



**TYSABRI® (NATALIZUMAB)  
W LECZENIU RZUTOWO-REMISYJNEJ POSTACI  
STWARDNIENIA ROZSIANEGO PO NIEPOWODZENIU  
TERAPII LEKAMI PIERWSZEGO RZUTU  
ORAZ W SZYBKO ROZWIJAJĄCEJ SIĘ,  
CIĘŻKIEJ POSTACI CHOROBY  
- porównanie z lekami refundowanymi w ramach  
programu lekowego B.46**

Kraków, kwiecień 2022

## **1. CEL OPRACOWANIA**

**W odpowiedzi na prośbę Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, w niniejszym opracowaniu przedstawiono wyniki przeglądu systematycznego dotyczącego porównania natalizumabu z opcjami refundowanymi w programie lekowym B.46, stosowanymi w zarejestrowanych dawkowaniach tj.:**

- **alemtuzumabem (12 mg/dobę);**
- **kladrybiną (3,5 mg/kg);**
- **fingolimodem (0,5 mg/dobę);**
- **okrelizumabem (600 mg co 6 miesięcy).**

**w leczeniu pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego (RRMS).**

## **2. METODYKA**

W opracowaniu uwzględniono następujące dowody naukowe:

- najnowsze i najbardziej wiarygodne meta-analizy sieciowe uwzględniające porównanie natalizumabu z lekami z programu B.46;
- badania pierwotne uwzględniające bezpośrednie porównanie natalizumabu z lekami z programu lekowego B.46.

W celu identyfikacji ww. danych wykorzystano meta-analizy sieciowe (NMA) opisane w Analizach klinicznych, złożonych w ramach wniosku dla natalizumabu: „Tysabri® (natalizumab 300 mg, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu oraz w szybko rozwijającej się, ciężkiej postaci choroby” oraz „Tysabri® (natalizumab 150 mg, roztwór do wstrzykiwań, do podania podskórnego) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu oraz w szybko rozwijającej się, ciężkiej postaci choroby”.

Ponadto dnia 28.03.2022 dokonano aktualizacji przeszukania (względem przeszukania przeprowadzonego w ramach ww. Analiz klinicznych) bazy PubMed pod kątem dostępnych meta-analiz sieciowych NMA zawierających porównania pośrednie skuteczności i bezpieczeństwa natalizumabu z lekami z programu B.46, a także poszukiwano badań pierwotnych, zawierających porównania bezpośrednie natalizumabu z wymienionymi lekami, w populacji pacjentów z RRMS.

### 3. WYNIKI PORÓWNAŃ POŚREDNICH NATALIZUMABU Z ALEMTUZUMABEM, KLADRYBINĄ, FINGOLIMODEM I OKRELIZUMABEM

**W wyniku aktualizacji przeszukania bazy PubMed nie zidentyfikowano nowszych bardziej aktualnych przeglądów systematycznych z meta-analizą sieciową, niż opracowania uwzględnione w Analizach klinicznych dla natalizumabu „Tysabri® (natalizumab 300 mg, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu oraz w szybko rozwijającej się, ciężkiej postaci choroby” oraz „Tysabri® (natalizumab 150 mg, roztwór do wstrzykiwań, do podania podskórnego) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu oraz w szybko rozwijającej się, ciężkiej postaci choroby”.**

Do najnowszych i najbardziej aktualnych opracowań zaliczono **Liu i wsp. 2021 [1]**. Opisano także wyniki pozostałych przeglądów systematycznych z meta-analizą sieciową, w których oceniano skuteczność i częściowo bezpieczeństwo natalizumabu w porównaniu do leków z programu B.46, tj. Lucchetta i wsp. 2018 [2], Xu i wsp. 2018 [3], Li i wsp. 2020 [4], ICER 2017 [6].

W wymienionych opracowaniach włączano badania randomizowane (RCT), przeprowadzone w populacji ogólnej pacjentów z RRMS, [REDACTED]

Szczegółowy opis metodyki, ocenę w skali AMSTAR 2 oraz wyniki z przeglądów Liu i wsp. 2021 [1], Lucchetta i wsp. 2018 [2], Xu i wsp. 2018 [3], Li i wsp. 2020 [4], ICER 2017 [6] dotyczące porównania natalizumabu z komparatorami (tj. lekami z programu B.29) opisano w ww. Analizach klinicznych, natomiast poniżej zamieszczono wyniki porównań z ww. opracowań, dotyczących porównania natalizumabu z lekami z programu B.46.

#### **Liu i wsp. 2021 [1]**

##### Roczny wskaźnik rzutów

W tabeli poniżej zaprezentowano porównania parami dla natalizumabu względem leków z programu B.46.

**Tabela 1. Wyniki meta-analizy sieciowej odnośnie rocznego wskaźnika rzutów (ARR) dla porównania natalizumabu względem leków z programu B.46 [1].**

Porównanie	Współczynnik częstości (RR) [95% CrI]
Natalizumab 300 mg q4w vs kładrybina 3,5 mg/kg	0,74 [0,54; 1,02]
Natalizumab 300 mg q4w vs fingolimod 0,5 mg qd	<b>0,66 [0,51; 0,84]</b>
Natalizumab 300 mg q4w vs alemtuzumab 12 mg qd	0,95 [0,7; 1,3]
Natalizumab 300 mg q4w vs okrelizumab 600 mg q24w	0,84 [0,61; 1,15]

q4w (ang. *once every 4 weeks*) raz na cztery tygodnie; q24w (ang. *every 24 weeks*) raz na 24 tygodnie; qd - raz na dobę; CrI (ang. *credible interval*) przedział wiarygodności.

Przeprowadzona meta-analiza sieciowa wykazała, że stosowanie natalizumabu wiąże się z **istotną statystycznie ( $p < 0,05$ ) redukcją ryzyka wystąpienia rzutu choroby** w porównaniu do fingolimodu w dawce 0,5 mg 1x dobę. Nie wykazano natomiast istotnych różnic ( $p > 0,05$ ) pomiędzy natalizumabem a pozostałymi lekami z programu B.46, tj. kładrybiną, alemtuzumabem i okrelizumabem. **W rankingu SUCRA natalizumab uplasował się na pierwszym miejscu wśród leków z programu B.46 w ocenie wpływu konkretnej terapii na redukcję rocznego wskaźnika rzutów (ARR).**

#### Przerwanie terapii spowodowane zdarzeniami niepożądanymi

W tabeli poniżej zaprezentowano porównania parami dla natalizumabu względem leków z programu B.46.

**Tabela 2. Wyniki meta-analizy sieciowej odnośnie ryzyka przerwania terapii z powodu zdarzeń niepożądanych dla porównania natalizumabu względem leków z programu B.46 [1].**

Porównanie	Współczynnik częstości (RR) [95% CrI]
Natalizumab 300 mg q4w vs kładrybina 3,5 mg/kg	1,35 [0,2; 9,22]
Natalizumab 300 mg q4w vs fingolimod 0,5 mg qd	0,91 [0,24; 3,98]
Natalizumab 300 mg q4w vs alemtuzumab 12 mg qd	1,70 [0,29; 9,6]
Natalizumab 300 mg q4w vs okrelizumab 600 mg q24w	0,95 [0,16; 5,05]

q4w (ang. *once every 4 weeks*) raz na cztery tygodnie; q24w (ang. *every 24 weeks*) raz na 24 tygodnie; qd - raz na dobę; CrI (ang. *credible interval*) przedział wiarygodności.

Przeprowadzona meta-analiza sieciowa wykazała, że stosowanie natalizumabu wiąże się z **brakiem statystycznie istotnych różnic ( $p > 0,05$ ) w zakresie ryzyka przerwania terapii z powodu zdarzeń niepożądanych** w porównaniu do:

- kładrybiny;
- fingolimodu;
- alemtuzumabu,
- okrelizumabu.

Spółród leków z programu B.46, w rankingu SUCRA natalizumab uplasował się na trzecim miejscu, po alemtuzumabie i kladrybinie, w ocenie profilu bezpieczeństwa terapii na podstawie przerwania leczenia z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych.

### **Lucchetta 2018 [2]**

#### Roczny wskaźnik rzutów

**Tabela 3. Wyniki meta-analizy sieciowej odnośnie rocznego wskaźnika rzutów (ARR) dla porównania natalizumabu względem leków z programu B.46 [2].**

Porównanie	Hazard względny (HR)	[95% CrI]
Alemtuzumab 12 mg vs natalizumab 300 mg q4w	0,99	0,78; 1,30
Natalizumab 300 mg q4w vs okrelizumab 600 mg q24w	0,84	0,65; 1,10
Natalizumab 300 mg q4w vs kladrybina 3,5 mg/kg	0,74	<b>0,57; 0,96</b>
Natalizumab 300 mg q4w vs fingolimod 0,5 mg qd	0,67	<b>0,55; 0,81</b>

q4w (ang. *once every 4 weeks*) raz co cztery tygodnie; q24w (ang. *once every 24 weeks*) raz co dwadzieścia cztery tygodnie; qd – raz na dobę; CrI (ang. *credible interval*) przedział wiarygodności. HR (ang. *hazard ratio*) hazard względny.

Przeprowadzona meta-analiza sieciowa wykazała, że stosowanie natalizumabu w dawce 300 mg q4w wiąże się z **istotną statystycznie (p<0,05) redukcją rocznego wskaźnika rzutów** w porównaniu do:

- kladrybiny;
- fingolimodu.

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy natalizumabem a alemtuzumabem lub okrelizumabem.

#### Progresja niepełnosprawności potwierdzona po 3 miesiącach

**Tabela 4. Wyniki meta-analizy sieciowej odnośnie progresji niepełnosprawności potwierdzonej po 3 miesiącach dla porównania natalizumabu względem leków z programu B.46 [2].**

Porównanie	Hazard względny (HR)	[95% CrI]
Alemtuzumab 12 mg vs natalizumab 300 mg q4w	0,58	0,23; 1,40
Natalizumab 300 mg q4w vs okrelizumab 600 mg q24w	1,40	0,68; 2,80
Natalizumab 300 mg q4w vs kladrybina 3,5 mg/kg	0,82	0,54; 1,30
Natalizumab 300 mg q4w vs fingolimod 0,5 mg qd	0,73	0,52; 1,00

q4w (ang. *once every 4 weeks*) raz co cztery tygodnie; q24w (ang. *once every 24 weeks*) raz co dwadzieścia cztery tygodnie; qd – raz na dobę; CrI (ang. *credible interval*) przedział wiarygodności. HR (ang. *hazard ratio*) hazard względny.

Wyniki meta-analizy sieciowej wskazały na **brak istotnych statystycznie różnic (p>0,05) w zakresie redukcji ryzyka progresji niepełnosprawności potwierdzonej po 3 miesiącach** między stosowaniem natalizumabu a stosowaniem:

- alemtuzumabu;
- okrelizumabu;
- kladrybiny;
- fingolimodu.

#### Progresja niepełnosprawności potwierdzona po 6 miesiącach

**Tabela 5. Wyniki meta-analizy sieciowej odnośnie progresji niepełnosprawności potwierdzonej po 6 miesiącach dla porównania natalizumabu względem leków z programu B.46 [2].**

Porównanie	Hazard względny (HR)	[95% CrI]
Alemtuzumab 12 mg vs natalizumab 300 mg q4w	1,00	0,58; 1,40
Natalizumab 300 mg q4w vs okrelizumab 600 mg q24w	0,91	0,50; 1,70
Natalizumab 300 mg q4w vs kladrybina 3,5 mg/kg	0,84	0,52; 1,30
Natalizumab 300 mg q4w vs fingolimod 0,5 mg qd	0,68	<b>0,49; 0,94</b>

q4w (ang. *once every 4 weeks*) raz co cztery tygodnie; q24w (ang. *once every 24 weeks*) raz co dwadzieścia cztery tygodnie; qd – raz na dobę; CrI (ang. *credible interval*) przedział wiarygodności. HR (ang. *hazard ratio*) hazard względny.

**W zakresie redukcji ryzyka progresji niepełnosprawności potwierdzonej po 6 miesiącach** przeprowadzona meta-analiza sieciowa wykazała **brak istotnych statystycznie różnic ( $p > 0,05$ )** między stosowaniem natalizumabu a stosowaniem:

- alemtuzumabu;
- okrelizumabu;
- kladrybiny.

Wyniki meta-analizy wykazały, że stosowanie natalizumabu w dawce 300 mg q4w wiąże się z **istotną statystycznie ( $p < 0,05$ ) redukcją ryzyka progresji niepełnosprawności potwierdzonej po 6 miesiącach** w porównaniu do fingolimodu.

#### Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń/ działań niepożądanych

W przeglądzie analizowano ryzyko przerwania leczenia z powodu zdarzeń/ działań niepożądanych w okresie obserwacji wynoszącym 96 tygodni.

**Tabela 6. Wyniki meta-analizy sieciowej odnośnie ryzyka przerwania leczenia z powodu zdarzeń/ działań niepożądanych dla porównania natalizumabu względem leków z programu B.46 [2].**

Porównanie	Ryzyko względne (RR)	[95% CrI]
Alemtuzumab 12 mg vs natalizumab 300 mg q4w	0,47	0,11; 2,50
Natalizumab 300 mg q4w vs okrelizumab 600 mg q24w	1,50	0,28; 5,70
Natalizumab 300 mg q4w vs kladrybina 3,5 mg/kg	0,93	0,22; 3,90
Natalizumab 300 mg q4w vs fingolimod 0,5 mg qd	1,10	0,36; 3,40

q4w (ang. *once every 4 weeks*) raz co cztery tygodnie; q24w (ang. *once every 24 weeks*) raz co dwadzieścia cztery tygodnie; qd – raz na dobę; CrI (ang. *credible interval*) przedział wiarygodności. RR (ang. *relative risk*) ryzyko względne.

Przeprowadzona meta-analiza sieciowa wykazała **brak istotnych statystycznie różnic ( $p>0,05$ ) w zakresie ryzyka przerwania leczenia z powodu wystąpienia jakichkolwiek zdarzeń/ działań niepożądanych** w czasie stosowania natalizumabu w porównaniu do:

- alemtuzumabu;
- okrelizumabu;
- kladrybiny;
- fingolimodu.

### **Xu 2018 [3]**

#### Roczny wskaźnik rzutów

**Tabela 7. Wyniki meta-analizy sieciowej odnośnie rocznego wskaźnika rzutów (ARR) dla porównania natalizumabu względem leków z programu B.46 [3].**

Interwencja alternatywna	Współczynnik częstości (RR)	[95% CI]
<b>Alemtuzumab</b>	1,33	0,79; 2,22
<b>Okrelizumab</b>	0,90	0,55; 1,48

RR (ang. *rate ratio*) współczynnik częstości.

Wynik meta-analizy sieciowej wskazał na **brak istotnych różnic ( $p>0,05$ ) w zakresie rocznego wskaźnika rzutów** pomiędzy stosowaniem natalizumabu a alemtuzumabu lub okrelizumabu.

#### Ciężkie zdarzenia niepożądane

**Tabela 8. Wyniki meta-analizy sieciowej odnośnie ryzyka wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych dla porównania natalizumabu względem leków z programu B.46 [3].**

Interwencja alternatywna	Ryzyko względne (RR)	[95% CI]
<b>Alemtuzumab</b>	0,97	0,46; 2,03
<b>Okrelizumab</b>	1,06	0,57; 1,96

RR (ang. *relative risk*) ryzyko względne.

Wynik meta-analizy sieciowej wskazał na **brak istotnej statystycznie różnicy ( $p>0,05$ ) w zakresie ryzyka wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych** w czasie stosowania natalizumabu w porównaniu do alemtuzumabu lub okrelizumabu.

## **Li 2020 [4]**

### Co najmniej 1 nawrót choroby

**Tabela 9. Wyniki meta-analizy sieciowej odnośnie ryzyka wystąpienia co najmniej 1 nawrotu choroby w czasie 24 miesięcy, dla porównania natalizumabu względem leków z programu B.46 [4].**

Porównanie	Współczynnik częstości (RR)	[95% CI]
<b>Alemtuzumab vs natalizumab</b>	0,95	0,73; 1,23
<b>Okrelizumab vs natalizumab</b>	0,96	0,74; 1,25
<b>Natalizumab vs fingolimod</b>	0,90	0,73; 1,12

RR (ang. *rate ratio*) współczynnik częstości.

Przeprowadzona meta-analiza sieciowa wykazała, że stosowanie natalizumabu wiąże się z brakiem **istotnych statystycznie ( $p > 0,05$ ) różnic w zakresie ryzyka wystąpienia nawrotu choroby** w okresie 2 lat obserwacji w porównaniu do:

- alemtuzumabu;
- okrelizumabu;
- fingolimodu.

### Progresja niepełnosprawności potwierdzona po 3 miesiącach

**Tabela 10. Wyniki meta-analizy sieciowej odnośnie utrzymującej się przez 3 miesiące progresji niepełnosprawności, dla porównania natalizumabu względem leków z programu B.46 [4].**

Porównanie	Współczynnik częstości (RR)	[95% CrI]
<b>Alemtuzumab vs natalizumab</b>	0,46	0,18; 1,19
<b>Okrelizumab vs natalizumab</b>	0,74	0,40; 1,38
<b>Natalizumab vs fingolimod</b>	0,68	0,45; 1,00

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

Wyniki meta-analizy sieciowej wskazały na **brak istotnych statystycznie różnic ( $p > 0,05$ ) w zakresie redukcji ryzyka progresji niepełnosprawności potwierdzonej po 3 miesiącach** między stosowaniem natalizumabu a stosowaniem:

- alemtuzumabu;
- okrelizumabu;
- fingolimodu.

### Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń/ działań niepożądanych

Częstość przerywania leczenia z powodu wystąpienia jakichkolwiek zdarzeń/ działań niepożądanych oceniano w okresie obserwacji wynoszącym 24 miesiące.



**Tabela 11. Wyniki meta-analizy sieciowej odnośnie ryzyka przerwania leczenia z powodu zdarzeń/ działań niepożądanych dla porównania natalizumabu względem leków z programu B.46 [4].**

Porównanie	Współczynnik ryzyka (RR)	[95% CI]
Alemtuzumab vs natalizumab	1,32	0,29; 5,93
Okrelizumab vs natalizumab	0,86	0,20; 3,70
Natalizumab vs fingolimod	0,57	0,19; 1,66

RR (ang. *risk ratio*) współczynnik ryzyka.

Przeprowadzona meta-analiza sieciowa wykazała **brak istotnych statystycznie różnic ( $p > 0,05$ ) w zakresie ryzyka przerwania leczenia z powodu wystąpienia jakichkolwiek zdarzeń/ działań niepożądanych** w czasie stosowania natalizumabu w porównaniu do:

- alemtuzumabu;
- okrelizumabu;
- fingolimodu.

#### Ciężkie zdarzenia niepożądane

Ryzyko wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych analizowano dla okresu obserwacji wynoszącego 24 miesiące.

**Tabela 12. Wyniki meta-analizy sieciowej odnośnie ryzyka ciężkich zdarzeń niepożądanych dla porównania natalizumabu względem leków z programu B.46 [4].**

Porównanie	Współczynnik ryzyka(RR)	[95% CrI]
Natalizumab vs okrelizumab	1,01	0,37; 2,79
Natalizumab vs fingolimod	0,91	0,53; 1,55
Natalizumab vs alemtuzumab	0,76	0,28; 1,29

RR (ang. *risk ratio*) współczynnik ryzyka. CrI (ang. *credible interval*) przedział wiarygodności.

Wyniki meta-analizy sieciowej wskazały na **brak istotnych statystycznie różnic ( $p > 0,05$ ) w zakresie ryzyka wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych** w czasie stosowania natalizumabu w porównaniu do:

- alemtuzumabu;
- okrelizumabu;
- fingolimodu.

#### **ICER 2017 [6]**

##### Roczny wskaźnik rzutów

**Tabela 13. Wyniki meta-analizy sieciowej odnośnie rocznego wskaźnika rzutów (ARR) dla porównania natalizumabu względem leków z programu B.46 [6].**

Porównanie	Współczynnik częstości (RR) [95% CrI]
Alemtuzumab vs natalizumab	0,92 [0,63; 1,23]

Porównanie	Współczynnik częstości (RR) [95% CrI]
Natalizumab vs okrelizumab	0,89 [0,65; 1,29]
Natalizumab vs fingolimod	<b>0,67 [0,51; 0,91]</b>

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

Przeprowadzona meta-analiza sieciowa wykazała, że stosowanie natalizumabu wiąże się z **istotną statystycznie ( $p < 0,05$ ) redukcją ryzyka wystąpienia rzutu choroby** w porównaniu do fingolimodu, natomiast nie wykazano istotnych różnic pomiędzy natalizumabem a alemtuzumabem lub okrelizumabem.

#### Potwierdzona progresja niepełnosprawności

Potwierdzoną progresję niepełnosprawności trwającą 12 lub 24 tygodnie analizowano w oparciu o różnice pomiędzy ocenianymi interwencjami z wykorzystaniem współczynnika częstości (ang. *rate ratio*) dla wystąpienia potwierdzonej progresji, przy użyciu modelu *bayesowskiego*, efektów losowych.

W tabeli poniżej zaprezentowano porównania parami dla natalizumabu względem leków z programu B.46.

**Tabela 14. Wyniki meta-analizy sieciowej odnośnie potwierdzonej progresji niepełnosprawności dla porównania natalizumabu względem leków z programu B.46 [6].**

Porównanie	Współczynnik częstości (RR) [95% CrI]
Alemtuzumab vs natalizumab	0,76 [0,39; 1,43]
Okrelizumab vs natalizumab	0,84 [0,43; 1,59]
Natalizumab vs fingolimod	0,82 [0,49; 1,36]

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

Przeprowadzona meta-analiza sieciowa wykazała, że stosowanie natalizumabu wiąże się z **brakiem istotnych statystycznie ( $p > 0,05$ ) różnic w zakresie ryzyka wystąpienia 12 lub 24 tygodniowej potwierdzonej progresji niepełnosprawności** w porównaniu do:

- alemtuzumabu;
- okrelizumabu;
- fingolimodu.

#### **Podsumowanie**

**Wyniki przeglądów systematycznych z meta-analizami sieciowymi wskazują, że natalizumab:**

- **jest porównywalnie skuteczny do alemtuzumabu i okrelizumabu pod względem ARR i ryzyka potwierdzonej progresji niepełnosprawności;**
- **jest skuteczniejszy pod względem redukcji ARR względem fingolimodu, a w jednej z meta-analiz sieciowych wykazano również, że natalizumab jest skuteczniejszy w zakresie redukcji ryzyka progresji niepełnosprawności potwierdzonej po 6 miesiącach;**

- jest porównywalnie skuteczny względem kladrybiny pod względem ryzyka progresji niepełnosprawności, ale wyniki NMA są rozbieżne pod względem wpływu na ARR (w zależności od opracowania brak różnic lub istotna różnica na korzyść natalizumabu),
- jest porównywalnie bezpieczny pod względem ogólnego profilu bezpieczeństwa z fingolimodem, alemtuzumabem, okrelizumabem i kladrybiną.

#### 4. WYNIKI PORÓWNAŃ BEZPOŚREDNICH NATALIZUMABU Z ALEMTUZUMABEM, KADRYBINĄ, FINGOLIMODEM I OKRELIZUMABEM

Kryteria włączenia badań do przeglądu systematycznego:

- badania RCT w populacji pacjentów z RRMS zawierające bezpośrednie porównanie natalizumabu z lekami z programu B.46 (niezależnie od stopnia spełnienia kryteriów dla wnioskowanej populacji), opublikowane w postaci publikacji pełnotekstowej;
- badania nierandomizowane z grupą kontrolną, przeprowadzone w populacji pacjentów z RRMS, zawierające bezpośrednie porównanie natalizumabu z lekami z programu B.46, przeprowadzone we wnioskowanej populacji pacjentów (tj. rozszerzone kryteria dla RES i SOT), z okresem obserwacji wynoszącym co najmniej 1 rok i uwzględniających co najmniej 100 pacjentów w każdej z grup, opublikowane w postaci publikacji pełnotekstowej – w sytuacji braku lub znikomej liczby badań z porównaniem z danym lekiem z programu B.46 dopuszczono możliwość włączenia badań przeprowadzonych w dowolnej populacji pacjentów z RRMS (tj. tylko częściowo spełniających kryteria dla rozszerzonej populacji RES i SOT).

Dnia 28.03.2022 systematycznie przeszukano bazę PubMed, w celu identyfikacji opublikowanych badań pierwotnych, uwzględniających bezpośrednie porównanie natalizumabu z lekami z programu B.46, w ogólnej populacji pacjentów z RRMS.

**Tabela 15. Uproszczona strategia i wynik wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych w bazie PubMed, dotyczących zastosowania natalizumabu i leków z programu B.46 w leczeniu stwardnienia rozsianego (data ostatniego wyszukiwania: 28.03.2022 roku).**

Zapytanie	Słowa kluczowe/ deskryptory	Wynik
		PubMed
<b>Populacja</b>		
#1	<i>multiple sclerosis</i>	100 630
#2	<i>disseminated sclerosis</i>	100 876
#3	<i>MS OR RRMS OR RR-MS</i>	494 426
#4	<i>remitting-relapsing multiple sclerosis OR remitting relapsing multiple sclerosis OR relapsing-remitting multiple sclerosis OR relapsing remitting multiple sclerosis</i>	13 295
#5	<i>chariot disease OR insular sclerosis OR sclerosis multiplex</i>	101 009
#6	<b>#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5</b>	<b>547 333</b>
<b>Interwencja - natalizumab</b>		
#7	<i>natalizumab</i>	2 954
#8	<i>Tysabri OR Antegren</i>	2 980

Zapytanie	Słowa kluczowe/ deskryptory	Wynik
		PubMed
#9	<i>an 100226 OR an100226 OR an-100226 OR 189261-10-7</i>	71
#10	<b>#7 OR #8 OR #9</b>	<b>3 048</b>
<b>Leki z programu B.46 – fingolimod, alemtuzumab, okrelizumab, kladrybina</b>		
#11	<i>Fingolimod OR gilenya</i>	3 534
#12	<i>Alemtuzumab OR Lemtrada</i>	3 427
#13	<i>Cladribine OR Mavenclad</i>	2 314
#14	<i>Ocrelizumab OR Ocrevus</i>	667
#15	<b>#11 OR #12 OR #13 OR #14</b>	<b>9 251</b>
<b>Natalizumab vs leki z programu B.46</b>		
#16	<b>#10 AND #15 AND #6</b>	<b>736</b>
#17	<b>#16*</b>	<b>91</b>
#18	<b>#17^</b>	<b>89</b>

\* zastosowane filtry dla pierwotnych badań klinicznych: baza PubMed = *Humans, Clinical Trial, Clinical Study, Randomized Controlled Trial, Comparative Study, Controlled Clinical Trial, Observational Study*;

^ publikacje w językach: *English, Polish*.

W wyniku przeszukania bazy PubMed zidentyfikowano:

- 8 badań [7]-[14] uwzględniających porównanie natalizumabu z fingolimodem, w tym 1 badanie randomizowane [7];
- 2 badania nierandomizowane [15]-[16] uwzględniające porównanie natalizumabu z kladrybiną;
- 1 badanie nierandomizowane [17] uwzględniające porównanie natalizumabu z alemtuzumabem.

**Tabela 16. Badania wykluczone po analizie pełnych tekstów.**

Przyczyna wykluczenia	Referencja
<b>Badania nierandomizowane, uwzględniające porównanie natalizumabu z fingolimodem, niespełniające kryteriów przyjętych dla rozszerzonej populacji RES i SOT lub jedynie częściowo spełniające takie kryteria</b>	[20], [21], [22], [23], [24], [25], [26], [27], [28], [30], [31]
<b>Badania nierandomizowane, uwzględniające grupy leczone natalizumabem i alemtuzumabem, ale nieodpowiednie punkty końcowe, nieodpowiedni sposób przedstawienia wyników</b>	[29]

Zestawienie metodyki oraz kluczowych wyników i wniosków ze zidentyfikowanych badań pierwotnych, uwzględniających porównanie natalizumabu z lekami z programu B.46 przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 17. Najważniejsze wyniki i wnioski z badań zawierających porównanie natalizumabu z fingolimodem.

Referencja	Metodyka	Kluczowe informacje włączonej populacji	Najważniejsze wyniki	Komentarz
<b>Butzkueven i wsp. 2020 (badanie REVEAL) [7]</b>	<p>Projekt badania: RCT, zaślepienie w odniesieniu do oceniającego punkty końcowe i sponsora, wieloośrodkowe, w układzie grup równoległych</p> <p>Ramiona: - natalizumab, 300 mg co 4 tyg. (N=54); - fingolimod 0,5 mg/dobę (N=54)</p> <p>Okres obserwacji: docelowo ≤52 tygodnie, finalnie jedynie 3 pacjentów ukończyło złożony okres obserwacji; mediana okresu obserwacji wynosiła 40,1 tyg. dla natalizumabu i 36,7 tyg. dla fingolimodu.</p>	<p>Pacjenci z RRMS (18-60 lat) z ≥1 nową zmianą Gd+ w ciągu 6 miesięcy przed badaniem przesiewowym lub ≥2 nowymi zmianami w obrazach T2 w MRI mózgu w ciągu 6 miesięcy przed badaniem przesiewowym. Pacjenci mogli być wcześniej leczeni przez ≥6 miesięcy octanem glatirameru lub preparatem interferonu beta, jeśli mieli ≥9 zmian hiperintensywnych w obrazach T2-zależnych w MRI mózgu i doświadczyli ≥1 nawrotu podczas leczenia, w ciągu 6 miesięcy przed badaniem przesiewowym. Pacjenci wcześniej nieleczeni na SM oraz pacjenci, którzy byli wcześniej leczeni przez &lt;6 miesięcy octanem glatirameru lub preparatem interferonu beta, byli uwzględnieni tylko wtedy, gdy mieli ≥2 nawroty powodujące niesprawność w ciągu 12 miesięcy przed badaniem przesiewowym</p>	<p>Porównanie natalizumab vs fingolimod: - średnia liczba nowych zmian Gd+ była o 63% niższa po 4 tygodniach w wyniku zastosowania natalizumabu (p=0,353); <b>- średnia liczba nowych zmian Gd+ była istotnie statystycznie o ≥70% niższa po 12 tygodniach (p=0,030) i po 24 tygodniach (p=0,008) w wyniku zastosowania natalizumabu w porównaniu z fingolimodem;</b> <b>- po 24 tygodniach istotnie statystycznie (p=0,004) niższa akumulacja zmian Gd+ w wyniku zastosowania natalizumabu;</b> - po 24 tygodniach brak istotnych statystycznie różnic między grupami pod względem odsetka pacjentów z nowymi/nowopowiększonymi zmianami w T2, średniej liczby nowych/nowopowiększonych zmian T2, średniej zmiany objętości zmian T2; <b>- istotnie statystycznie niższe skumulowane prawdopodobieństwo rzutu (p=0,017) i ARR (p=0,023) w wyniku zastosowania natalizumabu;</b> - TEAE – u 42,6% pacjentów leczonych natalizumabem i 59,3% leczonych fingolimodem; - SAE: u 0% pacjentów leczonych natalizumabem i 5,6% fingolimodem; - TEAE prowadzące do przerwania terapii: u 1,9% leczonych natalizumabem i 5,6% leczonych fingolimodem.</p>	<p>Badanie przedwcześnie zakończone, brak możliwości wiarygodnej oceny głównego punktu końcowego, część analiz miała charakter eksploracyjny</p> <p><b>Wyniki badania wskazują na istotną przewagę natalizumabu nad fingolimodem pod względem ARR, skumulowanego prawdopodobieństwa rzutów oraz redukcji zmian Gd+.</b></p>
<b>Meca-Lallana i wsp. 2020 [8]</b>	<p>Projekt badania: obserwacyjne, retrospektywne, wieloośrodkowe, losowa selekcja pacjentów</p> <p>Ramiona: - natalizumab (N=130); - fingolimod (N=184)</p> <p>Okres obserwacji: co najmniej 12 miesięcy (do 3 lat)</p>	<p>Pacjenci w wieku 18-55 lat, z RRMS, leczeni natalizumabem lub fingolimodem w ramach II linii terapii.</p> <p>Ogółem: - średnio przed terapią ocenianymi lekami pacjenci stosowali 1,42-1,47 terapii DMT; - ARR we wcześniejszym roku wyniósł średnio: 1,64-1,71, - średnia liczba zmian Gd+ wynosiła 1,37-1,45;</p>	<p>Porównanie natalizumab vs fingolimod: <b>- istotnie niższy ARR po roku terapii w grupie leczonej natalizumabem (p=0,00064)</b>, po zastosowaniu dopasowania wskaźnika skłonności (ang. <i>propensity score matched</i>), różnica nie osiągnęła poziomu istotności statystycznej; <b>- w czasie 1 roku terapii istotnie statystycznie niższa liczba rzutów w wyniku zastosowania natalizumabu (p=0,0237)</b>, w 2 i 3 roku brak istotnych różnic pomiędzy grupami;</p>	<p><b>Po 12 miesiącach leczenia redukcja ARR była znacznie wyższa a liczba rzutów istotnie niższa w przypadku terapii natalizumabem niż fingolimodem. Ponadto stosowanie natalizumabu wiązało się z wyższym prawdopodobieństwem</b></p>

Referencja	Metodyka	Kluczowe informacje włączonej populacji	Najważniejsze wyniki	Komentarz
		<p>- &gt;90% pacjentów miało <math>\geq 9</math> zmian w T2.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>skumulowane prawdopodobieństwo braku nawrotów (rzutów) po 48 miesiącach istotnie niższe w grupie natalizumabu (<math>p=0,0450</math>);</b></li> <li>- brak różnicy pod względem czasu do pierwszego rzutu, redukcji wyniku EDSS, potwierdzonej progresji po 12 miesiącach, czasu do progresji niepełnosprawności, odsetka pacjentów wolnych od klinicznej aktywności choroby po 12 miesiącach;</li> <li>- brak różnicy pod względem liczby zmian Gd+ oraz pacjentów bez zmian Gd+ po 12 i 24 miesiącach;</li> <li>- <b>istotnie wyższy odsetek w grupie leczonej natalizumabem pacjentów bez nowych lub nowopowiększonych zmian T2 po 24 miesiącach (<math>p=0,0003</math>);</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>po 12 miesiącach istotnie więcej pacjentów leczonych natalizumabem wolnych od radiologicznej aktywności choroby (<math>p&lt;0,0001</math>) i wolnych od choroby (<math>p=0,0002</math>)</b></li> </ul> </li> <li>- <b>istotnie więcej pacjentów pozostawało na leczeniu fingolimodem niż natalizumabem po 1 roku (<math>p=0,0014</math>)</b></li> <li>- pacjenci z jednym zdarzeniem niepożądanym: 23,6% leczonych fingolimodem vs 57,1% leczonych natalizumabem (istotnie statystycznie więcej w grupie leczonej natalizumabem, <math>p=0,0005</math>)</li> </ul>	<p><b>braku rzutów oraz braku aktywności choroby w badaniach radiologicznych. Odsetek pacjentów pozostających w leczeniu był natomiast wyższy w grupie leczonej fingolimodem.</b></p> <p>Brak danych na temat dawkowania analizowanych leków.</p>
<p><b>Kapica-Topczewska i wsp. 2019 [9]</b></p>	<p>Projekt badania: obserwacyjne, retrospektywna analiza danych zbieranych prospektywnie w Systemie Monitorowania Programów Terapeutycznych, wielośrodkowe</p> <p>Ramiona (w badaniu oceniano różne porównania, poniżej przedstawiono jedynie dotyczące porównania natalizumabu z lekami z program B.46):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- natalizumab 300 mg co 4 tygodnie (N=358)</li> </ul>	<p>Pacjenci z RRMS, leczeniu fingolimodem i natalizumabem w II linii leczenia w ramach program lekowego w Polsce. Kryteria włączenia do programu: brak odpowiedzi na roczny cykl terapii DMT stosowanymi w I linii oraz:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <math>\geq 2</math> rzuty wymagające podania GKS (wzrost EDSS o 1-2 punkty) lub jeden ciężki rzut po 6 miesiącach terapii (wzrost EDSS o <math>&gt;2</math> punkty) i</li> <li>- co najmniej 2 zmiany Gd+ lub 3 nowe zmiany T2 w badaniu MRI po 12 miesiącach terapii.</li> </ul>	<p>Porównanie natalizumab vs fingolimod:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- odsetek pacjentów wolnych od rzutu po 24 miesiącach: 76,5% dla fingolimodu vs 80,8% dla natalizumabu;</li> <li>- brak istotnych różnic w czasie do wystąpienia rzutu pomiędzy pacjentami leczonymi natalizumabem vs fingolimodem;</li> <li>- 83,1% pacjentów leczonych fingolimodem vs 79,6% leczonych natalizumabem nie doświadczyło progresji choroby po 48 miesiącach;</li> <li>- brak istotnych różnic w czasie do wystąpienia progresji niepełnosprawności pomiędzy pacjentami leczonymi natalizumabem vs fingolimodem;</li> </ul>	<p><b>Zastosowanie natalizumabu w porównaniu z fingolimodem w populacji polskiej wiązało się z większą redukcją aktywności RRMS.</b></p>

Referencja	Metodyka	Kluczowe informacje włączonej populacji	Najważniejsze wyniki	Komentarz
	<p>- fingolimod 0,5 mg/dobę (N=682)</p> <p>Okres obserwacji: do 48 miesięcy (4 lat)</p>		<p>- odsetek pacjentów z nowymi zmianami w T2 wynosił 43,7% dla fingolimodu vs 26,0% dla natalizumabu, a pacjentów z nowymi zmianami Gd+ 22,7% dla fingolimodu i 7,2% dla natalizumabu o 48 miesiącach;</p> <p><b>- stosowanie natalizumabu w porównaniu z fingolimodem wiązało się z większą szansą uzyskania NEDA-3 (braku dowodów na aktywność choroby) po 2 i 4 latach (odpowiednio: 66,2% vs 42,1% i 52,1% vs 29,5%; p=0,003) a także dłuższym czasem bez aktywności choroby ocenianej w badaniu MRI mózgu (p&lt;0,001).</b></p>	
<b>Guger i wsp. 2018 [10]</b>	<p>Projekt badania: obserwacyjne, wieloośrodkowe, na podstawie danych z rejestru Austrian MS Treatment Registry (AMSTR). bazy MSBase.</p> <p>Przeprowadzono analizę w parach z dopasowaniem wskaźnika skłonności (ang. propensity score matched)</p> <p>Ramiona:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- natalizumab (N=246);</li> <li>- fingolimod (N=332)</li> </ul> <p>Okres obserwacji: co najmniej 24 miesiące (średnio 23,4 miesiąca).</p>	<p>Pacjenci z RRMS, spełniający jedno z poniższych kryteriów:</p> <p>a) co najmniej jeden rzut w ciągu ostatnich 12 miesięcy pomimo leczenia interferonem beta lub octanem glatirameru i co najmniej 9 zmian w obrazach T2-zależnych lub co najmniej jedna zmiana Gd+ w niedawnym MRI mózgu lub</p> <p>b) co najmniej dwa ciężkie rzuty w poprzednich 12 miesiącach u pacjentów wcześniej nieleczonych i <math>\geq 1</math> zmian Gd+ w MRI mózgu lub znaczny wzrost obciążenia zmianami w obrazach T2 w porównaniu z poprzednim niedawnym MRI.</p> <p>Większość pacjentów (88,1%) spełniała kryteria wymienione w punkcie A.</p>	<p>Porównanie natalizumab vs fingolimod:</p> <p><b>- istotnie statystycznie niższa średnia liczba rzutów i ARR po 12 i 24 miesiącach w wyniku terapii natalizumabem w porównaniu z fingolimodem (odpowiednio: p=0,001 i p=0,005) [w ogólnym modelu liniowym]</b></p> <p>- nie odnotowano istotnych różnic pomiędzy grupami analizując logarytmiczną transformację ARR, prawdopodobieństwa wystąpienia rzutu, progresję EDSS (potwierdzoną po 12 i 24 tygodniach) i regresję EDSS;</p> <p><b>- istotnie statystycznie niższe ryzyko zmiany leczenia w grupie leczonej fingolimodem w porównaniu z natalizumabem (p&lt;0,001);</b></p> <p>Główną przyczyną przerwania terapii natalizumabem była obecność przeciwciał przeciwko wirusowi Johna Cunninghama i czas terapii dłuższy niż 2 lata.</p>	<p><b>Uogólniony model liniowy (GLM) dla liczby nawrotów jako zmiennej zależnej o rozkładzie Poissona i wyniku skłonności jako współzmiennnej wykazał statystycznie istotne zmniejszenie średniej liczby rzutów w grupie natalizumabu w porównaniu z fingolimodem. Efekt ten był mniejszy w analizach ARR przekształconego logarytmicznie z dopasowaniem wskaźnika skłonności, tracąc istotność statystyczną, chociaż wykazując ten sam kierunek efektu. Założono, że GLM był bardziej czułym modelem.</b></p>
<b>Prosperini i wsp. 2017 [11]</b>	<p>Projekt badania: obserwacyjne, wieloośrodkowe, postmarketingowe, retrospektywna analiza danych zbieranych prospektywnie.</p>	<p>Pacjenci z RRMS, spełniający jedno z poniższych kryteriów:</p> <p>a) pacjenci nieodpowiadający na leczenie tj. pacjenci, u których wystąpiły <math>\geq 2</math> rzuty lub 1 rzut związany z pogorszeniem wyniku EDSS o</p>	<p>Subpopulacja A - porównanie natalizumab vs fingolimod:</p> <p><b>- natalizumab był istotnie statystycznie skuteczniejszy niż fingolimod pod względem osiągnięcia NEDA-3, redukcji radiologicznej</b></p>	<p><b>Odnotowano, że natalizumab jest skuteczniejszy od fingolimodu w leczeniu pacjentów z RRMS, pod</b></p>



Referencja	Metodyka	Kluczowe informacje włączonej populacji	Najważniejsze wyniki	Komentarz
	<p>Przeprowadzono analizę w parach z dopasowaniem wskaźnika skłonności (ang. propensity score matched)</p> <p>Ramiona w subpopulacji A:  - natalizumab (N=110, po dopasowaniu, N=215 przed dopasowaniem);  - fingolimod (N=110 po dopasowaniu, N=202 przed dopasowaniem)</p> <p>Ramiona w subpopulacji B:  - natalizumab (N=40, po dopasowaniu, N=60 przed dopasowaniem);  - fingolimod (N=40 po dopasowaniu, N=63 przed dopasowaniem)</p> <p>Okres obserwacji: 24 miesiące.</p>	<p>≥ 2,0 w poprzednim roku podczas przyjmowania octanu glatirameru lub interferonu beta lub</p> <p>b) pacjenci z wysoce aktywną chorobą, wcześniej nieleczeni tj. pacjenci, którzy nigdy wcześniej nie byli leczeni żadnym DMT i doświadczyli ≥2 rzutów w poprzednim roku i ≥1 zmiany Gd+ w badaniu MRI mózgu lub rdzenia kręgowego.</p> <p>Finalnie po dopasowaniu w subpopulacji A średnia liczba rzutów w poprzednim roku wynosiła 1,4 a 60-61% pacjentów miało zmiany Gd+.</p> <p>Finalnie po dopasowaniu w subpopulacji B średnia liczba rzutów w poprzednim roku wynosiła 2,1.</p>	<p><b>aktywności choroby i w poprawie niepełnosprawności (p&lt;0,05)</b>, natomiast nie odnotowano istotnych różnic w zakresie rzutów i pogorszenia niepełnosprawności (p&gt;0,05).</p> <p>Subpopulacja B - porównanie natalizumab vs fingolimod:  - nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy natalizumabem a fingolimodem w zakresie szansy na uzyskanie NEDA-3, redukcji wskaźnika rzutów, radiologicznej aktywności choroby (p&gt;0,2), <b>natomiast odnotowano, że natalizumab był istotnie statystycznie lepszy od fingolimodu pod względem redukcji niepełnosprawności (p=0,03)</b>.</p>	<p><b>względem prawdopodobieństwa uzyskania NEDA-3, redukcji radiologicznej aktywności choroby oraz redukcji niepełnosprawności.</b></p>
<b>Koch-Henriksen i wsp. 2017 [12]</b>	<p>Projekt badania: obserwacyjne, wielośrodkowe, analiza danych zbieranych prospektywnie w duńskim rejestrze MS Treatment Register.</p> <p>Przeprowadzono analizę w parach z dopasowaniem wskaźnika skłonności (ang. propensity score matched)</p> <p>Ramiona:  - natalizumab (N=464, po dopasowaniu);  - fingolimod (N=464, po dopasowaniu)</p> <p>Okres obserwacji: pacjenci rozpoczynający leczenie pomiędzy 2011 a 2015 rokiem.</p>	<p>Pacjenci z RRMS:  - którzy doświadczyli ≥1 istotnego rzutu w czasie roku terapii interferonem beta lub octanem glatirameru lub  - pacjenci wcześniej nieleczeni, z ≥2 ciężkimi rzutami w ciągu ostatniego roku i aktywnością choroby w badaniu MRI (zmiany Gd+ lub istotny wzrost zmian w T2, w porównaniu do wcześniejszego MRI).</p> <p>Finalnie po dopasowaniu średnia liczba rzutów w poprzedzającym roku wynosiła 1,06, a 94% pacjentów było wcześniej leczonych DMT.</p>	<p>Porównanie natalizumab vs fingolimod - brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie:  - wskaźnika rzutów (p=0,53);  - rzutów wymagających leczenia sterydami (p=0,43);  - czasu do wystąpienia rzutu;  - prawdopodobieństwa bycia wolnym od rzutów po 2 latach (p=0,76);  - zmiany wyniku w skali EDSS (p=0,86).</p>	<p><b>Nie wykazano różnic w klinicznej aktywności choroby między pacjentami z RRMS leczonymi natalizumabem i fingolimodem. Jednak brak danych z obrazowania metodą rezonansu magnetycznego (MRI) dla dopasowania wyniku skłonności może maskować wyższą skuteczność natalizumabu.</b></p>
<b>Baroncini i wsp. 2016 [13]</b>	<p>Projekt badania: obserwacyjne, wielośrodkowe, prospektywne. Przeprowadzono analizę w parach z dopasowaniem wskaźnika skłonności (ang. propensity score matched)</p>	<p>Pacjenci z RRMS, z niepowodzeniem terapii stosowanych w I linii (interferonów lub octanu glatirameru).</p>	<p>Porównanie natalizumab vs fingolimod:  - <b>po 2 latach istotnie statystycznie wyższy odsetek pacjentów przerwał terapię natalizumabem niż fingolimodem (p&lt;0,001);</b></p>	<p><b>Wyniki badania wskazują, że natalizumab jest skuteczniejszy od fingolimodu pod</b></p>



Referencja	Metodyka	Kluczowe informacje włączonej populacji	Najważniejsze wyniki	Komentarz
	<p>Ramiona:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- natalizumab (N=102, po dopasowaniu),</li> <li>- fingolimod (N=102, po dopasowaniu)</li> </ul> <p>Okres obserwacji: 24 miesiące.</p>	<p>Finalnie po dopasowaniu, średni ARR w poprzedzającym roku wynosił 1,2, a 70-76% pacjentów miało aktywne zmiany w badaniu MRI. Średnia liczba zmian Gd+ wynosiła 0,7-0,9, a nowych/nowopowiększonych zmian w T2 – 1,4.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>istotnie statystycznie niższy ARR i istotnie statystycznie wyższe prawdopodobieństwo bycia wolnym od rzutu w grupie leczonej natalizumabem niż fingolimodem;</b></li> <li>- brak istotnych różnic między grupami w zakresie czasu do pogorszenia niepełnosprawności oraz mediany wyniku w skali EDSS po 12 i 24 miesiącach;</li> <li>- <b>istotnie statystycznie więcej pacjentów leczonych natalizumabem niż fingolimodem uzyskało poprawę niepełnosprawności (<math>p&lt;0,001</math>), a istotnie mniej pacjentów leczonych natalizumabem miało aktywne zmiany w MRI po 1 i 2 latach;</b></li> <li>- <b>istotnie statystycznie więcej pacjentów leczonych natalizumabem niż fingolimodem uzyskało NEDA-3 (<math>p&lt;0,001</math>) po 2 latach.</b></li> </ul>	<p>względem redukcji ARR, poprawy niepełnosprawności, zwiększenia prawdopodobieństwa uzyskania NEDA-3 oraz redukcji aktywnych zmian w MRI, u pacjentów z RRMS, z niepowodzeniem wcześniejszej terapii DMT w I linii.</p>
<p><b>Cohen i wsp. 2021 [14] (BEST-MS)</b></p>	<p>Projekt badania: obserwacyjne, wieloośrodkowe, prospektywne.</p> <p>Ramiona:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- natalizumab (N=109),</li> <li>- fingolimod (N=114)</li> </ul> <p>Okres obserwacji: 12 miesięcy.</p>	<p>Pacjenci z RRMS:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- którzy doświadczyli <math>\geq 1</math> rzutu w ciągu ostatnich 12 miesięcy, pomimo leczenia I linii i z <math>\geq 9</math> zmianami w T2 w MRI lub</li> <li>- którzy doświadczyli 2 rzutów bez całkowitego wyzdrowienia pod względem neurologicznym w czasie ostatnich 12 miesięcy, związanych z <math>\geq 1</math> zmianą Gd+ lub zwiększeniem liczby zmian z T2, na dwóch kolejnych wizytach.</li> </ul> <p>Finalnie 73% pacjentów była wcześniej leczona (głównie interferonem i octanem glatirameru), średnia liczba rzutów w czasie ostatnich 12 miesięcy wynosiła 1,57, a średnia liczba zmian Gd+ wynosiła 1,78.</p>	<p>Porównanie natalizumab vs fingolimod:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>istotnie statystycznie wyższy wskaźnik utraty z badania w grupie fingolimodu w porównaniu z natalizumabem (<math>p&lt;0,0001</math>);</b></li> <li>- <b>wyższa częstość zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem w grupie stosującej fingolimod;</b></li> <li>- <b>istotnie statystycznie większe prawdopodobieństwo uzyskania NEDA w grupie leczonej natalizumabem niż fingolimodem (<math>p=0,015</math>);</b></li> <li>- brak istotnych różnic między grupami w zakresie ARR, średniego wyniku w skali EDSS, jakości życia ocenianej w skali MSIS-29;</li> <li>- <b>istotnie statystycznie niższe ryzyko rzutu po 6 miesiącach w grupie leczonej natalizumabem niż fingolimodem (<math>p=0,05</math>) oraz niższa średnia liczba nowych zmian w T2 po 12 miesiącach (<math>p=0,03</math>)</b></li> </ul>	<p>Wyniki badania wskazują na przewagę natalizumabu nad fingolimodem w leczeniu pacjentów z aktywną RRMS, pod względem prawdopodobieństwa uzyskania NEDA, redukcji ryzyka rzutu po 6 miesiącach oraz redukcji nowych zmian w T2 po 12 miesiącach terapii.</p>

ARR – roczny wskaźnik rzutów; DMT – lek [terapia] modyfikujący przebieg choroby; EDSS – Rozszerzona Skala do Oceny Niepełnosprawności; Gd+ - zmiana wykrywalna po wzmocnieniu gadolinem; MRI – obrazowanie metoda rezonansu magnetycznego, NEDA-3- brak dowodów na aktywność choroby (na podstawie oceny 3 komponentów); RRMS – rzutowo remisyjna postać stwardnienia rozsianego; SAE – ciężkie zdarzenia niepożądane; SM – stwardnienie rozsiane, TEAE – zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia.

**Tabela 18. Najważniejsze wyniki i wnioski z badań zawierających porównanie natalizumabu z kładrybiną.**

Referencja	Metodyka	Kluczowe informacje włączonej populacji	Najważniejsze wyniki	Komentarz
<b>Singori i wsp. 2020 [16]</b>	<p>Projekt badania: w badaniu wykorzystano wyniki dla kładrybiny z randomizowanego badania klinicznego o akronimie CLARITY oraz z wielośrodkowej włoskiej retrospektywnej bazy danych i-MuST (dla interferonu, octanu glatirameru, fingolimodu, natalizumabu i fumaranu dimetylu).</p> <p>Przeprowadzono analizę w parach z dopasowaniem wskaźnika skłonności (ang. propensity score matched)</p> <p>Ramiona (w badaniu oceniano różne porównania, poniżej przedstawiono jedynie dotyczące porównania natalizumabu z lekami z program B.46):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- natalizumab, (N=149)</li> <li>- kładrybina 3,5 mg/kg (N=322)</li> </ul> <p>Okres obserwacji: jak w badaniu CLARITY</p>	<p>Pacjenci z RRMS, co najmniej 1 rzut w ciągu 12 miesięcy, wcześniej nieleczeni.</p> <p>Po dopasowaniu ogółem (badanie CLARITY vs natalizumab):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ARR w ciągu wcześniejszych 12 miesięcy: 1,36 vs 1,42;</li> <li>- aktywne zmiany w MRI: 31,7% vs 69,5%</li> </ul>	<p>Porównanie kładrybina vs natalizumab:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>ARR po dopasowaniu wg danych klinicznych: istotnie statystycznie niższe w wyniku zastosowania natalizumabu, (stosunek ARR=2,13; p=0,014);</b></li> <li>- <b>ARR po dopasowaniu wg danych klinicznych+danych MRI: istotnie statystycznie niższe w wyniku zastosowania natalizumabu, (stosunek ARR=2,28; p=0,009);</b></li> <li>- ryzyko 24-tygodniowej progresji niepełnosprawności po dopasowaniu wg danych klinicznych: brak istotnych różnic między kładrybiną a natalizumabem (HR=1,20; p=0,061);</li> <li>- ryzyko 24-tygodniowej progresji niepełnosprawności po dopasowaniu wg danych klinicznych+danych MRI: brak istotnych różnic między kładrybiną a natalizumabem (HR=1,51; p=0,31)</li> <li>- w subpopulacji z wysoce aktywną chorobą wykazano brak różnic w ARR oraz progresji niepełnosprawności pomiędzy kładrybiną a natalizumabem</li> </ul>	<p><b>W badaniu wykazano, że stosowanie natalizumabu w porównaniu z kładrybiną wiąże się z istotnym statystycznie obniżeniem ARR i porównywalną redukcją ryzyka 24-tygodniowej progresji niepełnosprawności.</b></p> <p>W opracowaniu zestawiono wyniki z badania RCT wraz z wynikami pozyskanymi z bazy danych, co stanowi formę porównania pośredniego.</p>
<b>Kalincik i wsp. 2018 [15]</b>	<p>Projekt badania: obserwacyjne, kohortowe, dane z bazy MSBase. Przeprowadzono analizę w parach z dopasowaniem wskaźnika skłonności (ang. propensity score matched)</p> <p>Ramiona (w badaniu oceniano różne porównania, poniżej przedstawiono jedynie dotyczące porównania natalizumabu z lekami z program B.46):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- natalizumab, 300 mg co 4 tygodnie (N=174, po dopasowaniu)</li> <li>- kładrybina 3,5 mg/kg (N=36, po dopasowaniu)</li> </ul> <p>Okres obserwacji: ≥1 rok</p>	<p>Pacjenci z rzutowym SM, leczeni co najmniej 1 rok ocenianymi terapiami.</p> <p>Spośród pacjentów leczonych kładrybiną i natalizumabem &gt;85% miało RRMS, 0,1-0,2 rzutu w ciągu ostatnich 3 miesięcy, a mediana liczby wcześniejszych terapii wynosiła 1 (większość stosowała interferon/octan glatirameru)</p>	<p>Porównanie kładrybina vs natalizumab:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>pacjenci leczeni kładrybiną istotnie statystycznie częściej doświadczali rzutów w porównaniu z natalizumabem (HR=1,8; p=0,042);</b></li> <li>- po roku terapii odsetek pacjentów wolnych od rzutu był porównywalny i wynosił 80% dla kładrybiny i 81% dla natalizumabu;</li> <li>- <b>u pacjentów leczonych kładrybiną wykazano wyższe skumulowane ryzyko progresji w porównaniu z natalizumabem (HR=2,5, p=0,021);</b></li> <li>- <b>prawdopodobieństwo poprawy niepełnosprawności było wyższe u pacjentów leczonych kładrybiną w porównaniu z natalizumabem (HR=4, p=0,00099).</b></li> </ul>	<p><b>W badaniu wykazano, że natalizumab jest skuteczniejszy od kładrybiny pod względem wpływu na częstość rzutów i redukcji progresji niepełnosprawności, natomiast kładrybina jest skuteczniejsza od natalizumabu w zakresie poprawy niepełnosprawności.</b></p>

ARR – roczny wskaźnik rzutów; DMT – lek [terapia] modyfikujący przebieg choroby; EDSS – Rozszerzona Skala do Oceny Niepełnosprawności; Gd+ - zmiana wykrywalna po wzmocnieniu gadolinem; HR – współczynnik ryzyka; MRI – obrazowanie metoda rezonansu magnetycznego, NEDA-3- brak dowodów na aktywność choroby (na podstawie oceny 3 komponentów); SM – stwardnienie rozsiane, RRMS – rzutowo remisyjna postać stwardnienia rozsianego.

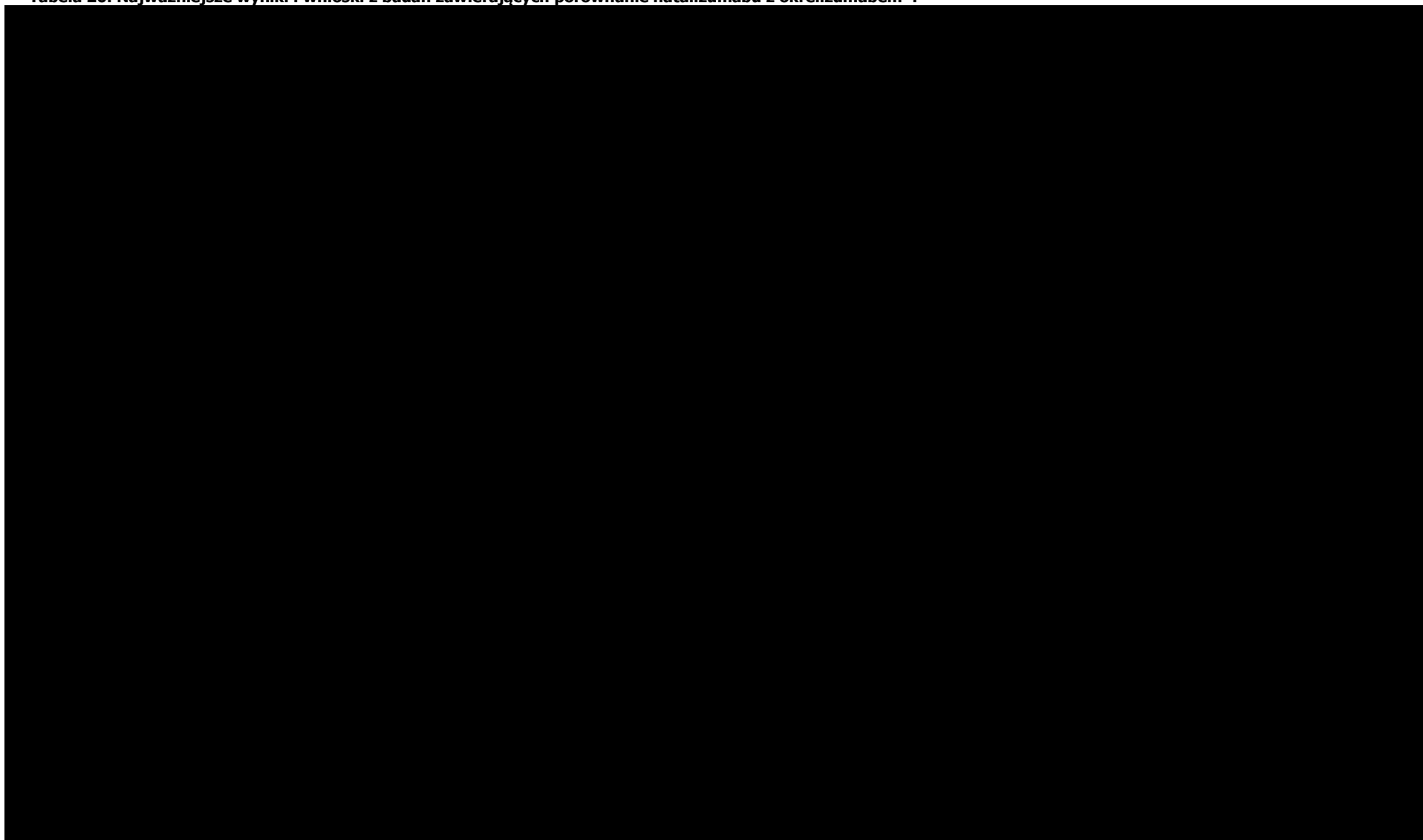
**Tabela 19. Najważniejsze wyniki i wnioski z badań zawierających porównanie natalizumabu z alemtuzumabem.**

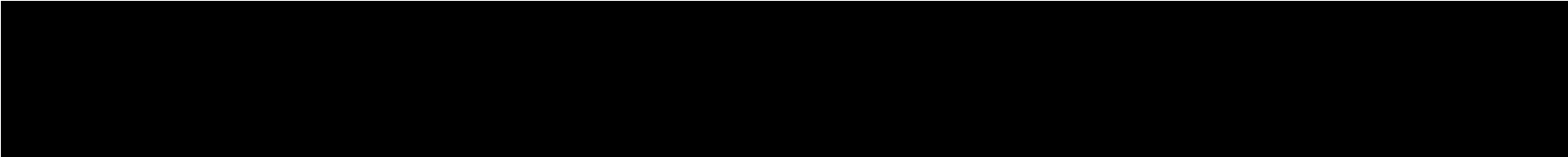
Referencja	Metodyka	Kluczowe informacje włączonej populacji	Najważniejsze wyniki	Komentarz
<b>Kalincik i wsp. 2017 [17]</b>	<p>Projekt badania: obserwacyjne, kohortowe, wielośrodkowe, dane z bazy MSBase.</p> <p>Przeprowadzono analizę w parach z dopasowaniem wskaźnika skłonności (ang. propensity score matched)</p> <p>Ramiona (w badaniu oceniano różne porównania, poniżej przedstawiono jedynie dotyczące porównania natalizumabu z lekami z program B.46*):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- natalizumab 300 mg co 4 tygodnie (N=223)</li> <li>- alemtuzumab 12-24 mg (N=156)</li> </ul> <p>Okres obserwacji: ≥12 miesięcy (do 5 lat)</p>	<p>Pacjenci z RRMS, z 1 lub więcej rzutów w czasie roku przed rozpoczęciem leczenia.</p> <p>Finalnie mediana liczby wcześniejszych terapii wynosiła 1 w grupach leczonych natalizumabem i alemtuzumabem, liczba rzutów w czasie poprzedniego roku wynosiła 2, ale nie przedstawiono danych na temat wyników badania MRI</p>	<p>Porównanie alemtuzumab vs natalizumab:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- brak istotnych różnic w ARR w czasie 4 lat dla natalizumabu i alemtuzumabu (<math>p=0,78</math>), brak istotnych różnic w skumulowanym ryzyku rzutu (<math>HR=0,96</math>; <math>p=0,83</math>) oraz prawdopodobieństwie pozostania wolnym od rzutu (<math>p=0,65</math>);</li> <li>- po 2 latach prawdopodobieństwo bycia wolnym od rzutów wynosiło 81% dla alemtuzumabu i 74% dla natalizumabu, a po 4 latach odpowiednio 78% vs 70%;</li> <li>- brak istotnych różnic w zakresie skumulowanego ryzyka niepełnosprawności pomiędzy alemtuzumabem a natalizumabem (<math>HR=0,81</math>, <math>p=0,60</math>);</li> <li>- <b>niższe skumulowane prawdopodobieństwo poprawy niepełnosprawności dla alemtuzumabu w porównaniu z natalizumabem (<math>HR=0,35</math>, <math>p=0,0006</math>);</b></li> <li>- prawdopodobieństwo bycia wolnym od akumulacji niepełnosprawności wynosiło 80% dla alemtuzumabu i 79% dla natalizumabu po 4 latach;</li> <li>- prawdopodobieństwo poprawy niepełnosprawności wynosiło 13% dla alemtuzumabu i 27% dla natalizumabu po 4 latach (<math>p=0,57</math>).</li> </ul>	<p><b>Alemtuzumab i natalizumab wydają się mieć podobny wpływ na roczne wskaźniki nawrotów w RRMS. Wydaje się, że natalizumab ma przewagę nad alemtuzumabem pod względem możliwości poprawy niepełnosprawności. Zarówno natalizumab, jak i alemtuzumab wydają się wysoce skutecznymi terapiami.</b></p>

\*w badaniu było również porównanie z fingolimodem, jednakże nie z uwagi na fakt, że nie podano danych na temat wyjściowych wyników MRI, nie opisano tego porównania z niniejszej analizie (w sytuacji dostępności licznych badań dla porównania natalizumabu z fingolimodem, w których populacja w wyższym stopniu spełniała kryteria z proponowanego programu lekowego dla natalizumabu, z rozszerzeniem kryteriów dla populacji RES i SOT).

ARR – roczny wskaźnik rzutów; DMT – lek [terapia] modyfikujący przebieg choroby; EDSS – Rozszerzona Skala do Oceny Niepełnosprawności; Gd+ - zmiana wykrywalna po wzmocnieniu gadolinem; HR – współczynnik ryzyka; MRI – obrazowanie metoda rezonansu magnetycznego, NEDA-3- brak dowodów na aktywność choroby (na podstawie oceny 3 komponentów); SM – stwardnienie rozsiane, RRMS – rzutowo remisyjna postać stwardnienia rozsianego.

**Tabela 20. Najważniejsze wyniki i wnioski z badań zawierających porównanie natalizumabu z okrelizumabem\*.**





ARR – roczny wskaźnik rzutów; DMT – lek [terapia] modyfikujący przebieg choroby; EDSS – Rozszerzona Skala do Oceny Niepełnosprawności; Gd+ - zmiana wykrywalna po wzmocnieniu gadolinem; HR – współczynnik ryzyka; MRI – obrazowanie metoda rezonansu magnetycznego, NEDA-3- brak dowodów na aktywność choroby (na podstawie oceny 3 komponentów); SM – stwardnienie rozlane, RRMS – rzutowo remisyjna postać stwardnienia rozlanego.

## Podsumowanie

### Natalizumab vs fingolimod

Najwięcej badań pierwotnych zidentyfikowano dla porównania natalizumabu z fingolimodem [7]-[14].

[REDACTED]

[REDACTED] W jedynym badaniu randomizowanym wykazano istotną przewagę natalizumabu nad fingolimodem pod względem ARR, skumulowanego prawdopodobieństwa rzutu a także niższej akumulacji zmian Gd+ [7]. Podobne wnioski uzyskano w badaniach nierandomizowanych [8]-[14], w których wykazano **trend lub istotną statystycznie przewagę natalizumabu nad fingolimodem pod względem redukcji częstości rzutów, redukcji ryzyka potwierdzonej progresji niepełnosprawności, zwiększenia prawdopodobieństwa uzyskania parametru NEDA (tj. jednoczesnego braku klinicznej i rezonansowej aktywności choroby) a także redukcji aktywności choroby w badaniach radiologicznych.**

### Natalizumab vs kladrybina

Zidentyfikowano jedynie 2 badania nierandomizowane [15]-[16], dotyczące porównania natalizumabu z kladrybiną, [REDACTED]

[REDACTED] **Wyniki tych badań wskazują na trend lub istotną statystycznie przewagę natalizumabu nad kladrybiną w zakresie ARR i progresji niepełnosprawności.** W jednym z badań wykazano natomiast, że kladrybina istotnie zwiększa prawdopodobieństwo poprawy niepełnosprawności, w porównaniu z natalizumabem.

### Natalizumab vs alemtuzumab

W zidentyfikowanym badaniu nierandomizowanym [17], [REDACTED]

[REDACTED] **Wykazano, że zarówno natalizumab jak i alemtuzumab są wysoce skutecznymi opcjami w leczeniu RRMS, porównywalnymi pod względem większości ocenianych punktów końcowych związanych z aktywnością rzutową. Terapia natalizumabem była jednakże lepsza od leczenia alemtuzumabem pod względem prawdopodobieństwa poprawy niepełnosprawności.**

### Natalizumab vs okrelizumab

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

## 5. BIBLIOGRAFIA

### NMA

- [1] 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.
- [2] Lucchetta RC, Tonin FS, Borba HHL, i wsp. Disease-Modifying Therapies for Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: A Network Meta-Analysis. *CNS Drugs.* 2018 Sep;32(9):813-826.
- [3] Xu X, Chi S, Wang Q, i wsp. Efficacy and safety of monoclonal antibody therapies for relapsing remitting multiple sclerosis: A network meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord.* 2018 Oct;25:322-328.
- [4] Li H, Hu F, Zhang Y, Li K. Comparative efficacy and acceptability of disease-modifying therapies in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a systematic review and network meta-analysis. *J Neurol.* 2020 Dec;267(12):3489-3498.
- [5] 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.
- [6] ICER. Disease-Modifying Therapies for Relapsing-Remitting and Primary-Progressive Multiple Sclerosis: Effectiveness and Value Final Evidence Report March 6, 2017 [https://icer.org/wp-content/uploads/2020/10/CTAF\\_MS\\_Final\\_Report\\_030617.pdf](https://icer.org/wp-content/uploads/2020/10/CTAF_MS_Final_Report_030617.pdf)

### Badania pierwotne randomizowane:

- [7] Butzkueven H, Licata S, Jeffery D i wsp. Natalizumab versus fingolimod for patients with active relapsing-remitting multiple sclerosis: results from REVEAL, a prospective, randomised head-to-head study. *BMJ Open.* 2020;10(10):e038861.

### Badania nierandomizowane

#### Natalizumab vs fingolimod

- [8] Meca-Lallana J, Ayuso T, Martínez-Yelamos S i wsp. Effectiveness of Fingolimod versus Natalizumab as Second-Line Therapy for Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis in Spain: Second-Line GATE Study. *Eur Neurol.* 2020;83(1):25-33.
- [9] Kapica-Topczewska K, Tarasiuk J, Collin F i wsp. The effectiveness of interferon beta versus glatiramer acetate and natalizumab versus fingolimod in a Polish real-world population. *PLoS One.* 2019 ;14(10):e0223863.
- [10] Guger M, Enzinger C, Leutmezer F i wsp. Real-life clinical use of natalizumab and fingolimod in Austria. *Acta Neurol Scand.* 2018;137(2):181-187.
- [11] Prosperini L, Saccà F, Cordioli C i wsp. Real-world effectiveness of natalizumab and fingolimod compared with self-injectable drugs in non-responders and in treatment-naïve patients with multiple sclerosis. *J Neurol.* 2017;264(2):284-294.
- [12] Koch-Henriksen N, Magyari M, Sellebjerg F, Soelberg Sørensen P. A comparison of multiple sclerosis clinical disease activity between patients treated with natalizumab and fingolimod . *Mult Scler.* 2017;23(2):234-241.
- [13] Baroncini D, Ghezzi A, Annovazzi PO i wsp. Natalizumab versus fingolimod in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis non-responding to first-line injectable therapies. *Mult Scler.* 2016;22(10):1315-26.
- [14] Cohen M, Mondot L, Bucciarelli F i wsp. BEST-MS: A prospective head-to-head comparative study of natalizumab and fingolimod in active relapsing MS. *Multiple Sclerosis Journal* 2021, 1-8.

#### Natalizumab vs kladrybina

- [15] Kalincik T, Jokubaitis V, Spelman T i wsp. Cladribine versus fingolimod, natalizumab and interferon  $\beta$  for multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2018;24(12):1617-1626.
- [16] Signori A, Saccà F, Lanzillo R i wsp. Cladribine vs other drugs in MS: Merging randomized trial with real-life data . *Neuro Immunol Neuroinflamm* 2020;7(6):e878.

#### Natalizumab vs alemtuzumab

- [17] Kalincik T, Brown WL, Robertson N i wsp. Treatment effectiveness of alemtuzumab compared with natalizumab, fingolimod, and interferon beta in relapsing-remitting multiple sclerosis: a cohort study. *Lancet Neurol.* 2017;16(4):271-281.

#### Natalizumab vs okrelizumab

[Redacted text]

### **Badania wykluczone**

- [20] Spelman T, Herring WL, Zhang Y i wsp. Comparative Effectiveness and Cost-Effectiveness of Natalizumab and Fingolimod in Patients with Inadequate Response to Disease-Modifying Therapies in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis in the United Kingdom . *Pharmacoeconomics* 2022;40(3):323-339.
- [21] Sharmin S, Lefort M, Balslev Andersen J i wsp. Natalizumab Versus Fingolimod in Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: A Subgroup Analysis From Three International Cohorts. *CNS Drugs* . 2021;35(11):1217-1232.
- [22] Braune S, Lang M, Bergmann A, NTC Study Group. Second line use of Fingolimod is as effective as Natalizumab in a German out-patient RRMS-cohort. *J Neurol*. 2013;260(12):2981-5.
- [23] Frisell T, Forsberg L, Nordin iN i wsp. Comparative analysis of first-year fingolimod and natalizumab drug discontinuation among Swedish patients with multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2016;22(1):85-93.
- [24] Kalincik T, Horakova D, Spelman T i wsp. Switch to natalizumab versus fingolimod in active relapsing-remitting multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2015;77(3):425-35.
- [25] Bergvall N, Lahoz R, Reynolds T, Korn JR. Healthcare resource use and relapses with fingolimod versus natalizumab for treating multiple sclerosis: a retrospective US claims database analysis. *Curr Med Res Opin*. 2014;30(8):1461-71.
- [26] Lorscheider J, Benkert P, Lienert C i wsp. Comparative analysis of natalizumab versus fingolimod as second-line treatment in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2018;24(6):777-785.
- [27] Silva Julian G, Papaléo Rosim R, Carneseca EC, Rigolon J. Annualized hospitalization rate with natalizumab vs fingolimod in second-line treatment for RRMS in the public healthcare system in Brazil: A claim database approach . *PLoS One* 2020 Mar 2;15(3):e0229768.
- [28] Saccà F, Lanzillo R, Signori A i wsp. Determinants of therapy switch in multiple sclerosis treatment-naïve patients: A real-life study . *Mult Scler*. 2019;25(9):1263-1272.
- [29] Brown WL, Coles A, Horakova D i wsp. Association of Initial Disease-Modifying Therapy With Later Conversion to Secondary Progressive Multiple Sclerosis. *JAMA*. 2019 ;321(2):175-187.
- [30] Curti E, Tsantes E, Baldi E i wsp. The real-world effectiveness of natalizumab and fingolimod in relapsing-remitting multiple sclerosis. An Italian multicentre study. *Mult Scler Relat Disord*. 2019;33:146-152.
- [31] Barbin L , Rousseau C, Jousset N i wsp. Comparative efficacy of fingolimod vs natalizumab: A French multicenter observational study. *Neurology*. 2016;86(8):771-8.