
- **IFN- β -1b** podawanego podskórnice, 250 µg co dwa dni,
- **teryflunomidu** podawanego doustnie, 14 mg raz dziennie,
- teryflunomidu podawanego doustnie, 7 mg, raz dziennie,
- fingolimodu podawanego doustnie 0,5 mg raz dziennie,
- placebo.

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozlanego ofatumumabu podawanego podskórnice w dawce 20 mg raz na cztery tygodnie, wiąże się z brakiem **statystycznie istotnych różnic ($p > 0,05$) w zakresie rocznej liczby rzutów w porównaniu do:**

- kladrybiny podawanej doustnie, 3,5 mg / kg,

- kladrybiny podawanej doustnie 5,25 mg / kg,
- natalizumabu podawanego dożylnie, 300 mg co 4 tygodnie,
- okrelizumabu podawanego dożylnie, 600 mg co 24 tygodnie,
- alemtuzumabu podawanego dożylnie, 12 mg.

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

Tabela 71. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badań o akronimach ASCLEPIOS I i ASCLEPIOS II [1]-[22] (ze względu na identyczną metodykę oceną przeprowadzono łącznie dla obu badań).

Kategoria	Decyzja	Komentarz
Zastosowana metoda randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Badanie określone jako randomizowane. Komentarz: randomizacja w stosunku 1:1 do grupy badanej i kontrolnej, do randomizacji wykorzystano interaktywny system zapowiedzi (ang. <i>interactive response technology</i>), ze stratyfikacją (stanowiącą pewne ograniczenia randomizacji) ze względu na region geograficzny i postać stwardnienia rozsianego (rzutowo-remisyjną czy wtórnie postępującą).
Zastosowany sposób randomizacji – utajnienie randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Niskie/niejasne ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: brak dokładnych danych na temat ukrycia kodu alokacji, przy czym zastosowanie interaktywnego systemu zapowiedzi głosowych pozwala przypuszczać, że kod alokacji został utajniony.
Zaślepienie uczestników i personelu medycznego (błąd systematyczny związany z odmiennym traktowaniem pacjentów)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Badanie opisane jako podwójnie zamaskowane. Komentarz: zastosowano technikę double-dummy (pacjenci stosujący ofatumumab otrzymywali doustnie placebo imitujące teryflunomid, z kolei pacjenci leczenia teryflunomidem otrzymywali wstrzyknięcia placebo imitujące ofatumumab).
Zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktów końcowych (błąd systematyczny z diagnozowania); (wyniki zgłaszane przez pacjentów)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Badanie podwójnie zamaskowane. Komentarz: zaślepienie pacjentów i lekarzy.
Niekompletne dane (błąd systematyczny z wycofania)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Podano liczbę i przyczyny nieukończenia badania przez pacjentów w grupie badanej i kontrolnej, niewielki odsetek pacjentów został utracony z okresu obserwacji. Komentarz: Ocenę skuteczności przeprowadzono w populacji ITT.
Wybiórcze raportowanie wyników (błąd systematyczny związany z wybiórczym publikowaniem)	Niskie/niejasne ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: brak dostępu do protokołu badania nie pozwala na jednoznaczna ocenę; niemniej jednak w referencjach przedstawiono dane dla wszystkich punktów końcowych opisanych w metodyce publikacji głównej.
Inne źródła błędu systematycznego	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: nie zidentyfikowano innych źródeł błędu systematycznego.

Tabela 72. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania o akronimie APLIOS [23]-[28].

Kategoria	Decyzja	Komentarz
Zastosowana metoda randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Niejasne ryzyko błędu systematycznego	Badanie określone jako randomizowane. Komentarz: randomizacja w stosunku 10:1:1:1 do poszczególnych 4 grup badanych, brak danych na temat zastosowanej metody randomizacji.
Zastosowany sposób randomizacji – utajnienie randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Niejasne ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: brak dokładnych danych na temat ukrycia kodu alokacji.
Zaślepienie uczestników i personelu medycznego (błąd systematyczny związany z odmiennym traktowaniem pacjentów)	Wysokie ryzyko błędu systematycznego	Badanie opisane jako otwarte.
Zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktów końcowych (błąd systematyczny z diagnozowania); (wyniki zgłaszane przez pacjentów)	Wysokie ryzyko błędu systematycznego	Badanie opisane jako otwarte.
Niekompletne dane (błąd systematyczny z wycofania)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Podano liczbę i przyczyny nieukończenia badania przez pacjentów w poszczególnych grupach badanych, odsetek ten był niski a żaden pacjent nie został utracony z okresu obserwacji. Komentarz: brak zdefiniowania metody analizy danych (ITT, mITT czy PP)
Wybiórcze raportowanie wyników (błąd systematyczny związany z wybiórczym publikowaniem)	Niejasne ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: brak dostępu do protokołu badania nie pozwala na jednoznaczną ocenę; dodatkowo ocenę utrudnia brak publikacji pełnotekstowej.
Inne źródła błędu systematycznego	Niejasne ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: niewielka liczba pacjentów w grupach badanych III i IV (po 13 pacjentów).

Tabela 73. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania o akronimie APOLITOS [29]-[31].

Kategoria	Decyzja	Komentarz
Zastosowana metoda randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Niejasne ryzyko błędu systematycznego	Badanie określone jako randomizowane. Komentarz: randomizacja w stosunku 2:1 do grupy badanej i kontrolnej; stratyfikacja (stanowiąca pewne ograniczenia randomizacji) ze względu na region geograficzny (Japonia lub nie-Japonia) i wyjściową liczbę zmian GD+ (0 vs ≥ 1), brak danych na temat zastosowanej metody randomizacji.
Zastosowany sposób randomizacji – utajnienie randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Niejasne ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: brak dokładnych danych na temat ukrycia kodu alokacji.
Zaślepienie uczestników i personelu medycznego (błąd systematyczny związany z odmiennym traktowaniem pacjentów)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Badanie opisane jako podwójnie zaślepienie – pacjenci otrzymywali placebo naśladujące ofatumumab.
Zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktów końcowych (błąd systematyczny z diagnozowania); (wyniki)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Badanie opisane jako podwójnie zaślepienie, na stronie rejestru badań klinicznych podano informacje, że oprócz pacjentów, opiekunów i badaczy

Kategoria	Decyzja	Komentarz
zgłaszane przez pacjentów)		(lekarzy) zaślepione były również osoby oceniające punkty końcowe.
Niekompletne dane (błąd systematyczny z wycofania)	Niejasna ryzyko błędu systematycznego	Podano liczbę pacjentów, którzy nie ukończyli badania, bez podania przyczyn. Komentarz: brak zdefiniowania metody analizy danych (ITT, mITT czy PP).
Wybiórcze raportowanie wyników (błąd systematyczny związany z wybiórczym publikowaniem)	Niejasne ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: brak dostępu do protokołu badania nie pozwala na jednoznaczną ocenę; dodatkowo ocenę utrudnia brak publikacji pełnotekstowej – w dostępnym abstrakcie z wynikami badania nie podano danych dla liczby nowych lub nowo-powiększonych zmian w obrazach T2-zależnych.
Inne źródła błędu systematycznego	Niejasne ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: niewielka liczba pacjentów w grupie badanej i kontrolnej (<50 osób).

Tabela 74. Ocena ryzyka błędu systematycznego, dla badań uwzględnionych w przeglądzie systematycznym Samjoo i wsp. 2020 [49].

Autor/rok	Czy randomizacja została przeprowadzona prawidłowo?	Czy zamaskowanie przydziału leczenia było wystarczające?	Czy na początku badania grupy były podobne pod względem czynników prognostycznych, np. Ciężkości choroby?	Czy pracownicy medyczni, uczestnicy i oceniający wyniki byli zaślepieni na przydział leczenia? Gdyby któraś z tych grupie była zaślepiona, jaki byłby prawdopodobny wpływ na ryzyko błędu systematycznego (dla każdego punktu końcowego)?	Czy były jakieś nieoczekiwane dysproporcje w charakterystykach wyjściowych między grupami? Jeśli tak, to czy zostały wyjaśnione lub analizy zostały odpowiednio dostosowane?	Czy istnieją dowody sugerujące, że autorzy uzyskali więcej wyników niż zostało podane w publikacji?	Czy badanie obejmowało analizę ITT? Jeśli tak, czy było to właściwe i czy zastosowano odpowiednie metody w celu uwzględnienia brakujących danych?
ADVANCE	Niskie ryzyko	Niskie ryzyko	Niskie ryzyko	Niskie ryzyko	Niskie ryzyko	Niskie ryzyko	Niskie ryzyko
AFFIRM	Niskie ryzyko	Niskie ryzyko	Niskie ryzyko	Niskie ryzyko	Niskie ryzyko	Niskie ryzyko	Niskie ryzyko
ASCLEPIOS I	Niskie ryzyko	Niskie ryzyko	Niskie ryzyko	Niskie ryzyko	Niskie ryzyko	Niskie ryzyko	Niskie ryzyko
ASCLEPIOS II	Niskie ryzyko	Niskie ryzyko	Niskie ryzyko	Niskie ryzyko	Niskie ryzyko	Niskie ryzyko	Niskie ryzyko
ASSESS	Niskie ryzyko	Wysokie ryzyko	Niskie ryzyko	Wysokie ryzyko	Niskie ryzyko	Niskie ryzyko	Niskie ryzyko
BEYOND	Niskie ryzyko	Niskie ryzyko	Niskie ryzyko	Niskie ryzyko	Niskie ryzyko	Niskie ryzyko	Wysokie ryzyko
Boiko i wsp., 2018	Niejasne ryzyko	Niejasne ryzyko	Niskie ryzyko	Niskie ryzyko	Niskie ryzyko	Niskie ryzyko	Niskie ryzyko
Bornstein i wsp., 1987	Niejasne ryzyko	Niejasne ryzyko	Niskie ryzyko	Niskie ryzyko	Niejasne ryzyko	Niskie ryzyko	Niskie ryzyko

Autor/rok	Czy randomizacja została przeprowadzona prawidłowo?	Czy zamaskowanie przydziału leczenia było wystarczające?	Czy na początku badania grupy były podobne pod względem czynników prognostycznych, np. Ciężkości choroby?	Czy pracownicy medyczni, uczestnicy i oceniający wyniki byli zaślepieni na przydział leczenia? Gdyby któraś z tych grupie była zaślepiena, jaki byłby prawdopodobny wpływ na ryzyko błędu systematycznego (dla każdego punktu końcowego)?	Czy były jakieś nieoczekiwane dysproporcje w charakterystykach wyjściowych między grupami? Jeśli tak, to czy zostały wyjaśnione lub analizy zostały odpowiednio dostosowane?	Czy istnieją dowody sugerujące, że autorzy uzyskali więcej wyników niż zostało podane w publikacji?	Czy badanie obejmowało analizę ITT? Jeśli tak, czy było to właściwe i czy zastosowano odpowiednie metody w celu uwzględnienia brakujących danych?
BRAVO	Niskie ryzyko	Niskie ryzyko	Wysokie ryzyko	Niskie ryzyko	Niskie ryzyko	Niskie ryzyko	Niskie ryzyko
Calabrese i wsp., 2012	Niskie ryzyko	Niejasne ryzyko	Niejasne ryzyko	Niejasne ryzyko	Niejasne ryzyko	Niskie ryzyko	Niejasne ryzyko
CAMMS223	Niskie ryzyko	Niejasne ryzyko	Niskie ryzyko	Wysokie ryzyko	Niskie ryzyko	Niskie ryzyko	Niskie ryzyko
CARE-MS I	Niskie ryzyko	Wysokie ryzyko	Niskie ryzyko	Wysokie ryzyko	Niskie ryzyko	Niskie ryzyko	Niskie ryzyko
CARE –MS II	Niskie ryzyko	Wysokie ryzyko	Niskie ryzyko	Wysokie ryzyko	Niskie ryzyko	Niskie ryzyko	Niskie ryzyko
CLARITY	Niskie ryzyko	Niskie ryzyko	Niskie ryzyko	Niskie ryzyko	Niskie ryzyko	Niskie ryzyko	Niskie ryzyko
CombiRx	Niskie ryzyko	Niejasne ryzyko	Wysokie ryzyko	Niskie ryzyko	Niskie ryzyko	Niskie ryzyko	Niskie ryzyko
CONFIRM	Niskie ryzyko	Niskie ryzyko	Niskie ryzyko	Niskie ryzyko	Niskie ryzyko	Niskie ryzyko	Niskie ryzyko
Copolymer 1 MS trial	Niejasne ryzyko	Niejasne ryzyko	Niskie ryzyko	Niskie ryzyko	Niskie ryzyko	Niskie ryzyko	Niskie ryzyko
DEFINE	Niskie ryzyko	Niskie ryzyko	Niskie ryzyko	Niskie ryzyko	Niskie ryzyko	Niskie ryzyko	Niskie ryzyko
EVIDENCE	Niskie ryzyko	Niejasne ryzyko	Niejasne ryzyko	Niejasne ryzyko	Niskie ryzyko	Niskie ryzyko	Niskie ryzyko
FREEDOMS	Niskie ryzyko	Niskie ryzyko	Niskie ryzyko	Niskie ryzyko	Niskie ryzyko	Niskie ryzyko	Niskie ryzyko
FREEDOMS II	Niskie ryzyko	Niskie ryzyko	Niskie ryzyko	Niskie ryzyko	Niskie ryzyko	Niskie ryzyko	Niskie ryzyko
GALA	Niskie ryzyko	Niskie ryzyko	Niskie ryzyko	Niskie ryzyko	Niskie ryzyko	Niskie ryzyko	Niskie ryzyko
IFNB MS	Niskie ryzyko	Niskie ryzyko	Niskie ryzyko	Niskie ryzyko	Niskie ryzyko	Niskie ryzyko	Niskie ryzyko
INCOMIN	Niskie ryzyko	Niskie ryzyko	Niskie ryzyko	Wysokie ryzyko	Niskie ryzyko	Niskie ryzyko	Niskie ryzyko
MSCRG	Niskie ryzyko	Niskie ryzyko	Niskie ryzyko	Niskie ryzyko	Niejasne ryzyko	Niskie ryzyko	Niskie ryzyko
OPERA I	Niskie ryzyko	Niskie ryzyko	Niskie ryzyko	Niskie ryzyko	Niskie ryzyko	Niskie ryzyko	Niskie ryzyko
OPERA II	Niskie ryzyko	Niskie ryzyko	Niskie ryzyko	Niskie ryzyko	Niskie ryzyko	Niskie ryzyko	Niskie ryzyko
PRISMS	Niskie ryzyko	Niskie ryzyko	Niskie ryzyko	Niskie ryzyko	Niskie ryzyko	Niskie ryzyko	Niskie ryzyko

Autor/rok	Czy randomizacja została przeprowadzona prawidłowo?	Czy zamaskowanie przydziału leczenia było wystarczające?	Czy na początku badania grupy były podobne pod względem czynników prognostycznych, np. Ciężkości choroby?	Czy pracownicy medyczni, uczestnicy i oceniający wyniki byli zaślepieni na przydział leczenia? Gdyby któraś z tych grupie była zaślepiena, jaki byłby prawdopodobny wpływ na ryzyko błędu systematycznego (dla każdego punktu końcowego)?	Czy były jakieś nieoczekiwane dysproporcje w charakterystykach wyjściowych między grupami? Jeśli tak, to czy zostały wyjaśnione lub analizy zostały odpowiednio dostosowane?	Czy istnieją dowody sugerujące, że autorzy uzyskali więcej wyników niż zostało podane w publikacji?	Czy badanie obejmowało analizę ITT? Jeśli tak, czy było to właściwe i czy zastosowano odpowiednie metody w celu uwzględnienia brakujących danych?
REGARD	Niskie ryzyko	Niskie ryzyko	Niskie ryzyko	Wysokie ryzyko	Niskie ryzyko	Niskie ryzyko	Niskie ryzyko
Stopień i wsp., 2013	Niejasne ryzyko	Niejasne ryzyko	Niskie ryzyko	Wysokie ryzyko	Niejasne ryzyko	Niskie ryzyko	Niejasne ryzyko
TEMSo	Niejasne ryzyko	Niejasne ryzyko	Niskie ryzyko	Niskie ryzyko	Niskie ryzyko	Niskie ryzyko	Niskie ryzyko
TENERE	Niejasne ryzyko	Niejasne ryzyko	Niskie ryzyko	Niskie ryzyko	Niskie ryzyko	Niskie ryzyko	Niskie ryzyko
TOWER	Niskie ryzyko	Niskie ryzyko	Niskie ryzyko	Niskie ryzyko	Niskie ryzyko	Niskie ryzyko	Niskie ryzyko
TRANSFORMS	Niskie ryzyko	Niskie ryzyko	Niskie ryzyko	Niskie ryzyko	Niskie ryzyko	Niskie ryzyko	Niskie ryzyko

14.14. OCENA BADAŃ JEDNORAMIENNYCH W SKALI NICE

Tabela 75. Ocena zidentyfikowanych badań jednoramiennych zgodnie z kryteriami NICE.

Oceniane kryterium	Badanie o akronimie ALITHIOS [32]-[34]	Ross i wsp. 2021 [35]
Seria przypadków pacjentów pochodzących z więcej niż jednego ośrodka klinicznego (badanie wieloośrodkowe).	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)
Czy hipoteza/założenia/cel badania zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)
Czy kryteria włączenia/wykluczenia (definicja przypadku) zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)
Czy podano dokładną definicję ocenianych punktów końcowych?	TAK (1 punkt)	NIE (0 punktów)
Czy dane zbierane były prospektywnie?	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)
Czy wyraźnie zdefiniowano, że pacjenci byli kolejno włączani do badania?	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)
Czy główne rezultaty/wyniki badania zostały jasno opisane?	NIE (0 punktów) – badanie w toku; dostępne jedynie częściowe, szczytkowe wyniki	TAK (1 punkt)
Czy analizowane punkty końcowe oceniane były w warstwach (grupach pacjentów wyodrębnionych ze względu np. na stadium zaawansowania choroby, nieprawidłowe wyniki badań, charakterystykę pacjentów)?	TAK (1 punkt) – docelowo analiza w podgrupach poddanych szczepieniu	TAK (1 punkt) – ocena w podgrupie pacjentów i pielęgniarek
Ocena maksymalna	6 punktów	6 punktów

14.15. OCENA METODOLOGII PRZEGLĄDÓW SYSTEMATYCZNYCH W SKALI AMSTAR 2

Tabela 76. Ocena metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2*.

Oceniane kryterium (pytanie)	Możliwe odpowiedzi	Samjoo i wsp., 2020 [49] i Samjoo i wsp. 2021 [83]^	Cotchett i wsp. 2021 [82]	Liu i wsp., 2021 [84]	Margoni i wsp. 2021 [85]	Raport CADTH 2021 [86]
1. Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierają elementy PICO?	TAK NIE	TAK	TAK	TAK	NIE	TAK

Oceniane kryterium (pytanie)	Możliwe odpowiedzi	Samjoo i wsp., 2020 [49] i Samjoo i wsp. 2021 [83]^	Cotchett i wsp. 2021 [82]	Liu i wsp., 2021 [84]	Margoni i wsp. 2021 [85]	Raport CADTH 2021 [86]
2. Czy przegląd systematyczny zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody zastosowane w przeglądzie zostały ustalone przed jego przeprowadzeniem i czy uzasadniono wszystkie istotne odstępstwa od protokołu? [Kluczowa domena]	TAK Częściowo TAK NIE	TAK	NIE	TAK	NIE	TAK
3. Czy uzasadniono wybór rodzaju badań włączonych do przeglądu?	TAK NIE	TAK	NIE	TAK	NIE	TAK
4. Czy przeprowadzono kompleksową strategię wyszukiwania literatury? [Kluczowa domena]	TAK Częściowo TAK NIE	Częściowo TAK	NIE	Częściowo TAK	NIE	Częściowo TAK
5. Czy selekcja badań do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?	TAK NIE	TAK	NIE (brak danych)	TAK	NIE	TAK
6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?	TAK NIE	TAK	NIE (brak danych)	TAK	NIE	TAK
7. Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z przyczynami wykluczenia? [Kluczowa domena]	TAK Częściowo TAK NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	TAK
8. Czy przedstawiono wystarczająco dokładną charakterystykę badań włączonych do przeglądu?	TAK Częściowo TAK NIE	TAK	NIE	TAK	TAK	TAK
9. Czy zastosowano odpowiednie narzędzia do oceny ryzyka błędu systematycznego (ang. <i>risk of bias</i> , RoB) dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu? [Kluczowa domena]	TAK Częściowo TAK NIE Uwzględniono jedynie badania nie-RCT	TAK	NIE	TAK	NIE	TAK
	TAK Częściowo TAK NIE Uwzględniono jedynie badania RCT	TAK	NIE	Uwzględniono jedynie badania RCT	NIE	Uwzględniono jedynie badania RCT
10. Czy przedstawiono informację na temat źródła finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu?	TAK NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE
11. Czy w przypadku przeprowadzenia meta-analizy zastosowano odpowiednią metodę syntezy wyników? [Kluczowa domena]	Dla badań RCT: TAK NIE Nie przeprowadzono	TAK	Nie przeprowadzono meta-analizy	TAK	Nie przeprowadzono meta-analizy	TAK

Oceniane kryterium (pytanie)	Możliwe odpowiedzi	Samjoo i wsp., 2020 [49] i Samjoo i wsp. 2021 [83]^	Cotchett i wsp. 2021 [82]	Liu i wsp., 2021 [84]	Margoni i wsp. 2021 [85]	Raport CADTH 2021 [86]
	meta-analizy					
	Dla badań nie-RCT: TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy	TAK	Nie przeprowadzono meta-analizy	Uwzględniono jedynie badania RCT	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy
12. Jeżeli przeprowadzono meta-analizę, to czy oceniono potencjalny wpływ RoB w poszczególnych badaniach na wyniki meta-analizy lub innej syntezy wyników?	TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy	TAK	Nie przeprowadzono meta-analizy	TAK	Nie przeprowadzono meta-analizy	TAK
13. Czy wzięto pod uwagę RoB dla poszczególnych badań w przypadku interpretacji/omówienia wyników przeglądu? [Kluczowa domena]	TAK NIE	TAK	NIE	TAK	NIE	TAK
14. Czy wyjaśniono w wystarczający sposób i przedyskutowano zaobserwowaną w przeglądzie heterogeniczność wyników?	TAK NIE	TAK	NIE	TAK	NIE	TAK
15. Jeżeli przeprowadzono ilościową syntezę wyników, to czy zamieszczono odpowiednią ocenę prawdopodobieństwa błędu publikacji (ang. <i>publication bias</i>) i przedyskutowano jej prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu? [Kluczowa domena]	TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy	NIE	Nie przeprowadzono meta-analizy	TAK	Nie przeprowadzono meta-analizy	NIE
16. Czy przedstawiono informacje o źródłach potencjalnego konfliktu interesów, w tym finansowania jakie autorzy otrzymywali w trakcie przeprowadzania przeglądu?	TAK NIE	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
Jakość metodologiczna przeglądu systematycznego	WYSOKA UMIARKOWANA NISKA KRYTYCZNIE NISKA	UMIARKOWANA	KRYTYCZNIE NISKA	NISKA	KRYTYCZNIE NISKA	NISKA

*Kluczowe domeny dla oceny jakości przeglądu systematycznego oznaczono dodatkowo popielatym tłem; ^opracowanie Samjoo i wsp. 2021 [83] opierało się na tym samym przeglądzie systematycznym, przeprowadzonym przez tych samych Autorów co opracowanie Samjoo i wsp., 2020 [49], stąd dla obu publikacji ocenę w skali AMSTAR przeprowadzono łącznie.

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

Tabela 77. Charakterystyka innych skal i kwestionariuszy stosowanych w badaniach klinicznych włączonych do niniejszego opracowania.

Nazwa skali/ kwestionariusza	Krótka charakterystyka skali/kwestionariusza																																
Rozszerzona skala niepełnosprawności ruchowej (EDSS; ang. <i>Expanded Disability Status Scale</i>)	Skala EDSS opiera się na stwierdzeniu obecności objawów w typowym badaniu neurologicznym. Te obserwacje są oceniane w skali od 1 do 9 odpowiednio w każdym układzie czynnościowym (FS). Im wyższy stopień w skali, tym większy stopień niepełnosprawności pacjenta.																																
	Tabela 78. Rozszerzona skala niepełnosprawności ruchowej (EDSS).																																
	<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="459 667 571 701">Stopień</th> <th data-bbox="571 667 1380 701">Charakterystyka chorego</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="459 701 571 757">0</td> <td data-bbox="571 701 1380 757">Prawidłowe badanie neurologiczne (wszystkie stopnie 0 w skali czynności układów Kurtzkiego FS).</td> </tr> <tr> <td data-bbox="459 757 571 813">1,0</td> <td data-bbox="571 757 1380 813">Bez upośledzenia czynności; minimalne objawy w jednym punkcie FS, minimalne objawy w jednym punkcie FS.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="459 813 571 846">1,5</td> <td data-bbox="571 813 1380 846">Bez upośledzenia czynności, minimalne objawy w więcej niż jednym punkcie FS.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="459 846 571 902">2,0</td> <td data-bbox="571 846 1380 902">Minimalne upośledzenie czynności w jednym punkcie FS (jeden punkt FS o stopniu 2, pozostałe 0 lub 1).</td> </tr> <tr> <td data-bbox="459 902 571 958">2,5</td> <td data-bbox="571 902 1380 958">Minimalne upośledzenie czynności w dwóch punktach FS (dwa punkty FS o stopniu FS 2, pozostałe 0 lub 1).</td> </tr> <tr> <td data-bbox="459 958 571 1059">3,0</td> <td data-bbox="571 958 1380 1059">W pełni chodzący, ale z umiarkowanym upośledzeniem czynności w jednym punkcie FS (jeden punkt FS o stopniu 3, inne 0 lub 1) albo łagodnym upośledzeniem czynności w trzech lub czterech punktach FS (trzy/ cztery punkty FS o stopniu 2, pozostałe 0 lub 1).</td> </tr> <tr> <td data-bbox="459 1059 571 1137">3,5</td> <td data-bbox="571 1059 1380 1137">W pełni chodzący, ale z umiarkowanym upośledzeniem czynności w jednym punkcie FS (jeden punkt o stopniu 3) i jeden lub dwa punkty FS o stopniu 2, albo dwa punkty o stopniu 3, albo pięć punktów o stopniu 2 (pozostałe 0 lub 1).</td> </tr> <tr> <td data-bbox="459 1137 571 1294">4,0</td> <td data-bbox="571 1137 1380 1294">W pełni chodzący bez pomocy oraz samoobsługujący się powyżej 12 godzin dziennie, pomimo stosunkowo ciężkiego upośledzenia czynności, na który składa się zwykle jeden punkt FS o stopniu 4 (pozostałe 0 lub 1) albo kombinacje niższych stopni o wartościach wyższych od poprzednich. Zdolny do przejścia 500 m bez pomocy lub odpoczynku.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="459 1294 571 1429">4,5</td> <td data-bbox="571 1294 1380 1429">W pełni chodzący bez pomocy przez większość dnia mogący jednak wymagać minimalnej pomocy, charakteryzujący się stosunkowo ciężkim upośledzeniem czynności, na który składa się zwykle jeden punkt FS o stopniu 4 (pozostałe 0 lub 1) albo kombinacje niższych stopni o wartościach wyższych od poprzednich. Zdolny do przejścia 300 m bez pomocy lub odpoczynku.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="459 1429 571 1529">5,0</td> <td data-bbox="571 1429 1380 1529">Zdolny do przejścia bez pomocy lub odpoczynku około 200 m. Niewydolność ruchowa wystarczająco ciężka, aby upośledzić całkowicie codzienne czynności; zwykle odpowiednia punktacja FS - jeden punkt o stopniu 5, pozostałe 0 lub 1 albo kombinacje niższych stopni zwykle przekraczające wartość 4.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="459 1529 571 1664">5,5</td> <td data-bbox="571 1529 1380 1664">Zdolny do przejścia bez pomocy lub odpoczynku około 100 m. Niewydolność ruchowa wystarczająco ciężka, aby uniemożliwić całkowicie codzienne czynności; (zwykle odpowiednia punktacja FS - jeden punkt o stopniu 5, pozostałe 0 lub 1, albo kombinacje niższych stopni zwykle przekraczające wartości poprzednich stopni).</td> </tr> <tr> <td data-bbox="459 1664 571 1742">6,0</td> <td data-bbox="571 1664 1380 1742">Stosowane okresowo lub jednostronne wspomaganie (laska, kula) konieczne do przejścia około 100 metrów z lub bez odpoczynku (zwykle odpowiednia punktacja FS jest kombinacją przynajmniej dwóch punktów o stopniu 3).</td> </tr> <tr> <td data-bbox="459 1742 571 1821">6,5</td> <td data-bbox="571 1742 1380 1821">Stałe obustronne wspomaganie (laska, kula) konieczne do przejścia 20 m bez odpoczynku (zwykle odpowiednia punktacja FS jest kombinacją przynajmniej dwóch punktów FS o stopniu 3).</td> </tr> <tr> <td data-bbox="459 1821 571 1955">7,0</td> <td data-bbox="571 1821 1380 1955">Niezdolny do przejścia ponad 5 metrów nawet z pomocą, poruszający się głównie na wózku, porusza kołami wózka i przemieszcza się przy jego pomocy samodzielnie, przebywa w wózku ponad 12 godzin dziennie (zwykle odpowiednia punktacja FS jest kombinacją z więcej niż jednym punktem FS o stopniu 4, bardzo rzadko jedynie czynność układu piramidowego 5).</td> </tr> <tr> <td data-bbox="459 1955 571 2024">7,5</td> <td data-bbox="571 1955 1380 2024">Niezdolny do przejścia więcej niż kilka kroków, porusza się na wózku, może wymagać pomocy przy przemieszczaniu się, porusza kołami wózka samodzielnie, ale nie może przebywać w standardowym wózku przez cały dzień (zwykle</td> </tr> </tbody> </table>	Stopień	Charakterystyka chorego	0	Prawidłowe badanie neurologiczne (wszystkie stopnie 0 w skali czynności układów Kurtzkiego FS).	1,0	Bez upośledzenia czynności; minimalne objawy w jednym punkcie FS, minimalne objawy w jednym punkcie FS.	1,5	Bez upośledzenia czynności, minimalne objawy w więcej niż jednym punkcie FS.	2,0	Minimalne upośledzenie czynności w jednym punkcie FS (jeden punkt FS o stopniu 2, pozostałe 0 lub 1).	2,5	Minimalne upośledzenie czynności w dwóch punktach FS (dwa punkty FS o stopniu FS 2, pozostałe 0 lub 1).	3,0	W pełni chodzący, ale z umiarkowanym upośledzeniem czynności w jednym punkcie FS (jeden punkt FS o stopniu 3, inne 0 lub 1) albo łagodnym upośledzeniem czynności w trzech lub czterech punktach FS (trzy/ cztery punkty FS o stopniu 2, pozostałe 0 lub 1).	3,5	W pełni chodzący, ale z umiarkowanym upośledzeniem czynności w jednym punkcie FS (jeden punkt o stopniu 3) i jeden lub dwa punkty FS o stopniu 2, albo dwa punkty o stopniu 3, albo pięć punktów o stopniu 2 (pozostałe 0 lub 1).	4,0	W pełni chodzący bez pomocy oraz samoobsługujący się powyżej 12 godzin dziennie, pomimo stosunkowo ciężkiego upośledzenia czynności, na który składa się zwykle jeden punkt FS o stopniu 4 (pozostałe 0 lub 1) albo kombinacje niższych stopni o wartościach wyższych od poprzednich. Zdolny do przejścia 500 m bez pomocy lub odpoczynku.	4,5	W pełni chodzący bez pomocy przez większość dnia mogący jednak wymagać minimalnej pomocy, charakteryzujący się stosunkowo ciężkim upośledzeniem czynności, na który składa się zwykle jeden punkt FS o stopniu 4 (pozostałe 0 lub 1) albo kombinacje niższych stopni o wartościach wyższych od poprzednich. Zdolny do przejścia 300 m bez pomocy lub odpoczynku.	5,0	Zdolny do przejścia bez pomocy lub odpoczynku około 200 m. Niewydolność ruchowa wystarczająco ciężka, aby upośledzić całkowicie codzienne czynności; zwykle odpowiednia punktacja FS - jeden punkt o stopniu 5, pozostałe 0 lub 1 albo kombinacje niższych stopni zwykle przekraczające wartość 4.	5,5	Zdolny do przejścia bez pomocy lub odpoczynku około 100 m. Niewydolność ruchowa wystarczająco ciężka, aby uniemożliwić całkowicie codzienne czynności; (zwykle odpowiednia punktacja FS - jeden punkt o stopniu 5, pozostałe 0 lub 1, albo kombinacje niższych stopni zwykle przekraczające wartości poprzednich stopni).	6,0	Stosowane okresowo lub jednostronne wspomaganie (laska, kula) konieczne do przejścia około 100 metrów z lub bez odpoczynku (zwykle odpowiednia punktacja FS jest kombinacją przynajmniej dwóch punktów o stopniu 3).	6,5	Stałe obustronne wspomaganie (laska, kula) konieczne do przejścia 20 m bez odpoczynku (zwykle odpowiednia punktacja FS jest kombinacją przynajmniej dwóch punktów FS o stopniu 3).	7,0	Niezdolny do przejścia ponad 5 metrów nawet z pomocą, poruszający się głównie na wózku, porusza kołami wózka i przemieszcza się przy jego pomocy samodzielnie, przebywa w wózku ponad 12 godzin dziennie (zwykle odpowiednia punktacja FS jest kombinacją z więcej niż jednym punktem FS o stopniu 4, bardzo rzadko jedynie czynność układu piramidowego 5).	7,5	Niezdolny do przejścia więcej niż kilka kroków, porusza się na wózku, może wymagać pomocy przy przemieszczaniu się, porusza kołami wózka samodzielnie, ale nie może przebywać w standardowym wózku przez cały dzień (zwykle
	Stopień	Charakterystyka chorego																															
	0	Prawidłowe badanie neurologiczne (wszystkie stopnie 0 w skali czynności układów Kurtzkiego FS).																															
	1,0	Bez upośledzenia czynności; minimalne objawy w jednym punkcie FS, minimalne objawy w jednym punkcie FS.																															
	1,5	Bez upośledzenia czynności, minimalne objawy w więcej niż jednym punkcie FS.																															
	2,0	Minimalne upośledzenie czynności w jednym punkcie FS (jeden punkt FS o stopniu 2, pozostałe 0 lub 1).																															
	2,5	Minimalne upośledzenie czynności w dwóch punktach FS (dwa punkty FS o stopniu FS 2, pozostałe 0 lub 1).																															
	3,0	W pełni chodzący, ale z umiarkowanym upośledzeniem czynności w jednym punkcie FS (jeden punkt FS o stopniu 3, inne 0 lub 1) albo łagodnym upośledzeniem czynności w trzech lub czterech punktach FS (trzy/ cztery punkty FS o stopniu 2, pozostałe 0 lub 1).																															
	3,5	W pełni chodzący, ale z umiarkowanym upośledzeniem czynności w jednym punkcie FS (jeden punkt o stopniu 3) i jeden lub dwa punkty FS o stopniu 2, albo dwa punkty o stopniu 3, albo pięć punktów o stopniu 2 (pozostałe 0 lub 1).																															
	4,0	W pełni chodzący bez pomocy oraz samoobsługujący się powyżej 12 godzin dziennie, pomimo stosunkowo ciężkiego upośledzenia czynności, na który składa się zwykle jeden punkt FS o stopniu 4 (pozostałe 0 lub 1) albo kombinacje niższych stopni o wartościach wyższych od poprzednich. Zdolny do przejścia 500 m bez pomocy lub odpoczynku.																															
	4,5	W pełni chodzący bez pomocy przez większość dnia mogący jednak wymagać minimalnej pomocy, charakteryzujący się stosunkowo ciężkim upośledzeniem czynności, na który składa się zwykle jeden punkt FS o stopniu 4 (pozostałe 0 lub 1) albo kombinacje niższych stopni o wartościach wyższych od poprzednich. Zdolny do przejścia 300 m bez pomocy lub odpoczynku.																															
5,0	Zdolny do przejścia bez pomocy lub odpoczynku około 200 m. Niewydolność ruchowa wystarczająco ciężka, aby upośledzić całkowicie codzienne czynności; zwykle odpowiednia punktacja FS - jeden punkt o stopniu 5, pozostałe 0 lub 1 albo kombinacje niższych stopni zwykle przekraczające wartość 4.																																
5,5	Zdolny do przejścia bez pomocy lub odpoczynku około 100 m. Niewydolność ruchowa wystarczająco ciężka, aby uniemożliwić całkowicie codzienne czynności; (zwykle odpowiednia punktacja FS - jeden punkt o stopniu 5, pozostałe 0 lub 1, albo kombinacje niższych stopni zwykle przekraczające wartości poprzednich stopni).																																
6,0	Stosowane okresowo lub jednostronne wspomaganie (laska, kula) konieczne do przejścia około 100 metrów z lub bez odpoczynku (zwykle odpowiednia punktacja FS jest kombinacją przynajmniej dwóch punktów o stopniu 3).																																
6,5	Stałe obustronne wspomaganie (laska, kula) konieczne do przejścia 20 m bez odpoczynku (zwykle odpowiednia punktacja FS jest kombinacją przynajmniej dwóch punktów FS o stopniu 3).																																
7,0	Niezdolny do przejścia ponad 5 metrów nawet z pomocą, poruszający się głównie na wózku, porusza kołami wózka i przemieszcza się przy jego pomocy samodzielnie, przebywa w wózku ponad 12 godzin dziennie (zwykle odpowiednia punktacja FS jest kombinacją z więcej niż jednym punktem FS o stopniu 4, bardzo rzadko jedynie czynność układu piramidowego 5).																																
7,5	Niezdolny do przejścia więcej niż kilka kroków, porusza się na wózku, może wymagać pomocy przy przemieszczaniu się, porusza kołami wózka samodzielnie, ale nie może przebywać w standardowym wózku przez cały dzień (zwykle																																

Nazwa skali/ kwestionariusza	Krótka charakterystyka skali/kwestionariusza	
		odpowiednia punktacja FS jest kombinacją z więcej niż jednym punktem FS o stopniu 4), porusza się jedynie na wózku lub jest w nim wożony, ale przebywa poza wózkiem przez większość dnia. Zachowanych wiele czynności samoobsługi, zazwyczaj potrafi efektywnie używać kończyn górnych (zwykle odpowiednia punktacja jest kombinacją stopnia 4 w kilku układach).
	8,5	Przebywający jedynie w łóżku przez większość dnia. Potrafi efektywnie wykonywać niektóre czynności jedną lub obydwo ma kończynami górnymi. Zachowane są niektóre czynności samoobsługi (zwykle odpowiednia punktacja jest kombinacją stopnia 4 w kilku układach).
	9,0	Chory leżący, bezradny, może porozumiewać się i jeść (zwykle punktacja FS jest kombinacją najczęściej stopni 4).
	9,5	Chory leżący, całkowicie bezradny, nie może efektywnie porozumiewać się i jeść/polykać (zwykle odpowiednia punktacja FS jest kombinacją prawie wyłącznie stopni 4).
	10,0	Śmierć z powodu stwardnienia rozsianego.

FS – Skala funkcjonalna (ang. *functional scale*).

Tabela 79. Rozszerzona skala niepełnosprawności ruchowej (EDSS) wg Kurtzkego – zasady punktacji w skalach funkcjonalnych.

Skala funkcjonalna (FS)	Punktacja objawów w skali funkcjonalnej
Funkcje układu piramidowego	0 – Norma 1 - Objawy uszkodzenia bez niesprawności 2 - Minimalna niesprawność 3 - Łagodna lub umiarkowana parapareza lub hemipareza; znaczna monopareza 4 - Znaczna parapareza lub hemipareza, umiarkowana tetrapareza lub monoplegia 5 - Paraplegia, hemiplegia lub znaczna tetrapareza 6 – Tetraplegia V – Brak danych
Funkcje mózdzku	0 – Norma 1 - Objawy uszkodzenia, bez niesprawności 2 - Łagodna ataksja 3 - Umiarkowana ataksja tułowia lub kończyn 4 - Znaczna ataksja wszystkich kończyn 5 - Niezdolny do wykonania skoordynowanych ruchów z powodu ataksji V - Brak danych X - Zaznaczyć przy ocenie (stopień 0–5), kiedy nasilony niedowład utrudnia badanie (ocena na stopień 3 lub wyższy w SF układu piramidowego)
Funkcje pnia mózgu	0 – Norma 1 - Jedynie objawy uszkodzenia bez niesprawności 2 - Umiarkowany oczopląs lub inna łagodna niesprawność 3 - Wybitny oczopląs, znaczne osłabienie mięśni zewnątrzgałkowych lub umiarkowana niesprawność w zakresie innych nerwów czaszkowych 4 - Znaczna dyzartria lub znaczna niesprawność w zakresie innych nerwów czaszkowych 5 - Niezdolność do polykania lub mówienia V – Brak danych
Funkcje układu czucia	0 – Norma 1 - Osłabienie czucia wibracji lub czucia powierzchniowego w obrębie jednej lub dwóch kończyn 2 - Łagodne osłabienie jednego z rodzajów czucia: dotyku, bólu lub ułożenia i/lub umiarkowane osłabienie czucia wibracji w jednej lub dwóch kończynach lub izolowane osłabienie czucia wibracji lub czucia powierzchniowego w obrębie trzech lub czterech kończyn 3 - Umiarkowane osłabienie jednego z rodzajów czucia: dotyku, bólu lub ułożenia i/lub całkowite zniesienie czucia wibracji w jednej lub dwóch kończynach lub łagodne osłabienie czucia dotyku lub bólu i/lub umiarkowane osłabienie wszystkich rodzajów czucia proprioceptywnego w trzech lub czterech kończynach 4 - Znaczne osłabienie czucia dotyku lub bólu, lub utrata czucia

Nazwa skali/ kwestionariusza	Krótka charakterystyka skali/kwestionariusza	
		<p>proprioceptywnego, izolowane lub w połączeniu w jednej lub dwóch kończynach; lub umiarkowane osłabienie czucia dotyku lub bólu i/lub ciężkie osłabienie czucia proprioceptywnego w więcej niż dwóch kończynach</p> <p>5 - Całkowita utrata wszystkich rodzajów czucia w jednej lub dwóch kończynach; lub umiarkowane osłabienie czucia dotyku lub bólu i/lub czucia proprioceptywnego w obrębie większości powierzchni ciała poniżej głowy</p> <p>6 - Całkowita utrata wszystkich rodzajów czucia poniżej głowy</p> <p>V – Brak danych</p>
	Funkcje jelit i pęcherza moczowego	<p>0 – Norma</p> <p>1 - Łagodne zaburzenia w oddawaniu moczu, nagłe parcie na mocz lub zatrzymanie moczu</p> <p>2 - Umiarkowane zaburzenia w oddawaniu moczu, nagłe parcie na mocz lub zatrzymanie moczu; umiarkowane upośledzenie funkcji jelit lub rzadkie nietrzymanie moczu</p> <p>3 - Częste nietrzymanie moczu</p> <p>4 - Konieczność stałego cewnikowania</p> <p>5 - Utrata funkcji pęcherza moczowego</p> <p>6 - Całkowita utrata funkcji pęcherza moczowego i pasażu jelitowego</p> <p>V – Brak danych</p>
	Funkcje wzrokowe (widzenie)	<p>0 – Norma</p> <p>1 - Mroczek centralny w polu widzenia ze skorygowaną ostrością widzenia lepszą niż 20/30 (0,67)</p> <p>2 - Mroczek w polu widzenia w oku gorszym, z maksymalną skorygowaną ostrością widzenia w zakresie od 20/30 do 20/59 (0,67–0,34)</p> <p>3 - Duży mroczek w polu widzenia w oku gorszym lub umiarkowane ograniczenie pola widzenia, maksymalna ostrość widzenia (skorygowana) w zakresie od 20/60 do 20/99 (0,33–0,21)</p> <p>4 - Znaczne ograniczenie pola widzenia w oku gorszym i z maksymalną ostrością widzenia (skorygowaną) w zakresie od 20/100 do 20/200 (0,20–0,10); stopień 3 plus maksymalna ostrość widzenia w oku lepszym w zakresie poniżej 20/60 (< 0,33)</p> <p>5 - W gorszym oku maksymalna ostrość widzenia (skorygowana) poniżej 20/200 (< 0,10); stopień 4 plus maksymalna ostrość widzenia w oku lepszym w zakresie poniżej 20/60 (< 0,33)</p> <p>6 - Stopień 5 plus maksymalna ostrość widzenia w oku lepszym w zakresie poniżej 20/60 (< 0,33)</p> <p>V – Brak danych</p>
	Funkcje umysłowe	<p>0 – Norma</p> <p>1 - Jedynie zaburzenia nastroju (nie wpływa na wynik EDSS)</p> <p>2 - Łagodne upośledzenie funkcji umysłowych (myślenia)</p> <p>3 - Umiarkowane upośledzenie funkcji umysłowych (myślenia)</p> <p>4 - Znaczne upośledzenie funkcji umysłowych (myślenia)</p> <p>5 - Ośpienie lub ciężka niesprawność umysłowa</p> <p>V – Brak danych</p>
	Inne funkcje	<p>0 - Brak innych deficytów</p> <p>1 - Jakikolwiek inny deficyt neurologiczny związany z SM</p> <p>V – Brak danych</p>

Źródło: Ministerstwo Zdrowia. NARODOWY PROGRAM LECZENIA CHORYCH ZE STWARDNIENIEM ROZSIANYM na lata 2006 – 2008.
https://www.mamsm.pl/pl_pl/skala_edss.html
https://journals.viamedica.pl/polski_przeglad_neurologiczny/article/view/53968/42491

14.17. TABELE POMOCNICZE

Tabela 80. Klasyfikacja doniesień naukowych*.

Typ badania	Podtyp badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	IA	Meta-analiza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT.
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez meta-analizy.

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

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

Tabela 81. Narzędzie Cochrane Collaboration do oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego [156].

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

Tabela 82. Opis arkusza do oceny badań prospektywnych jednoramiennych zgodnie z kryteriami NICE [160].

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

Tabela 83. Formularz do oceny metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2*[161].

Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi
1. Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierają elementy PICO?	<p><u>TAK, jeśli jest zawarta:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - populacja, - interwencja, - komparator, - punkty końcowe. <p><u>Opcjonalnie (rekomendowane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - ramy czasowe okresu obserwacji. 	TAK NIE
2. Czy przegląd systematyczny zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody zastosowane w przeglądzie zostały ustalone przed jego przeprowadzeniem i czy uzasadniono wszystkie istotne odstępstwa od protokołu? [Kluczowa domena]	<p><u>Częściowo TAK, jeśli:</u></p> <p>Autorzy przeglądu oświadczyli, że posiadają spisany protokół lub wytyczne, zawierające <u>wszystkie</u> poniższe elementy:</p> <ul style="list-style-type: none"> - pytanie (pytania) badawcze, - strategię wyszukiwania, - kryteria włączenia/wykluczenia, - ocenę ryzyka wystąpienia błędu systematycznego. <p><u>TAK, jeśli:</u></p> <p>Spełnione są wszystkie kryteria dla „częściowego TAK”, a dodatkowo protokół przeglądu został zarejestrowany i zawarto w nim:</p> <ul style="list-style-type: none"> - plan meta-analizy/syntezy danych jeśli będzie wykonana ORAZ - plan badania przyczyn heterogeniczności, - uzasadnienie jakichkolwiek odstępstw od protokołu. 	TAK Częściowo TAK NIE
3. Czy uzasadniono wybór rodzaju badań włączonych do przeglądu?	<p><u>TAK, jeśli uwzględniono jedno z poniższych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - uzasadnienie włączenia jedynie badań randomizowanych (RCT), - LUB uzasadnienie włączenia jedynie badań nierandomizowanych (nie-RCT), - LUB uzasadnienie włączenia zarówno badań RCT jak i nie-RCT. 	TAK NIE
4. Czy przeprowadzono kompleksową strategię wyszukiwania literatury? [Kluczowa domena]	<p><u>Częściowo TAK, jeśli (wszystkie z poniższych):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - przeszukano co najmniej 2 bazy informacji medycznej (istotne dla pytania badawczego), - przedstawiono słowa kluczowe i/lub strategię wyszukiwania, - w przypadku zastosowania ograniczeń (np. dla języka publikacji) uzasadniono takie postępowanie. <p><u>TAK, jeśli dodatkowo (wszystkie z poniższych):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - przeszukano referencje/bibliografie odnalezionych badań, - przeszukano rejestry badań klinicznych, - uwzględniono opinie ekspertów z danej dziedziny, - przeszukano w uzasadnionych przypadkach „szarą literaturę”, - przeszukiwanie przeprowadzono w ciągu 24 miesięcy przed zakończeniem tworzenia przeglądu. 	TAK Częściowo TAK NIE
5. Czy selekcja badań do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?	<p><u>TAK, jeśli jedno z poniższych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - co najmniej dwóch analityków niezależnie kwalifikowało badania do przeglądu i uzyskali konsensus co do tego, które badania zostaną włączone, - LUB dwóch analityków kwalifikowało zidentyfikowane badania do przeglądu i uzyskało dobrą zgodność ($\geq 80\%$); a pozostała część badań została zakwalifikowana przez jednego analityka. 	TAK NIE
6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?	<p><u>TAK, jeśli jedno z poniższych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - co najmniej dwóch analityków osiągnęło konsensus, co do tego, które dane należy wyekstrahować z włączonych badań, 	TAK NIE

Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi
	- LUB dwóch analityków ekstrahowało dane z części włączonych badań i osiągnęli oni dobrą zgodność ($\geq 80\%$); pozostała część danych została wyekstrahowana przez jednego z analityków.	
7. Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z przyczynami wykluczenia? [Kluczowa domena]	<p><u>Częściowo TAK, jeśli:</u></p> - przedstawiono listę wszystkich potencjalnie kwalifikujących się do przeglądu badań, które na podstawie analizy pełnych tekstów zostały wykluczone z przeglądu. <p><u>TAK, jeśli dodatkowo:</u></p> - podano uzasadnienie wykluczenia każdego badania potencjalnie kwalifikującego się do przeglądu.	TAK Częściowo TAK NIE
8. Czy przedstawiono wystarczająco dokładną charakterystykę badań włączonych do przeglądu?	<p><u>Częściowo TAK, jeśli (wszystkie poniższe):</u></p> - opisano populację, - opisano interwencje, - opisano komparatory, - opisano punkty końcowe, - opisano projekt badania. <p><u>TAK, jeśli dodatkowo (wszystkie poniższe):</u></p> - szczegółowo opisano interwencję (uwzględniając w uzasadnionych przypadkach dawki), - szczegółowo opisano komparator (uwzględniając w uzasadnionych przypadkach dawki), - opisano założenia/warunki w jakich przeprowadzano badania (ang. <i>study's setting</i>), - określono ramy czasowe okresu obserwacji.	TAK Częściowo TAK NIE
9. Czy zastosowano odpowiednie narzędzia do oceny ryzyka błędu systematycznego (ang. <i>risk of bias</i>, RoB) dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu? [Kluczowa domena]	<p><u>Dla badań RCT:</u></p> <p><u>Dla „częściowego TAK” RoB powinno być ocenione na podstawie:</u></p> - braku ukrycia kodu alokacji (ang. <i>unconcealed allocation</i>) ORAZ - braku zaślepienia pacjentów oraz osób oceniających wyniki (niewymagane w przypadku obiektywnych punktów końcowych, takich jak zgon z jakiegokolwiek przyczyny). <p><u>TAK, jeśli dodatkowo oceniono RoB na podstawie:</u></p> - nieprawidłowej techniki randomizacji (nie w pełni losowej) ORAZ - selektywnego raportowania wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla określonego punktu końcowego. <p><u>Dla badań nie-RCT:</u></p> <p><u>Dla „częściowego TAK” RoB powinno być ocenione na podstawie:</u></p> - czynników zakłócających ORAZ - błędów systematycznego doboru próby (ang. <i>selection bias</i>). <p><u>TAK, jeśli dodatkowo oceniono RoB na podstawie:</u></p> - metod zastosowanych w celu ustalenia pewności ekspozycji oraz punktów końcowych ORAZ - selekcji raportowanych wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla danego punktu końcowego.	TAK Częściowo TAK NIE Uwzględniono jedynie badania nie-RCT
10. Czy przedstawiono informację na temat źródła finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu?	<p><u>TAK, jeśli:</u></p> - zamieszczono źródła finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu. <i>Komentarz: Jeżeli w przeglądzie podano informację, że poszukiwano informacji odnośnie źródeł finansowania, ale nie były one raportowane we włączonych badaniach, należy zaznaczyć odpowiedź „TAK”.</i>	TAK NIE
11. Czy w przypadku przeprowadzenia meta-analizy zastosowano odpowiednią metodę syntezy wyników? [Kluczowa domena]	<p><u>Dla badań RCT:</u></p> <p><u>Tak, jeśli:</u></p> - uzasadniono syntezę danych w meta-analizie - ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu syntezy wyników badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka wystąpiła - ORAZ zbadano przyczyny jakiegokolwiek heterogeniczności. <p><u>Dla badań nie-RCT:</u></p> <p><u>Tak, jeśli:</u></p> - uzasadniono syntezę danych w meta-analizie - ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu syntezy wyników badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka wystąpiła, - ORAZ wyniki łączne uzyskano na podstawie danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających zamiast na podstawie danych surowych; w przypadku braku danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających uzasadniono kumulację wyników na podstawie danych surowych, - ORAZ przedstawiono odrębne wyniki dla badań RCT i nie-RCT, w przypadku gdy do przeglądu włączono oba typy badań.	TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy
12. Jeżeli przeprowadzono meta-analizę, to czy oceniono potencjalny	<p><u>Tak, jeśli:</u></p> - uwzględniono jedynie badania RCT o niskim RoB,	TAK NIE

Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi
wpływ RoB w poszczególnych badaniach na wyniki meta-analizy lub innej syntezy wyników?	- LUB w przypadku kumulacji wyników przeprowadzonej z uwzględnieniem badań RCT i/lub nie-RCT o zróżnicowanym RoB, przeprowadzono odpowiednie analizy oceniające potencjalny wpływ RoB na uzyskane wyniki.	Nie przeprowadzono meta-analizy
13. Czy wzięto pod uwagę RoB dla poszczególnych badań w przypadku interpretacji/omówienia wyników przeglądu? [Kluczowa domena]	<u>Tak, jeśli:</u> - w przeglądzie uwzględniono wyłącznie badania RCT o niskim ryzyku wystąpienia błędu systematycznego, - LUB jeśli uwzględniono badania RCT o umiarkowanym lub wysokim RoB lub badania nie-RCT; przedyskutowano wpływ RoB na wyniki przeglądu.	TAK NIE
14. Czy wyjaśniono w wystarczający sposób i przedyskutowano zaobserwowaną w przeglądzie heterogeniczność wyników?	<u>Tak, jeśli:</u> - w przeglądzie nie obserwowano heterogeniczności wyników, - LUB w przypadku heterogeniczności wyników przeprowadzono analizę potencjalnych źródeł heterogeniczności i omówiono ich wpływ na wyniki przeglądu.	TAK NIE
15. Jeżeli przeprowadzono ilościową syntezę wyników, to czy zamieszczono odpowiednią ocenę prawdopodobieństwa błędu publikacji (ang. <i>publication bias</i>) i przedyskutowano jej prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu? [Kluczowa domena]	<u>Tak, jeśli:</u> - wyniki oceny błędu publikacji przedstawiono graficznie lub wykonano testy statystyczne i przedyskutowano jego wpływ na wyniki przeglądu.	TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy
16. Czy przedstawiono informacje o źródłach potencjalnego konfliktu interesów, w tym finansowania jakie autorzy otrzymywali w trakcie przeprowadzania przeglądu?	<u>Tak, jeśli:</u> - autorzy przeglądu zaznaczyli brak konfliktu interesów, - LUB opisano źródła finansowania wraz z wyjaśnieniem sposobu postępowania w przypadku wystąpienia konfliktu interesów.	TAK NIE
Końcowa ocena jakości metodologicznej (wiarygodności) przeglądu systematycznego	<p>WYSOKA - brak negatywnych odpowiedzi lub jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanej za niekluczową; przegląd systematyczny zapewnia dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań</p> <p>UMIARKOWANA - więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanej za niekluczową*; przegląd systematyczny może zapewniać dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań</p> <p>NISKA - jedna negatywna odpowiedź w kluczowej domenie bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach niekluczowych; przegląd systematyczny może nie zapewniać dostatecznie dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań</p> <p>KRYTYCZNIE NISKA - więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej z lub bez negatywnych odpowiedzi w domenach niekluczowych; nie należy traktować przeglądu systematycznego jako dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań</p> <p>**Liczne negatywne odpowiedzi w domenach niekluczowych mogą obniżyć jakość przeglądu – w takim przypadku należy rozważyć obniżenie oceny jego jakości do niskiej:</p>	<p>WYSOKA</p> <p>UMIARKOWANA</p> <p>NISKA</p> <p>KRYTYCZNIE NISKA</p>

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

Tabela 84. Formularz ekstrakcji danych z badań.

Badacz: XXXXXXXXXX

Szczegóły badania
Kod badania: Autorzy: Tytuł: Szczegóły dotyczące publikacji:
Ocena badania:
Ocena randomizowanych badań klinicznych zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w Cochrane Handbook. Ocena nierandomizowanych badań z grupą kontrolną w skali NOS. Ocena badań jednoramiennych zgodnie z kryteriami NICE. Ocena przeglądów systematycznych zgodnie ze skalą AMSTAR 2:
Uczestnicy
Liczba pacjentów włączonych do badania: Liczba i lokalizacja ośrodków:
<u>Kryteria włączenia pacjentów do badania:</u>
<u>Kryteria wykluczenia pacjentów z badania:</u>

Interwencja (dawka, schemat i droga podawania itp.)		
	Rodzaj:	Liczba pacjentów:
Grupa badana:		
Grupa kontrolna:		
Charakterystyka pacjentów (rodzaj mutacji, wiek, nasilenie objawów itp.)		
Poszczególne cechy	Grupa badana	Grupa kontrolna
Wyniki		
Oceniany parametr	Grupa badana	Grupa kontrolna

14.18. Ankieta zgodności przeprowadzenia analizy problemu decyzyjnego oraz analizy klinicznej z „rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu



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

Dane podstawowe

Tytuł Analizy Problemu Decyzyjnego:	Ofatumumab (Kesimpta®) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego. Analiza problemu decyzyjnego (APD).
Autor/autorzy Analizy Problemu Decyzyjnego:	[REDACTED]
Tytuł Analizy klinicznej:	Ofatumumab (Kesimpta®) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.
Autor/autorzy Analizy klinicznej:	[REDACTED]
Data wypełnienia ankiety (dd-mm-rr):	Analiza Problemu Decyzyjnego: 8.12.2021 Analiza kliniczna: 9.12.2021

Wyjaśnienie pojęć stosowanych w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 [157]	
Badanie pierwotne	Badanie dostarczające oryginalnych danych, uzyskanych na podstawie pomiarów dokonanych w grupie osób badanych.
Badanie wtórne	Analiza danych pochodzących z badań pierwotnych.
Porównanie	Przedstawienie badań, których przedmiotem jest wykazanie lub opis różnic pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, a w przypadku braku takich badań – przedstawienie odrębnych badań odnoszących się do technologii wnioskowanej oraz technologii opcjonalnej lub naturalnego przebiegu choroby.
Przegląd systematyczny	Badanie wtórne przeprowadzone w oparciu o zestaw konsekwentnie stosowanych, jawnych, predefiniowanych kryteriów selekcji badań, zgodnie z opisanym schematem umożliwiającym powtórzenie, uwzględniające ocenę wiarygodności wyselekcjonowanych badań oraz zawierające systematyczny, obiektywny przegląd wyników wyselekcjonowanych badań.
Refundowana technologia opcjonalna	Technologia opcjonalna finansowana ze środków publicznych na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42b ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r. poz. 1389, z późn. zm.) lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt. 21 i 28 ustawy.
Technologia opcjonalna	Procedura medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.

Pytanie	Sprawdzenie (rozdział w których podano te informacje)
<p>1. Czy informacje zawarte w analizie problemu decyzyjnego (część kliniczna)/analizie klinicznej są aktualne na dzień złożenia wniosku?</p>	<p><u>Analiza Problemu Decyzyjnego:</u> Tak; uwzględniono najbardziej aktualne (możliwe do zdobycia) dane dotyczące problemu zdrowotnego, dane epidemiologiczne, wytyczne praktyki klinicznej oraz rekomendacje finansowe dla technologii wnioskowanej oraz technologii opcjonalnych (data ostatniego wyszukiwania: grudzień 2021).</p> <p><u>Analiza kliniczna:</u> Tak; (data ostatniego przeszukiwania medycznych baz danych w celu identyfikacji opracowań (badań) wtórnych, pierwotnych badań klinicznych: 16.08.2021; dodatkowe uzupełnienie z uwagi na pismo AOTMiT w sprawie minimalnych wymagań – grudzień 2021).</p>
<p>2. Czy analiza kliniczna zawiera:</p>	
<p>2.1. opis problemu zdrowotnego uwzględniający przegląd wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji?</p>	<p>Tak; najważniejsze informacje na temat analizowanego problemu zdrowotnego są zawarte w Analizie klinicznej w rozdz. 3, oraz w <u>Analizie problemu decyzyjnego</u> w rozdz. 2.</p>
<p>2.2. opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania?</p>	<p>Tak; najważniejsze informacje na temat technologii opcjonalnych są zawarte w <u>Analizie klinicznej</u> w rozdz. 3, jak również bardziej szczegółowe informacje znajdują się w osobnym dokumencie <u>Analiza problemu decyzyjnego</u> w rozdz. 2.5.2 oraz w rozdz. 4.</p>
<p>2.3. przegląd systematyczny badań pierwotnych?</p>	<p>Tak; <u>Analiza kliniczna</u>, rozdz. 4 oraz rozdz. 14.1.</p>
<p>2.4. kryteria selekcji badań pierwotnych w zakresie</p>	<p>Tak; <u>Analiza kliniczna</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania: rozdz. 2.4, rozdz. 3 oraz rozdz. 14.1 i 14.2, • charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach: rozdz. 2.4, rozdz. 3 oraz rozdz. 14.1 i 14.2, • parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań: rozdz. 2.4 oraz rozdz. 3, • metodyki badań: rozdz. 2.4, rozdz. 3 oraz rozdz. 14.1.
<p>2.5. wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria: charakterystyki populacji oraz charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach uwzględnionych w analizie</p>	<p>Tak; <u>Analiza kliniczna</u>, rozdz. 4, rozdz. 5.2 i rozdz. 8.</p>
<p>3. Czy opracowany przegląd systematyczny badań pierwotnych spełnia następujące kryteria?</p>	<p>Tak; <u>Analiza kliniczna</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • zgodność kryterium charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania z populacją docelową wskazaną we wniosku: rozdz. 3., rozdz. 4, rozdz. 9 (Dyskusja) oraz w <u>Analizie Problemu Decyzyjnego</u> rozdz. 1 i 2, • zgodność kryterium charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach z charakterystyką wnioskowanej technologii: rozdz. 3, rozdz. 4 i rozdz. 9 (Dyskusja).
<p>4. Czy opracowany przegląd systematyczny badań pierwotnych zawiera:</p>	
<p>4.1. porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną?</p>	<p>Tak; <u>Analiza kliniczna</u>: rozdz. 5.1 i 5.2; <u>Analiza Problemu Decyzyjnego</u>: rozdz. 4 (uzasadnienie wyboru komparatorów).</p>
<p>4.2. wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria: charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania; charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach;</p>	<p>Tak; <u>Analiza kliniczna</u>, rozdz. 4.2.; rozdz. 14.1.3 oraz rozdz. 14.4.</p>

14.18. Ankieta zgodności przeprowadzenia analizy problemu decyzyjnego oraz analizy klinicznej z „rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu



<i>parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań; metodyki badań?</i>	
4.3. opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych?	Tak; <u>Analiza kliniczna</u> , rozdz. 14.1.
4.4. opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach?	Tak; <u>Analiza kliniczna</u> , rozdz. 14.1 oraz 14.2.
4.5. charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu, w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:	Tak; <u>Analiza kliniczna</u> <ul style="list-style-type: none"> • opisu metodyki badania, w tym wskazania, czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej – wykazanie wyższości wnioskowanej technologii nad technologią opcjonalną; wykazanie równoważności technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnej; wykazanie, że technologia wnioskowana jest nie mniej skuteczna od technologii opcjonalnej: rozdz. 5.; rozdz. 14.4., • kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania: rozdz. 5.; rozdz. 14.4., • opisu procedury przypisania osób badanych do technologii: rozdz. 5.; rozdz. 14.4., • charakterystyki grupy osób badanych: rozdz. 5.; rozdz. 14.4., • charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane: rozdz. 5.; rozdz. 14.4., • wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu: rozdz. 5.; rozdz. 14.4., • informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem: rozdz. 5.; rozdz. 14.4., • wskazania źródeł finansowania badania: rozdz. 5.; rozdz. 14.4.
4.6. zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami (parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań) w postaci tabelarycznej	Tak; <u>Analiza kliniczna</u> , rozdz. 5 oraz rozdz. 6.
4.7. informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, <u>aktualne na dzień złożenia wniosku</u> , pochodzące w szczególności z następujących źródeł: stron internetowych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Europejskiej Agencji Leków (ang. European Medicines Agency) oraz agencji rejestracyjnej Stanów Zjednoczonych Ameryki (ang. Food and Drug Administration)	Tak; <u>Analiza kliniczna</u> , rozdz. 7 i rozdz. 14.7.
5. Czy jeżeli nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu?	Nie dotyczy.
6. Czy analizy (analiza problemu decyzyjnego oraz analiza kliniczna) zawierają dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji?	Tak; <u>Analiza problemu decyzyjnego</u> : rozdz. 7. Tak; <u>Analiza kliniczna</u> : rozdz. 12.
7. Czy analizy (analiza problemu decyzyjnego oraz analiza kliniczna) zawierają wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?	Tak; <u>Analiza problemu decyzyjnego</u> : rozdz. 7. Tak; <u>Analiza kliniczna</u> : rozdz. 12.

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

Dane podstawowe

Tytuł analizy klinicznej:	Ofatumumab (Kesimpta®) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozlanego. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.
Autorzy analizy klinicznej:	[REDACTED]
Data wypełnienia ankiety (dd-mm-rr):	9.12.2021

Pytanie	Sprawdzenie (rozdziały, w których podano te informacje)
1. Informacje wstępne	
<i>Czy zamieszczono informacje o autorach analizy i wkładzie każdego z nich w opracowanie analizy?</i>	Tak, str. 2.
<i>Czy zamieszczono informacje o ewentualnym konflikcie interesów Autorów analizy?</i>	Tak, str. 2.
<i>Czy zamieszczono informacje o źródłach finansowania opracowania dowodów naukowych dołączonych do wniosku?</i>	Tak, str. 2.
<i>Czy zamieszczono informacje o Zleceniodawcy opracowania dowodów naukowych dołączonych do wniosku?</i>	Tak, str. 2.
<i>Czy zdefiniowano cel analizy?</i>	Tak, rozdz. 1.
2. Analiza kliniczna	
2.1. Dane	
<i>Czy poszukiwane w toku analizy klinicznej dane dotyczą zarówno efektywności eksperymentalnej (ang. efficacy) – badania RCT, jak i efektywności praktycznej (ang. effectiveness) – badania obserwacyjne/opisowe?</i>	Tak, rozdz. 2.3 i 2.4; rozdz. 2.6; rozdz. 14.1.
<i>Czy w kryteriach włączenia badań przedstawiono: szczegółowo zdefiniowaną populację, interwencję wraz ze szczegółowym opisem sposobu jej podania i dawkowania, komparatory oraz oceniane punkty końcowe?</i>	Tak, rozdz. 2.4.; rozdz. 3 oraz 14.1 i 14.2.
<i>Czy wyszukiwanie i selekcja danych odbyła się w oparciu o szczegółowy protokół, opracowany przed przystąpieniem do tego działania, który zawiera określone kryteria włączania badań do analizy oraz kryteria ich wykluczania i zgodny jest ze zdefiniowanym schematem PICOS? Czy protokół ten został dołączony do analizy klinicznej?</i>	Tak, rozdz. 2.4, rozdz. 3 i rozdz. 14.1.
2.1.1. Źródła danych	
<i>Czy przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie istniejących, niezależnych raportów oceny technologii (raporty HTA) oraz przeglądów systematycznych na dany temat dostępnych w: Biblioteka Cochrane, bazie MEDLINE i EMABSE?</i>	Tak, rozdz. 2.2; rozdz. 14.1.
<i>Czy przeprowadzono systematyczne poszukiwanie badań pierwotnych, dotyczących rozpatrywanego problemu i spełniających kryteria włączenia do analizy (w pierwszej kolejności uwzględniające porównanie badanej technologii z wybranym komparatorem/komparatorami) w podstawowych bazach (MEDLINE, EMBASE, Biblioteka Cochrane)?</i>	Tak, rozdz. 2.3; rozdz. 14.1.
<i>Czy w uzasadnionych przypadkach przeprowadzono również przeszukanie innych baz danych?</i>	Tak, rozdz. 14.1.2.
<i>Czy przeprowadzono przegląd rejestrów badań klinicznych (co najmniej rejestr clinicaltrials.gov i clinicaltrialsregister.eu)?</i>	Tak, rozdz. 14.1.2.
<i>Czy przeszukiwanie uzupełniono o inne źródła danych? (odpowiednie pogrubić):</i>	Tak, rozdz. 2.3 i rozdz. 14.1.
<ul style="list-style-type: none"> • przeszukano odniesienia bibliograficzne zawarte w publikacjach dotyczących efektywności klinicznej i praktycznej, • przeprowadzono konsultacje z ekspertami klinicznymi, 	

<ul style="list-style-type: none"> • przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie danych publikowanych w czasopismach specjalistycznych zajmujących się ocenianą technologią i nieindeksowanych w wykorzystywanych bazach informacji medycznej, • kontaktowano się z autorami badań klinicznych, m.in. w celu uzyskania i włączenia do analizy szczegółowych danych niepublikowanych, • przeprowadzono wyszukiwanie poprzez wyszukiwarki internetowe, • przeprowadzono konsultacje z producentami, w szczególności w zakresie informacji o zdarzeniach/działaniach niepożądanych, • wykorzystano dane z dokumentacji rejestracyjnej leku dostępnej na stronach internetowych agencji rejestracyjnych, tj. Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLWMIpB), EMA, FDA, • przeszukano doniesienia i streszczenia z konferencji naukowych. 	
2.1.2. Strategia wyszukiwania	
<i>Czy opracowana strategia wyszukiwania jest strategią o możliwie najwyższej czułości?</i>	Tak, rozdz. 14.1.1 i rozdz. 14.1.2.
<i>Jeżeli w różnych bazach zastosowano strategie różniące się istotnie czułością czy uzasadniono takie postępowanie?</i>	Nie dotyczy
<i>Czy kryteria wyszukiwania uwzględniają elementy założonego schematu PICOS?</i>	Tak, rozdz. 14.1.
<i>Czy strategia wyszukiwania jest szczegółowo opisana i możliwa do weryfikacji?</i>	Tak, rozdz. 14.1.
<i>Czy przedstawienie wyników wyszukiwania uwzględnia następujące informacje:</i> <ul style="list-style-type: none"> • <i>słowa kluczowe i deskryptory użyte w czasie wyszukiwania,</i> • <i>użyte operatory logiki Boole'a,</i> • <i>użyte filtry,</i> • <i>przedział czasowy objęty wyszukiwaniem/datę ostatniego wyszukiwania,</i> • <i>liczbę odnalezionych rekordów oddzielnie dla poszczególnych zapytań (kwerend) użytych w strategii wyszukiwania.</i> 	Tak, rozdz. 14.1.
2.1.3. Selekcja informacji	
<i>Czy selekcja doniesień naukowych wykonana została wieloetapowo, tzn. najpierw wykonano selekcję na podstawie tytułów i streszczeń, a w dalszej kolejności w oparciu o pełne teksty publikacji?</i>	Tak, rozdz. 14.1.
<i>Czy rozrózono doniesienia naukowe stanowiące podstawę oceny efektywności eksperymentalnej i praktycznej?</i>	Nie dotyczy – nie zidentyfikowano badań dotyczących efektywności praktycznej.
<i>Czy selekcja dotyczyła publikacji co najmniej w języku angielskim i polskim?</i>	Tak, rozdz. 3 i rozdz. 14.1.
<i>Czy postępowanie w procesie selekcji i włączania badań było zgodne z algorytmem przedstawionym w „Wytycznych oceny technologii medycznych”, opublikowanych na stronach Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) we wrześniu 2016 roku?</i>	Tak, rozdz. 14.1.
<i>Czy selekcja badań klinicznych do przeglądu systematycznego była wykonywana przez co najmniej dwóch pracujących niezależnie analityków? (podać inicjały)</i>	Tak, rozdz. 14.1, rozdz. 2.2 i 2.3.
<i>Czy podano stopień zgodności między analitykami dokonującymi selekcji doniesień? Czy w przypadku wystąpienia ewentualnych niezgodności między analitykami dokonującymi selekcji doniesień rozwiązywano je metodą konsensusu?</i>	Tak, rozdz. 14.1 i rozdz. 2.6.
<i>Czy w analizie przejrzystości podano liczbę dostępnych doniesień naukowych na poszczególnych etapach wyszukiwania i selekcji badań?</i>	Tak, rozdz. 14.1 (rozdz. 14.1.3).
<i>Czy przedstawiono w postaci diagramu zgodnego z zaleceniami PRISMA proces prowadzący do ostatecznej selekcji doniesień, z podaniem przyczyn wykluczenia w kolejnych fazach selekcji oraz liczby dostępnych doniesień naukowych na poszczególnych etapach wyszukiwania?</i>	Tak, rozdz. 14.1.3.
<i>Czy wzory wszystkich skal i kwestionariuszy zostały dołączone do przeglądu?</i>	Tak, rozdz. 14.16; rozdz. 14.17.
2.1.4. Ocena jakości informacji	
<i>Czy w analizie klinicznej oceniono podobieństwo próby z badań klinicznych do potencjalnej populacji, podobieństwo interwencji, zbieżność wyników obserwowanych w badaniach naukowych z wynikami oczekiwanymi, metodykę przeprowadzania poszczególnych badań, ryzyko błędu systematycznego (ang. bias), spójność pomiędzy wynikami poszczególnych badań włączonych do przeglądu, stopień, w jakim wyniki stwierdzone w badaniach naukowych można przenieść (uogólnić) na populację, której dotyczy analiza.</i>	Tak, rozdz. 9 (Dyskusja).
<i>Czy przeprowadzono ocenę wiarygodności wyselekcjonowanych badań z randomizacją zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w Cochrane</i>	Tak, rozdz. 14.13

<i>Handbook? Czy wyselekcjonowane badania prospektywne z grupą kontrolną i randomizacją oceniono za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration dla badań z randomizacją?</i>	
<i>Czy wyselekcjonowane badania bez randomizacji lub badania retrospektywne oceniono za pomocą kwestionariusza NOS?</i>	Nie dotyczy, nie zidentyfikowano takich badań.
<i>Czy wyselekcjonowane badania jednoramienne oceniono w skali NICE?</i>	Tak, rozdz. 14.14.
<i>Czy wyselekcjonowane przeglądy systematyczne oceniano zgodnie z aktualną skalą AMSTAR?</i>	Tak, rozdz. 14.15.
<i>Czy w przypadku oceny wyselekcjonowanych badań za pomocą zmodyfikowanych skal uzasadniono ich wybór?</i>	Nie dotyczy.
2.1.5. Przedstawienie badań włączonych i ekstrakcja danych	
<i>Czy przedstawiono wnioski płynące z odszukanych opracowań wtórnych oraz omówienie ograniczeń odnalezionych prac?</i>	Tak, rozdz. 5.2, rozdz. 8 i rozdz. 14.8.
<i>Czy przedstawiono odrębne dane na temat efektywności eksperymentalnej i praktycznej?</i>	Nie dotyczy – nie zidentyfikowano badań dotyczących efektywności praktycznej.
<i>Czy oceniono stopień zgodności efektywności eksperymentalnej i praktycznej?</i>	Nie dotyczy – nie zidentyfikowano badań dotyczących efektywności praktycznej.
<i>Czy jeżeli populacja docelowa zdefiniowana na etapie analizy problemu decyzyjnego nie odpowiada próbie ocenianej w odnalezionym materiale dowodowym, przedyskutowano potencjalny wpływ różnic pomiędzy populacjami na wyniki uzyskane w analizie klinicznej?</i>	Tak, rozdz. 9 (Dyskusja).
<i>Czy wykonano zestawienie zawierające liczbę włączonych badań dla danego problemu klinicznego wraz z charakterystyką każdego włączonego badania odnoszącego się do określonego problemu klinicznego (informacje dotyczące: okresu obserwacji, liczby ośrodków wykonujących, listy sponsorów, wielkości próby badanej, charakterystyki pacjentów, szczegółów interwencji i uzyskanych wyników oraz innych informacji, które mają znaczenie dla oceny wiarygodności zewnętrznej)?</i>	Tak, rozdz. 4.2 i rozdz. 14.4.
<i>Czy każde badanie włączone do analizy posiada zwięzłą ocenę krytyczną (critical appraisal), zgodną z zasadami Cochrane Collaboration?</i>	Tak, rozdz. 14.4.
<i>Czy zestawienie badań jest wykonane zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych przedstawioną w „Wytycznych oceny technologii medycznych”, opublikowanych na stronach Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) we wrześniu 2016 roku i oznaczeniem numeru podtypu każdego włączonego badania?</i>	Tak, rozdz. 4.2 i rozdz. 14.4.
<i>Czy w ostatecznej ocenie wykorzystano badania z najwyższego dostępnego poziomu w klasyfikacji?</i>	Tak, rozdz. 5.
<i>Czy w przypadku włączonych do analizy badań randomizowanych określono przyjęte podejście do testowania hipotezy (superiority, non-inferiority)?</i>	Tak, rozdz. 5 i rozdz. 14.4.
<i>Czy plan postępowania w procesie ekstrahowania danych z wyselekcjonowanych badań określa: rodzaje informacji wypisywanych z publikacji, liczbę osób dokonujących ekstrakcji i ich identyfikatory oraz formularz ekstrakcji danych?</i>	Tak, rozdz. 2.8 i rozdz. 14.17 (Tabele pomocnicze – Protokół ekstrakcji danych).
2.2. Synteza danych w zakresie skuteczności	
<i>Czy przedstawiono lub oszacowano wyniki dla punktów końcowych zdefiniowanych w ramach analizy problemu decyzyjnego?</i>	Tak, rozdz. 5, rozdz. 6 i rozdz. 14.6..
<i>Czy opracowanie wyników przedstawiono za pomocą meta-analizy, pod warunkiem niestwierdzenia istotnej heterogeniczności klinicznej, metodycznej i statystycznej badań?</i>	Tak, rozdz. 5 i rozdz. 14.10.
<i>Czy w przypadku braku możliwości przeprowadzenia ilościowej analizy wyników przeprowadzono analizę jakościową ograniczoną do tabelarycznego zestawienia wyników badań włączonych do przeglądu i ich krytycznej oceny?</i>	Tak, rozdz. 5 i rozdz. 6 oraz streszczenie.
2.2.1. Synteza jakościowa	
<i>Czy w jakościowej syntezie wyników przeglądu systematycznego podano w formie tabelarycznej dane dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa rozpatrywanej technologii i komparatora/komparatorów, z uwzględnieniem dokonanej uprzednio oceny wiarygodności źródła i jakości danych?</i>	Tak, rozdz. 5, rozdz. 6 i rozdz. 14.6.
<i>Czy zestawiono tabelarycznie wyniki wszystkich doniesień naukowych spełniających kryteria włączenia do przeglądu systematycznego?</i>	Tak, rozdz. 5 i rozdz. 6 [14.6] oraz streszczenie.
<i>Czy przedstawiono lub oszacowano wyniki dla wszystkich analizowanych punktów</i>	Tak, rozdz. 5 i rozdz. 6 [14.6].

<i>końcowych każdego badania?</i>	
<i>Czy w przypadku stwierdzenia heterogeniczności uzyskanych wyników, prześledzono i scharakteryzowano różnice?</i>	Tak, rozdział 5.1, 5.2. i rozdz. 9.
<i>Czy przedstawiono zestawienie umożliwiające porównanie wyników poszczególnych badań dla określonego punktu końcowego?</i>	Tak, rozdz. 5 i rozdz. 6 oraz Streszczenie.
<i>Czy w jakościowej syntezie wyników przeglądu systematycznego dane przedstawiano w postaci:</i> <ul style="list-style-type: none"> <i>liczebności próby dla każdej interwencji,</i> <i>wyniku w postaci miar centralnych i miar rozrzutu dla każdego punktu końcowego w przypadku zmiennych ciągłych, a w przypadku zmiennych dychotomicznych, liczby i odsetka pacjentów, u których stwierdzono wystąpienie punktu końcowego,</i> <i>parametrów pozwalających na porównawczą ocenę efektywności klinicznej rozpatrywanej technologii medycznej względem komparatora (różnice między średnimi wynikami porównywanych interwencji dla danych ciągłych lub parametry względne i bezwzględne dla danych dychotomicznych wraz z przedziałami ufności i oceną istotności statystycznej zaobserwowanych różnic).</i> 	Tak, rozdz. 5 i rozdz. 6.
2.2.2. Meta-analiza (synteza ilościowa)	
<i>Czy przed zastosowaniem statystycznych metod syntezy określono stopień i przyczyny niejednorodności (heterogeniczności) wyników badań zgodnie z Wytycznymi Cochrane Collaboration?</i>	Tak, rozdz. 5.1. i rozdz. 9.
<i>Czy jeśli istnieją wątpliwości dotyczące jakości badań lub związku poszczególnych badań z tematem analizy, to czy w ramach analizy wrażliwości oddzielnie przedstawiono wyniki meta-analiz wykonanych z wyłączeniem wątpliwego badania lub badań i osobno przedstawiono wyniki badań o najwyższej wiarygodności?</i>	Tak, rozdział 5.1. (w meta-analizie uwzględniono badania o identycznej metodycie)
<i>Czy podano dokładny opis kryteriów włączenia badań do meta-analizy, oraz kryteriów ich wykluczenia?</i>	Tak, rozdział 2.4, rozdz. 3, rozdz. 5.1. oraz rozdz. 14.2.
2.2.3. Porównanie pośrednie proste i sieciowe	
<i>Czy w przypadku braku badań, które bezpośrednio porównują technologię ocenianą i komparator (badań typu „head to head”), przeprowadzono porównanie pośrednie?</i>	Tak, rozdz. 5.2 (na podstawie opracowania Samjoo i wsp. 2020).
<i>Czy przeprowadzono ocenę heterogeniczności metodycznej oraz klinicznej badań włączonych do analizy, w celu oceny czy przeprowadzenie porównania pośredniego jest uprawnione?</i>	Tak, rozdz. 5.2 (na podstawie opracowania Samjoo i wsp. 2020).
<i>Czy przedstawiono tabelaryczne zestawienie metodyki badań wykorzystywanych do przeprowadzenia porównania pośredniego wraz z określeniem różnic w zakresie populacji, interwencji stanowiącej ramię referencyjne i badanych punktów końcowych?</i>	Tak, rozdz. 5.2 (na podstawie opracowania Samjoo i wsp. 2020).
<i>Czy w przypadku porównania pośredniego przeprowadzono przegląd systematyczny medycznych baz danych oraz uzasadniono wybór wspólnego komparatora dla potrzeb tego porównania?</i>	Tak, rozdz. 5.2 (na podstawie opracowania Samjoo i wsp. 2020).
<i>Czy porównanie pośrednie przeprowadzono z zastosowaniem metod skorygowanych o wynik grupy kontrolnej? (odpowiednie pogrubić)</i> <i>Zastosowano:</i> <ul style="list-style-type: none"> <i>metodę Buchera,</i> <i>porównanie mieszane/sieciowe (ang. mixed treatment comparison),</i> <i>metodę Bayesa,</i> <i>meta-analizę sieciową metodą Lumley’a (ang. Lumley network meta-analysis),</i> <i>metaregresję.</i> 	Tak, rozdz. 5.2 (wyniki MTC przedstawiono na podstawie zidentyfikowanego w toku przeszukania medycznych baz danych przeglądu systematycznego Samjoo i wsp. 2020).
<i>Czy w przypadku braku możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego przez wspólne ramię referencyjne (badania bez grupy kontrolnej) wykorzystano inne metody odpowiednie pogrubić):</i> <ul style="list-style-type: none"> <i>proste zestawienie badań bez dostosowania (ang. naïve comparison),</i> <i>porównanie z danymi historycznymi (ang. benchmarking with historical controls),</i> <i>porównanie wyników badań po korekcie o różnice w charakterystyce populacji – dopasowaniu populacji (ang. matching-adjusted indirect comparison).</i> 	Nie dotyczy.
<i>Czy przed przystąpieniem do wykonania obliczeń uzasadniono kryteria doboru konkretnej metody analitycznej?</i>	Tak, rozdz. 5.2 (na podstawie opracowania Samjoo i wsp. 2020).
<i>Czy wyniki porównania pośredniego zostały poddane wszechstronnej interpretacji wraz z opisem ograniczeń oraz analizą wrażliwości, przedstawiającą wyniki uwzględnienia i nieuwzględnienia badań najbardziej odbiegających metodycznie od pozostałych włączonych do porównania pośredniego?</i>	Tak, rozdz. 5.2 i rozdz. 9 oraz 14.12.

2.3. Ocena bezpieczeństwa	
<i>Czy zastosowano rozróżnienie na zdarzenia i działania niepożądane?</i>	Tak, rozdz. 5.1., 5.2 i 6.
<i>Czy zastosowano rozróżnienie na zdarzenia/działania nieciężkie i ciężkie (ang. non-serious i serious)?</i>	Tak, rozdz. 5.1., 5.2 i rozdz. 7.
<i>Czy zakres oceny bezpieczeństwa dostosowano do problemu decyzyjnego oraz specyfiki ocenianej technologii medycznej i uzasadniono ten wybór?</i>	Tak, 5.1., 5.2 i rozdz 7.
<i>Czy ocenę bezpieczeństwa rozszerzono względem danych wcześniej włączonych do analizy skuteczności klinicznej?</i>	Tak, rozdz. 7 i rozdz. 14.7.
<i>Jeśli strategia wyszukania doniesień naukowych do oceny bezpieczeństwa oraz kryteria ich włączania i wykluczania są odmienne od zastosowanych w ocenie skuteczności klinicznej to czy przedstawiono oddzielny protokół wyszukiwania w tym zakresie?</i>	Nie dotyczy.
<i>Czy zidentyfikowano informacje dotyczące działań niepożądanych publikowane przez urzędy zajmujące się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych (np. EMA, FDA, URPL, WHO Uppsala Monitoring Centre)?</i>	Tak, rozdz. 7 i rozdz. 14.7..
<i>Czy przedstawiono dane z raportów o zdarzeniach i działaniach niepożądanych opracowywane przez firmy farmaceutyczne w postaci PSUR?</i>	Nie uzyskano dostępu do PSUR
<i>Czy przeprowadzona dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa obejmuje zarówno populację analizowaną, jaki i grupę pacjentów znajdującą się poza wskazaniem podstawowym w ocenie skuteczności?</i>	Tak, w niektórych dokumentach nie odniesiono się do wskazania dla ofaumumabu.
<i>Czy w przypadku zawężenia oceny bezpieczeństwa do analizy najważniejszych zdarzeń/działań niepożądanych (najczęstszych, ciężkich i poważnych zdarzeń niepożądanych) razem z bardziej ogólnym omówieniem pozostałych uzasadniono przyjęty zakres analizy?</i>	Nie dotyczy.
2.4. Przedstawienie wyników	
<i>Czy wyniki badań klinicznych zaprezentowano za pomocą parametrów określających różnice w skuteczności i profilu bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej względem komparatorów?</i>	Tak, rozdz. 5 i rozdz. 6.
<i>Czy w przypadku braku możliwości oceny porównawczej efektywności klinicznej rozpatrywanej technologii medycznej, wyniki badań włączonych do analizy zestawiono tabelarycznie?</i>	Nie dotyczy.
<i>Czy wyniki meta-analiz zaprezentowano za pomocą odpowiednich wartości liczbowych oraz za pomocą wykresu typu drzewkowego (ang. forest plot)?</i>	Tak, rozdz. 5.1., 5.2 i rozdz. 14.10. 14.11.
<i>Czy zapewniono dostęp do danych cząstkowych użytych do obliczenia skumulowanego wyniku przeprowadzonej meta-analizy?</i>	Tak, rozdz. 5.1.
<i>Czy dla każdej meta-analizy przedstawiono wynik istotności statystycznej oraz wyniki testu heterogeniczności i rodzaj modelu statystycznego użytego do agregacji wyników?</i>	Tak, rozdz. 5.1 i rozdz. 14.10.
<i>Czy dla każdej meta-analizy przedstawiono wyniki testu heterogeniczności i zgodnie z metodami Cochrane Handbook oraz rodzaj modelu statystycznego użytego do agregacji wyników?</i>	Tak, rozdz. 5.1, rozdz. 5.2. i rozdz. 14.8.
<i>Czy opracowaną meta-analizę opisano zgodnie z wytycznymi PRISMA?</i>	Tak rozdz. 5.1 i rozdz. 14.8.10
<i>Czy wyniki analizy efektywności eksperymentalnej i praktycznej zostały przedstawione oddzielnie?</i>	Nie dotyczy – nie zidentyfikowano badań dotyczących efektywności praktycznej.
<i>Czy wyniki dla poszczególnych punktów końcowych, kluczowych dla wnioskowania odnośnie skuteczności i bezpieczeństwa, zaprezentowano w postaci tabeli zestawienia danych liczbowych świadczących o wielkości efektu ocenianej interwencji i wiarygodności danych (ang. summary of findings table)?</i>	Tak, rozdz. 5 i rozdz. 14.6.
<i>Czy odnośnie wyników dla punktów końcowych dokładnie opisano sposoby postępowania z danymi utraconymi?</i>	Tak, rozdział 5 i 14.6.
2.5. Ograniczenia	
<i>Czy oddzielnie przedstawiono ograniczenia analizy i ograniczenia dostępnych danych?</i>	Tak, rozdz. 10.
<i>Czy wskazano, które z wymienionych ograniczeń są istotne dla całościowej oceny technologii i na czym mogą zaważyć w ramach tej oceny?</i>	Tak, rozdz. 10.
<i>Czy w części dotyczącej ograniczeń analizy przedstawiono ograniczenia zastosowanych metod analitycznych i ryzyko przedstawienia niepełnych wniosków?</i>	Tak, rozdz. 10.
<i>Czy w części dostępnych danych wymieniono ograniczenia wynikające z niepełnych</i>	Tak, rozdz. 10.

<i>lub niejednoznacznych danych z włączonych badań w kontekście danego problemu zdrowotnego, w tym m.in. ograniczenia wynikające z metodyki/typu włączonych badań klinicznych (superiority, non-inferiority lub equivalence), ryzyka wystąpienia błędu systematycznego, rozbieżności wyników włączonych badań, braku oceny istotnych klinicznie punktów końcowych we włączonych badaniach, istotną utratę pacjentów z badań, brak informacji o weryfikacji skal wykorzystywanych do oceny punktów końcowych?</i>	
2.6. Dyskusja	
<i>Czy przedstawiono dyskusję dotyczącą dostępnych danych, zastosowanych metod i uzyskanych wyników?</i>	Tak, rozdz. 9.
<i>Czy omówiono wyniki w kontekście przeprowadzonych analiz wrażliwości?</i>	Tak, rozdz. 9.
<i>Czy w dyskusji przedstawiono rezultaty innych analiz, dotyczących tego samego problemu i na ich tle omówiono uzyskane wyniki, z podaniem uzasadnienia występujących różnic?</i>	Tak, rozdz. 9.
<i>Czy w dyskusji omówiono siłę dowodów, szczególnie dla istotnych klinicznie punktów końcowych?</i>	Tak, rozdz. 9.
<i>Jeżeli w przeglądzie systematycznym uwzględniono jedynie badania eksperymentalne, to czy ich omówienie uzupełniono krytyczną oceną bezpieczeństwa w świetle innych dostępnych dowodów naukowych?</i>	Tak, rozdz. 9.
2.7. Wnioski końcowe	
<i>Czy podstawowe wnioski wypływające z analizy efektywności klinicznej ujęto syntetycznie?</i>	Tak, rozdz. 11.
<i>Czy przedstawienie wniosków zostało omówione na podstawie zestawienia wyników analizy?</i>	Tak, rozdz. 11.
<i>Czy we wnioskach końcowych porównano efektywność eksperymentalną z efektywnością praktyczną?</i>	Tak, rozdz. 11.
<i>Czy wnioski są wyraźnie oddzielone od wyników z ich ewentualną interpretacją?</i>	Tak, rozdz. 11.
<i>Czy wnioski w analizie klinicznej odnoszą się m.in. do istotności klinicznej, różnic w sile interwencji, a nie ograniczają się tylko do znamienności statystycznej uzyskanych wyników?</i>	Tak, rozdz. 11.