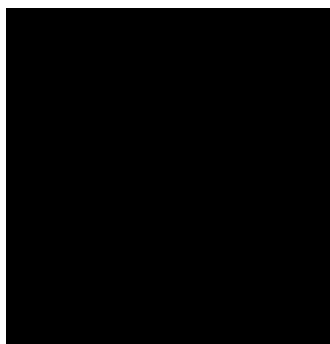




**TYSABRI® (NATALIZUMAB 150 mg, roztwór do
wstrzykiwań, do podania podskórnego)
W LECZENIU RZUTOWO-REMISYJNEJ POSTACI
STWARDNIENIA ROZSIANEGO PO NIEPOWODZENIU
TERAPII LEKAMI PIERWSZEGO RZUTU
ORAZ W SZYBKO ROZWIJAJĄCEJ SIĘ,
CIĘŻKIEJ POSTACI CHOROBY**

ANALIZA KLINICZNA (AK)
– PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY BADAŃ



Kraków, lipiec-październik 2021

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY KLINICZNEJ

Analizę kliniczną opracowało	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	Biogen Poland Sp. z o.o. ul. Salsy 2 02-823 Warszawa		
Konflikt interesów	Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów		

SPIS TREŚCI

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY KLINICZNEJ.....	6
ZDEFINIOWANIE NIEKTÓRYCH OKREŚLEŃ UŻYTYCH W ANALIZIE KLINICZNEJ NA PODSTAWIE ROZPORZĄDZENIA MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 8 STYCZNIA 2021 ROKU.....	10
STRESZCZENIE	11
1. CEL PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK).....	25
2. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK).....	26
2.1. SPOSÓB PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK).....	26
2.2. METODY WYSZUKIWANIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH	27
2.3. METODY WYSZUKIWANIA PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH	28
2.4. KRYTERIA WŁĄCZENIA BADAŃ W RAMACH PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO.....	29
2.5. OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA.....	31
2.6. SELEKCJA INFORMACJI	32
2.7. METODY OCENY WIARYGODNOŚCI BADAŃ KLINICZNYCH	33
2.7.1. OCENA WIARYGODNOŚCI OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH	33
2.7.2. OCENA WIARYGODNOŚCI BADAŃ PIERWOTNYCH.....	34
2.7.3. WIARYGODNOŚĆ ZEWNĘTRZNA WYNIKÓW	35
2.8. METODY EKSTRAKCJI DANYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ	36
2.9. SYNTEZA DANYCH	37
2.9.1. SYNTEZA JAKOŚCIOWA.....	37
2.9.2. META-ANALIZA SIECIOWA	38
3. ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO – NA PODSTAWIE SCHEMATU PICO	39
4. PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH.....	45
4.1. WSTĘP	45
4.2. WYNIKI PRZEGLĄDU MEDYCZNYCH BAZ DANYCH.....	46
5. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ NATALIZUMABU PODAWANEGO PODSKÓRNICIE W LECZENIU RZUTOWO-REMISYJNEJ POSTACI STWARDNIENIA ROZSIANEGO PO NIEPOWODZENIU TERAPII LEKAMI PIERWSZEGO RZUTU LUB W SZYBKO ROZWIJAJĄCEJ SIĘ, CIĘŻKIEJ POSTACI CHOROBY.....	51
5.1. PORÓWNANIE EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ NATALIZUMABU PODAWANEGO PODSKÓRNICIE WZGLĘDEM PODANIA DOŻYLNIEGO W LECZENIU RZUTOWO-REMISYJNEJ POSTACI STWARDNIENIA ROZSIANEGO.....	51
5.1.1. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ NATALIZUMABU PODAWANEGO PODSKÓRNICIE W PORÓWNANIU DO PODANIA DOŻYLNIEGO U CHORYCH NA RZUTOWO-REMISYJNĄ POSTAĆ STWARDNIENIA ROZSIANEGO	55
5.1.2. ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA NATALIZUMABU PODAWANEGO PODSKÓRNICIE W PORÓWNANIU DO PODANIA DOŻYLNIEGO U CHORYCH NA RZUTOWO-REMISYJNĄ POSTAĆ STWARDNIENIA ROZSIANEGO	61
5.1.3. ANALIZA PROFILU FARMAKOKINETYCZNEGO I FARMAKODYNAMICZNEGO NATALIZUMABU PODAWANEGO PODSKÓRNICIE W PORÓWNANIU DO PODANIA DOŻYLNIEGO U CHORYCH NA RZUTOWO-REMISYJNĄ POSTAĆ STWARDNIENIA ROZSIANEGO.....	66
5.1.4. PODSUMOWANIE PORÓWNIANIA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ NATALIZUMABU PODAWANEGO PODSKÓRNICIE WZGLĘDEM PODANIA DOŻYLNIEGO U CHORYCH NA RZUTOWO-REMISYJNĄ POSTAĆ STWARDNIENIA ROZSIANEGO	68
5.2. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ NATALIZUMABU W LECZENIU PACJENTÓW Z RZUTOWO-REMISYJNĄ POSTACIĄ STWARDNIENIA ROZSIANEGO – PORÓWNANIE POŚREDNIE (META-ANALIZY SIECIOWE) Z INTERFERONEM BETA I/LUB OCTANEM GLATIRAMERU, PEGINTERFERONEM BETA, FUMARANEM DIMETYLU LUB TERYFLUNOMIDEM	71
5.2.1. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ NATALIZUMABU W LECZENIU PACJENTÓW Z RZUTOWO-REMISYJNĄ POSTACIĄ STWARDNIENIA ROZSIANEGO – PORÓWNANIE POŚREDNIE Z INTERFERONEM BETA I/LUB OCTANEM GLATIRAMERU, PEGINTERFERONEM BETA, FUMARANEM DIMETYLU LUB TERYFLUNOMIDEM.....	72

5.2.2.	ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA NATALIZUMABU W LECZENIU PACJENTÓW Z RZUTOWO-REMISYJNĄ POSTACIĄ STWARDNIENIA ROZSIANEGO – PORÓWNANIE POŚREDNIE Z INTERFERONEM BETA I/LUB OCTANEM GLATIRAMERU, FUMARANEM DIMETYLU LUB TERYFLUNOMIDEM.....	87
5.2.3.	PODSUMOWANIE WYNIKÓW META-ANALIZ SIECIOWYCH.....	96
5.3.	ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ NATALIZUMABU W LECZENIU PACJENTÓW Z RZUTOWO-REMISYJNĄ POSTACIĄ STWARDNIENIA ROZSIANEGO – PORÓWNANIE BEZPOŚREDNIE Z INTERFERONEM BETA I OCTANEM GLATIRAMERU– badania randomizowane.....	102
5.3.1.	ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ NATALIZUMABU W LECZENIU PACJENTÓW Z RZUTOWO-REMISYJNĄ POSTACIĄ STWARDNIENIA ROZSIANEGO – PORÓWNANIE BEZPOŚREDNIE Z INTERFERONEM BETA-1A LUB OCTANEM GLATIRAMERU – badania randomizowane.....	103
5.3.2.	ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA NATALIZUMABU W LECZENIU PACJENTÓW Z RZUTOWO-REMISYJNĄ POSTACIĄ STWARDNIENIA ROZSIANEGO – PORÓWNANIE BEZPOŚREDNIE Z INTERFERONEM BETA-1A LUB OCTANEM GLATIRAMERU – badania randomizowane.....	104
5.3.3.	PODSUMOWANIE ANALIZY SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ I PROFILU BEZPIECZEŃSTWA NATALIZUMABU W LECZENIU PACJENTÓW Z RZUTOWO-REMISYJNĄ POSTACIĄ STWARDNIENIA ROZSIANEGO – PORÓWNANIE BEZPOŚREDNIE Z INTERFERONEM BETA I OCTANEM GLATIRAMERU NA PODSTAWIE BADAŃ RANDOMIZOWANYCH..	111
5.4.	ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ NATALIZUMABU W LECZENIU PACJENTÓW Z RZUTOWO-REMISYJNĄ POSTACIĄ STWARDNIENIA ROZSIANEGO – PORÓWNANIE BEZPOŚREDNIE Z INTERFERONEM BETA I/LUB OCTANEM GLATIRAMERU, FUMARANEM DIMETYLU LUB TERYFLUNOMIDEM – badania nierandomizowane.....	113
5.4.1.	ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ NATALIZUMABU W LECZENIU PACJENTÓW Z RZUTOWO-REMISYJNĄ POSTACIĄ STWARDNIENIA ROZSIANEGO – PORÓWNANIE BEZPOŚREDNIE Z INTERFERONEM BETA-1A, INTERFERONEM BETA-1B I/LUB OCTANEM GLATIRAMERU – badania nierandomizowane.....	113
5.4.2.	ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ NATALIZUMABU W LECZENIU PACJENTÓW Z RZUTOWO-REMISYJNĄ POSTACIĄ STWARDNIENIA ROZSIANEGO – PORÓWNANIE BEZPOŚREDNIE Z FUMARANEM DIMETYLU – badania nierandomizowane.....	137
5.4.3.	ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA NATALIZUMABU W LECZENIU PACJENTÓW Z RZUTOWO-REMISYJNĄ POSTACIĄ STWARDNIENIA ROZSIANEGO – PORÓWNANIE BEZPOŚREDNIE Z INTERFERONEM BETA-1A, INTERFERONEM BETA-1B I/LUB OCTANEM GLATIRAMERU – badania nierandomizowane.....	140
5.4.4.	ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA NATALIZUMABU W LECZENIU PACJENTÓW Z RZUTOWO-REMISYJNĄ POSTACIĄ STWARDNIENIA ROZSIANEGO – PORÓWNANIE BEZPOŚREDNIE Z FUMARANEM DIMETYLU – badania nierandomizowane.....	140
5.4.5.	PODSUMOWANIE ANALIZY SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ I PROFILU BEZPIECZEŃSTWA NATALIZUMABU W LECZENIU PACJENTÓW Z RZUTOWO-REMISYJNĄ POSTACIĄ STWARDNIENIA ROZSIANEGO – PORÓWNANIE BEZPOŚREDNIE Z INTERFERONEM BETA-1A, INTERFERONEM BETA-1B I/LUB OCTANEM GLATIRAMERU, FUMARANEM DIMETYLU NA PODSTAWIE BADAŃ NIERANDOMIZOWANYCH.....	141
6.	ANALIZA EFEKTYWNOŚCI NATALIZUMABU – WYNIKI POZOSTAŁYCH BADAŃ.....	145
7.	DODATKOWA OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA NATALIZUMABU.....	151
7.1.	PODSUMOWANIE DODATKOWEJ OCENY PROFILU BEZPIECZEŃSTWA NATALIZUMABU.....	151
8.	OPRACOWANIA (BADANIA) WTÓRNE.....	156
8.1.	WSTĘP DO OMÓWIENIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH.....	156
8.2.	PODSUMOWANIE WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH.....	156
9.	DYSKUSJA.....	158
10.	OGRANICZENIA ANALIZY KLINICZNEJ.....	170
11.	WNIOSKI KOŃCOWE.....	176
12.	BIBLIOGRAFIA.....	178
13.	SPIS TABEL, SCHEMATÓW.....	194
14.	ANEKS.....	200

14.1.	PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH	200
14.1.1.	STRATEGIA WYSZUKIWANIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH ORAZ PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH	201
14.1.2.	STRATEGIA WYSZUKIWANIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH ORAZ PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH W INNYCH, DODATKOWYCH BAZACH.....	206
14.1.3.	WYNIKI PRZEGLĄDU MEDYCZNYCH BAZ DANYCH (DIAGRAMY PRISMA).....	207
14.2.	TABELARYCZNE ZESTAWIENIE PUBLIKACJI WYKLUCZONYCH Z ANALIZY KLINICZNEJ.....	216
14.3.	CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO.....	222
14.4.	CHARAKTERYSTYKI BADAŃ KLINICZNYCH WŁĄCZONYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ (ANG. <i>CRITICAL APPRISAL</i>) ORAZ CHARAKTERYSTYKI WYJŚCIOWE POPULACJI PACJENTÓW BIORĄCYCH UDZIAŁ W TYCH BADANIACH.....	223
14.5.	ANALIZA WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z POZOSTAŁYCH BADAŃ DLA NATALIZUMABU	287
14.6.	CHARAKTERYSTYKA ORAZ ANALIZA WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH.....	322
14.7.	DODATKOWA OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA NATALIZUMABU.....	343
14.7.1.	DANE Z CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO I RAPORTÓW O DZIAŁANIACH NIEPOŻĄDANYCH.....	343
14.7.2.	INNE PUBLIKACJE DOTYCZĄCE OCENY BEZPIECZEŃSTWA STOSOWANIA NATALIZUMABU.....	367
14.8.	BADANIA NIEOPUBLIKOWANE.....	376
14.9.	OCENA BADAŃ KLINICZNYCH (RCT) ZA POMOCĄ NARZĘDZIA ZALECANEGO PRZEZ <i>COCHRANE COLABORATION</i> - OCENA OPARTA NA KATEGORIACH	378
14.10.	OCENA BADAŃ NIERANDOMIZOWANYCH Z GRUPĄ KONTROLNĄ W SKALI NOS.....	381
14.11.	OCENA BADAŃ JEDNORAMIENNYCH ZGODNIE Z KRYTERIAMI NICE.....	385
14.12.	OCENA WŁĄCZONYCH PRZEGLĄDÓW SYSTEMATYCZNYCH W SKALI AMSTAR 2	388
14.13.	OPIS SKAL/ KWESTIONARIUSZY WYKORZYSTANYCH W BADANIACH UWZGLĘDNIONYCH W ANALIZIE KLINICZNEJ	398
14.14.	TABELE POMOCNICZE.....	400
14.15.	ANKIETA ZGODNOŚCI PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ Z „WYTYCZNYMI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH”, OPUBLIKOWANYMI NA STRONACH AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI (AOTMIT) WE WRZEŚNIU 2016 ROKU	407
14.16.	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”.	413

Produkt leczniczy 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. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY KLINICZNEJ

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
AAN	ang. <i>American Academy of Neurology</i> ; Amerykańska Akademia Neurologiczna
ACTRIMS	ang. <i>America's Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis</i> ; Amerykański Komitet ds. Leczenia i Badań nad Stwardnieniem Rozsianym
AFFIRM	Akronim randomizowanego badania klinicznego, w którym oceniano efekty kliniczne natalizumabu w bezpośrednim porównaniu do placebo u chorych z rzutową postacią stwardnienia rozsianego
AHRQ	ang. <i>Agency for Healthcare Research and Quality</i> ; Amerykańska Agencja Badawcza
AK	Analiza kliniczna
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
AUC₀₋₁₃₄₄	Obszar pod krzywą stężenia substancji w surowicy zależne od czasu od zero do 1344 godzin
AUC_{0-∞}	Obszar pod krzywą stężenia substancji w surowicy zależne od czasu od zero do nieskończoności
BRACETD	Terapia obejmująca stosowanie interferonu beta, fumaranu dimetylu, octanu glarirameru lub teryflunomidu
CD	ang. <i>Crohn Disease</i> ; Choroba Crohna
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
CL	Pozorny klirens
C_{max}	Średnie maksymalne stężenie w surowicy
CrI	ang. <i>Credible Interval</i> ; Przedział wiarygodności
CIN	ang. <i>Cervical Intraepithelial Neoplasia</i> ; Śródbłonkowa neoplazja szyjki macicy
CRD	ang. <i>Centre for Reviews and Dissemination</i> ; Brytyjska instytucja zajmująca się Oceną Technologii Medycznych
DMT	ang. <i>Disease-modifying Therapy</i> ; Leki/ terapia modyfikująca przebieg choroby
DNA	Kwas deoksyrybonukleinowy
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> ; Rozszerzona skala niepełnosprawności

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
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
EOD	ang. <i>Every other day</i> ; co drugi dzień
EPAR	ang. <i>European Public Assessment Report</i> ; Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające
F	Względna biodostępność
FAMS	ang. <i>Functional Assessment of Multiple Sclerosis</i> ;
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> ; Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
FSMC	ang. <i>Fatigue Scale for Motor and Cognitive functions</i> ;
GCN	ang. <i>Granule Cell Neuronopathy</i> ; Neuronopatia komórek ziarnistych
Gd+	ang. <i>Gadolinium-enhanced lesion</i> ; Zmiany w mózgu uwidocznione po podaniu kontrastu gadolinem
HC	ang. <i>Health Canada</i> ; Kanadyjska agencja oceny technologii medycznych
HPV	ang. <i>Human Papilloma Virus</i> ; Wirus brodawczaka ludzkiego
HR	ang. <i>Hazard Ratio</i> ; Hazard względny
HTA	ang. <i>Health Technology Assessment</i> ; Ocena technologii medycznych
INAHTA	ang. <i>International Network of Agencies for Health Technology Assessment</i> ; Międzynarodowa Agencja Oceny Technologii Medycznych
IQWiG	niem. <i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i> ; Niemiecka Agencja Oceny Technologii Medycznych
IQR	ang. <i>Interquartile Range</i> ; Przedział międzykwartylowy
IRIS	ang. <i>Immune Restoration Inflammatory Syndrome</i> ; Zespół zapalnej rekonstrukcji immunologicznej
ITT	ang. <i>Intention To Treat</i> ; Analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem
IV	ang. <i>intravenous</i> ; Podanie dożylnie
JCV	ang. <i>John Cunningham virus</i> ; Poliomawirus; wirus Johna Cunninghama (nazwany inicjałami pacjenta)
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

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
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
MS	ang. <i>Multiple Sclerosis</i> ; Stwardnienie rozsiane
MSIS-29	ang. <i>Multiple Sclerosis Impact Scale</i> ; Skala wpływu stwardnienia rozsianego na codzienne życie
MSFC	ang. <i>Multiple Sclerosis Functional Composite</i> ; Złożona skala sprawności w stwardnieniu rozsianym
MTC	ang. <i>Mixed-Treatment Comparison</i> ; Mieszane porównanie w ramach meta-analiz sieciowych
n	Liczba pacjentów, u których wystąpił analizowany punkt końcowy
N	Liczebność próby (grupy badanej lub kontrolnej) w badaniu klinicznym
NABs	ang. <i>Neutralising Antibodies</i> ; Przeciwciała neutralizujące
NEDA	ang. <i>No evidence of disease activity</i> ; Brak obawów aktywności choroby – złożony punkt końcowy
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.
OR_{Peto}	ang. <i>Odds Ratio Peto</i> ; Iloraz szans obliczany metodą Peto
P	Wartość p (współczynnik istotności statystycznej); miara prawdopodobieństwa popełnienia błędu I rodzaju (błąd alfa).
PASAT	ang. <i>Paced Auditory Serial Addition Test</i> ; Test służący do oceny neuropsychologicznej w stwardnieniu rozsianym
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
PCR	ang. <i>Polymerase Chain Reaction</i> ; Reakcja łańcuchowa polimerazy
PML	ang. <i>Progressive Multifocal Leukoencephalopathy</i> ; Postępująca, wieloogniskowa leukoencefalopatia
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
RB	ang. <i>Relative Benefit</i> ; Korzyść względna

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
RCT	ang. <i>Randomized Controlled Trial</i> ; Randomizowane badanie kliniczne
RES	ang. <i>Rapidly Evolving Severe [multiple sclerosis]</i> ; Szybko rozwijająca się, ciężka postać choroby [SM]
RMS	ang. <i>Relapsing Multiple Sclerosis</i> ; Postać nawracająca 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
SAE	ang. <i>Serious Adverse Event</i> ; Ciężkie działanie/zdarzenie niepożądane
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 podskórne
SD	ang. <i>Standard Deviation</i> ; Odchylenie standardowe
SDMT	ang. <i>Symbol digit modalities test</i> ; Test służący do oceny zaburzeń funkcji poznawczych
SENTINEL	Akronim randomizowanego badania klinicznego, w którym oceniano efekty kliniczne natalizumabu w skojarzeniu z interferonem beta-1a bezpośrednim porównaniu do placebo u chorych z rzutową postacią stwardnienia rozsianego
SF-35	ang. <i>Short Form-36 (The Medical Outcomes Study 36-Items Short-Form Health Survey)</i> ; Kwestionariusz służący do oceny jakości życia
SM	łac. <i>Sclerosis Multiplex</i> ; Stwardnienie rozsiane
SPMS	ang. <i>Secondary progressive multiple sclerosis</i> ; Wtórnie postępująca postać stwardnienia rozsianego
SOT	ang. <i>SubOptimal Therapy group</i> ; Populacja pacjentów nieodpowiadająca na leczenie I rzutu
TEAE	ang. <i>Treatment emergent adverse event</i> ; Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia
TOP	ang. <i>TYSABRI Observational Program</i> ; Akronim badania obserwacyjnego
TYGRIS	ang. <i>Tysabri Global Observational Program In Safety</i> ; Akronim badania obserwacyjnego
URPLWmiPB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
VAS	ang. <i>Visual Analog Scale</i> ; Wizualna skala analogowa służąca do oceny zmiennej subiektywnej cechy lub postawy
VFT	ang. <i>Visual function test</i> ; Test funkcji wzrokowych
V_{ss}	Pozorna objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym
V_z	Pozorna objętość dystrybucji
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> ; Światowa Organizacja Zdrowia

Produkt leczniczy 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. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



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 [100]
Porównanie	Przedstawienie badań, których przedmiotem jest wykazanie lub opis różnic pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, a w przypadku braku takich badań – przedstawienie odrębnych badań odnoszących się do technologii wnioskowanej oraz technologii opcjonalnej lub naturalnego przebiegu choroby.
Refundowana technologia opcjonalna	Technologia opcjonalna finansowana ze środków publicznych na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42b ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r. poz. 1389, z późn. zm.) lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt. 21 i 28 ustawy.
Technologia opcjonalna	Procedura medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.

STRESZCZENIE

Cel analizy klinicznej

Celem analizy jest ocena efektywności klinicznej natalizumabu podawanego podskórnie (produkt leczniczy Tysabri® 150 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce) stosowanego u pacjentów od 12. roku życia, z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego (ang. *Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis; RRMS*):



w porównaniu do wybranych komparatorów, którymi w obu subpopulacjach są: interferon beta-1a, interferon beta-1b, peginterferon beta-1a, octan glatirameru, fumaran dimetylu oraz teryflunomid.

Metody:

- analizę przygotowano z wykorzystaniem kryteriów oceny wiarygodności publikacji naukowych oraz na podstawie wytycznych, dotyczących przeprowadzania klinicznej oceny technologii medycznych według Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [95], 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 [96] oraz Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku [100],
- analizę przeprowadzono w oparciu o badania kliniczne z randomizacją oraz bez randomizacji oceniające skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa analizowanych opcji terapeutycznych 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 *NOS* (badania prospektywne bez randomizacji lub badania retrospektywne), skali *NICE* (badania jednoramienne) oraz skali *AMSTAR 2* (przeglądy systematyczne),
- przy opracowaniu wyników korzystano z następujących narzędzi analitycznych: MS Excel 2016 oraz pakietu statystycznego *StatsDirect*®.

Badania włączone do analizy klinicznej



W ramach niniejszego opracowania zidentyfikowano i omówiono:

- 1 randomizowane badanie kliniczne II fazy zawierające bezpośrednie porównanie natalizumabu podawanego podskórnie (SC) z natalizumabem podawanym dożylnie (IV) u pacjentów z RRMS, którzy wcześniej otrzymali leczenie natalizumabem IV – badanie REFINE [1]-[4], [7],



- 1 randomizowane badanie kliniczne I fazy zawierające bezpośrednie porównanie natalizumabu SC z natalizumabem IV stosowanych u pacjentów z RRMS lub z wtórnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego (wyodrębniono subpopulację pacjentów z RRMS), wcześniej nieleczonych natalizumabem – badanie DELIVER [5]-[6],
- randomizowane badania kliniczne umożliwiające porównanie efektów klinicznych natalizumabu z: interferonem beta-1a i octanem glatirameru [9] (SURPASS) czy interferonem beta-1a [8] (Mazdeh i wsp., 2018), przeprowadzone w populacji pacjentów wcześniej leczonych lekami modyfikującymi przebieg choroby (DMT),
- kohortowe badania obserwacyjne umożliwiające porównanie efektów klinicznych natalizumabu z:
 - interferonem beta/ octanem glatirameru: Spelman i wsp., 2016 [10] [redacted] Lanzillo i wsp., 2012 [11], Spelman i wsp., 2015 [12], Prosperini i wsp., 2012 [13], Castillo-Triviano i wsp., 2011 [14], Johnson i wsp., 2017 [15], Prosperini i wsp., 2017 [16] [redacted] Kapica-Topczewska i wsp., 2019 [17], Zivadinov i wsp., 2012 [18], Sacca i wsp., 2019 [21];
 - fumaranem dimetylu: Vollmer i wsp., 2019 [19], De Massi i wsp., 2021 [20],
- inne badania o niższej wiarygodności (ocena skuteczności stosowania natalizumabu w populacji pacjentów wcześniej leczonych DMT): [22], [23], [24], [25], [26], [27], [28], [29], [30], [31], [32], [33], [34], [35], [36], [38], [39], [42], [40], [41], [42]; (ocena natalizumabu w populacji pacjentów wcześniej nieleczonych): [43]-[47]; (ocena bezpieczeństwa natalizumabu): [48], [49], [50], [51], [52], [53], [55], [56], [54], [55], [56];
- dodatkowe publikacje dotyczące dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa natalizumabu: [57], [58], [59], [60], [61], [62], [63], [64], [65], [66], [67], [68], [69], [70], [71], [72], [73], [74], [75], [76], [77], [78], [79], [80], [81], [82], [83], [44],
- najnowsze opracowania (badania) wtórne będące przeglądami systematycznymi z meta-analizą sieciową: [84], [85], [86], [87], [88], [89], [90], [91], [92], w których porównywano efekty kliniczne natalizumabu i wybranych komparatorów,
- badanie nieopublikowane dotyczące zastosowania natalizumabu do podawania podskórnego u pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego [93]-[94].

Wyniki porównania natalizumabu podawanego podskórnie (SC) z natalizumabem podawanym w postaci infuzji dożyłnej (IV)

Analiza skuteczności klinicznej natalizumabu SC w bezpośrednim porównaniu do natalizumabu IV w leczeniu dorosłych pacjentów z RRMS przeprowadzona w oparciu o wyniki badania RCT o akronimie REFINE [1]-[4] wykazała brak istotnych statystycznie ($p>0,05$) różnic pod względem:

- łącznej liczby unikalnych aktywnych zmian w obrazie MRI,
- odsetka pacjentów spełniających kryteria kwalifikacji do leczenia ratunkowego, które dotyczyły zmian w obrazie MRI,
- odsetka pacjentów spełniających kryteria kwalifikacji do leczenia ratunkowego niezależnie od przyczyny,
- odsetka pacjentów z rzutem choroby,
- odsetka pacjentów z potwierdzonym pogorszeniem niepełnosprawności,

w okresie obserwacji wynoszącym 60 tygodni.

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

Zestawienie wyników z zakresu skuteczności klinicznej natalizumabu SC w porównaniu do natalizumabu IV, populacja mITT; średnia (SD)/ n (%); badanie REFINE [1]-[4].

Punkt końcowy	Grupa badana Natalizumab SC	Grupa kontrolna Natalizumab IV	MD [95%CI]* RR/ OR _{Peto} [95%CI]*
Łączna liczba unikalnych aktywnych zmian w obrazie MRI	0,02 (0,151)/ N=44	0,23 (1,262)/ N=52	MD=-0,21 [-0,59; 0,17]; $p>0,05$
Spełnienie kryteriów kwalifikacji do leczenia ratunkowego w zakresie zmian w obrazie MRI	0* (0%)/ N=45	1* (2%)/ N=53	OR _{Peto} =0,16 [0,003; 8,04]; $p>0,05$
Spełnienie kryteriów kwalifikacji do leczenia ratunkowego niezależnie od przyczyny	7 (15,6%)/ N=45	9 (17,0%)/ N=53	RR=0,92 [0,38; 2,19]; $p>0,05$

Produkt leczniczy 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. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Punkt końcowy	Grupa badana Natalizumab SC	Grupa kontrolna Natalizumab IV	MD [95%CI]* RR/ OR _{Peto} [95%CI]*
Roczny wskaźnik rzutów (ARR)	0,08/ N=44	0,07/ N=52	Brak możliwości przeprowadzenia obliczeń
Nawrót choroby	4* (9,1%)/ N=45	4* (7,8%)/ N=53	RR=1,18 [0,34; 4,09]; p>0,05
Potwierdzone pogorszenie niepełnosprawności	2* (4,8%)/ N=45	3* (5,9%)/ N=53	RR=0,79 [0,16; 3,77]; p>0,05
Zmiana stopnia niepełnosprawności w skali EDSS względem wartości wyjściowych	-0,04/ N=45	-0,16/ N=53	Brak możliwości przeprowadzenia obliczeń

*obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych; MRI – obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego, EDSS (ang. *Expanded Disability Status Scale*) – skala niewydolności [niepełnosprawności].

Analiza skuteczności klinicznej natalizumabu SC w bezpośrednim porównaniu do natalizumabu IV w leczeniu dorosłych pacjentów z RRMS przeprowadzona w oparciu o wyniki badania RCT o akronimie DELIVER [5]-[6] wykazała:

- brak istotnej statystycznie ($p > 0,05$) różnicy w ocenie stanu funkcjonalnego pacjentów za pomocą skali MSFC,
- brak istotnej statystycznie ($p > 0,05$) różnicy w zakresie ogólnego samopoczucia pacjentów ocenianego w skali VAS,
- brak istotnej statystycznie ($p > 0,05$) różnicy w zakresie zmiany liczby nowych lub nowo powiększających się zmian w obrazach T2-zależnych,
- istotnie statystycznie ($p < 0,05$) niższy stopień niepełnosprawności oceniany w skali EDSS (niemniej obserwowana różnica nie wynika z progresji niepełnosprawności, ale z redukcji wyniku w skali EDSS w grupie badanej, stosującej natalizumab SC; ponadto pacjenci z grupy stosującej natalizumab IV już na początku badania wykazywali pod względem klinicznym liczbowo wyższy stopień niepełnosprawności niż w grupie otrzymującej natalizumab podskórnie - uwzględniając zmianę wyniku w skali EDSS względem wartości wyjściowych, wykazano brak istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) pomiędzy analizowanymi grupami pod względem stopnia niepełnosprawności w skali EDSS w okresie obserwacji wynoszącym 32 tygodnie),
- brak istotnej statystycznie ($p > 0,05$) różnicy w zakresie funkcji poznawczych ocenianych w teście SDMT,
- brak istotnej statystycznie ($p > 0,05$) różnicy w zakresie zaburzeń widzenia ocenianych w teście VFT.

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

Zestawienie najważniejszych wyników z zakresu skuteczności klinicznej natalizumabu SC w porównaniu do natalizumabu IV; średnia (SD); badanie DELIVER [5]-[6].

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

MSCF (ang. *Multiple Sclerosis Functional Composite*) – skala oceny stanu funkcjonalnego; SDMT (ang. *Symbol Digit Modalities Test*) – test do oceny zaburzeń funkcji poznawczych; VAS (ang. *Visual Analogue Scale*) – wizualna skala analogowa służąca do oceny zmiennej subiektywnej cechy lub postawy; VFT (ang. *Visual Function Test*) – test funkcji wzorkowych.

Na podstawie wyników badania o akronimie REFINE oraz DELIVER należy wnioskować o porównywalnej skuteczności klinicznej natalizumabu podawanego podskórnie (SC) względem natalizumabu podawanego w postaci infuzji dożylniej (IV). Ze względu na brak badań porównujących efekty kliniczne natalizumabu

Produkt leczniczy 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. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



podawanego podskórnie względem wybranych komparatorów, w ramach niniejszej analizy omówiono dostępne dowody naukowe z zakresu efektywności klinicznej natalizumabu IV, które należy ekstrapolować na efekty stosowania natalizumabu w postaci wstrzyknięć podskórnych.

PORÓWNANIE NATALIZUMABU Z KOMPARATORAMI – WYNIKI META-ANALIZ SIECIOWYCH

W wyniku przeglądu medycznych baz danych zidentyfikowano 2 randomizowane badania kliniczne [8], [9] porównujące bezpośrednio natalizumab (IV) względem jedynie dwóch komparatorów tj. interferonu beta-1a czy octanu glatirameru w populacji pacjentów z RRMS, wcześniej leczonych DMT.

Odnaleziono także szereg przeglądów systematycznych z meta-analizami sieciowymi [84]-[92], zawierających porównanie pośrednie natalizumabu (IV) względem **wszystkich** komparatorów [86], [87], [88], [89], [90], [91] lub zestawienie wyników dla natalizumabu (IV) i komparatorów względem placebo [84], [85], [92], w populacji ogólnej pacjentów z RRMS (lub z RES [92]).



Wyniki zidentyfikowanych, najnowszych przeglądów systematycznych z meta-analizami sieciowymi w odniesieniu do kluczowych, klinicznie istotnych punktów końcowych z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa zestawiono w poniższej tabeli. Głównym badaniem dla natalizumabu uwzględnionym we wszystkich opracowaniach było AFFIRM [43]-[47], zawierające porównanie z placebo.

Wyniki przeglądu Giovannoni 2020 [85] – jednego z najbardziej aktualnych i wiarygodnych opracowań wtórnych

Przegląd **Giovannoni i wsp. 2020 [85]** stanowi jedno z najbardziej aktualnych opracowań wtórnych raportujących wyniki, które można bezpośrednio uwzględnić w modelu ekonomicznym (poszczególne leki vs placebo); uwzględni ocenę klinicznie istotnych punktów końcowych: ARR, 3-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności oraz 6-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności a także cechuje się przewagą metodologiczną nad pozostałymi meta-analizami – poszczególne punkty końcowe analizuje w sposób adekwatny do ich charakteru.

Wyniki mieszanego porównania skuteczności klinicznej DMT (natalizumab oraz komparatory) względem placebo odnośnie rocznego wskaźnika rzutów (ARR); progresji niepełnosprawności potwierdzonej po 3 i 6 miesiącach, od najbardziej skutecznego do najmniej skutecznego DMT [85].

Analizowane interwencje	Parametr: RR lub HR	[95% CrI]
Roczny wskaźnik rzutów (ARR), RR (współczynnik częstości)		
Natalizumab 300 mg q4w	0,32	[0,23; 0,43]
Fumaran dimetylu 240 mg bid	0,50	[0,40; 0,61]
Peginterferon beta-1a 125 µg q2w	0,64	[0,47; 0,88]
Octan glatirameru 40 mg tiw	0,66	[0,50; 0,86]
Octan glatirameru 20 mg od	0,63	[0,53; 0,72]
Interferon beta-1b 250 µg EOD	0,65	[0,53; 0,78]
Interferon beta-1a 44 µg tiw	0,65	[0,52; 0,81]
Teryflunomid 14 mg od	0,74	[0,61; 0,89]
Interferon beta-1a 30 µg ow	0,81	[0,69; 0,93]
Progresja niepełnosprawności potwierdzona po 3 miesiącach, HR (hazard względny)		
Natalizumab 300 mg q4w	0,58	[0,32; 1,06]

Analizowane interwencje	Parametr: RR lub HR	[95% CrI]
Interferon beta-1a 44 µg tiw	0,62	[0,33; 1,17]
Interferon beta-1a 22 µg tiw	0,68	[0,36; 1,27]
Fumaran dimetylu 240 mg bid	0,69	[0,44; 1,09]
Teryflunomid 14 mg od	0,70	[0,38; 1,30]
Interferon beta-1a 30 µg ow	0,74	[0,39; 1,41]
Octan glatirameru 20 mg od	0,87	[0,48; 1,58]
Interferon beta-1b 250 µg EOD	0,92	[0,40; 2,14]
Progresja niepełnosprawności potwierdzona po 6 miesiącach, HR (hazard względny)		
Natalizumab 300 mg q4w	0,46	[0,25; 0,84]
Interferon beta-1a 44 µg tiw	0,67	[0,37; 1,21]
Fumaran dimetylu 240 mg bid	0,71	[0,44; 1,12]
Interferon beta-1a 30 µg ow	0,73	[0,38; 1,42]
Teryflunomid 14 mg od	0,75	[0,40; 1,42]
Octan glatirameru 20 mg od	0,93	[0,50; 1,72]

q4w (ang. *once every 4 weeks*) raz na cztery tygodnie; q2w (ang. *every 2 weeks*) raz na 2 tygodnie; EOD (ang. *every other day*) co drugi dzień; od (ang. *once daily*) raz na dobę; tiw (ang. *3 times a week*) trzy razy w tygodniu; bid (ang. *twice daily*) dwa razy na dobę; ow (ang. *once per week*) raz w tygodniu; CrI (ang. *credible interval*) przedział wiarygodności. RR (ang. *rate ratio*) współczynnik częstości.

Analiza porównawcza przeprowadzona w opracowaniu [85] wykazała:

- że spośród komparatorów, natalizumab cechuje się największą skutecznością w odniesieniu do redukcji rocznego wskaźnika rzutów (RR=0,32; 95% CrI: 0,23; 0,43) względem placebo. Prawdopodobieństwo bycia skuteczniejszym niż placebo dla pozostałych preparatów DMT wynosiło <10%, w tym 0% w przypadku interferonu beta-1a, interferonu beta-1b, octanu glatirameru w dawce 20 mg oraz teryflunomidu;
- na redukcję ryzyka progresji niepełnosprawności potwierdzonej po 3 miesiącach leczenia za pomocą wszystkich analizowanych interwencji (wnioskowanej oraz alternatywnych), niemniej raportowane różnice względem placebo nie były statystycznie istotne. **Jednocześnie stosowanie natalizumabu wiązało się w największym prawdopodobieństwie redukcji ryzyka progresji niepełnosprawności w zestawieniu z analizowanymi komparatorami (HR=0,58; 95% CrI: 0,32; 1,06);**
- że w zakresie redukcji ryzyka progresji niepełnosprawności potwierdzonej po 6 miesiącach, **istotną statystycznie różnicę (p<0,05) między aktywnym leczeniem a stosowaniem placebo raportowano tylko w przypadku natalizumabu (HR=0,46; 95% CrI: 0,25; 0,84).** Różnice między pozostałymi DMT wybranymi na komparatory a placebo nie były istotne statystycznie. **Jednocześnie stosowanie natalizumabu wiązało się w największą redukcją progresji niepełnosprawności w zestawieniu z analizowanymi komparatorami.**

Wyniki pozostałych przeglądów z meta-analizami sieciowymi

Zestawienie wyników z zakresu najważniejszych punktów końcowych dotyczących skuteczności klinicznej natalizumabu względem komparatorów w ogólnej populacji pacjentów z RRMS, w oparciu o wyniki meta-analiz sieciowych (kolorem jasnozielonym oznaczono wyniki istotne statystycznie na korzyść natalizumabu; kolorem bladezielonym oznaczono wyniki wskazujące na trend na korzyść natalizumabu).

Porównanie w ramach MTC		Źródło	Wynik [95% CI/ CrI]	Wartość p
Roczny wskaźnik rzutów (ARR)				
Natalizumab, 300 mg, q4w	Interferon beta-1a 30 µg raz w tygodniu	Lucchetta i 2018 [86]	HR=0,37 [0,31; 0,44]	<0,05
		Xu 2018 [87] interferon beta-1a*	RR=0,41 [0,26; 0,64]	<0,05
		Liu 2021 [90]	-	<0,05

Produkt leczniczy 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. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Porównanie w ramach MTC		Źródło	Wynik [95% CI/ CrI]	Wartość p
	Interferon beta-1a 44 µg tiw	ICER 2017 [91]	RR=0,37 [0,29; 0,49]	<0,05
		Lucchetta i 2018 [86]	HR=0,46 [0,37; 0,56]	<0,05
		Liu 2021 [90]	-	<0,05
	Peginterferon beta-1a 125 µg q2w	ICER 2017 [91]	RR=0,49 [0,38; 0,66]	<0,05
		Lucchetta i 2018 [86]	RR=0,49 [0,37; 0,63]	<0,05
	Interferon beta-1b 250 µg EOD	ICER 2017 [91]	RR=0,50 [0,34; 0,72]	<0,05
		Lucchetta i 2018 [86]	HR=0,44 [0,36; 0,54]	<0,05
	Octan glatirameru 20 mg od	Lucchetta i 2018 [86]	HR=0,46 [0,38; 0,54]	<0,05
		Liu 2021 [90]	-	<0,05
		ICER 2017 [91]	RR=0,49 [0,39; 0,66]	<0,05
	Octan glatirameru 40 mg tiw	Lucchetta i 2018 [86]	HR=0,48 [0,38; 0,60]	<0,05
		ICER 2017 [91]	RR=0,46 [0,33; 0,67]	<0,05
	Fumaran dimetylu 240 mg bid	Lucchetta i 2018 [86]	HR=0,65 [0,53; 0,80]	<0,05
		Liu 2021 [90]	RR=0,63 [0,5; 0,81]	<0,05
		ICER 2017 [91]	RR=0,59 [0,44; 0,81]	<0,05
	Teryflunomid 14 mg od	Lucchetta i 2018 [86]	HR=0,46 [0,37; 0,57]	<0,05
		Liu 2021 [90]	RR=0,46 [0,35; 0,60]	<0,05
		ICER 2017 [91]	RR=0,47 [0,35; 0,63]	<0,05
Pacjenci z co najmniej 1 rzutem choroby w czasie 24 miesięcy				
Natalizumab, 300 mg, q4w	Interferon beta-1a 30 µg raz w tygodniu	Li 2020 [88]	RR=0,59 [0,48; 0,73]	<0,05
	Interferon beta-1a 44 µg tiw		RR=0,64 [0,52; 0,78]	<0,05
	Peginterferon beta-1a 125 µg q2w		RR=0,82 [0,63; 1,06]	>0,05
	Interferon beta-1b (Betaseron [®])		RR=0,63 [0,52; 0,78]	<0,05
	Octan glatirameru		RR=0,64 [0,53; 0,79]	<0,05
	Fumaran dimetylu		RR=0,79 [0,64; 0,99]	<0,05
	Teryflunomid 14 mg od		RR=0,66 [0,52; 0,84]	<0,05
Progresja niepełnosprawności potwierdzona po 3 miesiącach				
Natalizumab, 300 mg, q4w	Interferon beta-1a 30 µg raz w tygodniu	Lucchetta i 2018 [86]	HR=0,75 [0,45; 1,30]	>0,05
		Li 2020 [88]	RR=0,66 [0,40; 1,11]	>0,05
	Interferon beta-1a 44 µg tiw	Lucchetta i 2018 [86]	HR=0,89 [0,46; 1,70]	>0,05
		Li 2020 [88]	RR=0,85 [0,50; 1,46]	>0,05
	Peginterferon beta-1a 125 µg q2w	Lucchetta i 2018 [86]	HR=0,90 [0,53; 1,50]	>0,05
		Li 2020 [88]	RR=0,81 [0,49; 1,33]	>0,05
		ICER 2017 [91]#	RR=0,88 [0,47; 1,73]	>0,05
	Interferon beta-1b 250 µg EOD	Lucchetta i 2018 [86]	HR=0,64 [0,40; 1,00]	≥0,05
		Li 2020 [88]	RR=0,57 [0,33; 0,96]	<0,05
	Octan glatirameru 20 mg od	Lucchetta i 2018 [86]	HR=0,67 [0,45; 0,99]	<0,05
		Li 2020 [88] octan glatirameru*	RR=0,60 [0,38; 0,94]	<0,05
	Fumaran dimetylu 240 mg bid	Lucchetta i 2018 [86]	HR=0,90 [0,62; 1,30]	>0,05
Li 2020 [88]		RR=0,85 [0,57; 1,29]	>0,05	
Teryflunomid 14 mg od	Li 2020 [88]	RR=0,75 [0,47; 1,21]	>0,05	
	ICER 2017 [91]#	RR=0,78 [0,46; 1,32]	>0,05	
Progresja niepełnosprawności potwierdzona po 6 miesiącach				
Natalizumab,	Interferon beta-1a 30 µg ow	Lucchetta i 2018 [86]	HR=0,53 [0,36; 0,78]	<0,05

Porównanie w ramach MTC		Źródło	Wynik [95% CI/ CrI]	Wartość p
300 mg, q4w		ICER 2017 [91]#	RR=0,70 [0,43; 1,12]	>0,05
	Interferon beta-1a 44 µg tiw	Lucchetta i 2018 [86]	HR=0,57 [0,35; 0,95]	<0,05
		ICER 2017 [91]#	RR=0,77 [0,46; 1,30]	>0,05
Interferon beta-1b 250 µg EOD		Lucchetta i 2018 [86]	HR=1,40 [0,66; 3,00]	>0,05
		ICER 2017 [91]#	RR=0,85 [0,51; 1,47]	>0,05
Octan glatirameru 20 mg od		Lucchetta i 2018 [86]	HR=0,62 [0,41; 0,97]	<0,05
		ICER 2017 [91]#	RR=0,75 [0,46; 1,22]	>0,05
Octan glatirameru 40 mg tiw		Lucchetta i 2018 [86]	HR=0,37 [0,19; 0,66]	<0,05
		ICER 2017 [91]#	RR=0,48 [0,25; 0,93]	<0,05
Fumaran dimetylu 240 mg bid		Lucchetta i 2018 [86]	HR=0,82 [0,50; 1,40]	>0,05
		ICER 2017 [91]#	RR=0,89 [0,53; 1,49]	>0,05

*w referencji nie sprecyzowano dawkowania leku; ^wartość liczbowa RR wynika z porównania fumaranu dimetylu względem natalizumabu, # preferowanym punktem końcowym była progresja niepełnosprawności utrzymująca się przez 24 tygodnie (liczba pacjentów z potwierdzoną progresją niepełnosprawności po 24 tygodniach). W przypadku braku preferowanego sposobu raportowania omawianego punktu końcowego uwzględniano wynik dla 12 tygodni. Stąd też, wyniki dla interwencji w przypadku których brak było informacji dotyczących progresji niepełnosprawności trwającej 24 tygodnie (tj. interferon β-1a 22 mg, teryflunomid 7/14 mg, fumaran dimetylu, octan glatirameru 40 mg, peginterferon β-1a) mogą być niedoszacowane; § W Unii Europejskiej zarejestrowany pod nazwą Betaferon. RR (ang. *rate ratio*) – współczynnik częstości; RR (ang. *risk ratio*) – ryzyko względne; HR – hazard względny; 95% CI – przedział ufności; 95% CrI – przedział wiarygodności; q4w (ang. *once every 4 weeks*) raz co cztery tygodnie; q2w (ang. *once every 2 weeks*) raz co dwa tygodnie; EOD (ang. *every other day*) co drugi dzień; od (ang. *once daily*) raz na dobę; tiw (ang. *3 times a week*) trzy razy w tygodniu; tid (ang. *3 times a day*) trzy razy na dobę; bid (ang. *twice daily*) dwa razy na dobę; ow (ang. *once weekly*) raz w tygodniu; MTC (ang. *mixed-treatment comparison*) – meta-analiza sieciowa.

Wyniki wszystkich zidentyfikowanych meta-analiz sieciowych są spójne, i wskazują że natalizumab jest istotnie statystycznie (p<0,05) skuteczniejszy w zakresie redukcji rocznego wskaźnika rzutów, w populacji pacjentów z RRMS, względem wszystkich komparatorów zdefiniowanych w Analizie klinicznej: interferonu beta-1a, interferonu beta-1b, peginterferonu beta, octanu glatirameru, fumaranu dimetylu, teryflunomidu.

W przypadku progresji niepełnosprawności potwierdzonej po 3 miesiącach, wyniki meta-analiz są ogólnie spójne i wskazują, że natalizumab jest:

- **istotnie statystycznie (p<0,05) bardziej skuteczny od octanu glatirameru 20 mg OD oraz interferonu beta-1b 250 µg EOD** (przy czym w przypadku opracowania Lucchetta i 2018 [97] wynik znajduje się na granicy istotności statystycznej, z wyraźnym trendem na korzyść natalizumabu);
- porównywalnie skuteczny (p>0,05) względem pozostałych komparatorów tj. interferonu beta-1a 30 µg raz w tygodniu, interferonu beta-1a 44 µg tiw, peginterferonu beta-1a 125 µg q2w, fumaranu dimetylu 240 mg bid, teryflunomidu 14 mg OD; niemniej jednak widoczny jest trend na korzyść natalizumabu.

W przypadku progresji niepełnosprawności potwierdzonej po 6 miesiącach, wyniki meta-analiz są spójne i wskazują, że natalizumab jest:

- **istotnie statystycznie (p<0,05) bardziej skuteczniejszy od octanu glatirameru 40 mg tiw;**
- porównywalnie skuteczny (p>0,05) względem fumaranu dimetylu 240 mg bid, interferonu beta-1b 250 µg EOD;

Niemniej jednak w przypadku pozostałych komparatorów, pomimo, że wyniki meta-analiz sieciowych są rozbieżne pod względem istotności statystycznej wyników, to podobnie wskazują na korzyść natalizumabu tj. w opracowaniu Lucchetta i 2018 [86] wykazano istotną statystycznie przewagę natalizumabu nad interferonem beta-1a 30 µg ow, octanem glatirameru 20 mg od oraz interferonem beta-1a 44 µg tiw, natomiast w opracowaniu ICER 2017 [91] – jedynie trend na korzyść natalizumabu.

Produkt leczniczy 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. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Zestawienie wyników z zakresu najważniejszych punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa stosowania natalizumabu względem komparatorów, w ogólnej populacji pacjentów z RRMS w oparciu o wyniki meta-analiz sieciowych (kolorem jasnozielonym oznaczono wyniki istotne statystycznie na korzyść natalizumabu).

Porównanie	Źródło	Wynik [95% CI/ CrI]	Wartość p		
Ciężkie zdarzenia/ działania niepożądane					
Natalizumab, 300 mg, q4w	Interferon beta-1a 30 µg raz w tygodniu	Xu 2018 [87] * interferon beta-1a	RR=1,02 [0,54; 1,95]	>0,05	
		Lucchetta 2019 [89]	RR=1,180 [0,785; 1,814]	>0,05	
	Interferon beta-1a 44 µg tiw	Li 2020 [88]	RR=0,80 [0,32; 2,03]	>0,05	
	Peginterferon beta-1a 125 µg q2w	Li 2020 [88]	RR=0,84 [0,39; 1,80]	>0,05	
		Lucchetta 2019 [89]	RR=1,093 [0,719; 1,663]	>0,05	
	Interferon beta-1b 250 µg EOD	Li 2020 [88]	RR=0,96 [0,42; 2,23]	>0,05	
		Lucchetta 2019 [89]	RR=1,120 [0,678; 1,846]	>0,05	
	Octan glatirameru 20 mg od	Li 2020 [88]* octan glatirameru	RR=0,85 [0,42; 1,72]	>0,05	
		Lucchetta 2019 [89]	RR=0,970 [0,661; 1,441]	>0,05	
	Fumaran dimetylu 240 mg bid	Li 2020 [88]	RR=0,81 [0,45; 1,47]	>0,05	
Lucchetta 2019 [89]		RR=0,962 [0,699; 1,354]	>0,05		
Teryflunomid 14 mg od	Li 2020 [88]	RR=0,68 [0,36; 1,29]	>0,05		
Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń/ działań niepożądanych					
Natalizumab, 300 mg, q4w	Interferon beta-1a 30 µg raz w tygodniu	Lucchetta 2018 [86]	RR=1,10 [0,34; 3,50]	>0,05	
		Xu 2018 [87] * interferon beta-1a	RR=0,56 [0,21; 1,48]	>0,05	
		Li 2020 [88]	RR=0,57 [0,18; 1,85]	>0,05	
		Lucchetta 2019 [89]	RR=1,277 [0,693; 2,427]	>0,05	
		Liu i wsp. 2021 [90]	-	>0,05	
	Interferon beta-1a 44 µg tiw	Lucchetta 2018 [86]	RR=0,80 [0,18; 2,60]	>0,05	
		Lucchetta 2019 [89]	RR=0,441 [0,088; 1,721]	>0,05	
		Liu i wsp. 2021 [90]	-	>0,05	
	Peginterferon beta-1a 125 µg q2w	Li 2020 [88]	RR=2,21 [0,56; 8,74]	>0,05	
		Lucchetta 2019 [89]	RR=0,379 [0,138; 0,962]	<0,05	
	Interferon beta-1b 250 µg EOD	Lucchetta 2018 [86]	RR=1,00 [0,20; 3,70]	>0,05	
		Li 2020 [88]	RR=1,58 [0,40; 6,20]	>0,05	
		Lucchetta 2019 [89]	RR=1,302 [0,489; 3,361]	>0,05	
		Liu i wsp. 2021 [90]	-	>0,05	
	Octan glatirameru 20 mg od	Lucchetta 2018 [86]	RR=1,00 [0,26; 2,80]	>0,05	
		Li 2020 [88]* octan glatirameru	RR=1,55 [0,49; 4,86]	>0,05	
		Lucchetta 2019 [89]	RR=1,282 [0,689; 2,444]	>0,05	
	Octan glatirameru 40 mg tiw	Lucchetta 2019 [89]	RR=0,497 [0,092; 2,185]	>0,05	
	Fumaran dimetylu 240 mg bid	Li 2020 [88]	RR=1,56 [0,55; 4,47]	>0,05	
		Lucchetta 2019 [89]	RR=1,187 [0,685; 2,117]	>0,05	
		Liu i wsp. 2021 [90]	RR=0,60 [0,15; 2,38]	>0,05	
	Teryflunomid 14 mg od	Li 2020 [88]	RR=0,84 [0,26; 2,76]	>0,05	
		Liu i wsp. 2021 [90]	RR=0,86 [0,19; 4,09]	>0,05	
	Jakiegokolwiek zdarzenia/ działania niepożądane				
	Natalizumab, 300 mg, q4w	Interferon beta-1a 30 µg raz w tygodniu	Xu 2018 [87] * interferon beta-1a	RR=0,60 [0,24; 1,50]	>0,05
			Lucchetta 2019 [89]	RR=0,877 [0,477; 1,597]	>0,05
		Peginterferon beta-1a 125 µg q2w	Lucchetta 2019 [89]	RR=0,881 [0,443; 1,730]	>0,05
Fumaran dimetylu 240 mg bid		Lucchetta 2019 [89]	RR=0,915 [0,518; 1,650]	>0,05	

Produkt leczniczy 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. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



OR (ang. *odds ratio*) – iloraz szans; RR (ang. *rate ratio*) – współczynnik częstości; RR (ang. *risk ratio*) – ryzyko względne; HR – hazard względny; 95% CI – przedział ufności; 95% CrI – przedział wiarygodności; q4w (ang. *once every 4 weeks*) raz co cztery tygodnie; q2w (ang. *once every 2 weeks*) raz co dwa tygodnie; EOD (ang. *every other day*) co drugi dzień; od (ang. *once daily*) raz na dobę; tid (ang. *3 times a day*) trzy razy w tygodniu; bid (ang. *twice daily*) dwa razy na dobę; ow (ang. *once weekly*) raz w tygodniu; MTC (ang. *mixed-treatment comparison*) – meta-analiza sieciowa.

Wyniki zidentyfikowanych meta-analiz sieciowych są spójne, i wskazują że ogólny profil bezpieczeństwa natalizumabu jest porównywalny względem komparatorów w zakresie:

- ryzyka wystąpienia ciężkich zdarzeń/działań niepożądanych;
- ryzyka przerwania leczenia z powodu zdarzeń/działań niepożądanych (z wyjątkiem analizy Lucchetta 2019 [89], w której wykazano, że ryzyko wystąpienia tego typu zdarzeń jest niższe dla natalizumabu w porównaniu do peginterferonu beta);
- ryzyka jakichkolwiek zdarzeń/działań niepożądanych.

PORÓWNANIE NATALIZUMABU Z KOMPATORAMI – WYNIKI PORÓWNAŃ BEZPOŚREDNICH

Zidentyfikowano 2 randomizowane badania kliniczne przeprowadzone w ogólnej populacji pacjentów wcześniej leczonych DMT, z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego (RRMS), porównujące bezpośrednio natalizumab z interferonem beta-1b [8] oraz interferonem beta-1a lub octanem glatirameru [9].

Odnaleziono także szereg kohortowych badań obserwacyjnych [10]-[21], w ramach których oceniano skuteczność kliniczną natalizumabu względem leków modyfikujących przebieg choroby (DMT), takich jak interferon beta-1a, interferon beta-1b, octan glatirameru lub fumaran dimetylu, w zakresie klinicznie istotnych punktów końcowych.

Spośród wymienionych badań:

- badania: Spelman i wsp., 2016 [10] oraz Prosperini i wsp., 2017 [16]
- badania: Lanzillo i wsp., 2012 [11], Spelman i wsp., 2015 [12], Prosperini i wsp., 2012 [13], Castillo-Triviano i wsp., 2011 [14], Zivadinov i wsp., 2012 [18]
- badania Johnson i wsp., 2017 [15], Kapica-Topczewska i wsp., 2019 [17], Vollmer i wsp., 2019 [19], De Massi i wsp., 2021 [20], Sacca i wsp., 2019 [21]

Należy podkreślić, że w większości badań obserwacyjnych w grupach kontrolnych analizowano łącznie interferon beta (bez podziału na interferon beta-1a, lub beta-1b) oraz octan glatirameru. Nie zidentyfikowano natomiast żadnych badań porównujących bezpośrednio efektywność kliniczną natalizumabu względem teryflunomidu czy peginterferonu beta-1a w leczeniu pacjentów z postacią rzutowo-remisyjną stwardnienia rozsianego.

Wyniki porównań bezpośrednich z wybranymi komparatorami: badania randomizowane

Wyniki badania RCT Mazdeh 2018 [8] wskazują na istotnie statystycznie ($p < 0,05$) wyższą skuteczność kliniczną natalizumabu w porównaniu z interferonem beta-1a w zakresie:

- braku rzutu [nawrotu] choroby;
- odsetka pacjentów z 1 rzutem choroby;
- odsetka pacjentów z 2 rzutami choroby;

w czasie 12 miesięcy terapii, a także obniżenia stopnia niepełnosprawności w skali EDSS w 10-12 miesiącu terapii.

Ogólny profil bezpieczeństwa natalizumabu w badaniu RCT SURPASS (NCT01058005) [9] był porównywalny ($> 0,05$) do komparatorów, tj. interferonu beta-1a i octanu glatirameru pod względem ryzyka wystąpienia zgonu, ciężkich zdarzeń niepożądanych, nieciężkich zdarzeń niepożądanych czy przerwania terapii z powodu zdarzeń niepożądanych.

Produkt leczniczy 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. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Zestawienie wyników z zakresu najważniejszych punktów końcowych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania natalizumabu względem komparatorów populacji pacjentów z RRMS w oparciu o wyniki badań randomizowanych – kolorem zielonym oznaczono wyniki istotne statystycznie na korzyść natalizumabu; kolorem bładozielonym oznaczono wyniki wskazujące na trend na korzyść natalizumabu.

Porównanie		Źródło	Wynik RR/Peto OR [95% CI]	Wartość p
Brak rzutu [nawrotu] choroby w czasie 12 miesięcy				
Natalizumab	Interferon beta-1a	Mazdeh 2018 [8]	OR _{Peto} =45,98 [14,31; 147,67]	<0,05
Pacjenci z 1 rzutem w czasie 12 miesięcy				
Natalizumab	Interferon beta-1a	Mazdeh 2018 [8]	RR=0,27 [0,07; 0,93]	<0,05
Pacjenci z 2 rzutami w czasie 12 miesięcy				
Natalizumab	Interferon beta-1a	Mazdeh 2018 [8]	OR _{Peto} =0,07 [0,02; 0,23]	<0,05
Obniżenie punktacji EDSS po 10-12 miesiącach				
Natalizumab	Interferon beta-1a	Mazdeh 2018 [8]	Bd (większe w grupie natalizumabu)	<0,05
Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem				
Natalizumab	Interferon beta-1a	SURPASS (NCT01058005) [9]	RR=0,61 [0,07; 5,72]	>0,05
	Octan glatirameru		OR _{Peto} =4,36 [0,07 ; 290,40]	>0,05
Nieciężkie zdarzenia niepożądane ogółem				
Natalizumab	Interferon beta-1a	SURPASS (NCT01058005) [9]	RR=0,97 [0,60; 1,64]	>0,05
	Octan glatirameru		RR=0,82 [0,52; 1,37]	>0,05
Przerwanie terapii z powodu zdarzeń niepożądanych				
Natalizumab	Interferon beta-1a	SURPASS (NCT01058005) [9]	OR _{Peto} =0,07 [0,004; 1,22]	>0,05
	Octan glatirameru		OR _{Peto} =0,04 [0,001; 2,95]	>0,05
Zgony				
Natalizumab	Interferon beta-1a	SURPASS (NCT01058005) [9]	0 w obu grupach	-
	Octan glatirameru		0 w obu grupach	-

RR – ryzyko względne, OR_{Peto} – iloraz szans liczony metodą Peto.

Wyniki porównań bezpośrednich z wybranymi komparatorami: badania nierandomizowane

Wyniki kohortowych badań obserwacyjnych [10], [11], [12], [13], [14], [15], [16], [17], [18], [19], [20], [21] wykazały, że natalizumab jest skuteczniejszy od interferonów beta, octanu glatirameru czy fumaranu dimetylu w leczeniu pacjentów z RRMS. Po wystąpieniu niepowodzenia terapii interferonem beta lub octanem glatirameru, zmiana leku modyfikującego przebieg choroby na natalizumab wiąże się z uzyskaniem istotnych korzyści klinicznych w postaci redukcji ryzyka rzutu choroby, zmniejszenia zarówno klinicznej, jak i radiologicznej aktywności SM, a także zahamowania progresji niepełnosprawności w porównaniu do kontynuacji początkowej terapii lub do zmiany leku między interferonem beta, a octanem glatirameru u pacjentów z RRMS, w tym także u pacjentów z wysoko aktywną chorobą.

W porównaniu do fumaranu dimetylu, terapia natalizumabem wiązała się ze zmniejszeniem ryzyka rzutu w czasie 24 miesięcy a także zwiększeniem prawdopodobieństwa braku klinicznej i radiologicznej aktywności choroby.

W badaniach obserwacyjnych raportowano akceptowalny profil bezpieczeństwa natalizumabu. Co więcej, w porównaniu z fumaranem dimetylu stosowanie natalizumabu wiązało się z istotnie statystycznie niższym ryzykiem przerwania leczenia z powodu zdarzeń/ działań niepożądanych w okresie obserwacji wynoszącym 24 miesiące [19].

Produkt leczniczy 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. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Zestawienie wyników z zakresu najważniejszych punktów końcowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania natalizumabu względem komparatorów w populacji pacjentów z RRMS w oparciu o wyniki kohortowych badań obserwacyjnych (kolorem zielonym oznaczono wyniki istotne statystycznie na korzyść natalizumabu).

Porównanie		Źródło	Wynik	Wartość p
Roczny wskaźnik rzutów; średnia (SD)				
Natalizumab	Interferon beta-1a, interferon beta-1b, octan glatirameru	Spelman 2016 [10] (RES)	0,16 (0,39) vs 0,79 (1,15)	<0,0001
	Interferon beta-1a	Lanzillo 2012 [11]	0,24 vs 0,55	0,01
	Interferon beta-1a	Zivadinov i wsp. 2012 [18]	0,4 vs 1,5	<0,05
	Interferon beta-1a, interferon beta-1b	Spelman 2015 [12]	0,21 (0,47) vs 0,60 (0,82)	<0,0001
	Octan glatirameru		0,16 (0,50) vs 0,54 (0,86)	<0,0001
	Fumaran dimetylu	De Masi 2021 [20]	0,19 vs 0,21	0,123
Czas do wystąpienia rzutu (nawrotu)				
Natalizumab	Interferon beta-1a, interferon beta-1b, octan glatirameru	Spelman 2016 [10] (RES)	HR=0,40 [95% CI: 0,21, 0,77]	0,006
	Interferon beta-1a, interferon beta-1b	Spelman 2015 [12]	HR=0,18 [95% CI: 0,13; 0,25]	<0,001
	Octan glatirameru		HR=0,47 [95% CI: 0,30; 0,74]	<0,001
Rzut w czasie 24 miesięcy				
Natalizumab	Fumaran dimetylu	Vollmer 2019 [19]	6,0% vs 12,9%	0,001
Rzut w czasie 12 miesięcy				
Natalizumab	Interferon beta-1a, interferon beta-1b, octan glatirameru	Johnson 2015 [15]	26,5% vs 35,5%	<0,001
Czas do progresji niepełnosprawności w skali EDSS				
Natalizumab	Interferon beta-1a, interferon beta-1b, octan glatirameru	Spelman 2016 [10] (RES)	HR=0,68 [95% CI: 0,21, 2,14]	0,506
	Interferon beta-1a, interferon beta-1b, octan glatirameru	Spelman 2015 [12]	HR=0,74 [95% CI: 0,55; 0,97]	0,036
Redukcja progresji niepełnosprawności w skali EDSS w czasie 12 miesięcy				
Natalizumab	Interferon beta-1a	Lanzillo 2012 [11]	43% vs 21%	0,002
Redukcja progresji niepełnosprawności w skali EDSS w czasie 24 miesięcy				
Natalizumab	Interferon beta-1a	Lanzillo 2012 [11]	48% vs 20%	0,012
	Interferon beta, octan glatirameru	Prosperini 2017 [16] (populacja SOT)	9% vs 1%	0,072
Pacjenci bez progresji niepełnosprawności				
Natalizumab	Interferon beta, octan glatirameru	Prosperini 2017 [16] (SOT)	HR=0,58 [95% CI: 0,33; 1,02]	0,18
	interferon beta	Prosperini 2017 [16] (RES)	HR=0,18 [95% CI: 0,04; 0,82]	0,081
Zmniejszenie nasilenia niepełnosprawności				
Natalizumab	interferon beta	Prosperini 2017 [16] (RES)	20% vs 0%	0,009
Brak rzutów w czasie 12 miesięcy				
Natalizumab	Interferon beta-1a	Lanzillo 2012 [11]	79% vs 62%	0,03
	Interferon beta-1a, interferon beta-1b, octan glatirameru	Prosperini 2012 [13]	83% vs 72%	0,055
Brak rzutów w czasie 24 miesięcy				
Natalizumab	Interferon beta-1a	Lanzillo 2012 [11]	73% vs 65%	>0,05
	Interferon beta-1a, interferon beta-1b, octan glatirameru	Prosperini 2012 [13]	77% vs 51%	<0,0001
		Prosperini 2017 [16] (SOT)	80% vs 56%	<0,001
	interferon beta	Prosperini 2017 [16] (RES)	HR=0,29 [95% CI: 0,11; 0,81]	<0,045
Czas wolny od rzutu; średnia (SD) [dni]				
Natalizumab	Interferon beta-1a, interferon beta-1b, octan glatirameru	Johnson 2015 [15]	307,7 (110,8) vs 283,0 (127,6)	<0,001
Brak jakiegokolwiek (klinicznej oraz radiologicznej) aktywności choroby w czasie 24 miesięcy				

Produkt leczniczy 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. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Porównanie		Źródło	Wynik	Wartość p
Natalizumab	Interferon beta-1a, interferon beta-1b, octan glatirameru	Prosperini 2012 [13]	51% vs 21%	<0,0001
		Prosperini 2017 [16] (SOT)	67% vs 35%	<0,001
	Fumaran dimetylu	Vollmer 2019 [19]	22,2% vs 33,6%	<0,001
Brak aktywności radiologicznej choroby w oparciu o badanie MRI w czasie 24 miesięcy				
Natalizumab	Interferon beta, octan glatirameru	Prosperini 2012 [13]	59% vs 36%	0,0003
		Prosperini 2017 [16] (SOT)	76% vs 44%	<0,001
	interferon beta	Prosperini 2017 [16] (RES)	HR=0,42 [95% CI: 0,19; 0,93]	0,096
Nowe zmiany po wzmocnieniu gadolinem (Gd+) w czasie 24 miesięcy; %				
Natalizumab	Fumaran dimetylu	Vollmer 2019 [19]	5,8% vs 10,0%	0,066
Nowe lub nowo-powiększone zmiany w obrazach T2-zależnych w czasie 24 miesięcy; %				
Natalizumab	Fumaran dimetylu	Vollmer 2019 [19]	25,3% vs 31,5%	0,101
Hospitalizacja z powodów związanych z przebiegiem choroby w czasie 12 miesięcy				
Natalizumab	Interferon beta-1a, interferon beta-1b, octan glatirameru	Johnson 2015 [15]	1,0% vs 2,6%	<0,001
Przerwanie terapii z powodu nieskuteczności				
Natalizumab	interferon beta	Sacca 2019 [21]	HR=0,13 [95% CI: 0,07; 0,27]	<0,001
Konieczność stosowania jakichkolwiek kortykosteroidów w czasie 12 miesięcy				
Natalizumab	Interferon beta-1a, interferon beta-1b, octan glatirameru	Johnson 2015 [15]	26,2% vs 34,4%	<0,001
Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych w czasie 24 miesięcy				
Natalizumab	Fumaran dimetylu	Vollmer 2019 [19]	6,7% vs 24,0%	<0,001
Przerwanie terapii z powodu bezpieczeństwa/nietolerancji				
Natalizumab	interferon beta	Sacca 2019 [21]	HR=1,43 [95% CI: 1,05; 1,94]	0,002

HR – hazard względny; 95% CI – przedział ufności.

Badania obserwacyjne

Badania obserwacyjne oparte na wynikach raportowanych w rzeczywistej praktyce klinicznej wskazały, że natalizumab stosowany u pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego wpływa **na istotne zmniejszenie częstości rzutów choroby oraz co najmniej stabilizuje, a nawet redukuje stopień niepełnosprawności pacjentów, ocenianej w skali EDSS** [22]-[42]. Dane z badania obserwacyjnego o akronimie TOP [26] wskazały na **lepsze długoterminowe efekty kliniczne, które utrzymywały się w czasie w przypadku chorych z RRMS, którzy rozpoczęli leczenie natalizumabem przy mniejszym poziomie niepełnosprawności, co potwierdza znamienne korzyści z zastosowania natalizumabu na wczesnym etapie choroby**. Terapia natalizumabem wiązała się ponadto z **silną redukcją aktywności choroby i była dobrze tolerowana również przez pacjentów pediatrycznych** [40]. W badaniach o długim okresie obserwacji [26], [50] potwierdzono akceptowalny profil bezpieczeństwa natalizumabu; nie raportowano żadnych nowych i niespodziewanych działań niepożądanych. W czasie terapii natalizumabem najczęściej obserwowano bóle głowy, reakcje alergiczne, a także infekcje, w tym zarówno infekcje górnych dróg oddechowych, układu moczowego, jak i zakażenia wirusem opryszczki lub półpaśca. Częstość występowania zakażenia mózgu - postępującej, wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML) była niska.

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

Przeprowadzona w ramach niniejszej analizy dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa potwierdziła akceptowalny profil bezpieczeństwa natalizumabu. Należy jednak mieć na uwadze podwyższone ryzyko wystąpienia infekcji, w tym infekcji oportunistycznych wynikających z immunosupresyjnego działania natalizumabu, a także poważnego zakażenia mózgu tj. przewlekłej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML). Podkreślono konieczność monitorowania pacjentów w trakcie leczenia natalizumabem w celu wczesnego wykrycia infekcji, w szczególności PML i wdrożenia odpowiedniego leczenia [48]-[56], [57]-[83]. W dużym badaniu RCT o akronimie AFFIRM [44] wykazano, że jedynymi działaniami niepożądanymi raportowanymi istotnie statystycznie częściej u chorych leczonych natalizumabem niż w grupie placebo było zmęczenie oraz reakcje alergiczne. Większość działań/ zdarzeń niepożądanych w obu grupach charakteryzowała się umiarkowanym nasileniem.

Produkt leczniczy 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. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Opracowania (badania) wtórne

Wyniki i wnioski przedstawione w opracowaniach (badaniach) wtórnych z meta-analizą sieciową - [84], [92] są zgodne z wynikami niniejszej analizy klinicznej i wskazują na wysoką skuteczność kliniczną natalizumabu względem innych leków modyfikujących przebieg choroby oraz placebo, u pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego.

Wnioski z analizy klinicznej:

Wyniki przeprowadzonej analizy wskazują, na porównywalną skuteczność kliniczną natalizumabu podawanego podskórnym (SC) względem natalizumabu podawanego w postaci infuzji dożyłnej (IV), m.in. w zakresie ograniczenia powstawania nowych zmian w obrazach MRI, zmniejszenia częstości rzutów choroby, jak również stanu funkcjonalnego a także podobny profil bezpieczeństwa, w związku z czym wyniki dotyczące porównania natalizumabu w postaci IV z komparatorami są również reprezentatywne dla natalizumabu w postaci SC.

Wyniki meta-analiz sieciowych jednoznacznie wskazują na istotnie statystycznie większą skuteczność kliniczną natalizumabu względem wszystkich komparatorów tj. interferonu beta-1a, interferonu beta-1b, peginterferonu beta-1a, octanu glatirameru, fumaranu dimetylu oraz teryflunomidu w zakresie redukcji rocznego wskaźnika rzutów choroby (zmniejszenie ryzyka rzutu choroby) w ogólnej populacji chorych z RRMS. W odniesieniu do potwierdzonej progresji niepełnosprawności, wyniki meta-analiz wskazały na trend lub istotną statystycznie przewagę natalizumabem nad analizowanymi komparatorami. Należy także zaznaczyć, że ogólny profil bezpieczeństwa natalizumabu i komparatorów jest porównywalny w zakresie częstości występowania ciężkich działań/ zdarzeń niepożądanych, jakichkolwiek zdarzeń/działania niepożądanych oraz przerwania leczenia z powodu zdarzeń /działań niepożądanych.

Wyniki uzyskane w ramach randomizowanych badań klinicznych, jak i obserwacyjnych badań kohortowych wykazały, że natalizumab jest istotnie statystycznie i klinicznie bardziej skuteczny od interferonu beta-1b, interferonu beta-1a oraz octanu glatirameru w ogólnej populacji pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego, w tym w subpopulacji pacjentów nieodpowiadających na wcześniejsze leczenie (SOT) czy z ciężką, szybko rozwijającą się postacią choroby (RES), oraz istotnie bardziej skuteczny od fumaranu dimetylu w ogólnej populacji pacjentów z RRMS. Zastosowanie natalizumabu przyczynia się do istotnej redukcji wskaźnika rzutów, redukcji niepełnosprawności czy redukcji zmian radiologicznych. Biorąc pod uwagę powyższe wyniki, zasadnym wydaje się rozszerzenie kryteriów kwalifikacji do leczenia natalizumabem zgodnie z proponowanym programem lekowym – rozwiązanie takie umożliwiło by większej liczbie pacjentów korzystanie z wysoko skutecznej terapii od wcześniejszych etapów leczenia, a tym samym opóźniło postęp niepełnosprawności.

Ponadto zastosowanie natalizumabu podawanego podskórnym umożliwia:

- znaczące skrócenie czasu podawania leku (około 2-krotne w czasie pierwszych 6 dawek, następnie czas ten może ulec skróceniu o ponad 95%, w zależności od decyzji lekarza i indywidualnej oceny stanu pacjenta i trwać zaledwie kilka minut),
- nie wymaga wizyty w specjalistycznej placówce uprawnionej do wykonywania infuzji dożylnych - **stwarza możliwość przeniesienia leczenia z oddziału szpitalnego do leczenia ambulatoryjnego – co jest zgodne z aktualną polityką Ministerstwa Zdrowia;**
- ułatwia leczenie pacjentów z utrudnionym dostępem do żył,

co bezpośrednio przekłada się na poprawę jakości życia chorych oraz satysfakcję ze stosowanej terapii. Dostęp do podskórnej postaci natalizumabu może również przyczynić się do redukcji kosztów medycznych związanych ze zużyciem materiałów medycznych oraz kosztów związanych z prewencją zakażeń szpitalnych. Zapewnienie dostępu do alternatywnej formy podawania niezbędnego leku pacjentom kwalifikującym się do leczenia natalizumabem pozwoli zminimalizować niedogodności związane z leczeniem i poprawić komfort życia osób cierpiących na RRMS.

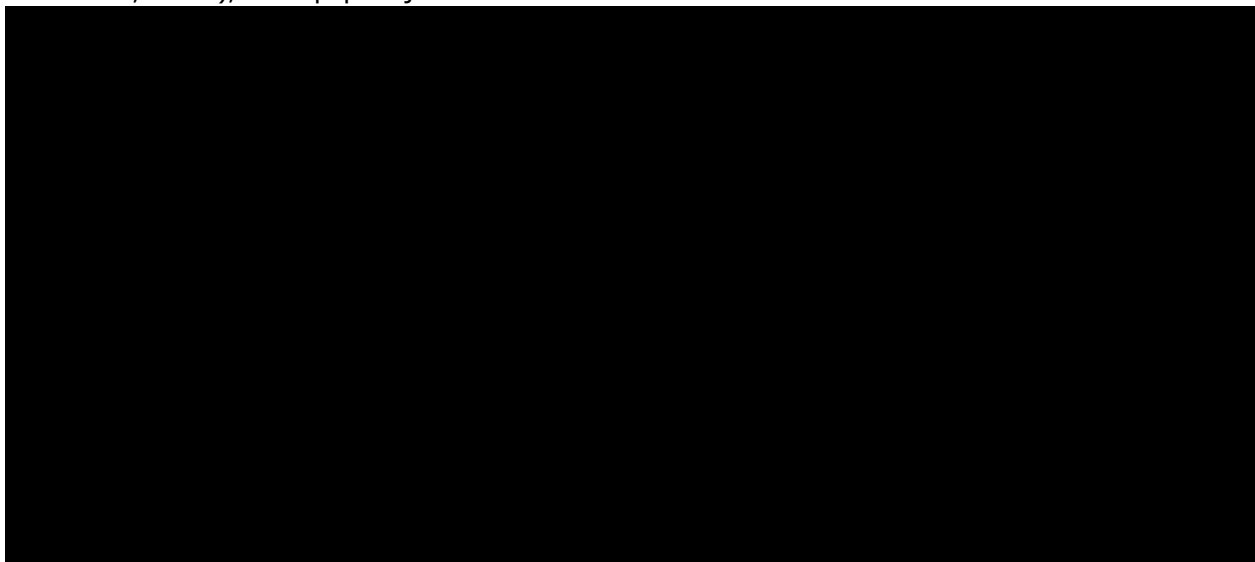
Produkt leczniczy Tysabri® (natalizumab 150 mg, roztwór do wstrzykiwań, do podania podskórnego) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu oraz w szybko rozwijającej się, ciężkiej postaci choroby. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Przeprowadzona analiza wskazuje na udokumentowany w toku wieloletnich badań, akceptowalny profil bezpieczeństwa natalizumabu, a większość raportowanych działań/ zdarzeń niepożądanych charakteryzuje się umiarkowanym nasileniem. Podsumowując, natalizumab w postaci do podawania podskórnego stanowi skuteczną i bezpieczną opcję terapeutyczną dla pacjentów z szybko rozwijającą się, ciężką postacią rzutowo-remisyjną stwardnienia rozsianego, a także u pacjentów nieodpowiadających na standardowe leczenie pierwszego rzutu.


1. CEL PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)

Celem niniejszej analizy klinicznej jest ocena efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) natalizumabu podawanego podskórnie (Tysabri® 150 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce) w porównaniu do wybranych komparatorów w leczeniu pacjentów od 12. roku życia z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego (ang. *Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis*, RRMS), w subpopulacjach:



Natalizumab jest aktualnie refundowany ze środków publicznych w leczeniu pacjentów:

- po niepowodzeniu terapii lekami I rzutu (populacja SOT), zgodnie z definicją zawartą w aktualnie obowiązującym programie lekowym B.46 (≥ 2 rzuty umiarkowane i ≥ 2 nowe zmiany Gd+ w trakcie leczenia z uwzględnieniem leków z programu B.29.);
- z szybko rozwijającą się, ciężką postacią choroby (populacja RES) zgodnie z definicją zawartą w aktualnie obowiązującym programie lekowym B.46 (co najmniej 2 rzuty wymagające leczenia sterydami, powodujące niepełnosprawność oraz zmiany w badaniu rezonansem magnetycznym tj. więcej niż jedna nowa zmiana Gd+ lub więcej niż dwie nowe zmiany w sekwencji T2 [nie mniej niż 9 zmian]) [126].

Proponowany program lekowy „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35) natalizumabem podawanym podskórnie” [113] 





W populacji pacjentów po niepowodzeniu terapii lekami I rzutu choroby (populacja zmodyfikowana SOT) oraz zmodyfikowanej populacji RES, zgodnej z rozszerzeniem definicji tej populacji w proponowanym



programie lekowym dla natalizumabu [113] komparatorami będą: interferon beta-1a, interferon beta-1b, peginterferon beta-1a, octan glatirameru, fumaran dimetylu oraz teryflunomid, stosowane zgodnie z dawkowaniami określonymi w programie lekowym B.29 [126].

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) w sierpniu 2016 roku [95], 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 [96] oraz Rozporządzenie Ministra Zdrowia z 8 stycznia 2021 roku [100].

Schemat przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej analizowanego produktu leczniczego polega na:

- zdefiniowaniu elementów pytania klinicznego, zgodnie ze schematem PICO, 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 (populacja (P), interwencja wnioskowana (I), komparatory/ technologie opcjonalne, wyniki zdrowotne (O), badania (S)),
- przeszukaniu najważniejszych baz danych medycznych oraz światowych rejestrów badań klinicznych w poszukiwaniu opracowań (badań) wtórnych, badań pierwotnych oraz badań o niższej wiarygodności (dokonane niezależnie, przez co najmniej dwie osoby),
- przeprowadzeniu selekcji odnalezionych doniesień, w pierwszej kolejności na podstawie tytułów i streszczeń, eliminacji powtórzeń, wstępnej selekcji publikacji na podstawie abstraktów oraz selekcji publikacji z wykorzystaniem pełnych tekstów (dokonane niezależnie przez co najmniej dwie osoby),
- ocenie wiarygodności badań włączonych do analizy (dokonane niezależnie przez co najmniej dwie osoby),
- ekstrakcji danych zawartych w doniesieniach naukowych,
- analizie i interpretacji wyników badań klinicznych włączonych do analizy,
- interpretacji wyników uzyskanych poprzez analizę porównawczą,
- dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa w oparciu o wyniki inne niż pochodzące z badań prowadzonych w warunkach klinicznych,

- przedstawieniu dyskusji wraz z ograniczeniami wynikającymi z przeprowadzenia analizy,
- opracowaniu wniosków końcowych i streszczenia analizy (kluczowych informacji z analizy klinicznej oraz streszczenia).

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

2.2. METODY WYSZUKIWANIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH

Zgodnie z zaleceniami zawartymi w Wytycznych Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [95] w pierwszej kolejności zidentyfikowano opracowania (badania) wtórne, tj. niezależne przeglądy systematyczne, meta-analizy oraz opracowania HTA 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*) oraz Emtree (ang. *Elsevier's Life Science Thesaurus*).

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

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

Hasła, kwerendy, strategię wyszukiwania oraz wyniki zaprezentowano w Aneksie do niniejszego opracowania. W momencie odnalezienia wiarygodnych opracowań (badań) wtórnych, w których uwzględniono poszukiwaną populację, wnioskowaną interwencję oraz punkty końcowe, brano pod uwagę pierwotne badania kliniczne włączone do tych opracowań (badań) wtórnych. Wyszukiwanie opracowań (badań) wtórnych przeprowadzono w bazach: *PubMed*, *Cochrane Library*, *Embase*

oraz w innych bazach w dniu 28 lipca 2021 roku. Przedział czasowy obejmujący wyszukiwanie opracowań wtórnych nie był ograniczony (uwzględniono wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania).

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 [REDAKTOWANE]. W strategii wyszukiwania wykorzystano indeksację synonimów MeSH (ang. *Medical Subject Heading*) oraz Emtree (ang. *Elsevier's Life Science Thesaurus*).

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

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

oraz medycznych serwisów internetowych w celu odnalezienia doniesień i streszczeń pochodzących z konferencji naukowych, 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 Neurological Societies* (EFNS; <http://www.efns.org/Congresses-Meetings>), *American Academy of Neurology* (AAN; <http://www.aan.com/>), *American Neurological Association* (ANA; <http://www.aneuroa.org/>).

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.

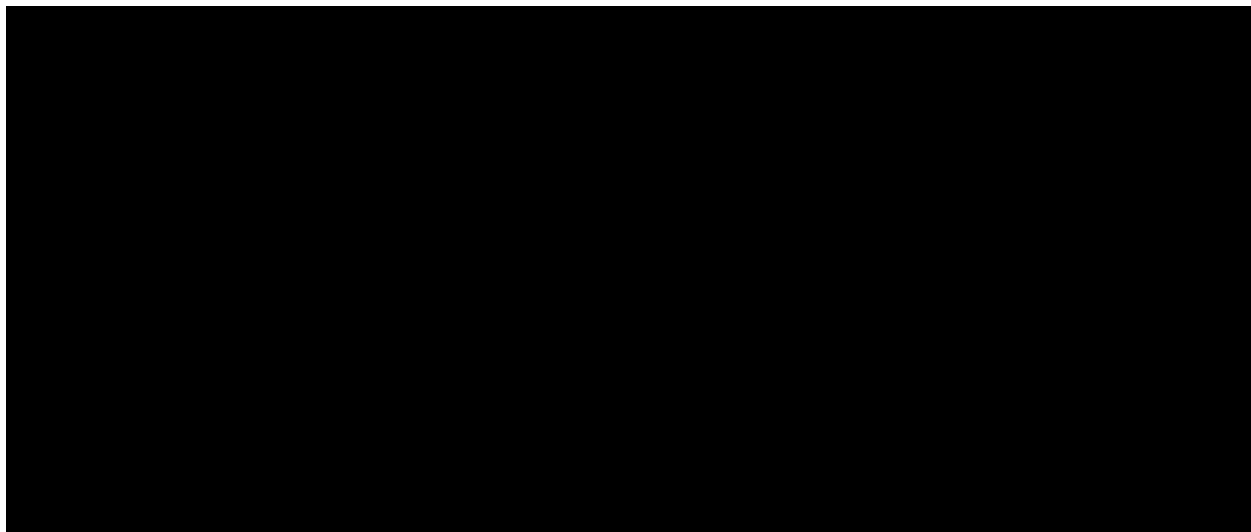
W trakcie wyszukiwania konsultowano się z ekspertami klinicznymi oraz Zamawiającym opracowanie w celu odnalezienia dodatkowych, nieopublikowanych badań pierwotnych i opracowań (badań) wtórnych. Odnalezione pierwotne badania kliniczne oceniono wstępnie pod kątem wiarygodności (czyli zgodności z zasadami 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 w dniu 28 lipca 2021 roku. Przedział czasowy obejmujący wyszukiwanie pierwotnych badań klinicznych dotyczących zastosowania natalizumabu 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*) stanowią chorzy od 12. roku życia z rzutową (rzutowo-remisyjną) postacią stwardnienia rozsianego (RRMS):



- (I) interwencję wnioskowaną (ang. *intervention*) stanowi podawanie produktu leczniczego Tysabri® (natalizumab 150 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce) raz na 4 tygodnie we wstrzyknięciu podskórnym;
- (C) komparatory/ refundowane technologie opcjonalne (ang. *comparison*) we wnioskowanej populacji SOT stanowią: interferon beta-1a, interferon beta-1b, peginterferon beta-1a, octan



glatirameru, fumaran dimetylu lub teryflunomid, stosowane w ramach zamiany (tzw. *switching*) po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia za pomocą określonego preparatu z wyżej wymienionych; ww. leki stanowią również komparatory we wnioskowanej populacji RES;

- (O) punkty końcowe – wyniki (ang. *outcomes*) z zakresu:
 - skuteczności klinicznej: roczny wskaźnik rzutów choroby, odsetek pacjentów z rzutem [nawrotem] choroby, odsetek pacjentów z progresją niepełnosprawności, 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, liczba nowych aktywnych zmian, 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, ocena progresji niepełnosprawności, ocena zmian w zdolnościach poznawczych, ocena funkcji wzrokowych, jakość życia, brak aktywności choroby mierzona w badaniu MRI i/lub w oparciu o kryteria kliniczne, przerwanie leczenia z powodu nieskuteczności;
 - profilu bezpieczeństwa: rezygnacja z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań/zdarzeń niepożądanych, ryzyko wystąpienia działań/zdarzeń niepożądanych: ogółem, poszczególnych, ciężkich (ang. *serious*), poważnych (ang. *severe*), ryzyko wystąpienia działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem, a także ryzyko zgonu;
- (S) rodzaj badań klinicznych (ang. *study*) – randomizowane i nierandomizowane badania kliniczne dla oceny skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa analizowanej terapii oraz badania o niższej wiarygodności.

Kryteria przyjęte w celu wyszukania badań klinicznych do niniejszego opracowania:

- badania opublikowane w języku angielskim oraz polskim,
- wyłącznie badania kliniczne z udziałem ludzi,
- badania, w których populację docelową stanowili chorzy ze zdiagnozowaną rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego (RRMS) lub pacjenci z RRMS stanowili zdecydowaną większość,
- randomizowane badania kliniczne porównujące skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa stosowania natalizumabu względem wybranych komparatorów, a w przypadku braku takich badań dla danej populacji, również badania eksperymentalne z grupą kontrolną bez randomizacji oraz obserwacyjne badania kohortowe lub/ i kliniczno-kontrolne,
- w przypadku braku badań bezpośrednio porównujących skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa stosowania natalizumabu względem wybranych komparatorów (refundowanych technologii opcjonalnych) do analizy planowano włączyć badania umożliwiające przeprowadzenie porównania pośredniego/ meta-analizy sieciowej technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnej z wykorzystaniem wspólnego komparatora w analizowanym wskazaniu.

- w przypadku opracowań wtórnych, zaplanowano włączyć najnowsze przeglądy systematyczne z meta-analizą sieciową lub mieszanym porównaniem pośrednim (ang. *mixed treatment comparison*; MTC), w których oceniano efekty kliniczne stosowania natalizumabu względem wybranych komparatorów w populacji pacjentów z RRMS, opublikowane w postaci publikacji pełnotekstowych, w ciągu ostatnich 5 lat (tj. od 2016 roku). Dopuszcza się włączenie przeglądów systematycznych bez meta-analizy dotyczących oceny bezpieczeństwa stosowania natalizumabu niezależnie od daty opublikowania.

Kryteria wykluczenia badań przedstawiono w rozdziale 14.2.

2.5. OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA

Ze względu na fakt, iż dane dotyczące oceny bezpieczeństwa natalizumabu pochodzące z badań włączonych do analizy klinicznej wymagają rozszerzenia w celu oceny różnorodnych działań niepożądanych, zarówno zidentyfikowanych w badaniach RCT, 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:

- *European Medicines Agency* (EMA), publikująca EPAR – ang. *European Public Assessment Reports*, w szczególności Kartę Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL),

- *Food and Drug Administration (FDA)*,
- *Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLWMiPB)*,
- *Health Canada*,
- *World Health Organisation (WHO) poprzez The Uppsala Monitoring Centre*,
- *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb*.

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

2.6. SELEKCJA INFORMACJI

Poszukiwane w toku analizy klinicznej dane dotyczyły zarówno efektywności eksperymentalnej (ang. *efficacy*), jak i efektywności praktycznej (ang. *effectiveness*). Wyszukiwanie i selekcja danych odbyła się w oparciu o szczegółowy protokół (por. Aneks do niniejszego opracowania; tabele pomocnicze; formularz ekstrakcji danych), opracowany przed przystąpieniem do tego działania 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 oraz 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 [REDAKTOR]. 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 [REDAKTOR]). Proces selekcji przeprowadzony zgodnie z zaleceniami PRISMA przedstawiono w Aneksie do niniejszego opracowania.

Stopień zgodności pomiędzy analitykami dokonującymi selekcji na etapie analizy pełnych tekstów publikacji był bardzo wysoki (około 94%), a niezgodność rozwiązano w drodze konsensusu.

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

2.7. METODY OCENY WIARYGODNOŚCI BADAŃ KLINICZNYCH

Zestawienie badań włączonych do analizy skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa analizowanych produktów leczniczych wykonano zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych proponowanych przez AOTMiT [95].

2.7.1. OCENA WIARYGODNOŚCI OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH

Ocenę jakości metodologii przeglądów systematycznych przeprowadzona będzie zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) opublikowanymi we wrześniu 2016 roku [95], w oparciu o aktualną skalę AMSTAR (ang. *A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews*). Najnowsza skala AMSTAR 2 [99] zawiera łącznie 16 pytań pozwalających ocenić jakość przeglądu systematycznego, uwzględniającego badania z randomizacją (RCT) i/lub badania bez randomizacji (nie-RCT). Dla każdego pytania sformułowane są jego składowe, których spełnienie przez przegląd determinuje, jaką odpowiedź należy przydzielić. Na pytania można udzielić odpowiedzi: „tak” lub „nie”, a dodatkowo niektóre z nich uwzględniają również odpowiedź „częściowo tak”. W przypadku niespełnienia składowych dla odpowiedzi „tak” lub „częściowo tak”, należy przyjąć odpowiedź „nie”. Spośród 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.) [99].

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

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

- umiarkowana - w przypadku, gdy występuje więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanej za niekluczową; przegląd systematyczny może zapewniać dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań;
- niska - w przypadku, gdy występuje jedna negatywna odpowiedź w kluczowej domenie bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach niekluczowych; przegląd systematyczny może nie zapewniać dostatecznie dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań;
- krytycznie niska - w przypadku, gdy występuje więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej z lub bez negatywnych odpowiedzi w domenach niekluczowych; nie należy traktować przeglądu systematycznego jako dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań [99].

2.7.2. OCENA WIARYGODNOŚCI BADAŃ PIERWOTNYCH

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

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

Po przeszukaniu medycznych baz danych i odnalezieniu pełnych tekstów badania klinicznych z randomizacją, przeprowadzona będzie ocena wiarygodności włączonych badań zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w *Cochrane Handbook*, zgodnie z wytycznymi AOTMiT z września 2016 [95]. 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*) [96].

Ocena wiarygodności badania jednoramiennych (bez grupy kontrolnej) zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) z września 2016 roku przeprowadzona będzie w oparciu o skalę opracowaną przez NICE (ang. *National Institute for Health and Clinical Excellence*). Skala ta zawiera 8 pytań pozwalających ocenić jakość badania, na każde pytanie można udzielić odpowiedzi: TAK przyznając 1 punkt lub NIE przyznając 0 punktów. Maksymalna ocena badania jednoramiennego w skali opracowanej przez NICE wynosi 8 punktów [98].

Ocena wiarygodności nierandomizowanych badań klinicznych z grupą kontrolną przeprowadzona będzie w oparciu o skalę NOS (ang. *Newcastle - Ottawa Quality Assessment Scale*), rekomendowaną przez *Cochrane Non-Randomized Studies Methods Working Group* oraz zalecaną przez wytyczne AOTMiT [95]. Kwestionariusz ten przy użyciu serii pytań pozwala na ocenę poziomu wiarygodności badań nierandomizowanych (kohortowych i typu *case-control*). Pytania dotyczące badań o niższej wiarygodności dotyczą wyboru typu badania, możliwości porównania analizowanych grup oraz ich ekspozycji na badany czynnik, jak i dostępnych wyników i ich jakości.

Szczegółowy opis powyższych skali przedstawiono w Aneksie do niniejszego opracowania (rozdz. 14.14. Tabele pomocnicze).

2.7.3. WIARYGODNOŚĆ ZEWNĘTRZNA WYNIKÓW

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

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

2.8. METODY EKSTRAKЦИИ DANYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ

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

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

- dane jakościowe:
 - kryteria włączenia/wykluczenia pacjentów z badania,
 - charakterystykę pacjentów w poszczególnych grupach,
 - charakterystykę interwencji,
 - definicję oraz metodę pomiaru poszczególnych punktów końcowych,
 - okres obserwacji,
 - podejście do testowanej hipotezy (badanie przewagi [ang. *superiority*] czy badanie wykazujące, że wnioskowana interwencja jest co najmniej równie skuteczna, co wybrany komparator [ang. *non-inferiority*]).
- dane ilościowe:
 - dla zmiennych dychotomicznych: liczbę osób, u których wystąpił badany punkt końcowy (n) oraz całkowitą liczebność grupy (N) lub w przypadku braku przedstawienia liczby zdarzeń w grupie określano ją na podstawie wskazanego w badaniu odsetka pacjentów, u których wystąpił badany punkt końcowy,
 - 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,
 - dla zmiennych typu czas do wystąpienia (ang. *time to event*): wartość hazardu względnego (HR) wraz z podaniem przedziału ufności [95% CI] lub informacje umożliwiające określenie hazardu względnego (oczekiwana liczba zdarzeń w grupach, obserwowana liczba zdarzeń w grupach i poziom istotności statystycznej różnicy między grupami lub obserwowana liczba zdarzeń w grupach, mediana czasu do zdarzenia i całkowita liczebność grupy).

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

2.9. SYNTEZA DANYCH

2.9.1. SYNTEZA JAKOŚCIOWA

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

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

O istotności statystycznej wyniku wnioskowano, gdy zarówno parametr względny, jak i bezwzględny dla różnicy pomiędzy analizowanymi grupami osiągnął poziom istotności statystycznej ($p < 0,05$). W takich przypadkach obliczano parametry NNT/NNH wraz z 95% przedziałem ufności: dla pozytywnych punktów końcowych NNT (ang. *Number Needed to Treat*) określał liczbę osób, które należy leczyć, aby u jednej uzyskać pozytywny efekt terapeutyczny w określonym czasie, a NNH (ang. *Number Needed to Harm*) - liczbę osób, u których podanie określonej technologii wnioskowanej przez określony czas wiąże się z brakiem wystąpienia jednego dodatkowego, korzystnego punktu końcowego. Dla negatywnych punktów końcowych parametr NNT określał liczbę osób, które należy leczyć, aby uzyskać pozytywny efekt terapeutyczny w określonym czasie obserwacji, natomiast NNH - liczbę osób, u których podanie określonej technologii wnioskowanej wiąże się z wystąpieniem niekorzystnego punktu końcowego w określonym czasie obserwacji. Zaokrąglenie parametrów NNT/NNH do liczb całkowitych dokonywano w sposób konserwatywny tj. NNT zaokrąglano zawsze w górę, natomiast NNH – w dół [103].

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

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

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

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

2.9.2. META-ANALIZA SIECIOWA

Jak wcześniej opisano, w populacjach SOT i RES zgodnych z rozszerzeniem definicji tych populacji w proponowanym programie lekowym dla natalizumabu [113] komparatorami będą: interferon beta-1a, interferon beta-1b, peginterferon beta-1a, octan glatirameru, fumaran dimetylu oraz teryflunomid.

W ramach niniejszego opracowania oceniającego efektywność kliniczną natalizumabu w porównaniu do wybranych komparatorów omówiono zidentyfikowane najnowsze opracowania, w których przeprowadzono przegląd systematyczny badań wraz z meta-analizą sieciową porównującą efektywność kliniczną leków modyfikujących przebieg choroby, u pacjentów z nawracająco-ustępującą postacią (tj. rzutowo-remisyjną) stwardnienia rozsianego: Fogarty i wsp. 2016 [84], Giovannoni i wsp. 2020 [85], Lucchetta i wsp. 2018 [86], Xu i wsp. 2018 [87], Li i wsp. 2020 [88], Lucchetta i wsp. 2019 [89], Liu i wsp. 2021 [90], ICER 2017 [91], Huisman i wsp. 2017 [92], na podstawie których omówiono efektywność natalizumabu w porównaniu z komparatorami.

Spośród ww. opracowań, najnowszymi przeglądami były Liu i wsp. 2021 [90] i Giovannoni i wsp. 2020 [85], w których dokonano przeszukania medycznych baz danych w poszukiwaniu badań dedykowanych lekom modyfikującym przebieg choroby u pacjentów z RRMS, przy czym przegląd Giovannoni i wsp. 2020 [85] zawierający zestawienie wyników dla natalizumabu i komparatorów względem placebo uznano za bardziej wiarygodny, ze względu na:

- ocenę większej liczby klinicznie istotnych punktów końcowych (ARR, 3-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności oraz 6-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności);
- bardziej wiarygodne analizy danych z uwagi na dostosowanie metod analizy do definicji punktów końcowych - w przypadku rocznego wskaźnika rzutów: RR [ang. *rate ratio*], HR [ang. *hazard ratio*] w przypadku czasu do progresji niepełnosprawności.

Przeprowadzone w analizie klinicznej przeszukanie baz danych nie wykazało żadnych innych, nowych badań spełniających kryteria włączenia do Giovannoni i wsp. 2020 [85], i/lub opublikowanych po dacie ostatniego przeszukania, w związku z czym uznano, że wyniki tego opracowania są aktualne.

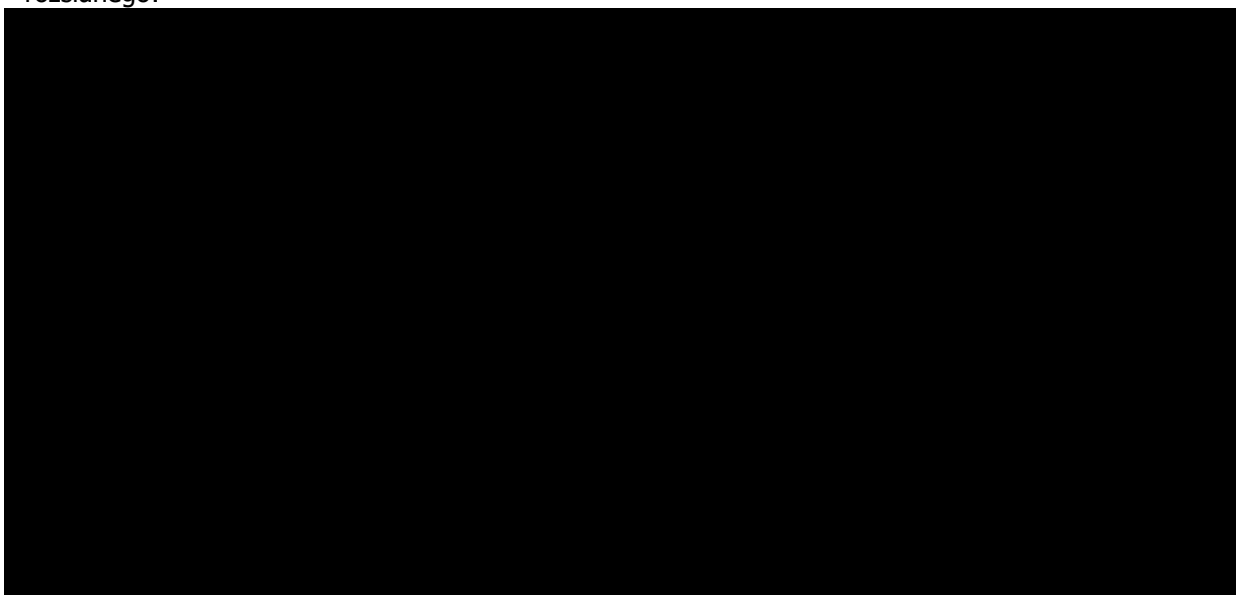
Pełne listy referencji włączonych do omawianych przeglądów systematycznych z meta-analizami sieciowymi są dostępne w bibliografiach tych opracowań.

3. ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO – NA PODSTAWIE SCHEMATU PICO

Szczegółowe omówienie analizowanego problemu decyzyjnego (leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami I rzutu lub szybko rozwijającej się, ciężkiej postaci choroby), pod względem informacji z zakresu: etiologii, klasyfikacji, czynników ryzyka, diagnostyki, epidemiologii, wytycznych praktyki klinicznej, opisu wyboru komparatora oraz aspektów kosztowo-refundacyjnych dotyczących interwencji wnioskowanej i alternatywnego sposobu postępowania (komparatorów) znajduje się w Analizie Problemu Decyzyjnego (APD) opracowanej przez Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Spółka komandytowa [102].

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 chorzy od 12. roku życia z rozpoznaną rzutowo-remisyjną (rzutowo-remisyjną) postacią stwardnienia rozsianego:



Stwardnienie rozsiane (łac. *sclerosis multiplex*, SM; ang. *multiple sclerosis*, MS) jest przewlekłą, demielinizacyjną chorobą ośrodkowego układu nerwowego (OUN) o nieznannej etiologii i prawdopodobnym podłożu auto-immunologicznym z wtórną neurodegeneracją. Cechą charakterystyczną choroby są widoczne w mózgu i rdzeniu kręgowym uszkodzenia w postaci utraty mieliny, oligodendrocytów, a także uszkodzenia oraz zwyrodnienia neuronów.

Etiopatogeneza stwardnienia rozsianego wciąż nie została w pełni wyjaśniona. Rozwój procesu chorobowego wydaje się być związany z różnymi czynnikami.

Dane dotyczące rozpowszechnienia stwardnienia rozsianego w Polsce są zróżnicowane w zależności od źródła. Zgodnie z danymi z Narodowego Programu Leczenia Chorych ze Stwardnieniem Rozsianym na

lata 2006-2008 chorobowość na SM w Polsce określono na około 150/100 000 osób. Z kolei, nowsze dane z lat 2010-2014 [133], [134] wskazują na chorobowość SM na poziomie 109-115/100 000 mieszkańców (w oparciu o dane z województw świętokrzyskiego i podlaskiego). Średni współczynnik zapadalności na SM wynosi w Polsce 1,5-3,7 przypadków na 100 000 osób na rok [135]. Przyjmując, że w Polsce postać RRMS stanowi 66,5% przypadków z SM [128], szacunkowa zapadalność na RRMS wynosi od 1,0 do 2,5 przypadków na 100 tysięcy osób na rok.

Według danych NFZ w 2019 roku liczba pacjentów (unikalne numery PESEL) z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym stwardnienia rozsianego (według ICD-10: G35) wynosiła 39 819 chorych. Z kolei, na podstawie wyników prospektywnego badania obserwacyjnego przeprowadzonego w Polsce w oparciu o dane 11 632 pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią choroby i poddanych terapii w ramach Programów lekowych finansowanych przez NFZ w okresie od 2014 roku do stycznia 2018 roku, liczba chorych na stwardnienie rozsiane w Polsce została oszacowana na około 45 000 [102].

Tabela 1. Liczba pacjentów z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym choroby wg ICD-10: G35 w latach 2017-2019 oraz obliczone, szacunkowe wskaźniki chorobowości [127], [128].

Liczba pacjentów		2017	2018	2019	2020
Liczba pacjentów z rozpoznaniem wg ICD-10: G35	Ogółem (średnia wieku)	45 582 (49,9 lat)	45 857 (50,3 lat)	39 819 (50,5 lat)	bd
Liczba mieszkańców Polski w danym roku na podstawie danych z GUS		38 422 346 (30.06. 2017) [129]	38 413 000 (06.2018) [130]	38 386 000 (30.06.2018) [131]	bd
Chorobowość SM w przeliczeniu na 100 000 mieszkańców		118,6	119,4	103,7	bd
Odsetek pacjentów z RRMS [128]		66,5%			
Chorobowość RRMS w przeliczeniu na 100 000 mieszkańców		78,9	79,4	69,0	bd

bd – brak danych

Niemniej jednak istotnych informacji dostarcza analiza danych z Systemu Monitorowania Programów Terapeutycznych przeprowadzona z uwzględnieniem 11 632 pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego, leczonych w programie w latach 2014 – 2017 [309]. W analizie tej wykazano, że:

- u 2%-4% pacjentów rocznie od rozpoczęcia terapii w programie wykazywane są 1-2 nowe zmiany T2 lub 1 nowa zmiana Gd+ łącznie z 1 rzutem z lub bez pogorszenia EDSS o ≥ 1 pkt;
- u <1% rocznie od rozpoczęcia terapii w programie wykazywanych jest 2-3 nowych zmian T2 lub 1-2 nowe zmiany Gd+ łącznie z 2 rzutami z pogorszeniem EDSS o ≥ 1 pkt.

W okresie obserwacji badania odnotowano 368 progresji wymagających zastosowania leków z II linii leczenia, z czego najczęściej po zastosowaniu interferonu beta (61% zmian linii leczenia) oraz octanu glatirameru (33,7%). Ustalono, że 10% pacjentów stosujących leki I linii oraz 8% pacjentów stosujących leki II linii zaprzestaje leczenia w okresie badania [309].

Stwardnienie rozsiane jest obecnie chorobą nieuleczalną, a terapia polega głównie na: leczeniu objawowym, leczeniu rzutów choroby oraz leczeniu modyfikującym naturalny przebieg choroby (polegającym na zmniejszeniu liczby rzutów występujących w ciągu roku oraz opóźnieniu rozwoju niepełnosprawności) [102].

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z 21 października 2021 roku, obowiązującym od 1 listopada 2021 roku, w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, leczenie chorych na stwardnienie rozsiane jest aktualnie finansowane ze środków publicznych w Polsce w ramach dwóch programów lekowych: B.29 oraz B.46. W ramach programu lekowego B.29 „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)” finansowana jest terapia za pomocą: interferonu beta-1a, interferonu beta-1b, peginterferonu beta-1a, octanu glatirameru, fumaranu dimetylu oraz teryflunomidu [126].

W ramach programu lekowego 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)” finansowane jest leczenie za pomocą: natalizumabu (produkt leczniczy Tysabri®; koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji), fingolimodu, alemtuzumabu, okrelizumabu oraz kladrybiny [102].

W programie lekowym B.29 „Leczenie stwardnienia rozsianego” w 2020 roku leczonych było 16 011 pacjentów, a w programie lekowym B.46 „Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego” 1 947 pacjentów [102].

(I) Interwencję wnioskowaną (ang. *intervention*) stanowi podskórne podawanie natalizumabu (produkt leczniczy Tysabri® 150 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce) zgodnie ze schematem dawkowania opisanym w Charakterystyce Produktu Leczniczego [57] (300 mg natalizumabu co 4 tygodnie we wstrzyknięciu podskórnym).

Natalizumab jest rekombinowanym humanizowanym przeciwciałem i selektywnym inhibitorem cząsteczek adhezyjnych wiążącym się z podjednostką $\alpha 4$ integryny ludzkiej, która ulega znacznej ekspresji na powierzchni wszystkich leukocytów, z wyjątkiem neutrofilii. Zakłócenie interakcji molekularnych zapobiega przenikaniu limfocytów jednojądrowych przez śródbłonek do zapalnej tkanki śródmiąższowej. Dalszy mechanizm działania leku może obejmować supresję reakcji zapalnych

toczących się w zmienionych chorobowo tkankach w wyniku hamowania interakcji pomiędzy leukocytami wykazującymi ekspresję $\alpha 4$ z ich ligandami w macierzy pozakomórkowej i komórkach śródmiąższowych [57].

Preparat jest wskazany do stosowania w monoterapii do modyfikacji przebiegu choroby w ustępująco-nawracającej (czyli rzutowo-remisyjnej) postaci stwardnienia rozsianego o dużej aktywności u dorosłych pacjentów z wysoce aktywną chorobą pomimo pełnego i właściwego cyklu leczenia co najmniej jednym produktem leczniczym modyfikującym jej przebieg lub pacjentów z szybko rozwijającą się, ciężką, ustępująco-nawracającą postacią stwardnienia rozsianego [57].

Na terenie Unii Europejskiej natalizumab w postaci do podawania podskórnego (roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce) został zarejestrowany i dopuszczony do obrotu na podstawie pozwolenia wydanego przez Komisję Europejską w dniu 26 marca 2021 roku. Z kolei, natalizumab w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji został po raz pierwszy zarejestrowany 27 czerwca 2006 roku (data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 18 kwietnia 2016).

Szczegółowe informacje dotyczące produktu leczniczego Tysabri® zostały przedstawione w Analizie Problemu Decyzyjnego [102].

(C) Komparator (ang. *comparison*) – technologie opcjonalne w populacji pacjentów po niepowodzeniu terapii lekami I rzutu choroby (w populacji SOT) jak i w populacji pacjentów z szybko rozwijającą się, ciężką postacią choroby (populacji RES), zgodnie z rozszerzeniami definicji tych populacji w proponowanym programie lekowym dla natalizumabu stanowić będą: interferon beta-1a (30 μ g, raz w tygodniu [106] lub 44 μ g, 3 razy w tygodniu [107]), interferon beta-1b (250 μ g, co drugi dzień [108]), peginterferon beta-1a (125 μ g, co 2 tygodnie [111]), octan glatirameru (20 mg, raz na dobę; 40 mg 3x w tygodniu [109]), fumaran dimetylu (240 mg, 2 razy na dobę [110]) lub teryflunomid (14 mg, raz na dobę [112]).

Preparaty zawierające interferon beta-1a (produkty lecznicze: Avonex®, Rebif 44®), interferon beta-1b (produkty lecznicze: Betaferon®), peginterferon beta-1a (produkt leczniczy Plegridy®), octan glatirameru (produkty lecznicze: Copaxone®, Remurel®) oraz fumaran dimetylu (produkt leczniczy Tecfidera®) są finansowane ze środków publicznych (bezpłatne dla pacjenta) w ramach programu lekowego B.29 „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)“.

Produkt leczniczy 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. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Tabela 2. Sposób refundacji komparatorów dla natalizumabu, na podstawie wykazu leków refundowanych (stan na listopad 2021) [126].

Substancja czynna	Produkt leczniczy (postać)	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Poziom odpłatności
Dimethylis fumaras [fumaran dimetylu]	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 acetas [octan glatirameru]	Copaxone®, roztwór do wstrzykiwań, 20 mg/ml	1061.0, Glatirameri acetas	3240,00	3402,00	2447,17	bezpłatny
	Copaxone®, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg/ml		3510,00	3685,50	2097,57	bezpłatny
	Remurel®, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 20 mg/ml		2330,64	2447,17	2447,17	bezpłatny
	Remurel®, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 40 mg/ml		1998,00	2097,90	2097,57	bezpłatny
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 [peginterferon beta-1a]	Plegridy®, roztwór do wstrzykiwań, 125 µg	1074.3, Peginterferonum beta-1a	3075,12	3228,88	3228,88	bezpłatny

Produkt leczniczy 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. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Substancja czynna	Produkt leczniczy (postać)	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Poziom odpłatności
	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 [teryflunomid]	Aubagio®, tabl. powł., 14 mg	1159,0, Teryflunomid	2991,60	3141,18	3141,18	bezpłatny

PLN- polski nowy złoty.

Szczegółowe omówienie i uzasadnienie wyboru komparatorów zostało przedstawione w Analizie Problemu Decyzyjnego.

(O) Punkty końcowe – wyniki (ang. *outcomes*) – istotne z klinicznego punktu widzenia:

- skuteczność kliniczna:
 - roczny wskaźnik rzutów choroby (ARR; ang. *Annualized Relapse Rate*),
 - odsetek pacjentów z nawrotem choroby,
 - progresja niepełnosprawności oceniana w skali EDSS,
 - zmiany w ośrodkowym układzie nerwowym (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, liczba nowych aktywnych zmian, 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) oceniane za pomocą badania MRI,
 - zmiany zdolności poznawczych,
 - zmiany funkcji wzrokowych,
 - brak aktywności choroby,
 - jakość życia związana ze zdrowiem (ang. *health-related quality of life; HRQoL*),
 - przerwanie leczenia z powodu braku skuteczności;
- profil bezpieczeństwa:
 - wystąpienie zdarzeń/ działań niepożądanych: ogółem, poszczególnych, ciężkich (ang. *serious*), o dużym nasileniu (ang. *severe*),
 - wystąpienie działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem,

- rezygnacja z udziału w badaniu, przerwanie leczenia z powodu wystąpienia zdarzeń/ działań niepożądanych,
- obecność przeciwciał neutralizujących, wiążących skierowanych przeciw natalizumabowi,
- zgon z powodu zdarzeń niepożądanych.

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 natalizumabu we wnioskowanym wskazaniu był przegląd medycznych baz danych, w wyniku którego uzyskano opracowania (badania) wtórne oraz pierwotne badania kliniczne, ocenione wstępnie pod kątem wiarygodności.

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

4.2. WYNIKI PRZEGLĄDU MEDYCZNYCH BAZ DANYCH

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



Tabela 3. Zestawienie publikacji wykorzystanych w ramach analizy klinicznej [badania pierwotne, badania o niższej wiarygodności, opracowania (badania) wtórne, dodatkowe publikacje oceniające bezpieczeństwo] dotyczących stosowania natalizumabu w leczeniu pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego.

Populacja	Porównanie	Rodzaj porównania	Referencja
Randomizowane badania kliniczne dla natalizumabu podawanego podskórnie (SC)			
Pacjenci z postacią rzutowo-remisyjną stwardnienia rozsianego (RRMS)*	natalizumab SC vs natalizumab IV	bepośrednie	Badanie DELIVER [5]-[6] oraz dane z opracowania dostarczonego przez Zamawiającego [7]
Pacjenci z RRMS, leczeni wcześniej natalizumabem	natalizumab SC vs natalizumab IV	bepośrednie	Badanie REFINE [1]-[4] oraz dane z opracowania dostarczonego przez Zamawiającego [7]
Randomizowane badania kliniczne dla natalizumabu IV			
Pacjenci z RRMS, 2 potwierdzone rzuty pomimo leczenia IFN-β	natalizumab vs interferon beta-1a	bepośrednie	Mazdeh i wsp., 2018 [8]
Pacjenci z RRMS, leczeni IFN-β lub octanem glatirameru, z ≥1 rzutem LUB ≥2 zmianami z MRI	natalizumab vs interferon beta-1a vs octan glatirameru	bepośrednie	SURPASS [9]
Badania bez randomizacji/ kohortowe/ kliniczno-kontrolne dla natalizumabu IV			
Pacjenci z RRMS, nieleczeni, ≥1 rzut i/lub ≥1 zmiana Gd+, w tym subpopulacja z ≥2 rzutami i ≥1 zmianą Gd+	natalizumab vs interferon beta/ octan glatirameru	bepośrednie	Spelman i wsp., 2016 [10]
Pacjenci z RRMS, w większości leczeni, średnia liczba rzutów w ciągu 12 miesięcy: 1,1-1,5, średnia liczba zmian Gd+: 1,1-2,4	natalizumab vs interferon beta	bepośrednie	Lanzillo i wsp., 2012 [11]
Pacjenci z SM, ≥1 rzut podczas terapii IFN-β lub octanem glatirameru	Natalizumab vs BRACE (interferon beta/ octan glatirameru)	bepośrednie	Spelman i wsp., 2015 [12]

Populacja	Porównanie	Rodzaj porównania	Referencja
Pacjenci z RRMS, ≥ 2 rzuty lub ≥ 1 rzut związany z trwałym pogorszeniem niepełnosprawności podczas terapii IFN- β lub octanem glatirameru, 64,4% miało zmiany Gd+	natalizumab vs interferon beta/ octan glatirameru	bezpośrednie	Prosperini i wsp., 2012 [13]
Pacjenci z RMS (większość RRMS), z przełomem choroby podczas leczenia lekami I linii, ARR w ostatnim roku=1,3	natalizumab vs interferon beta/ octan glatirameru	bezpośrednie	Castillo-Triviano i wsp., 2011 [14]
Pacjenci z SM, nieleczeni 12 miesięcy przed rozpoczęciem badania innymi lekami niż oceniane	natalizumab vs interferon beta/ octan glatirameru	bezpośrednie	Johnson i wsp., 2017 [15]
Pacjenci z SM: Subpopulacja A (pacjenci nieodpowiadający leczeniu): pacjenci, którzy doświadczyli ≥ 2 rzutów lub 1 rzutu związanego z trwałym pogorszeniem sprawności w poprzednim roku podczas stosowania octanu glatirameru lub interferonu-beta; $>60\%$ zmiany Gd+ Subpopulacja B (pacjenci o wysokiej aktywności choroby): pacjenci którzy nigdy wcześniej nie byli leczeni terapią modyfikującą przebieg choroby i doświadczyli ≥ 2 rzutów w poprzednim roku oraz wykazano u nich ≥ 1 zmianę Gd+.	natalizumab vs interferon beta/ octan glatirameru	bezpośrednie	Prosperini i wsp., 2017 [16]
Pacjenci z RRMS (populacja POLSKA), pacjenci leczeni w ramach programu B.29 i B.46	natalizumab vs interferon beta vs octan glatirameru	bezpośrednie	Kapica-Topczewska i wsp., 2019 [17]
Pacjenci z RRMS, ARR w ciągu ostatniego roku=0,7-1; $>60\%$ miało ≥ 1 rzut, średnia liczba zmian Gd+: 1,0-1,8	natalizumab vs interferon beta-1a	bezpośrednie	Zivadinov i wsp., 2012 [18]
Pacjenci z SM (głównie RRMS), większość wcześniej leczona DMT	natalizumab vs fumaran dimetylu	bezpośrednie	Vollmer i wsp., 2019 [19]
Pacjenci z SM [^] , większość wcześniej nieleczona	natalizumab vs fumaran dimetylu	bezpośrednie	De Massi i wsp., 2021 [20]
Pacjenci z RRMS, nowo zdiagnozowani, mediana liczby rzutów=1, aktywne zmiany w MRI u około 50%, >9 zmian w obrazach T2 u $>70\%$	natalizumab vs interferon beta/ octan glatirameru	bezpośrednie	Sacca i wsp., 2019 [21]
Badania obserwacyjne, jednoramiennie (opisane w aneksie)			
Pacjenci z RRMS, po niepowodzeniu terapii IFN- β lub octanem glatirameru, średni ARR=2,1	interferon beta/ octan glatirameru → natalizumab	-	Putzki i wsp., 2009 [22]
Pacjenci z RRMS, po niepowodzeniu terapii IFN- β lub octanem glatirameru, średni ARR w ostatnim roku=2,0, zmiany Gd+ 93,9%	interferon beta/ octan glatirameru → natalizumab	-	Putzki i wsp., 2010 [23]
Pacjenci z RRMS, po niepowodzeniu terapii IFN- β lub octanem glatirameru, średni ARR w ostatnim roku=2,3, zmiany Gd+ 94,8%	interferon beta/ octan glatirameru → natalizumab	-	Putzki i wsp., 2010 [24]

Populacja	Porównanie	Rodzaj porównania	Referencja
Pacjenci z RRMS, po przynajmniej 1 rzucie choroby podczas stosowania interferonu-beta lub octanu glatirameru i z minimum 1 zmianą Gd+	natalizumab	-	Belachew i wsp., 2011 [25]
Pacjenci z RRMS, większość wcześniej leczona DMT, ARR w poprzednim roku=2; 65,9% miało >1 rzut	natalizumab	-	Butzkueven i wsp., 2014 [26]/ Butzkueven i wsp., 2020 [27]
Pacjenci z RRMS, w większości wcześniej leczeni, średnia liczba rzutów we wcześniejszym roku: 1,94, >84% miało ≥9 zmian w obrazach T2, z >67% ≥1 zmianę Gd+	natalizumab	-	van Pesch i wsp., 2014 [28]
Pacjenci z RRMS, w większości wcześniej leczeni, średnia liczba rzutów we wcześniejszym roku: 2,0	natalizumab	-	Wiendl i wsp., 2016 [29]
Pacjenci z RRMS, w większości wcześniej leczeni, średnia liczba rzutów we wcześniejszym roku: 2, w tym ok. 99% 1 i więcej rzutów	natalizumab	-	Trojano i wsp., 2018 [30]
Pacjenci z RRMS, w większości wcześniej leczeni, średnia liczba rzutów przed natalizumabem: 2,2, 67,5% ze zmianami Gd+	natalizumab	-	Wiendl i wsp., 2021 [31]
Pacjenci z RRMS z przynajmniej jednym rzutem podczas terapii interferonem-beta oraz z minimum 9 zmianami w obrazach T2 i/lub zmianami Gd+ w MRI mózgu lub z dwoma rzutami choroby oraz zwiększeniem liczby zmian w obrazach T2 i/lub zmian Gd+.	natalizumab	-	Outteryck i qwsp., 2014 [32]
Pacjenci z RRMS, większość leczona DMT przed natalizumabem, ARR=2,0	natalizumab	-	Clerico i wsp., 2014 [33]
Pacjenci z RRMS, większość leczona DMT przed natalizumabem; Pacjenci zostali włączeni zgodnie z kryteriami AIFA: - pacjenci po wcześniejszym leczeniu immunomodulującym przez co najmniej 12 miesięcy, którzy doświadczyli dwóch rzutów w ciągu ostatniego roku, albo jednego rzutu z pozostałą, trwałą niepełnosprawnością, co najmniej 9 zmian obrazach T2 lub zwiększone obciążenie zmianami T2 lub przynajmniej 1 zmiana Gd+; - pacjenci z ciężkim stwardnieniem rozsianym z szybką progresją, nawet jeśli nie byli oni wcześniej leczeni immunomodulatorami, z minimum 2 rzutami związanymi z progresją niepełnosprawności w poprzednim roku oraz z nowymi zmianami w obrazach T2 lub Gd+ w porównaniu z	natalizumab	-	Totaro i wsp., 2014 [34]

Populacja	Porównanie	Rodzaj porównania	Referencja
badaniem MRI wykonanym w ciągu poprzednich 12 miesięcy			
Pacjenci z RRMS, większość wcześniej leczona DMT, średnia liczba rzutów=2,4	natalizumab	-	Algahtani i wsp., 2018 [35]
Pacjenci z SM [^] , większość wcześniej leczona DMT, >90% miało ≥1 rzut w ciągu 12 wcześniejszych miesięcy, >80% miało ≥zmianę Gd+	natalizumab	-	Evdoshenko i wsp., 2019 [36]
Pacjenci z RRMS, większość wcześniej leczona DMT, ARR przed natalizumabem=1,24, 67,3% zmiany Gd+, 62,1% >30 zmian w obrazach T2	natalizumab	-	Dekker i wsp., 2019 [37]
Pacjenci z RRMS, większość wcześniej leczona DMT, liczba rzutów przed natalizumabem: 1,59, >80% miała zmiany radiologiczne	natalizumab	-	Deslandes i wsp., 2020 [38]
Pacjenci z RRMS po niepowodzeniu terapii pierwszego rzutu definiowanym jako rzut choroby w czasie terapii lub dwa poważne rzuty w okresie 1 roku; mediana rzutów w ciągu ostatniego roku: 2,0; 92% ≥9 zmian w T2, 50% ze zmianami Gd+	natalizumab	-	Biagut i wsp., 2021 [39]
Pacjenci pediatryczni z SM spełniający jeden z poniższych warunków [^] : 1) minimum 2 rzuty lub 1 ciężki rzut z niepełnym wyzdrowieniem w ciągu ostatnich 2 lat, podczas leczenia interferonem lub octanem glatirameru; 2) aktywne stwardnienie rozsiane, z co najmniej 2 rzutami w ciągu ostatniego roku i pojawieniem się nowych zmian w obrazach T2 lub Gd+ bez wcześniejszego leczenia. Finalnie większość pacjentów była wcześniej leczona, liczba rzutów: 2-6	natalizumab	-	Ghezzi i wsp., 2010 [40]
Pacjenci z RRMS, większość wcześniej leczona DMT, ARR=1,77	natalizumab	-	Viloshyna i wsp., 2015 [41]
Pacjenci z RRMS, większość wcześniej leczona DMT, średnia liczba rzutów przed natalizumabem=2,0, >63% zmiany Gd+	natalizumab	-	Ysraelit i wsp., 2021 [42]
Pacjenci z RMS z ≥1 rzutem w ciągu 12 miesięcy, w większości nieleczeni, w tym subpopulacja pacjentów z ≥2 rzutami i 1 zmianą GD+	Natalizumab vs placebo [badanie RCT – opisane w rozdziale dotyczącym badań o niższej wiarygodności, z uwagi na porównanie z nieodpowiednim komparatorem]	bezpośrednie	Badanie AFFIRM [43]-[47]

Produkt leczniczy 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. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Populacja	Porównanie	Rodzaj porównania	Referencja
Pacjenci z RRMS/ SM	natalizumab	bezpieczeństwo terapii	[48], [49], [50], [51], [52], [53], [54], [55], [56]
Populacja	Rodzaj badania/ publikacji	Interwencja	Referencja
Opracowania (badania) wtórne			
Pacjenci z RRMS	Przeglądy systematyczne z meta-analizą sieciową	natalizumab vs interferon beta-1a/1b, peginterferon beta-1a, octan glatimeru, fumaran dimetylu, teryflunomid	Fogarty i wsp. 2016 [84], Giovannoni i wsp. 2020 [85], Lucchetta i wsp. 2018 [86], Xu i wsp. 2018 [87], Li i wsp. 2020 [88], Lucchetta i wsp. 2019 [89], Liu i wsp. 2021 [90], ICER 2017 [91], Huisman i wsp. 2017 [92]
Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa			
Pacjenci ze stwardnieniem rozsianym (SM)	EMA (ChPL, EPAR), FDA, URPLWMPB, <i>Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb, UMC, Health Canada</i>	natalizumab	EMA: [57], [58], [59], [60], FDA: [61], [62], [63], UPRL: [64], [65], [66], UMC: [67], Lareb: [68], [69], [70], HC: [71], [72]
	Inne dowody naukowe (przeglądy systematyczne, analizy zbiorcze, dodatkowe badania pierwotne niekwalifikujące się do zasadniczej części analizy)	natalizumab	Analizy zbiorcze: [73], [74], przeglądy systematyczne bez meta-analizy: [75], [76], [77], [78], [79], Inne: [80], [81], [82], [83], [44]
Badania nieopublikowane (ze stron rejestrów badań klinicznych www.clinicaltrials.gov i clinicaltrialsregister.eu)			
Pacjenci z RRMS	badania nieopublikowane	natalizumab SC	[93]-[94]

*do badania włączano również chorych z SPMS, ale w niniejszej analizie przedstawiono wyłącznie wyniki dotyczące pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego – RRMS; w zależności od grupy od 83 do 100% pacjentów było w wcześniej leczonych z powodu SM (lekami immunomodulującymi, immunosupresyjnymi); ^w badaniu uwzględniono także chorych z inną niż RRMS postacią stwardnienia rozsianego; ARR – roczny wskaźnik rzutów, EMA – ang. *European Medicines Agency*; Europejska Agencja ds. Leków; FDA – ang. *Food and Drug Administration*; Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków; ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego; EPAR – Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające; Gd+ - zmiany po wzmocnieniu gadolinem, HC – *Health Canada*; SC – podanie podskórne, IV – podanie dożylnie; URPLWMPB – Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych; MRI – magnetyczny rezonans jądrowy; SM – stwardnienie rozsiane; UMC – *Uppsala Monitoring Centre*.

5. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ NATALIZUMABU PODAWANEGO PODSKÓRNIE W LECZENIU RZUTOWO-REMISYJNEJ POSTACI STWARDNIENIA ROZSIANEGO PO NIEPOWODZENIU TERAPII LEKAMI PIERWSZEGO RZUTU LUB W SZYBKO ROZWIJAJĄCEJ SIĘ, CIĘŻKIEJ POSTACI CHOROBY

W wyniku przeglądu medycznych baz danych nie zidentyfikowano żadnych badań klinicznych, w których oceniano efekty kliniczne natalizumabu podawanego w postaci wstrzyknięć podskórnych (SC) w porównaniu do wybranych komparatorów we wnioskowanej populacji pacjentów nieodpowiadających na leczenie lekami I rzutu lub w populacji pacjentów z szybko rozwijającą się, ciężką postacią choroby, zgodnymi z definicjami przedstawionymi w proponowanym programie lekowym [113].

Odnalezione badania pierwotne oraz wtórne dotyczyły oceny skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa stosowania natalizumabu w postaci infuzji dożylnych (IV) u pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego. Zidentyfikowano ponadto 2 badania bezpośrednio porównujące efekty stosowania natalizumabu podawanego podskórnym (SC) z natalizumabem IV u chorych na RRMS. Wstępna analiza wyników ww. badań wskazała na porównywalny profil farmakokinetyczny i farmakodynamiczny natalizumabu w obu postaciach oraz podobną skuteczność kliniczną. W związku z powyższym, w ramach niniejszej analizy przedstawiono szczegółowe wyniki badań wskazujących na porównywalne efekty stosowania natalizumabu w postaci wstrzyknięć podskórnych względem podawania leku drogą dożylną, a następnie uwzględniono i omówiono wyniki odnalezionych opracowań wtórnych i badań pierwotnych z zakresu oceny efektywności klinicznej natalizumabu podawanego drogą dożylną w porównaniu do wybranych komparatorów w analizowanym wskazaniu, zakładając, że takie same efekty kliniczne wynikają ze stosowania natalizumabu podawanego podskórnym.

5.1. PORÓWNANIE EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ NATALIZUMABU PODAWANEGO PODSKÓRNIE WZGLĘDEM PODANIA DOŻYLNIEGO W LECZENIU RZUTOWO-REMISYJNEJ POSTACI STWARDNIENIA ROZSIANEGO

W wyniku przeprowadzonego przeszukiwania medycznych baz danych odnaleziono 2 randomizowane badania kliniczne tj. badanie o akronimie REFINE [1]-[4] oraz badanie DELIVER [5]-[6], w których m.in. oceniano efektywność kliniczną natalizumabu SC stosowanego w leczeniu pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego w porównaniu do natalizumabu IV

Badanie o akronimie REFINE [1]-[4] było wielośrodkowym, randomizowanym i podwójnie zamaskowanym badaniem klinicznym II fazy, przeprowadzonym w populacji pacjentów z RRMS w wieku 18-55 lat, leczonych wcześniej natalizumabem przez co najmniej 12 miesięcy (w czasie których otrzymali co najmniej 11 dawek natalizumabu w postaci dożylnym), u których nie obserwowano występowania

rzutów choroby w ostatnim roku. W badaniu oceniano efektywność kliniczną oraz profil farmakokinetyczny i farmakodynamiczny natalizumabu podawanego w różnych dawkach i/lub w różnych odstępach czasu w formie podskórnej w bezpośrednim porównaniu do natalizumabu podawanego w formie wlewów dożylnych.

Do badania włączono ogółem 290 pacjentów, których losowo przydzielono do jednej z następujących grup:

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

Wyjściowa charakterystyka pacjentów pod względem demograficznym i klinicznym była zbliżona we wszystkich sześciu grupach (w tym grupie badanej stosującej natalizumab SC w dawce 300 mg co 4 tygodnie i grupie kontrolnej stosującej natalizumab IV w dawce 300 mg co 4 tygodnie), niemniej w czasie trwania badania komisja ekspertów zarekomendowała przerwanie leczenia natalizumabem podawanym w schemacie co 12 tygodni (N=191) ze względu na widoczny wzrost aktywności choroby u pacjentów w porównaniu do chorych poddanych terapii w schemacie co 4 tygodnie.

Ponadto, zgodnie z ChPL Tysabri® natalizumab należy stosować w dawce 300 mg co 4 tygodnie, bez względu na formę podania [57]. W związku z powyższym w dalszych częściach niniejszej analizy, uwzględniano i przedstawiano jedynie wyniki dotyczące tych grup pacjentów, u których zastosowano analizowaną interwencję w dawce zgodnej z zaleceniami przedstawionymi w ChPL Tysabri® (300 mg co 4 tygodnie).

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

U żadnego z pacjentów przed rozpoczęciem badania nie obserwowano występowania zmian po wzmocnieniu gadolinem, a wszyscy pacjenci otrzymali wcześniej leczenie natalizumabem IV przez co najmniej 12 miesięcy.

Analizę skuteczności klinicznej analizowanej interwencji przeprowadzono w populacji mITT (ang. *modified intent-to-treat population*) definiowanej jako wszyscy pacjenci zrandomizowani do badania, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę badanego leku i u których wykonano co najmniej 1 ocenę parametru skuteczności (N=277). Tzw. populacja bezpieczeństwa, w której analizowano także parametry

farmakokinetyczne i farmakodynamiczne, obejmowała pacjentów, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę leku oraz dysponowali co najmniej 1 wynikiem oceny parametru bezpieczeństwa lub farmakokinetycznego/ farmakodynamicznego po rozpoczęciu leczenia (N=289).

Z populacji mITT wykluczono 11 chorych (3,8%) ze względu na nieprawidłowy przydział leczenia, a u jednego dodatkowego pacjenta rozpoznano PML. Wszystkie planowane w badaniu dawki natalizumabu (15 dawek) otrzymało $\geq 76\%$ pacjentów z obu analizowanych grup.

Badanie o akronimie DELIVER [5]-[6] było wielośrodkowym, randomizowanym badaniem klinicznym I fazy, w którym oceniano profil farmakokinetyczny i farmakodynamiczny oraz efektywność kliniczną natalizumabu podawanego w formie podskórnej w bezpośrednim porównaniu do natalizumabu podawanego w formie wlewów dożylnych u pacjentów z RRMS lub SPMS (w niniejszym opracowaniu przedstawiono wyłącznie wyniki dla wyodrębnionej subpopulacji pacjentów z RRMS), którzy nie byli wcześniej leczeni natalizumabem.

Do badania włączono ogółem 76 pacjentów, z czego 24 pacjentów miało zdiagnozowany RRMS. Chorych przydzielono losowo (zastosowano randomizację centralną; za pomocą interaktywnego systemu odpowiedzi głosowych, przeprowadzoną w stosunku 1:1 w przypadku pacjentów z RRMS) do jednej z dwóch grup:

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

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

- w grupie stosującej natalizumab SC średnia wieku była nieco niższa niż w grupie stosującej formę dożylną (40,6 vs 48,1 lat),
- w grupie stosującej natalizumab SC było mniej kobiet niż w grupie stosującej formę dożylną (58% vs 82%),
- w grupie stosującej natalizumab SC 83% pacjentów stosowało wcześniej inne leczenie stwardnienia rozsianego, podczas gdy w grupie stosującej natalizumab w formie dożylny 100% pacjentów przyjmowało wcześniej inne leczenie,
- w grupie stosującej natalizumab SC liczba nawrotów choroby w ostatnich 3 latach była większa niż w grupie stosującej formę dożylną (2,1 vs 1,6),
- w grupie stosującej natalizumab SC czas od ostatniego nawrotu choroby był dwukrotnie krótszy niż w grupie stosującej formę dożylną (14,7 vs 27,9 miesięcy),
- w grupie stosującej natalizumab SC wyjściowa średnia liczna zmian po wzmocnieniu gadolinem była większa niż w grupie stosującej formę dożylną (2,1 vs 1,2).

Badanie DELIVER [5]-[6] składało się z 3 etapów:

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

Okres leczenia w przypadku pacjentów z RRMS w badaniu DELIVER [5]-[6] wynosił 32 tygodnie (I faza [pojedyncza dawka natalizumabu, analiza PK i PD] – 8 tygodni; II faza – 24 tygodnie).

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

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

Ze względu na istotne różnice pomiędzy badaniami REFINE oraz DELIVER m.in. pod względem:

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

przeprowadzenie agregacji danych z ww. badań było przeciwwskazane, w związku z czym wyniki z obu badań przedstawiono oddzielnie.

5.1.1. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ NATALIZUMABU PODAWANEGO PODSKÓRNICIE W PORÓWNANIU DO PODANIA DOŻYLNIEGO U CHORYCH NA RZUTOWO-REMISYJNĄ POSTAĆ STWARDNIENIA ROZSIANEGO

Populacja pacjentów leczonych wcześniej natalizumabem – badanie o akronimie REFINE

Łączna liczba unikalnych aktywnych zmian w obrazie MRI

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

Tabela 4. Skuteczność kliniczna natalizumabu SC w porównaniu do natalizumabu IV; łączna liczba unikalnych, aktywnych zmian w obrazie MRI; średnia (SD); populacja mITT [1]-[4].

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

*obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

W 60. tygodniu obserwacji wykazano, że łączna liczba unikalnych, aktywnych zmian chorobowych w obrazie MRI w grupie leczonej natalizumabem podawanym drogą podskórną była porównywalna względem liczby zmian odnotowanych w grupie stosującej natalizumab dożylnie; nie wykazano istotnej statystycznie różnicy między analizowanymi grupami (0,02 vs 0,23; MD=-0,21; 95% CI: -0,59; 0,17; p>0,05).

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

Tabela 5. Skuteczność kliniczna natalizumabu SC w porównaniu do natalizumabu IV; łączna liczba unikalnych, aktywnych zmian w obrazie MRI skorygowana o wyjściową objętość zmian w obrazie T2; średnia (95% CI); analiza *post-hoc* [1]-[4].

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

Wyniki analizy *post-hoc* dla pierwszorzędowego punktu końcowego potwierdziły brak istotnej statystycznie różnicy między stosowaniem natalizumabu drogą podskórną, a podawaniem dożylnym w

zakresie łącznej liczby unikalnych, aktywnych zmian w obrazie MRI definiowanej jako suma liczby nowych zmian po wzmocnieniu gadolinem (Gd+) oraz nowych lub nowo powiększonych zmian hiperintensywnych w obrazach T2-zależnych, niezwiązanych ze wzmocnieniem gadolinem w obrazach T1-zależnych (0,035 vs 0,209; OR=0,167; 95% CI: 0,004; 6,324; p=0,3348).

Tabela 6. Skuteczność kliniczna natalizumabu SC w porównaniu do natalizumabu IV; jakiegokolwiek zmiany w MRI; % (95% CI) [1].

Punkt końcowy	Grupa badana Natalizumab SC N=44	Grupa kontrolna Natalizumab IV N=52	OR [95% CI]; p
Pacjenci z jakąkolwiek kombinacją zmian w MRI – analiza <i>post-hoc</i>	0,023 [0,003; 0,170]	0,073 [0,024; 0,220]	0,320 [0,033; 3,056] p=0,3223

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

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

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

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

- wystąpienie jednej nowej zmiany po wzmocnieniu gadolinem (Gd+) o objętości $> 0,8 \text{ cm}^3$ lub ≥ 2 zmian po wzmocnieniu gadolinem o dowolnej wielkości,
- wystąpienie jednej nowej lub powiększającej się zmiany w obrazie T2 o objętości $> 0,8 \text{ cm}^3$ lub ≥ 2 nowych lub powiększających się zmian w obrazie T2 dowolnego rozmiaru w porównaniu z poprzednim skanem wykonanym w ramach tego badania.

Tabela 7. Skuteczność kliniczna natalizumabu SC w porównaniu do natalizumabu IV; odsetek pacjentów spełniających kryteria kwalifikacji do leczenia ratunkowego, które dotyczyły zmian w obrazie MRI; n (%) [1]-[4].

Punkt końcowy	Grupa badana Natalizumab SC N=45	Grupa kontrolna Natalizumab IV N=53	OR _{Peto} [95% CI]; p*
Spełnianie kryteriów kwalifikacji do leczenia ratunkowego w zakresie zmian w obrazie MRI	0* (0%)	1* (2%)	0,16 [0,003; 8,04]; p>0,05

*obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

Przeprowadzona analiza nie wykazała istotnej statystycznie różnicy między analizowanymi grupami w zakresie ryzyka zakwalifikowania się do leczenia ratunkowego ze względu na występujące zmiany w obrazie MRI (0% vs 2%; Peto OR=0,16; 95% CI: 0,003; 8,04; p>0,05).

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

Tabela 8. Skuteczność kliniczna natalizumabu SC w porównaniu do natalizumabu IV; odsetek pacjentów spełniających kryteria kwalifikacji do leczenia ratunkowego z jakichkolwiek przyczyn w czasie randomizowanej fazy badania; n (%) [1]-[4].

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

*obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic między natalizumabem podawanym podskórnym oraz dożylnie w zakresie ryzyka konieczności zastosowania leczenia ratunkowego w czasie randomizowanej fazy badania, niezależnie od przyczyny (15,6% vs 17,0%; RR=0,92; 95% CI: 0,38; 2,19; p>0,05) oraz powodu:

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

Roczny wskaźnik rzutów

Jako nawrót [rzut] kliniczny definiowano nowe lub nawracające (występujące w odstępie około 30 dni) objawy neurologiczne niezwiązane z gorączką lub infekcją, trwające co najmniej 24 godziny.

Nieadjustowany roczny wskaźnik rzutów (ARR) był obliczany na podstawie łącznej liczby nawrotów (zdefiniowanych zgodnie z protokołem), które wystąpiły u chorych w każdej z grup, podzielonej przez okres leczenia (dni) i pomnożonej przez 365,25.

Tabela 9. Skuteczność kliniczna natalizumabu SC w porównaniu do natalizumabu IV; roczny wskaźnik rzutów, populacja mITT [1]-[4].

Punkt końcowy	Grupa badana Natalizumab SC N=45	Grupa kontrolna Natalizumab IV N=53
Roczny wskaźnik rzutów (ARR)	0,08	0,07

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

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

Nawrót choroby

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

Tabela 10. Skuteczność kliniczna natalizumabu SC w porównaniu do natalizumabu IV; odsetek pacjentów z nawrotem choroby; n (%); populacja mITT [1]-[4].

Punkt końcowy	Grupa badana Natalizumab SC N=45	Grupa kontrolna Natalizumab IV N=53	RR [95%CI]; p*
Nawrót choroby	4* (9,1%)	4* (7,8%)	1,18 [0,34; 4,09]; p>0,05

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

W zakresie ryzyka nawrotu choroby nie wykazano istotnej statystycznie różnicy między leczeniem natalizumabem podawanym podskórnym, a lekiem podawanym w postaci infuzji dożylniej (9,1% vs 7,8%; RR=1,18; 95% CI: 0,34; 4,09; p>0,05).

Zmiana stopnia niepełnosprawności

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

Tabela 11. Skuteczność kliniczna natalizumabu SC w porównaniu do natalizumabu IV; odsetek pacjentów, u których potwierdzono pogorszenie niepełnosprawności; n (%); populacja mITT [1]-[4].

Punkt końcowy	Grupa badana Natalizumab SC N=45	Grupa kontrolna Natalizumab IV N=53	RR [95% CI]; p*
Potwierdzone pogorszenie niepełnosprawności	2* (4,8%)	3* (5,9%)	0,78 [0,16; 3,77]; p>0,05

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

Nie wykazano istotnej statystycznej różnicy między leczeniem natalizumabem podawanym podskórnym, a lekiem podawanym w postaci infuzji dożylniej w zakresie ryzyka wystąpienia potwierdzonego pogorszenia niepełnosprawności (4,8% vs 5,9%; RR=0,78; 95% CI: 0,16; 3,77; p>0,05).

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

Tabela 12. Skuteczność kliniczna natalizumabu SC w porównaniu do natalizumabu IV; średnia zmiana stopnia niepełnosprawności ocenianej w skali EDSS względem wartości początkowych; średnia [1]-[4].

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

Ze względu na brak danych dotyczących miar rozrzutu dla podanych wartości zmian względem *baseline*, oszacowanie różnicy średnich zmian między grupami nie było możliwe.

Populacja pacjentów nieleczonych wcześniej natalizumabem – badanie o akronimie DELIVER

Zmiana stopnia niepełnosprawności

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

Stopień niepełnosprawności oraz stan funkcjonalny oceniany odpowiednio za pomocą skali EDSS i MSFC utrzymywał się na stabilnym poziomie w obu grupach w okresie czasu od wizyty początkowej do 32. tygodnia badania.

Tabela 13. Skuteczność kliniczna natalizumabu SC w porównaniu do natalizumabu IV; zmiana stopnia niepełnosprawności ocenianej w skali EDSS i stanu funkcjonalnego według skali MSCF; średnia (SD) [5]-[6].

Punkt końcowy		Grupa badana Natalizumab SC N=9	Grupa kontrolna Natalizumab IV N=10	MD [95% CI]; p*
Stopień niesprawności w skali EDSS	Wyjściowo	3,2 (1,4)	4,0 (1,5)	-0,80 [-2,11; 0,51]; p>0,05
	Po 32 tyg.	2,6 (1,0)	4,1 (1,4)	-1,50 [-2,61; -0,39]; p<0,05
Stan funkcjonalny w skali MSCF	Wyjściowo	0,5 (0,4)	0,4 (0,4)	0,10 [-0,26; 0,46]; p>0,05
	Po 32 tyg.	0,5 (0,4)	0,4 (0,6)	0,10 [-0,36; 0,56]; p>0,05

*obliczone przez Autorów niniejszego opracowania na podstawie dostępnych danych. MSCF (ang. *Multiple Sclerosis Functional Composite*) – skala oceny stanu funkcjonalnego.

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

Wykazano natomiast istotnie statystycznie ($p < 0,05$) wyższy stopień niepełnosprawności w przypadku grupy stosującej natalizumab IV w porównaniu do grupy stosującej natalizumab SC, w okresie obserwacji wynoszącym 32 tygodnie.

Interpretując ten wyniki należy jednak mieć na uwadze, że obserwowana różnica nie wynika z progresji niepełnosprawności, ale z redukcji wyniku w skali EDSS w grupie badanej, stosującej natalizumab SC; ponadto pacjenci z grupy stosującej natalizumab IV już na początku badania wykazywali pod względem klinicznym liczbowo wyższy stopień niepełnosprawności niż w grupie otrzymującej natalizumab podskórnie. Uwzględniając zmianę wyniku w skali EDSS względem wartości różnica pomiędzy analizowanymi grupami pod względem stopnia niepełnosprawności w skali EDSS nie była istotna statystycznie (MD= -0,6; 95% CI: -1,72; 0,52; $p > 0,05$) w okresie obserwacji wynoszącym 32 tygodnie.

Roczny wskaźnik rzutów

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

Ocena funkcji poznawczych, zaburzeń widzenia oraz ogólnego samopoczucia

Tabela 14. Skuteczność kliniczna natalizumabu SC w porównaniu do natalizumabu IV; zmiana funkcji poznawczych, zaburzeń widzenia oraz ogólnego samopoczucia; średnia (SD) [5]-[6].

Punkt końcowy		Grupa badana Natalizumab SC N=9	Grupa kontrolna Natalizumab IV N=10	MD [95%CI]; p*
Zaburzenia funkcji poznawczych oceniane za pomocą testu SDMT	Wyjściowo	47,0 (12,3)	45,3 (10,8)	1,70 [-8,68; 12,08]; $p > 0,05$
	Po 32 tyg.	55,4 (8,2)	49,2 (9,1)	6,20 [-1,62; 14,02]; $p > 0,05$
Zaburzenia widzenia oceniane za pomocą testu VFT (kontrast 2,5%)	Wyjściowo	34,6 (7,5)	28,0 (12,7)	6,6 [-2,92; 16,12]; $p > 0,05$
	Po 32 tyg.	35,8 (8,6)	26,3 (13,0)	9,50 [-0,54; 19,54]; $p > 0,05$
Zaburzenia widzenia oceniane za pomocą testu VFT (kontrast 1,25%)	Wyjściowo	24,9 (10,5)	19,3 (14,4)	5,60 [-5,85; 17,05]; $p > 0,05$
	Po 32 tyg.	26,7 (9,4)	18,3 (12,4)	8,40 [-1,59; 18,39]; $p > 0,05$
Ogólne samopoczucie oceniane w skali VAS	Wyjściowo	64,4 (23,4)	68,1 (24,9)	-3,70 [-25,50; 18,10]; $p > 0,05$
	Po 32 tyg.	80,2 (14,0)	71,9 (13,4)	8,30 [-4,02; 20,62]; $p > 0,05$

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

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

- funkcji poznawczych ocenianych w teście SDMT,
- zaburzeń widzenia ocenianych w teście VFT,
- ogólnego samopoczucia pacjentów (ocena w skali VAS)

po 32 tygodniach badania.

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

Zmiany w obrazie MRI

Tabela 15. Skuteczność kliniczna natalizumabu SC w porównaniu do natalizumabu IV; zmiany w obrazie MRI; średnia (SD) [5]-[6].

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

*obliczone przez Autorów niniejszego opracowania na podstawie dostępnych danych.

Przeprowadzona analiza wykazała brak istotnych statystycznie różnic ($p>0,05$) pomiędzy analizowanymi grupami w zakresie zmiany liczby nowych lub powiększających się zmian w obrazie T2 po 32 tygodniach względem wartości wyjściowych.

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

5.1.2. ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA NATALIZUMABU PODAWANEGO PODSKÓRNICIE W PORÓWNANIU DO PODANIA DOŻYLNIEGO U CHORYCH NA RZUTOWO-REMISYJNĄ POSTAĆ STWARDNIENIA ROZSIANEGO

Populacja pacjentów leczonych wcześniej natalizumabem – badanie o akronimie REFINE

Jakiegokolwiek działania/ zdarzenia niepożądane

Częstość występowania najczęstszych działań/ zdarzeń niepożądanych była niska w obu grupach pacjentów poddanych terapii natalizumabem w dawce 300 mg co 4 tygodnie, niezależnie od drogi podania.

Tabela 16. Bezpieczeństwo stosowania natalizumabu SC w porównaniu do natalizumabu IV; odsetek pacjentów, u których wystąpiły działania/ zdarzenia niepożądane; n (%) [1]-[4].

Punkt końcowy	Grupa badana Natalizumab SC N=45	Grupa kontrolna Natalizumab IV N=54	RR/ OR _{Peto} [95% CI]; p*
Jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane	37 (82,2%)	48 (88,9%)	0,925 [0,76; 1,09]; p>0,05
Nadwrażliwość na lek	0 (0,0%)	1 (1,9%)	OR _{Peto} =0,16 [0,003; 8,19]; p>0,05
Nadwrażliwość	1 (2,2%)	0 (0,0%)	OR _{Peto} =9,03 [0,18; 462,31]; p>0,05
Rumień	1 (2,2%)	2 (3,7%)	0,60 [0,08; 4,44]; p>0,05
Świąd	1 (2,2%)	0 (0,0%)	OR _{Peto} =9,03 [0,18; 462,31]; p>0,05
Zapalenie skóry	0 (0,0%)	1 (1,9%)	OR _{Peto} =0,16 [0,003; 8,19]; p>0,05
Alergiczne zapalenie skóry	1 (2,2%)	0 (0,0%)	OR _{Peto} =9,03 [0,18; 462,31]; p>0,05
Pokrzywka	1 (2,2%)	0 (0,0%)	OR _{Peto} =9,03 [0,18; 462,31]; p>0,05
Ból w miejscu iniekcji	1 (2,2%)	0 (0,0%)	OR _{Peto} =9,03 [0,18; 462,31]; p>0,05
Ból w miejscu podania	1 (2,2%)	0 (0,0%)	OR _{Peto} =9,03 [0,18; 462,31]; p>0,05
Inne reakcje w miejscu iniekcji	1 (2,2%)	0 (0,0%)	OR _{Peto} =9,03 [0,18; 462,31]; p>0,05

*obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

Analiza bezpieczeństwa stosowania natalizumabu podawanego drogą podskórną w porównaniu do podawania leku w postaci infuzji dożylniej, wskazała na brak istotnych statystycznie różnic ($p>0,05$) między grupami w zakresie ryzyka wystąpienia: jakiegokolwiek działań/ zdarzeń niepożądanych, reakcji nadwrażliwości w tym nadwrażliwości na lek, rumienia, świądu, zapalenia skóry, w tym alergicznego zapalenia skóry, pokrzywki, bólu i innych reakcji w miejscu iniekcji podskórnej lub podania dożylnego, w czasie 60 tygodni leczenia.

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

Działania niepożądane związane z leczeniem

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

Tabela 17. Bezpieczeństwo stosowania natalizumabu SC w porównaniu do natalizumabu IV; odsetek pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane związane z leczeniem, w tym te które raportowano u >2 pacjentów w którejkolwiek z grup; n (%) [1]-[4].

Punkt końcowy	Grupa badana Natalizumab SC N=45	Grupa kontrolna Natalizumab IV N=54	RR/ Peto OR [95%CI]; p*
Jakiegokolwiek działania niepożądane związane z leczeniem	20 (44,4%)	16 (29,6%)	1,50 [0,89; 2,54]; p>0,05
Ból stawów	1 (2,2%)	2 (3,7%)	0,60 [0,08; 4,44]; p>0,05
Zmęczenie	0 (0,0%)	3 (5,6%)	OR _{Peto} =0,15 [0,02; 1,53]; p>0,05
Ból głowy	3 (6,7%)	2 (3,7%)	1,80 [0,37; 8,73]; p>0,05
Ból w miejscu iniekcji	1 (2,2%)	0 (0,0%)	OR _{Peto} =9,03 [0,18; 462,31]; p>0,05
Nawrót choroby	4 (8,9%)	0 (0,0%)	OR _{Peto} =9,67 [1,31; 71,41]; p<0,05 ; NNH=11 [4; 53]

Punkt końcowy	Grupa badana Natalizumab SC N=45	Grupa kontrolna Natalizumab IV N=54	RR/ Peto OR [95%CI]; p*
Zapalenie jamy nosowo-gardłowej	3 (6,7%)	2 (3,7%)	1,80 [0,37; 8,73]; p>0,05
Infekcja dróg moczowych	1 (2,2%)	3 (5,6%)	0,40 [0,06; 2,68]; p>0,05

*obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

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

Odnotowano natomiast istotnie statystycznie ($p<0,05$) większe ryzyko wystąpienia nawrotu choroby w grupie otrzymującej natalizumab drogą podskórną w porównaniu do natalizumabu podawanego drogą dożylną. Należy podkreślić, że w publikacji nie podano dokładnej definicji co kwalifikowano jako nawrót choroby w ocenie bezpieczeństwa, prawdopodobnie były to zdarzenia nie spełniające kryteriów zdefiniowanych dla nawrotów w protokole badania, przyjętych do oceny skuteczności klinicznej.

Zdarzenia niepożądane o poważnym nasileniu

Wystąpienie zdarzeń niepożądanych o poważnym nasileniu (ang. *severe*) raportowano u 6,7% chorych w grupie badanej oraz 7,4% pacjentów z grupy kontrolnej.

Tabela 18. Bezpieczeństwo stosowania natalizumabu SC w porównaniu do natalizumabu IV; odsetek pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane o poważnym nasileniu; n (%) [1]-[4].

Punkt końcowy	Grupa badana Natalizumab SC N=45	Grupa kontrolna Natalizumab IV N=54	RR [95% CI]; p*
Zdarzenia niepożądane o poważnym nasileniu	3 (6,7%)	4 (7,4%)	0,90 [0,23; 3,42]; p>0,05

*obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

Ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych o poważnym nasileniu było porównywalne w obu grupach, niezależnie od drogi podawania natalizumabu (6,7% vs 7,4%; RR=0,90; 95% CI: 0,23; 3,42; $p>0,05$).

Ciężkie zdarzenia niepożądane

Ciężkie (ang. *serious*) zdarzenia niepożądane definiowano jako te wymagające hospitalizacji lub przedłużenia trwającej już hospitalizacji, które mogą powodować istotną niepełnosprawność, skutkować zgonem/ zwiększać ryzyko zgonu lub wynikać z wrodzonych zaburzeń.

Wystąpienie ciężkich zdarzeń niepożądanych w czasie trwania badania raportowano u 8,9% oraz 13,0% chorych, odpowiednio w grupie badanej oraz kontrolnej.

Tabela 19. Bezpieczeństwo stosowania natalizumabu SC w porównaniu do natalizumabu IV; odsetek pacjentów, u których wystąpiły ciężkie zdarzenia niepożądane; n (%) [1]-[4].

Punkt końcowy	Grupa badana Natalizumab SC N=45	Grupa kontrolna Natalizumab IV N=54	RR [95%CI]; p*
Ciężkie zdarzenia niepożądane	4 (8,9%)	7 (13,0%)	0,69 [0,22; 2,05]; p>0,05

*obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

W zakresie ryzyka wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych nie wykazano istotnej statystycznie różnicy między podawaniem natalizumabu drogą podskórną, a drogą dożylną (8,9% vs 13,0%; RR=0,69; 95% CI: 0,22; 2,05; p>0,05).

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

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

Wycofanie z badania

Przerwanie leczenia w randomizowanej fazie badania z powodu zdarzeń niepożądanych konieczne było u 11,1% pacjentów otrzymujących natalizumab podskórnym oraz 5,6% chorych, którym lek podawano drogą dożylną. Z kolei, z udziału w badaniu trwale wycofano 6,7% oraz 3,7% pacjentów, odpowiednio z grupy badanej oraz kontrolnej.

Tabela 20. Bezpieczeństwo stosowania natalizumabu SC w porównaniu do natalizumabu IV; odsetek pacjentów, którzy zostali wycofani z badania z powodu zdarzeń niepożądanych; n (%) [1]-[4].

Punkt końcowy	Grupa badana Natalizumab SC N=45	Grupa kontrolna Natalizumab IV N=54	RR [95%CI]; p*
Przerwanie leczenia w randomizowanej fazie badania	5 (11,1%)	3 (5,6%)	2,00 [0,56; 7,27]; p>0,05
Wycofanie z badania	3 (6,7%)	2 (3,7%)	1,80 [0,37; 8,73]; p>0,05

*obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic między grupą badaną a kontrolną w zakresie ryzyka:

- przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych (11,1% vs 5,6%; RR=2,00; 95% CI: 0,56; 7,27; p>0,05),
- trwałego wycofania z badania z powodu zdarzeń niepożądanych (6,7% vs 3,7%; RR=1,80; 95% CI: 0,37; 8,73; p>0,05).

Immunogenność

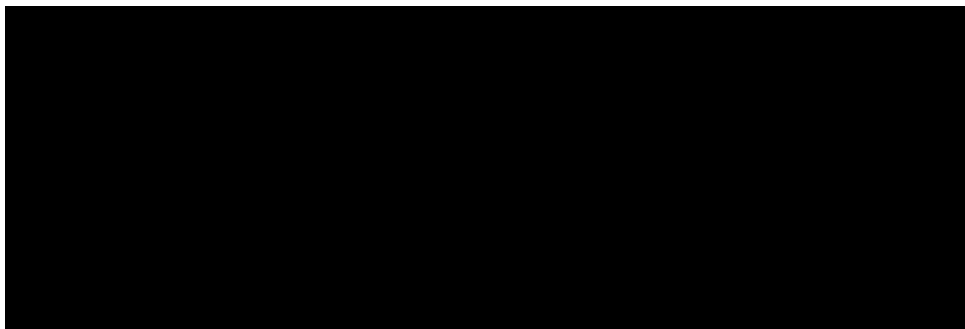
Zarówno w grupie pacjentów otrzymujących natalizumab w postaci iniekcji podskórnych, jak i drogą infuzji dożylną nie raportowano objawów wskazujących na immunogenność leku. W czasie randomizowanej fazy leczenia u wszystkich chorych wyniki testów na obecność przeciwciał skierowanych przeciw natalizumabowi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

Populacja pacjentów nieleczonych wcześniej natalizumabem – badanie o akronimie DELIVER

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



5.1.3. ANALIZA PROFILU FARMAKOKINETYCZNEGO I FARMAKODYNAMICZNEGO NATALIZUMABU PODAWANEGO PODSKÓRNIE W PORÓWNANIU DO PODANIA DOŻYLNIEGO U CHORYCH NA RZUTOWO-REMISYJNĄ POSTAĆ STWARDNIENIA ROZSIANEGO

Populacja pacjentów leczonych wcześniej natalizumabem – badanie o akronimie REFINE [1]-[4]

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

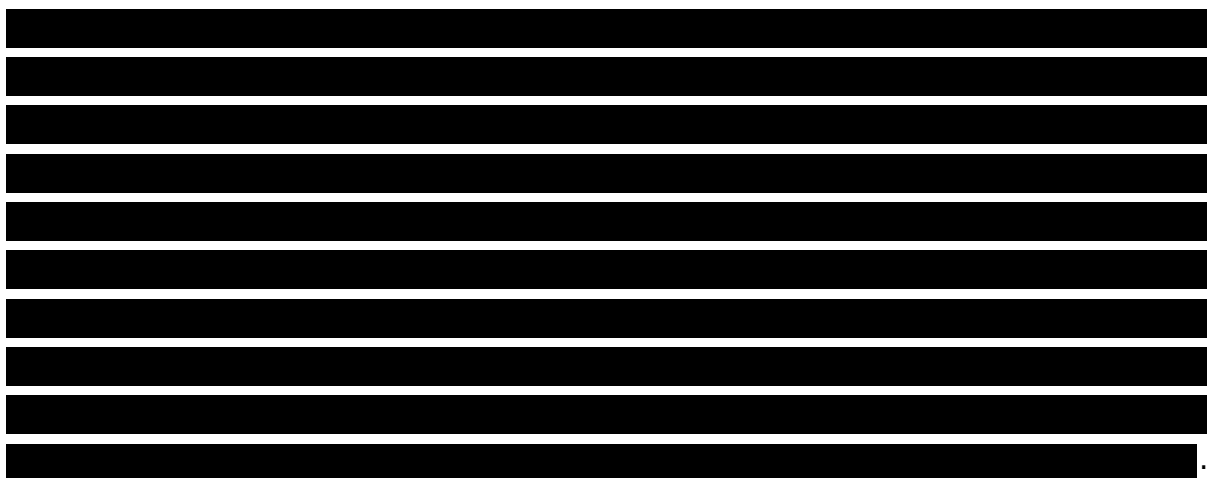


Tabela 22. Analiza profilu farmakokinetycznego i farmakodynamicznego dla natalizumabu stosowanego podskórnym (SC) i dożylnie (IV) [1], [2].

Stosowany schemat podawania natalizumabu	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Natalizumab 300 mg, co 4 tygodnie IV oraz natalizumab 300 mg, co 4 tygodnie SC	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Grupy stosujące natalizumab co 4 tygodnie	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Grupy stosujące natalizumab co 4 tygodnie	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Populacja pacjentów nieleczonych wcześniej natalizumabem – badanie o akronimie DELIVER [5]-[6]

Profil farmakokinetyczny

Tabela 23. Profil farmakokinetyczny natalizumabu SC w porównaniu do natalizumabu IV (pojedyncza dawka natalizumabu); średnia (SD) [zakres] [5]-[6].

Punkt końcowy	Grupa badana Natalizumab SC N=9	Grupa kontrolna Natalizumab IV N=10
C_{max} [µg/ml]	35,4 (8,6)	107,1 (28,5)
T_{max} [godziny]	150,6 (42,6) [94,0; 192,0]	8,1 (8,0) [0,0; 23,0]
AUC_{0-∞} [mg x hr/ml]	19,3 (8,5)	33,8 (12,0)
AUC₀₋₁₃₄₄ mg x hr/ml]	18,8 (7,5)	33,5 (11,7)
V_z [l]	3,7 (1,8)	1,9 (1,0)
CL [ml/h]	0,018 (0,007)	0,010 (0,003)
V_{ss} [l]	NA	3,1 (0,7)
F [%]	57,1 (25,4)	100
Okres półtrwania [dni]	6,4 (3,9)	5,9 (2,8)

C_{max} - średnie maksymalne stężenie natalizumabu w surowicy; T_{max} - czas do uzyskania maksymalnego stężenia natalizumabu w surowicy; AUC_{0-∞} - obszar pod krzywą stężenia natalizumabu w surowicy w czasie od zero do nieskończoności; AUC₀₋₁₃₄₄ - obszar pod krzywą stężenia natalizumabu w surowicy w czasie od zero do 1344 godzin; V_z-pozorna objętość dystrybucji; CL - pozorny klirens; V_{ss} - pozorna objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym; F-względna biodostępność; NA-nie dotyczy.

W przypadku podania natalizumabu (pojedyncza dawka leku) w formie infuzji dożylniej stężenie natalizumabu w surowicy wykazywało typowy dwufazowy profil stężenia w zależności od czasu z szybką fazą dystrybucji i powolną fazą eliminacji. Natomiast w przypadku podania podskórnego, natalizumab był powoli wchłaniany do krążenia ogólnoustrojowego, gdzie czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia wynosił od około 2 do 15 dni. Analiza profili średnich stężeń w surowicy po podaniu pierwszej dawki natalizumabu sugeruje, że faza eliminacji jest porównywalna pomiędzy podaniem dożylnym a podskórnym analizowanej interwencji. Biodostępność natalizumabu SC wynosiła średnio 57,1%, podczas gdy w przypadku infuzji dożylnych biodostępność wyniosła 100%. Okres półtrwania natalizumabu w przypadku obu form administracji leku był zbliżony. Średnia ekspozycja (AUC_{0-∞}) w przypadku podania natalizumabu w formie podskórnej (19,3 mg x hr/ml) wynosiła 57% ekspozycji obserwowanej w przypadku podania dożylnego (33,8 mg x hr/ml) [5].

Profil farmakodynamiczny

Tabela 24. Profil farmakodynamiczny natalizumabu SC w porównaniu do natalizumabu IV; średnia (SD) [5]-[6].

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

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

Przeprowadzona analiza profili farmakodynamicznych natalizumabu podawanego w formie podskórnej i dożylniej wykazała porównywalne wyniki w zakresie większości analizowanych parametrów. Nasylenie receptora integryny $\alpha 4$ następowało szybko (ponad 80% przypadków po 4 godzinach od podania dawki). Również w przypadku liczby limfocytów obserwowano podobne zmiany pomiędzy analizowanymi interwencjami. Po pierwszej dawce natalizumabu liczba limfocytów wzrastała, uzyskując punkt szczytowy w czasie pierwszych dwóch tygodni od podania leku. Z kolei średnie stężenie sVCAM w surowicy zmniejszyło się względem okresu sprzed leczenia, osiągając najniższy poziom w ciągu około 2 tygodni od podania leku [5]-[6].

5.1.4. PODSUMOWANIE PORÓWNIANIA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ NATALIZUMABU PODAWANEGO PODSKÓRNIE WZGLĘDEM PODANIA DOŻYLNIEGO U CHORYCH NA RZUTOWO-REMISYJNĄ POSTAĆ STWARDNIENIA ROZSIANEGO

Wyniki zidentyfikowanych badań o akronimach REFINE i DELIVER przeprowadzonych w populacji pacjentów z RRMS wskazały na **porównywalną skuteczność kliniczną natalizumabu podawanego podskórną (SC) względem natalizumabu podawanego drogą dożylną**, w zakresie między innymi: zmian widocznych w obrazie MRI, rocznego wskaźnika rzutów (nawrotów) choroby, odsetka pacjentów z nawrotem choroby, konieczności stosowania leczenia ratunkowego, zmian stanu funkcjonalnego pacjentów ocenianego w skali MSFC, zmian funkcji poznawczych w teście SDMT, ogólnego samopoczucia ocenianego w skali VAS czy zaburzeń widzenia w teście VFT.

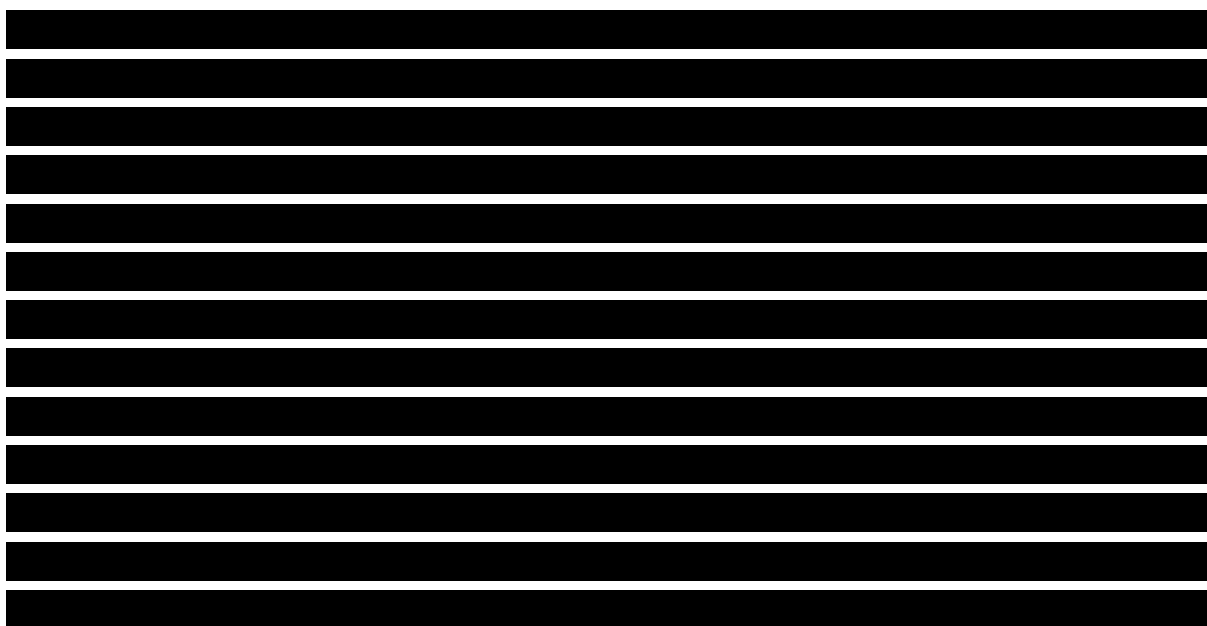
Jedynie w badaniu DELIVER przeprowadzona analiza wykazała istotną statystycznie przewagę natalizumabu SC względem natalizumabu IV w zakresie stopnia niepełnosprawności ocenianej w skali EDSS po 32 tygodniach terapii. Analizując wyniki z badania DELIVER należy jednakże mieć na uwadze szereg aspektów, które mogą mieć wpływ na uzyskane różnice i prowadzić do błędnej interpretacji:

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

W badaniu REFINE wykazano brak istotnych różnic pomiędzy ocenianymi formami podawania natalizumabu w zakresie odsetka pacjentów z potwierdzoną progresją niepełnosprawności.

Obserwowane u pacjentów leczonych natalizumabem SC w ramach badań REFINE [1]-[4] oraz DELIVER [5]-[6] niskie wskaźniki nawrotów, brak występowania nowych zmian po wzmocnieniu gadolinem czy średnie liczby nowych lub nowo powiększonych zmian hiperintensywnych w obrazach T2-zależnych, są zbliżone z wynikami innych badań dotyczących stosowania natalizumabu IV w terapii RRMS.

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



5.2. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ NATALIZUMABU W LECZENIU PACJENTÓW Z RZUTOWO-REMISYJNĄ POSTACIĄ STWARDNIENIA ROZLANEGO – PORÓWNANIE POŚREDNIE (META-ANALIZY SIECIOWE) Z INTERFERONEM BETA I/LUB OCTANEM GLATIRAMERU, PEGINTERFERONEM BETA, FUMARANEM DIMETYLU LUB TERYFLUNOMIDEM

W wyniku przeszukania medycznych baz danych zidentyfikowano 9 przeglądów systematycznych z meta-analizą sieciową, opublikowanych w ciągu ostatnich 5 lat, uwzględniających zastosowanie natalizumabu w formie IV w porównaniu z komparatorami, w populacji pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozlanego: Fogarty i wsp. 2016 [84], Giovannoni i wsp. 2020 [85], Lucchetta i wsp. 2018 [86], Xu i wsp. 2018 [87], Li i wsp. 2020 [88], Lucchetta i wsp. 2019 [89], Liu i wsp. 2021 [90], ICER 2017 [91] oraz Huisman i wsp. 2017 [92].

W wymienionych opracowaniach włączano badania RCT, przeprowadzone w populacji ogólnej pacjentów z RRMS, niemniej jednak należy zaznaczyć, że obie wnioskowane populacje dla natalizumabu,

[REDACTED]

Szczegóły metodologii wszystkich odnalezionych przeglądów systematycznych wraz z oceną w skali AMSTAR 2 przedstawiono w aneksie, w rozdziale 14.6 i 14.12.

Do najnowszych i najbardziej aktualnych opracowań zaliczono Liu i wsp. 2021 [90] oraz **Giovannoni i wsp. 2020 [85]**, przy czym przegląd Giovannoni i wsp. 2020 [85] zawierające zestawienie wyników dla natalizumabu i komparatorów względem placebo uznano za bardziej wiarygodne, ze względu na:

- ocenę większej liczby klinicznie istotnych punktów końcowych (ARR, 3-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności oraz 6-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności);
- bardziej wiarygodne analizy danych z uwagi na dostosowanie metod analizy do definicji punktów końcowych - poszczególne punkty końcowe analizuje w sposób adekwatny do ich charakteru, tj. progresję analizuje z uwzględnieniem metod analizy dla punktów końcowych typu przeżycia (czas do zdarzenia; HR [ang. *hazard ratio*]) a zdarzenia wielokrotne, nawracające (nawroty/rzuty choroby) analizuje z uwzględnieniem odpowiednich metod dla tego punktu końcowego.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu medycznych baz danych nie odnaleziono żadnych nowych badań opublikowanych po dacie przeszukania w referencji Giovannoni i wsp. 2020 [85], a które

spełniałyby zdefiniowane w nim kryteria włączenia, w związku z czym opracowanie to uznano za aktualne.

W niniejszym rozdziale omówiono rezultaty przeglądów systematycznych, w których przedstawiono wyniki:

- porównania natalizumabu i komparatorów względem placebo, na podstawie opracowania Giovannoni i wsp. 2020 [85], które uznano za najnowsze i najbardziej wiarygodne;
- porównania pośredniego natalizumabu względem komparatorów zdefiniowanych w ramach Analizy klinicznej: Lucchetta i wsp. 2018 [86], Xu i wsp. 2018 [87], Li i wsp. 2020 [88], Lucchetta i wsp. 2019 [89], Liu i wsp. 2021 [90], ICER 2017 [91].

Wyniki i wnioski z pozostałych, starszych przeglądów, tj. Fogarty i wsp. 2016 [84] oraz Huisman i wsp. 2017 [92], w których skuteczność i/lub bezpieczeństwo stosowania natalizumabu oraz komparatorów uszeregowano względem podawania placebo, przedstawiono w Aneksie, w rozdziale 8.

5.2.1. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ NATALIZUMABU W LECZENIU PACJENTÓW Z RZUTOWO-REMISYJNĄ POSTACIĄ STWARDNIENIA ROZSIANEGO – PORÓWNANIE POŚREDNIE Z INTERFERONEM BETA I/LUB OCTANEM GLATIRAMERU, PEGINTERFERONEM BETA, FUMARANEM DIMETYLU LUB TERYFLUNOMIDEM

Giovannoni 2020 [85]

Celem niniejszego przeglądu systematycznego zawierającego pośrednie porównanie mieszane (ang. *mixed-treatment comparison*; MTC) było oszacowanie skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa stosowania leków modyfikujących przebieg choroby (DMT) w dawkach zarejestrowanych w Unii Europejskiej względem placebo, u dorosłych pacjentów z remisyjno-rzutową postacią stwardnienia rozlanego (RRMS).

W opracowaniu uwzględniono wyniki prospektywnych, randomizowanych badań klinicznych przeprowadzonych w populacji dorosłych chorych (tj. w wieku ≥ 18 lat) z potwierdzonym RRMS ($\geq 85\%$ badanej populacji) i poddanych leczeniu za pomocą: natalizumabu, fumaranu dimetylu, interferonu beta-1a, peginterferonu beta-1a, interferonu beta-1b, octanu glatirameru, fingolimodu, teryflunomidu, alemtuzumabu, okrelizumabu, kładrybiny lub placebo.

Do przeglądu włączono 51 badań RCT opisanych w 779 publikacjach, z których w ramach porównań pośrednich uwzględniono dane z 33 badań klinicznych (18 badań z grupą placebo oraz 15 badań z aktywną grupą kontrolną) o następujących akronimach: BEYOND, OPERA I, OPERA II, INCOMIN, Calabrese 2012, REGARD, CombiRx, TENERE, CAMMS223, CARE MS-I, CARE MS-II, EVIDENCE, TRANSFORMS, CONFIRM, Bornstein 1987, Copolymer I, DEFINE, BRAVO, MSCRG, FREEDOMS I,

FREEDOMS II, TEMSO, TOWER, CLARITY, GALA, INFβ study, PRISMS, ADVANCE oraz AFFIRM (natalizumab vs placebo). W większości włączonych badań (71%) uczestniczyli pacjenci wcześniej nieleczeni.

Punktami końcowymi poddany ocenie w ramach porównania były:

- roczny wskaźnik rzutów; ARR,
- progresja niepełnosprawności potwierdzona po 3 miesiącach,
- progresja niepełnosprawności potwierdzona po 6 miesiącach,
- wystąpienie ciężkich (ang. *serious*) zdarzeń/ działań niepożądanych.

Okres obserwacji wynosił ≥ 12 miesięcy.

W niniejszym opracowaniu uwzględniono wyniki przeprowadzonych porównań dla natalizumabu oraz innych DMT będących komparatorami dla ocenianej interwencji (nie uwzględniono danych dla alemtuzumabu, fingolimodu, okrelizumabu oraz kladrybiny).

Mieszane porównanie pośrednie przeprowadzono metodą Bayesa.

Roczny wskaźnik rzutów

Wskaźnik rzutów choroby był istotnie statystycznie niższy we wszystkich grupach pacjentów poddanych leczeniu DMT w porównaniu z placebo.

W poniższej tabeli zestawiono DMT, w tym interwencję wnioskowaną oraz komparatory w kolejności od najbardziej do najmniej skutecznych względem placebo, w odniesieniu do redukcji ARR.

Tabela 25. Wyniki mieszane porównania skuteczności klinicznej DMT (natalizumab oraz komparatory) względem placebo odnośnie rocznego wskaźnika rzutów (ARR); od najbardziej skutecznego do najmniej skutecznego DMT [85].

Analizowane interwencje	Współczynnik częstości (RR)	[95% CrI]
Natalizumab 300 mg q4w	0,32	[0,23; 0,43]
Fumaran dimetylu 240 mg bid	0,50	[0,40; 0,61]
Peginterferon beta-1a 125 µg q2w	0,64	[0,47; 0,88]
Octan glatirameru 40 mg tiw	0,66	[0,50; 0,86]
Octan glatirameru 20 mg od	0,63	[0,53; 0,72]
Interferon beta-1b 250 µg EOD	0,65	[0,53; 0,78]
Interferon beta-1a 44 µg tiw	0,65	[0,52; 0,81]
Teryflunomid 14 mg od	0,74	[0,61; 0,89]
Interferon beta-1a 30 µg ow	0,81	[0,69; 0,93]

q4w (ang. *once every 4 weeks*) raz na cztery tygodnie; q2w (ang. *every 2 weeks*) raz na 2 tygodnie; EOD (ang. *every other day*) co drugi dzień; od (ang. *once daily*) raz na dobę; tiw (ang. *3 times a week*) trzy razy w tygodniu; bid (ang. *twice daily*) dwa razy na dobę; ow (ang. *once per week*) raz w tygodniu; CrI (ang. *credible interval*) przedział wiarygodności. RR (ang. *rate ratio*) współczynnik częstości.

Analiza porównawcza przeprowadzona w opracowaniu [85] wykazała, że natalizumab cechuje się największą skutecznością w odniesieniu do redukcji rocznego wskaźnika rzutów wynoszącym 30% (RR=0,32; 95% CrI: 0,23; 0,43). Prawdopodobieństwo bycia skuteczniejszym niż placebo dla

pozostałych preparatów DMT wynosiło <10%, w tym 0% w przypadku interferonu beta-1a, interferonu beta-1b, octanu glatirameru w dawce 20 mg oraz teryflunomidu.

Progresja niepełnosprawności potwierdzona po 3 miesiącach

Tabela 26. Wyniki mieszanego porównania skuteczności klinicznej DMT (natalizumab oraz komparatory) względem placebo odnośnie progresji niepełnosprawności potwierdzonej po 3 miesiącach; od najbardziej skutecznego do najmniej skutecznego DMT [85].

Analizowane interwencje	Hazard względny (HR)	[95% CrI]
Natalizumab 300 mg q4w	0,58	[0,32; 1,06]
Interferon beta-1a 44 µg tiw	0,62	[0,33; 1,17]
Interferon beta-1a 22 µg tiw	0,68	[0,36; 1,27]
Fumaran dimetylu 240 mg bid	0,69	[0,44; 1,09]
Teryflunomid 14 mg od	0,70	[0,38; 1,30]
Interferon beta-1a 30 µg ow	0,74	[0,39; 1,41]
Octan glatirameru 20 mg od	0,87	[0,48; 1,58]
Interferon beta-1b 250 µg EOD	0,92	[0,40; 2,14]

q4w (ang. *once every 4 weeks*) raz na cztery tygodnie; EOD (ang. *every other day*) co drugi dzień; od (ang. *once daily*) raz na dobę; tiw (ang. *3 times a week*) trzy razy w tygodniu; bid (ang. *twice daily*) dwa razy na dobę; ow (ang. *once per week*) raz w tygodniu; CrI (ang. *credible interval*) przedział wiarygodności. HR (ang. *hazard ratio*) hazard względny.

Przeprowadzona analiza wskazała na redukcję ryzyka progresji niepełnosprawności potwierdzonej po 3 miesiącach leczenia za pomocą wszystkich analizowanych interwencji (wnioskowanej oraz alternatywnych), niemniej raportowane różnice względem placebo nie były statystycznie istotne. Jednocześnie stosowanie natalizumabu wiązało się w największym prawdopodobieństwie redukcji ryzyka progresji niepełnosprawności w zestawieniu z analizowanymi komparatorami (HR=0,58; 95% CrI: 0,32; 1,06).

Progresja niepełnosprawności potwierdzona po 6 miesiącach

Tabela 27. Wyniki mieszanego porównania skuteczności klinicznej DMT (natalizumab oraz komparatory) względem placebo odnośnie progresji niepełnosprawności potwierdzonej po 6 miesiącach; od najbardziej skutecznego do najmniej skutecznego DMT [85].

Analizowane interwencje	Hazard względny (HR)	[95% CrI]
Natalizumab 300 mg q4w	0,46	[0,25; 0,84]
Interferon beta-1a 44 µg tiw	0,67	[0,37; 1,21]
Fumaran dimetylu 240 mg bid	0,71	[0,44; 1,12]
Interferon beta-1a 30 µg ow	0,73	[0,38; 1,42]
Teryflunomid 14 mg od	0,75	[0,40; 1,42]
Octan glatirameru 20 mg od	0,93	[0,50; 1,72]

q4w (ang. *once every 4 weeks*) raz na cztery tygodnie; EOD (ang. *every other day*) co drugi dzień; od (ang. *once daily*) raz na dobę; tiw (ang. *3 times a week*) trzy razy w tygodniu; bid (ang. *twice daily*) dwa razy na dobę; ow (ang. *once per week*) raz w tygodniu; CrI (ang. *credible interval*) przedział wiarygodności. HR (ang. *hazard ratio*) hazard względny.

W zakresie redukcji ryzyka progresji niepełnosprawności potwierdzonej po 6 miesiącach, istotną statystycznie różnicę ($p < 0,05$) między aktywnym leczeniem a stosowaniem placebo raportowano tylko w przypadku natalizumabu (HR=0,46; 95% CrI: 0,25; 0,84). Różnice między pozostałymi DMT wybranymi na komparatory a placebo nie były istotne statystycznie.

Lucchetta 2018 [86]

Celem niniejszego przeglądu systematycznego z meta-analizą sieciową była ocena skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa stosowania dostępnych leków modyfikujących przebieg choroby (DMT) oraz leków immunosupresyjnych, u dorosłych pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozlanego.

W opracowaniu uwzględniono wyniki randomizowanych badań klinicznych (II i dalszej fazy), w tym analizy *post-hoc*, w których analizowano efekty kliniczne DMT i leków immunosupresyjnych w monoterapii: natalizumabu, alemtuzumabu, azatiopryny, kładrybiny, daklizumabu, fumaranu dimetylu, fingolimodu, interferonu beta-1a, peginterferonu beta-1a, interferonu beta-1b, octanu glatirameru, teryflunomidu, okrelizumabu, rytuksymabu lub placebo.

Do przeglądu włączono 40 badań RCT opisanych w 49 publikacjach: ADVANCE, AFFIRM (natalizumab vs placebo), BEYOND, BRAVO, Calabrese 2012, CAMMS223, CARE MS-I, CARE MS-II, Clanet 2002, CLARITY, CMSSG, CombiRx, CONFIRM, CORAL, Tramacere 2015, DEFINE, DMSG, Durelli 2008, ECGA, EVIDENCE, FREEDOMS, FREEDOMS II, GALA, GATE, GLACIER, IMPROVE, INCOMIN, Kappos 2011, MSCRG, OPERA I, OPERA II, PRISMS, REGARD, Saida 2017, SELECT, Stelmasiak 2009, TEMSO, TENERE, TRANSFORMS. Spośród wymienionych badań, w ramach meta-analizy sieciowej uwzględniono dane z 37 badań klinicznych (10 badań z grupą placebo, 16 badań z aktywną grupą kontrolną oraz 14 badań porównujących różne schematy dawkowania DMT).

Badania opublikowane zostały między 1995 a 2017 rokiem. W 8 badaniach uwzględniono tylko chorych uprzednio nieleczonych, w 1 badaniu – tylko chorych wcześniej poddanych leczeniu, do 16 badań włączono pacjentów zarówno wcześniej nieleczonych, jak i leczonych, a w 15 publikacjach nie podano informacji na ten temat.

Okres obserwacji w większości badań wynosił 96 tygodni (IQR: 48–96).

Roczny wskaźnik rzutów

Do meta-analizy wyników dla parametru ARR włączono dane z 32 badań RCT.

Wszystkie analizowane leki wykazywały istotną statystycznie przewagę względem placebo w zakresie redukcji rocznego wskaźnika rzutów. Wykazano, że natalizumab cechował się najwyższym prawdopodobieństwem (96% według SUCRA) skuteczności w zakresie redukcji ARR względem placebo w zestawieniu z wybranymi komparatorami. Najmniej skutecznymi terapiami były teryflunomid w dawce 7 mg (23%) oraz interferon beta-1a w dawce 30 µg (7%).

Tabela 28. Wyniki meta-analizy sieciowej odnośnie rocznego wskaźnika rzutów (ARR) dla porównania natalizumabu względem komparatorów [86].

Interwencja alternatywna (komparator)	Hazard względny (HR)	[95% CrI]
Interferon beta-1a 44 tiw	0,46	[0,37; 0,56]
Interferon beta-1b 250 EOD	0,44	[0,36; 0,54]
Interferon beta-1a 30 ow	0,37	[0,31; 0,44]
Peginterferon 125 q2w	0,49	[0,37; 0,63]
Octan glatirameru 40 tiw	0,48	[0,38; 0,60]
Octan glatirameru 20 od	0,46	[0,38; 0,54]
Fumaran dimetylu 240 bid	0,65	[0,53; 0,80]
Teryflunomid 14 od	0,46	[0,37; 0,57]
Teryflunomid 7 od	0,43	[0,35; 0,53]

q4w (ang. *once every 4 weeks*) raz co cztery tygodnie; q2w (ang. *once every 2 weeks*) raz co dwa tygodnie; EOD (ang. *every other day*) co drugi dzień; od (ang. *once daily*) raz na dobę; tiw (ang. *3 times a week*) trzy razy w tygodniu; bid (ang. *twice daily*) dwa razy na dobę; ow (ang. *once per week*) raz w tygodniu; 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:

- interferonu beta-1a 44 µg tiw (HR=0,46; 95% CrI: 0,37; 0,56),
- interferonu beta-1b 250 µg EOD (HR=0,44; 95% CrI: 0,36; 0,54),
- interferonu beta-1a 30 µg ow (HR=0,37; 95% CrI: 0,31; 0,44),
- peginterferonu beta-1a 125 µg q2w (HR=0,49; 95% CrI: 0,37; 0,63),
- octanu glatirameru 40 mg tiw (HR=0,48; 95% CrI: 0,38; 0,60),
- octanu glatirameru 20 mg od (HR=0,46; 95% CrI: 0,38; 0,54),
- fumaranu dimetylu 240 mg bid (HR=0,65; 95% CrI: 0,53; 0,80),
- teryflunomidu 14 mg od (HR=0,46; 95% CrI: 0,37; 0,57),
- teryflunomidu 7 mg od (HR=0,43; 95% CrI: 0,35; 0,53).

Progresja niepełnosprawności potwierdzona po 3 miesiącach

Do meta-analizy sieciowej z zakresu progresji niepełnosprawności potwierdzonej po 3, jak i po 6 miesiącach włączono dane z 16 badań RCT.

Tabela 29. Wyniki meta-analizy sieciowej odnośnie progresji niepełnosprawności potwierdzonej po 3 miesiącach dla porównania natalizumabu względem komparatorów [86].

Interwencja alternatywna (komparator)	Hazard względny (HR)	[95% CrI]
Interferon beta-1a 44 tiw	0,89	[0,46; 1,70]
Interferon beta-1b 250 EOD	0,64	[0,40; 1,00]
Interferon beta-1a 30 ow	0,75	[0,45; 1,30]
Peginterferon beta 125 q2w	0,90	[0,53; 1,50]
Octan glatirameru 20 od	0,67	[0,45; 0,99]
Fumaran dimetylu 240 bid	0,90	[0,62; 1,30]

Produkt leczniczy 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. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



q4w (ang. *once every 4 weeks*) raz co cztery tygodnie; q2w (ang. *once every 2 weeks*) raz co dwa tygodnie; EOD (ang. *every other day*) co drugi dzień; od (ang. *once daily*) raz na dobę; tiw (ang. *3 times a week*) trzy razy w tygodniu; bid (ang. *twice daily*) dwa razy na dobę; ow (ang. *once per week*) raz w tygodniu; 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:

- interferonu beta-1a 44 µg tiw (HR=0,89; 95% CrI: 0,46; 1,70),
- interferonu beta-1b 250 µg EOD (HR=0,64; 95% CrI: 0,40; 1,00),
- interferonu beta-1a 30 µg ow (HR=0,75; 95% CrI: 0,45; 1,30),
- peginterferonu beta-1a 125 µg q2w (HR=0,90; 95% CrI: 0,53; 1,50),
- fumaranu dimetylu 240 mg bid (HR=0,90; 95% CrI: 0,62; 1,30).

Wykazano, że stosowanie natalizumabu wiązało się z **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) niższym ryzykiem progresji niepełnosprawności** potwierdzonej po 3 miesiącach względem octanu glatirameru w dawce 20 mg od (HR=0,67; 95% CrI: 0,45; 0,99).

Progresja niepełnosprawności potwierdzona po 6 miesiącach

Tabela 30. Wyniki meta-analizy sieciowej odnośnie progresji niepełnosprawności potwierdzonej po 6 miesiącach dla porównania natalizumabu względem komparatorów [86].

Interwencja alternatywna (komparator)	Hazard względny (HR)	[95% CrI]
Interferon beta-1a 44 tiw	0,57	[0,35; 0,95]
Interferon beta-1b 250 EOD	1,40	[0,66; 3,00]
Interferon beta-1a 30 ow	0,53	[0,36; 0,78]
Octan glatirameru 40 tiw	0,37	[0,19; 0,66]
Octan glatirameru 20 od	0,62	[0,41; 0,97]
Fumaran dimetylu 240 bid	0,82	[0,50; 1,40]

q4w (ang. *once every 4 weeks*) raz co cztery tygodnie; q2w (ang. *once every 2 weeks*) raz co dwa tygodnie; EOD (ang. *every other day*) co drugi dzień; od (ang. *once daily*) raz na dobę; tiw (ang. *3 times a week*) trzy razy w tygodniu; bid (ang. *twice daily*) dwa razy na dobę; ow (ang. *once per week*) raz w tygodniu; 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:

- interferonu beta-1b 250 µg EOD (HR=1,40; 95% CrI: 0,66; 3,00),
- fumaranu dimetylu 240 mg bid (HR=0,82; 95% CrI: 0,50; 1,40).

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:

- interferonu beta-1a 44 µg tiw (HR=0,57; 95% CrI: 0,35; 0,95),

- interferonu beta-1a 30 µg ow (HR=0,53; 95% CrI: 0,36; 0,78),
- octanu glatirameru 40 mg tiw (HR=0,37; 95% CrI: 0,19; 0,66),
- octanu glatirameru 20 mg od (HR=0,62; 95% CrI: 0,41; 0,97).

Xu 2018 [87]

W ramach niniejszego przeglądu systematycznego z meta-analizą sieciową porównywano efekty kliniczne stosowania leków będących przeciwciałami monoklonalnymi, a także interferonu beta-1a lub placebo, u dorosłych pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego.

Do przeglądu kwalifikowano randomizowane badania kliniczne, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania natalizumabu, alemtuzumabu, daklizumabu oraz okrelizumabu. Grupę kontrolną mogły stanowić ww. przeciwciała monoklonalne, interferon beta-1a lub placebo.

Ostatecznie w opracowaniu uwzględniono 14 badań RCT, w których uczestniczyło łącznie 9412 chorych na RRMS: Miller 2003, Polman 2006 (badanie AFFIRM: natalizumab vs placebo), Rucisk 2006, Saida 2017, CAMMS223, Cohen 2012, Coles 2012, Wynn 2010, Gold 2013 (SELECT), Kappos 2015, Kappos 2011, Montalban 2017, Hauser 2017, Hauser 2017.

W meta-analizie sieciowej najczęściej wykorzystanym wspólnym komparatorem był interferon beta-1a. Pierwszorzędowym punktem końcowym ocenianym w ramach meta-analizy był:

- roczny wskaźnik rzutów (ARR),
- wystąpienie ciężkich zdarzeń/ działań niepożądanych.

Dodatkowo oceniano odsetek pacjentów bez rzutów, wystąpienie nowych lub nowopowiększonych zmian w obrazach T2, wystąpienie zdarzeń niepożądanych i przerwanie terapii z powodu zdarzeń niepożądanych.

Roczny wskaźnik rzutów

Parametr ARR analizowano w 12 badaniach RCT uwzględniających łącznie 8259 pacjentów.

Tabela 31. Wyniki meta-analizy sieciowej odnośnie rocznego wskaźnika rzutów (ARR) dla porównania natalizumabu względem interferonu beta-1a [87].

Interwencja alternatywna (komparator)	Współczynnik częstości (RR)	[95% CI]
Interferon beta-1a	0,41	[0,26; 0,64]

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

Wynik meta-analizy sieciowej wskazał na **istotną statystycznie ($p < 0,05$) redukcję rocznego wskaźnika rzutów** w wyniku stosowania natalizumabu w porównaniu do interferonu beta-1a (RR=0,41; 95% CI: 0,26; 0,64).

Brak nawrotu choroby

Tabela 32. Wyniki meta-analizy sieciowej odnośnie braku nawrotu dla porównania natalizumabu względem interferonu beta-1a [87].

Interwencja alternatywna (komparator)	Współczynnik częstości (RR)	[95% CI]
Interferon beta-1a	2,45	[1,47; 4,09]

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

Wykazano, że stosowanie natalizumabu wiązało się z **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większą szansą braku nawrotu choroby** w porównaniu do terapii interferonem beta-1a (RR=2,45; 95% CI: 1,47; 4,09).

Pacjenci z nowymi lub powiększającymi się zmianami T2

Tabela 33. Wyniki meta-analizy sieciowej odnośnie pacjentów z nowymi lub nowo powiększającymi się zmianami w obrazach T2, dla porównania natalizumabu względem interferonu beta-1a [87].

Interwencja alternatywna (komparator)	Współczynnik częstości (RR)	[95% CI]
Interferon beta-1a	40,43	[1,84; 886,10]

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

Wykazano, że stosowanie natalizumabu wiązało się z **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większą częstością wystąpienia nowych lub powiększających się zmian w obrazach T2** w porównaniu do terapii interferonem beta-1a (RR=40,43; 95% CI: 1,84; 886,10).

Li 2020 [88]

W niniejszym przeglądzie systematycznym z meta-analizą sieciową oceniano efekty kliniczne 15 leków modyfikujących przebieg choroby zarejestrowanych przez agencję FDA w leczeniu pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego.

Do przeglądu włączono randomizowane badania kliniczne, w których stosowano: interferon beta-1b (Betaseron® - w Unii Europejskiej zarejestrowany pod nazwą Betaferon®, analogiczne dawkowanie obu preparatów), interferon beta-1a (Avonex®), octan glatirameru, mitoksantron, interferon beta-1a (Rebif®), natalizumab, fingolimod, teryflunomid, fumaran dimetylu, peginterferon beta-1a (Plegridy®), alemtuzumab oraz okrelizumab.

Finalnie, do przeglądu włączono 23 badania RCT opublikowane w latach 1987-2018, uwzględniające łącznie 14 096 pacjentów z RRMS: CAMMS 223, CARE MS-I, CARE MS-II, CONFIRM, DEFINE, FREEDOMS, FREEDOMS II, Bornstein 1987, REGARD, BECOME, BEYOND, BRAVO, MSCRG, INCOMIN, PRISMS, INFβ MS Group, Millefiorini 1997, AFFIRM (natalizumab vs placebo), OPERA I, OPERA II, ADVANCE, TEMSO. Większość z 12 analizowanych leków DMT została porównanych z placebo w co najmniej 1 badaniu klinicznym, a 7 preparatów porównywano bezpośrednio względem siebie.

Pierwszorzędowym punktem końcowym ocenianym w ramach meta-analizy było:

- wystąpienie nawrotu w czasie 24 miesięcy obserwacji,
- przerwanie leczenia z powodu zdarzeń/ działań niepożądanych w czasie 24 miesięcy obserwacji.

Co najmniej 1 nawrót choroby

Tabela 34. Wyniki meta-analizy sieciowej odnośnie ryzyka wystąpienia co najmniej 1 nawrotu choroby w czasie 24 miesięcy, dla porównania natalizumabu względem komparatorów [88].

Interwencja alternatywna (komparator)	Współczynnik częstości (RR)	[95% CI]
Interferon beta-1a (Rebif®)	0,64	[0,52; 0,78]
Interferon beta-1a (Avonex®)	0,59	[0,48; 0,73]
Interferon beta-1b (Betaseron®)*	0,63	[0,52; 0,78]
Peginterferon beta-1a (Plegridy®)	0,82	[0,63; 1,06]
Octan glatirameru	0,64	[0,53; 0,79]
Fumaran dimetylu	0,79	[0,64; 0,99]
Teryflunomid 14 mg	0,66	[0,52; 0,84]
Teryflunomid 7 mg	0,62	[0,49; 0,78]

RR (ang. *rate ratio*) współczynnik częstości; *w Unii Europejskiej zarejestrowany pod nazwą Betaferon®.

Przeprowadzona meta-analiza sieciowa wykazała, że stosowanie natalizumabu wiąże się z **istotną statystycznie (p<0,05) redukcją ryzyka wystąpienia nawrotu choroby** w okresie 2 lat obserwacji w porównaniu do:

- interferonu beta-1a 44 µg (RR=0,64; 95% CI: 0,52; 0,78),
- interferonu beta-1a 30 µg (RR=0,59; 95% CI: 0,48; 0,73),
- interferonu beta-1b (RR=0,63; 95% CI: 0,52; 0,78),
- octanu glatirameru (RR=0,64; 95% CI: 0,53; 0,79),
- fumaranu dimetylu (RR=0,79; 95% CI: 0,64; 0,99),
- teryflunomidu 14 mg (RR=0,66; 95% CI: 0,52; 0,84),
- teryflunomidu 7 mg (RR=0,62; 95% CI: 0,49; 0,78).

W przypadku porównania natalizumabu z peginterferonem beta-1a obserwowana różnica nie osiągnęła poziomu istotności statystycznej (RR=0,82; 95% CI: 0,63; 1,06).

Wykazano, że natalizumab cechował się najwyższym prawdopodobieństwem (83,2% według SUCRA) skuteczności w zakresie redukcji ryzyka nawrotu choroby, w zestawieniu z wybranymi komparatorami. Najmniej skutecznymi terapiami były teryflunomid w dawce 7 mg (23,9%) oraz interferon beta-1a (Avonex; 15,4%).

Progresja niepełnosprawności potwierdzona po 3 miesiącach

Tabela 35. Wyniki meta-analizy sieciowej odnośnie utrzymującej się przez 3 miesiące progresji niepełnosprawności, dla porównania natalizumabu względem komparatorów [88].

Interwencja alternatywna (komparator)	Współczynnik częstości (RR)	[95% CrI]
Interferon beta-1a (Rebif®)	0,85	[0,50; 1,46]
Interferon beta-1a (Avonex®)	0,66	[0,40; 1,11]
Interferon beta-1b (Betaseron®)*	0,57	[0,33; 0,96]
Peginterferon beta-1a (Plegridy®)	0,81	[0,49; 1,33]
Octan glatirameru	0,60	[0,38; 0,94]
Fumaran dimetylu	0,85	[0,57; 1,29]
Teryflunomid 14 mg	0,75	[0,47; 1,21]
Teryflunomid 7 mg	0,69	[0,43; 1,10]

RR (ang. *rate ratio*) współczynnik częstości; CrI (ang. *credible interval*) przedział wiarygodności; *w Unii Europejskiej zarejestrowany pod nazwą Betaferon®.

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:

- interferonu beta-1a 44 µg (RR=0,85; 95% CrI: 0,50; 1,46),
- interferonu beta-1a 30 µg (RR=0,66; 95% CrI: 0,40; 1,11),
- peginterferonu beta-1a (RR=0,81; 95% CrI: 0,49; 1,33),
- fumaranu dimetylu (RR=0,85; 95% CrI: 0,57; 1,29),
- teryflunomid 14 mg (RR=0,75; 95% CrI: 0,47; 1,21),
- teryflunomid 7 mg (RR=0,69; 95% CrI: 0,43; 1,10).

Wykazano, że stosowanie natalizumabu wiąże się z **istotną statystycznie ($p < 0,05$) redukcją ryzyka progresji niepełnosprawności** w porównaniu do:

- interferonu beta-1b (RR=0,57; 95% CrI: 0,33; 0,96),
- octanu glatirameru (RR=0,60; 95% CrI: 0,38; 0,94).

Wykazano, że natalizumab cechował się najwyższym prawdopodobieństwem (76,7% według SUCRA) skuteczności w zakresie progresji niepełnosprawności potwierdzonej po 3 miesiącach, w zestawieniu z wybranymi komparatorami.

Liu i wsp. 2021 [90]

Celem przeprowadzonego przeglądu systematycznego oraz meta-analizy sieciowej [90] było porównanie efektywności klinicznej oraz poziomu przestrzegania terapii (ang. *compliance*) interferonu beta, peginterferonu beta, octanu glatirameru, mitoksantronu, natalizumabu, fingolimodu, teryflunomidu,

fumaranu dimetylu, alemtuzumabu, cyklofosfamidu, lakwinimodu, okrelizumabu, kladrybiny, azatiopryny, rytuksymabu, ozanimodu i ofatumumabu.

Z uwagi na cel niniejszej analizy, w bieżącym rozdziale opisano jedynie wyniki zaprezentowane w powyższym raporcie odnoszące się do populacji chorych z RRMS, uwzględniające natalizumab (interwencja wnioskowana) oraz komparatory (tj. interferon beta-1a, interferon beta-1b, peginterferon beta-1a, octan glatirameru, fumaran dimetylu, teryflunomid) [90].

W zakresie analizowanych punktów końcowych uwzględniono: roczny wskaźnik rzutów, przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych, wyniki badania metodą rezonansu magnetycznego oraz 3-miesięczną progresję niepełnosprawności [90].

Ogółem zidentyfikowano 28 badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu systematycznego (w tym 7 badań o wysokim ryzyku błędu systematycznego – oznaczonych kursywą): *Bornstein 1987, Goodkin 1991, INFB Group, Johnson 1995, Jacobs 1996, Millefiorini 1997, Ebers 1998, Durelli 2002 (INCOMIN), Saida 2005, Polman 2006 (AFFIRM; natalizumab vs placebo), Rudick 2006, Koch-Henriksen 2006, Micol 2008 (REGARD), O'Connor 2009 (BEYOND), Giovannoni 2010 (CLARITY), Kappos 2010 (FREEDOMS), O'Connor 2011 (TEMSO), Comi 2012 (SUNBEAM), Cohen 2012 (CARE MS-I), Coles 2012 (CARE MS-II), Gold 2012 (DEFINE), Fox 2012 (CONFIRM), Vermersh 2013, Vollmer 2014 (BRAVO), Calabresi 2014 (FREEDOMS II), Hauser 2016 (OPERA I), Cohen 2019 (RADIANCE), Hauser 2020 (ASCLEPIOS I i II).*

Ostatecznie do opracowania [meta-analizy] włączono 21 badań z udziałem 22 226 dorosłych uczestników z RRMS [90] – wykluczono badania o wysokim ryzyku błędu.

W meta-analizie przedstawionej w opisywanym raporcie przedstawiono wyniki dla populacji ogólnej chorych z RRMS [90].

Roczny wskaźnik rzutów

W tabeli poniżej zaprezentowano porównania parami dla natalizumabu względem rozpatrywanych w Analizie klinicznej komparatorów.

Tabela 36. Wyniki meta-analizy sieciowej odnośnie rocznego wskaźnika rzutów (ARR) dla porównania natalizumabu względem rozpatrywanych w Analizie klinicznej komparatorów [90].

Porównanie	Współczynnik częstości (RR) [95% CrI]^
Natalizumab vs fumaran dimetylu, 240 mg bid	0,63 [0,5; 0,81]
Octan glatirameru, 20 mg vs natalizumab	2,12 [1,65; 2,68]
Interferon beta-1a, 44 µg vs natalizumab	2,17 [1,69; 2,76]

Produkt leczniczy 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. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Porównanie	Współczynnik częstości (RR) [95% CrI]^
Interferon beta-1b, 250 µg vs natalizumab	2,15 [1,6; 2,82]
Natalizumab vs teryflunomid, 14 mg	0,46 [0,35; 0,60]
Interferon beta-1a, 30 µg vs natalizumab	2,38 [1,87; 3,02]

CrI (ang. *credible interval*) przedział wiarygodności; RR (ang. *rate ratio*) współczynnik częstości; ; bid - dwa razy na dobę; ^W kolumnie pogrubieniem zaznaczono wartości istotne statystycznie.

Przeprowadzona meta-analiza sieciowa wykazała, że stosowanie natalizumabu wiąże się z **istotną statystycznie (p<0,05) redukcją ryzyka wystąpienia nawrotu (rzutów) choroby** w porównaniu do:

- fumaranu dimetylu dawce 240 mg przyjmowanego dwa razy na dobę;
- 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.

Wykazano, że natalizumab cechował się najwyższym prawdopodobieństwem (w rankingu SUCRA) skuteczności w zakresie redukcji ryzyka nawrotu choroby, w zestawieniu z wybranymi komparatorami.

ICER 2017 [91]

Celem przeprowadzonego w raporcie ICER [91] przeglądu systematycznego oraz meta-analizy sieciowej było porównanie efektywności klinicznej daklizumabu, octanu glatirameru, interferonu β-1a, peginterferonu β-1a, interferonu β-1b, fumaranu dimetylu, fingolimodu, teryflunomidu, alemtuzumabu, natalizumabu, okrelizumabu i rytuksymabu stosowanych w leczeniu rzutowo-remisyjnej oraz pierwotnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego. Jako dodatkowy komparator w opracowaniu uwzględniono także najlepszą opiekę podtrzymującą (ang. *best supportive care*).

Z uwagi na cel niniejszej analizy, w bieżącym rozdziale opisano jedynie wyniki zaprezentowane w powyższym raporcie odnoszące się do populacji chorych z RRMS, uwzględniające natalizumab (interwencja wnioskowana) oraz komparatory (tj. interferon beta-1a, interferon beta-1b, peginterferon beta-1a, octan glatirameru, fumaran dimetylu, teryflunomid) [91].

W zakresie analizowanych punktów końcowych w raporcie skupiono się przede wszystkim na korzyściach klinicznych, które mają znaczenie dla pacjentów (częstość rzutów, postęp niepełnosprawności) i potencjalnych zdarzeniach związanych z profilem bezpieczeństwa ocenianych interwencji (zdarzenia niepożądane związane z lekiem) [91].

Ostatecznie w opracowaniu uwzględniono 35 badań RCT, z których 33 dotyczyły chorych z RRMS, a 2 pacjentów z PPMS. Włączone do opracowania badania dotyczące chorych z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozlanego obejmowały: badanie Jacobs 1996, Calabrese 2012, IFN β Multiple Sclerosis Study Group 1993, Etemadifar 2006, Bornstein 1987, Johnson 1995, Khan 2013, a także badania o akronimach CombiRx, BRAVO, INCOMIN, BECOME, BEYOND, GALA, PRISMS, EVIDENCE, REGARD, ADVANCE, TRANSFORMS, FREEDOMS i FREEDOMS II, TEMSO, TOWER, TENERE, CONFIRM, DEFINE, AFFIRM, CAMMS223, CARE-MS I II, SELECT, DECIDE, OPERA I i II oraz HERMES. Szczegóły dotyczące badań uwzględnionych w opracowaniu, a także charakterystyki włączonych do nich grup pacjentów zaprezentowano w aneksie do referencji [91].

W badaniach przeprowadzonych w populacji RRMS uczestniczyło łącznie 21 768 chorych. Jedenaście badań obejmowało wyłącznie pacjentów wcześniej nieleczonych, jedno - wyłącznie pacjentów uprzednio leczonych, a pozostałe badania obejmowały kombinację obu subpopulacji lub nie raportowano w nich wcześniejszego stanu leczenia [91].

W meta-analizie przedstawionej w opisywanym raporcie przedstawiono wyniki dla populacji ogólnej chorych z RRMS [91].

Roczny wskaźnik rzutów

W ramach oceny tego punktu końcowego do meta-analizy włączono łącznie 20 badań.

Roczny wskaźnik rzutów analizowano w oparciu o współczynniki częstości ryzyka (ang. *rate ratio*; RR) dla wystąpienia nawrotu (rzutu) choroby, przy użyciu modelu *bayesowskiego*, efektów losowych.

W tabeli poniżej zaprezentowano porównania parami dla natalizumabu względem rozpatrywanych w Analizie klinicznej komparatorów.

Tabela 37. Wyniki meta-analizy sieciowej odnośnie rocznego wskaźnika rzutów (ARR) dla porównania natalizumabu względem rozpatrywanych w Analizie klinicznej komparatorów [91].

Interwencja alternatywna (komparator)	Współczynnik częstości (RR) [95% CrI]^
Fumaran dimetylu	0,59 [0,44; 0,81]
Octan glatirameru, 20 mg	0,49 [0,39; 0,66]
Peginterferon beta-1a	0,50 [0,34; 0,72]
Interferon beta-1a, 44 μ g	0,49 [0,38; 0,66]
Interferon beta-1b, 250 μ g	0,48 [0,37; 0,65]
Teryflunomid, 14 mg	0,47 [0,35; 0,63]
Octan glatirameru, 40 mg	0,46 [0,33; 0,67]
Interferon beta-1a, 30 μ g	0,37 [0,29; 0,49]

CrI (ang. *credible interval*) przedział wiarygodności; RR (ang. *rate ratio*) współczynnik częstości; ^W kolumnie pogrubieniem zaznaczono wartości istotne statystycznie.

Przeprowadzona meta-analiza sieciowa wykazała, że stosowanie natalizumabu wiąże się z **istotną statystycznie ($p < 0,05$) redukcją ryzyka wystąpienia nawrotu (rzutów) choroby** w porównaniu do:

- fumaranu dimetylu;
- octanu glatirameru w dawce 20 mg i 40 mg;
- peginterferonu beta-1a;
- interferonu beta-1a w dawce 44 mg i 30 µg;
- interferonu beta-1b w dawce 250 µg;
- teryflunomidu w dawce 14 mg.

Potwierdzona progresja niepełnosprawności

W zakresie progresji niepełnosprawności trwającej 12 lub 24 tygodnie do meta-analizy włączono 27 badań, przy czym preferowanym punktem końcowym była progresja niepełnosprawności utrzymująca się przez 24 tygodnie (liczba pacjentów z potwierdzoną progresją niepełnosprawności po 24 tygodniach). W przypadku braku preferowanego sposobu raportowania omawianego punktu końcowego uwzględniano wynik dla 12 tygodni. Stąd też, wyniki dla interwencji w przypadku których brak było informacji dotyczących progresji niepełnosprawności trwającej 24 tygodnie (tj. interferon β-1a 22 mg, teryflunomid 7/14 mg, fumaran dimetylu, octan glatirameru 40 mg, peginterferon β-1a) mogą być niedoszacowane.

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 rozpatrywanych w Analizie klinicznej komparatorów.

Tabela 38. Wyniki meta-analizy sieciowej odnośnie potwierdzonej progresji niepełnosprawności dla porównania natalizumabu względem rozpatrywanych w Analizie klinicznej komparatorów [91].

Interwencja alternatywna (komparator)	Współczynnik częstości (RR) [95% CrI]^
Fumaran dimetylu	0,89 [0,53; 1,49]
Octan glatirameru, 20 mg	0,75 [0,46; 1,22]
Peginterferon beta-1a	0,88 [0,47; 1,73]
Interferon beta-1a, 44 µg	0,77 [0,46; 1,30]
Interferon beta-1b, 250 µg	0,85 [0,51; 1,47]
Teryflunomid, 14 mg	0,78 [0,46; 1,32]
Octan glatirameru, 40 mg	0,48 [0,25; 0,93]
Interferon beta-1a, 30 µg	0,70 [0,43; 1,12]

CrI (ang. *credible interval*) przedział wiarygodności; RR (ang. *rate ratio*) współczynnik częstości; ^W kolumnie pogrubieniem zaznaczono wartości istotne statystycznie.

Przeprowadzona meta-analiza sieciowa wykazała, że stosowanie natalizumabu wiąże się z **istotną statystycznie ($p < 0,05$) redukcją ryzyka wystąpienia 12 lub 24 tygodniowej potwierdzonej progresji niepełnosprawności** w porównaniu do octanu glatirameru w dawce 40 mg.

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:

- fumaranu dimetylu;
- octanu glatirameru w dawce 20 i 40 mg;
- peginterferonu beta-1a;
- interferonu beta-1a w dawce 44 mg i 30 µg;
- interferonu beta-1b w dawce 250 µg;
- teryflunomidu w dawce 14 mg.

Wyniki badań z zastosowaniem rezonansu magnetycznego

Różnice w zakresie sposobu raportowania, jak i metodach przeprowadzenia badań rezonansem magnetycznym w poszczególnych badaniach uniemożliwiły włączenie tego punktu końcowego do meta-analizy sieciowej.

Jakość życia / wyniki skoncentrowane na pacjencie

Różnice w zakresie sposobu raportowania w poszczególnych badaniach uniemożliwiły włączenie tego punktu końcowego do meta-analizy sieciowej.

5.2.2. ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA NATALIZUMABU W LECZENIU PACJENTÓW Z RZUTOWO-REMISYJNĄ POSTACIĄ STWARDNIENIA ROZSIANEGO – PORÓWNANIE POŚREDNIE Z INTERFERONEM BETA I/LUB OCTANEM GLATIRAMERU, FUMARANEM DIMETYLU LUB TERYFLUNOMIDEM

Giovannoni 2020 [85]

Ciężkie zdarzenia niepożądane

W opracowaniu analizowano ryzyko wystąpienia ciężkich (ang. *serious*) zdarzeń niepożądanych w okresie obserwacji wynoszącym 24 miesiące.

Tabela 39. Wyniki mieszanego porównania bezpieczeństwa stosowania DMT (natalizumab oraz komparatory) względem placebo, odnośnie częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych [85].

Analizowane interwencje	Iloraz szans (OR)	[95% CrI]
Interferon beta-1a 30 µg ow	0,63	[0,18; 2,18]
Octan glatirameru 20 mg od	1,01	[0,30; 3,30]
Fumaran dimetylu 240 mg bid	1,05	[0,42; 2,55]
Natalizumab 300 mg q4w	1,24	[0,36; 4,26]

q4w (ang. *once every 4 weeks*) raz na cztery tygodnie; bid (ang. *twice daily*) dwa razy na dobę; od (ang. *once daily*) raz na dobę; ow (ang. *once per week*) raz w tygodniu; CrI (ang. *credible interval*) przedział wiarygodności. OR (ang. *odds ratio*) iloraz szans.

W zakresie ryzyka wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych wyniki przeprowadzonych porównań wskazały na **brak istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) między wszystkimi analizowanymi preparatami**, w tym **natalizumabem**, interferonem beta-1a, octanem glatirameru w dawce 20 mg lub fumaranem dimetylu, **a stosowaniem placebo**.

Lucchetta 2018 [86]

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 40. Wyniki meta-analizy sieciowej odnośnie ryzyka przerwania leczenia z powodu zdarzeń/ działań niepożądanych dla porównania natalizumabu względem komparatorów [86].

Interwencja alternatywna (komparator)	Ryzyko względne (RR)	[95% CrI]
Interferon beta-1a 44 µg tiw	0,80	[0,18; 2,60]
Interferon beta-1b 250 µg EOD	1,00	[0,20; 3,70]
Interferon beta-1a 30 µg ow	1,10	[0,34; 3,50]
Octan glatirameru 20 mg od	1,00	[0,26; 2,80]

EOD (ang. *every other day*) co drugi dzień; od (ang. *once daily*) raz na dobę; tiw (ang. *3 times a week*) trzy razy w tygodniu; ow (ang. *once per week*) raz w tygodniu; 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:

- interferonu beta-1a 44 µg tiw (RR=0,80; 95% CrI: 0,18; 2,60);
- interferonu beta-1a 30 µg ow (RR=1,10; 95% CrI: 0,34; 3,50);
- interferonu beta-1b (RR=1,00; 95% CrI: 0,20; 3,70);
- octanu glatirameru 20 mg od (RR=1,00; 95% CrI: 0,26; 2,80).

Xu 2018 [87]

Ciężkie zdarzenia niepożądane

Wyniki przeprowadzonych porównań wskazały na większą częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych u pacjentów otrzymujących placebo w porównaniu do chorych poddanych terapii za pomocą przeciwciał monoklonalnych lub interferonu beta, co w głównej mierze wynikało z częstszych hospitalizacji mających związek z leczeniem nawrotów choroby.

Tabela 41. Wyniki meta-analizy sieciowej odnośnie ryzyka wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych dla porównania natalizumabu względem interferonu beta-1a [87].

Interwencja alternatywna (komparator)	Ryzyko względne (RR)	[95% CI]
Interferon beta-1a	1,02	[0,54; 1,95]

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 interferonu beta-1a (RR=1,02; 95% CI: 0,54; 1,95).

Jakiegokolwiek zdarzenia/ działania niepożądane

Tabela 42. Wyniki meta-analizy sieciowej odnośnie ryzyka wystąpienia jakiegokolwiek zdarzeń/ działań niepożądanych dla porównania natalizumabu względem interferonu beta-1a [87].

Interwencja alternatywna (komparator)	Ryzyko względne (RR)	[95% CI]
Interferon beta-1a	0,60	[0,24; 1,50]

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

Wykazano **brak istotnej statystycznie różnicy ($p > 0,05$) w zakresie ryzyka wystąpienia jakiegokolwiek zdarzeń/ działań niepożądanych** w czasie stosowania natalizumabu w porównaniu do interferonu beta-1a (RR=0,60; 95% CI: 0,24; 1,50).

Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń/ działań niepożądanych

Tabela 43. Wyniki meta-analizy sieciowej odnośnie ryzyka przerwania leczenia z powodu zdarzeń/ działań niepożądanych dla porównania natalizumabu względem interferonu beta-1a [87].

Interwencja alternatywna (komparator)	Ryzyko względne (RR)	[95% CI]
Interferon beta-1a	0,56	[0,21; 1,48]

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

Wykazano **brak istotnej statystycznie różnicy ($p > 0,05$) w zakresie ryzyka przerwania leczenia z powodu zdarzeń/ działań niepożądanych** w czasie stosowania natalizumabu w porównaniu do interferonu beta-1a (RR=0,56; 95% CI: 0,21; 1,48).

Li 2020 [88]

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 44. Wyniki meta-analizy sieciowej odnośnie ryzyka przerwania leczenia z powodu zdarzeń/ działań niepożądanych dla porównania natalizumabu względem komparatorów [88].

Interwencja alternatywna (komparator)	Współczynnik ryzyka (RR)	[95% CI]
Interferon beta-1a (Rebif®)	2,03	[0,54; 7,61]
Interferon beta-1a (Avonex®)	0,57	[0,18; 1,85]
Interferon beta-1b (Betaseron®)*	1,58	[0,40; 6,20]
Peginterferon beta-1a	2,21	[0,56; 8,74]
Octan glatirameru	1,55	[0,49; 4,86]
Fumaran dimetylu	1,56	[0,55; 4,47]
Teryflunomid 14 mg	0,84	[0,26; 2,76]
Teryflunomid 7 mg	0,81	[0,25; 2,64]

RR (ang. *risk ratio*) współczynnik ryzyka; *w Unii Europejskiej zarejestrowany pod nazwą Betaferon®.

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:

- interferonu beta-1a 44 µg tiw (RR=2,03; 95% CI: 0,54; 7,61),
- interferonu beta-1a 30 µg ow (RR=0,57; 95% CI: 0,18; 1,85),
- interferonu beta-1b (RR=1,58; 95% CI: 0,40; 6,20),
- peginterferonu beta-1a (RR=2,21; 95% CI: 0,56; 8,74),
- octanu glatirameru (RR=1,55; 95% CI: 0,49; 4,86),
- fumaranu dimetylu (RR=1,56; 95% CI: 0,55; 4,47),
- teryflunomidu 14 mg (RR=0,84; 95% CI: 0,26; 2,76),
- teryflunomidu 7 mg (RR=0,81; 95% CI: 0,25; 2,64).

Wykazano, że natalizumab cechował się niższym prawdopodobieństwem (54,7% według SUCRA) w zakresie ryzyka przerwania terapii z jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych w zestawieniu z interferonem beta-1a, teryflunomidem w dawce 7 mg, teryflunomidem w dawce 14 mg, natomiast wyższym w zestawieniu z pozostałymi komparatorami.

Ciężkie zdarzenia niepożądane

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

Tabela 45. Wyniki meta-analizy sieciowej odnośnie ryzyka ciężkich zdarzeń niepożądanych dla porównania natalizumabu względem komparatorów [88].

Interwencja alternatywna (komparator)	Współczynnik ryzyka(RR)	[95% CrI]
Interferon beta-1a (Rebif®)	0,80	[0,32; 2,03]
Interferon beta-1b (Betaseron®)*	0,96	[0,42; 2,23]
Peginterferon beta-1a	0,84	[0,39; 1,80]
Octan glatirameru	0,85	[0,42; 1,72]
Fumaran dimetylu	0,81	[0,45; 1,47]
Teryflunomid 14 mg	0,68	[0,36; 1,29]
Teryflunomid 7 mg	0,77	[0,41; 1,46]

RR (ang. *risk ratio*) współczynnik ryzyka. CrI (ang. *credible interval*) przedział wiarygodności; *w Unii Europejskiej zarejestrowany pod nazwą Betaferon®.

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:

- interferonu beta-1a 44 µg tiw (RR=0,80; 95% CrI: 0,32; 2,03),
- interferonu beta-1b (RR=0,96; 95% CrI: 0,42; 2,23),
- peginterferonu beta-1a (RR=0,84; 95% CrI: 0,39; 1,80),
- octanu glatirameru (RR=0,85; 95% CrI: 0,42; 1,72),
- fumaranu dimetylu (RR=0,81; 95% CrI: 0,45; 1,47),
- teryflunomidu 14 mg (RR=0,68; 95% CrI: 0,36; 1,29),
- teryflunomidu 7 mg (RR=0,77; 95% CrI: 0,41; 1,46).

Lucchetta 2019 [89]

Celem niniejszego przeglądu systematycznego z meta-analizą sieciową była ocena bezpieczeństwa stosowania wszystkich dostępnych leków modyfikujących przebieg choroby podawanych w ramach monoterapii u pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego (RRMS).

W przeglądzie uwzględniono randomizowane badania kliniczne, w tym analizy *post-hoc* oraz badania obserwacyjne przeprowadzone w populacji dorosłych chorych na RRMS (≥ 50 pacjentów) i trwające od 12 do 162 tygodni.

Ostatecznie, do przeglądu włączono 53 publikacje (kursywą oznaczono badania wykluczone z meta-analizy z uwagi na zastosowanie niezarejestrowanych dawek leków) dotyczące 33 badań RCT (*ADVANCE*, *AFFIRM* – natalizumab vs placebo; *BEYOND*, Boiko 2018, *BRAVO*, *CAMMS223*, *CARE MS-I*, *CARE MS-II*, *CLARITY*, *CMSSG*, *CombiRx*, *CONFIRM*, *DEFINE*, *ECGA*, *EVIDENCE*, *FREEDOMS*, *FREEDOMS II*, *GALA*, *GATE*, *GIMN*, *GLACIER*, *IMPROVE*, *INCOMIN*, *Kappos 2011*, *MSCRG*, *OPERA I*, *OPERA II*, *OWIMS*, *PRISMS*, *REGARD*, Saida 2017, *TENERE*, *TRANSFORMS*) oraz 14 badań kohortowych (Barak 2002, Baroncini 2016, Carruthers 2014, D'Amico 2018, *Flecher 2002*, Gajofatto 2014, Guger 2017, Guger 2017, Hersh 2017, Koch-Henriksen 2016 Milanese 2003, *PROOF 2008*, Puz 2016, *QUASIMS 2017*, *Trojano 2003*), które opublikowane zostały między 1995 a 2018 rokiem. Spośród ww. badań, w 5 uwzględniano chorych wcześniej nieleczonych, w 5 kolejnych – tylko pacjentów poddanych wcześniejszemu leczeniu, a w 18 badaniach nie podano informacji na ten temat. W badaniach analizowano bezpieczeństwo stosowania 13 zarejestrowanych schematów dawkowania DMT, w tym w 28 badaniach bezpośrednio porównywano różne DMT, a pozostałe badania zawierały porównania DMT względem placebo.

Nie zidentyfikowano badań dotyczących stosowania teryflunomidu w dawce 14 mg/dobę spełniających kryteria włączenia do meta-analizy sieciowej. Mieszane porównanie pośrednie przeprowadzono metodą Bayesa.

Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń/ działań niepożądanych

Tabela 46. Wyniki meta-analizy sieciowej odnośnie ryzyka przerwania leczenia z powodu zdarzeń/ działań niepożądanych dla porównania natalizumabu względem komparatorów [89].

Interwencja alternatywna (komparator)	Współczynnik ryzyka (RR)	[95% CrI]
Interferon beta-1a 44 µg	0,441	[0,088; 1,721]
Interferon beta-1a 30 µg	1,277	[0,693; 2,427]
Interferon beta-1b 250 µg	1,302	[0,489; 3,361]
Peginterferon beta-1a	0,379	[0,138; 0,962]
Octan glatirameru 20 mg	1,282	[0,689; 2,444]
Octan glatirameru 40 mg	0,497	[0,092; 2,185]
Fumaran dimetylu	1,187	[0,685; 2,117]

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

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:

- interferonu beta-1a 44 µg (RR=0,441; 95% CrI: 0,088; 1,721),
- interferonu beta-1a 30 µg (RR=1,277; 95% CrI: 0,693; 2,427),
- interferonu beta-1b (RR=1,302; 95% CrI: 0,489; 3,361),
- octanu glatirameru 20 mg (RR=1,282; 95% CrI: 0,689; 2,444),

- octanu glatirameru 40 mg (RR=0,497; 95% CrI: 0,092; 2,185),
- fumaranu dimetylu (RR=1,187; 95% CrI: 0,685; 2,117).

Raportowano **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) niższe ryzyko przerwania leczenia z powodu zdarzeń/ działań niepożądanych w wyniku terapii natalizumabem** w porównaniu do peginterferonu beta-1a (RR=0,379; 95% CrI: 0,138; 0,962).

Ciężkie zdarzenia niepożądane

Tabela 47. Wyniki meta-analizy sieciowej odnośnie ryzyka wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych dla porównania natalizumabu względem komparatorów [89].

Interwencja alternatywna (komparator)	Współczynnik ryzyka (RR)	[95% CrI]
Interferon beta-1a 30 µg	1,180	[0,785; 1,814]
Interferon beta-1b 250 µg	1,120	[0,678; 1,846]
Peginterferon beta-1a	1,093	[0,719; 1,663]
Octan glatirameru 20 mg	0,970	[0,661; 1,441]
Fumaran dimetylu	0,962	[0,699; 1,354]

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:

- interferonu beta-1a 30 µg (RR=1,180; 95% CrI: 0,785; 1,814),
- interferonu beta-1b (RR=1,120; 95% CrI: 0,678; 1,846),
- peginterferonu beta-1a (RR=1,093; 95% CrI: 0,719; 1,663),
- octanu glatirameru 20 mg (RR=0,970; 95% CrI: 0,661; 1,441),
- fumaranu dimetylu (RR=0,962; 95% CrI: 0,699; 1,354).

Jakiegokolwiek zdarzenia/ działania niepożądane – badania kliniczne

Tabela 48. Wyniki meta-analizy sieciowej odnośnie ryzyka wystąpienia jakiegokolwiek zdarzeń/ działań niepożądanych dla porównania natalizumabu względem komparatorów w ramach badań klinicznych [89].

Interwencja alternatywna (komparator)	Współczynnik ryzyka (RR)	[95% CrI]
Interferon beta-1a 30 µg	0,877	[0,477; 1,597]
Peginterferon beta-1a	0,881	[0,443; 1,730]
Fumaran dimetylu	0,915	[0,518; 1,650]

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

Wykazano **brak istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) w zakresie ryzyka wystąpienia jakiegokolwiek zdarzeń/ działań niepożądanych** w czasie stosowania natalizumabu, w ramach badań klinicznych w porównaniu do:

- interferonu beta-1a 30 µg (RR=0,877; 95% CrI: 0,477; 1,597),
- peginterferonu beta-1a (RR=0,881; 95% CrI: 0,443; 1,730),
- fumaranu dimetylu (RR=0,915; 95% CrI: 0,518; 1,650).

Ból głowy – badania kliniczne

Tabela 49. Wyniki meta-analizy sieciowej odnośnie ryzyka wystąpienia bólu głowy dla porównania natalizumabu względem komparatorów w ramach badań klinicznych [89].

Interwencja alternatywna (komparator)	Współczynnik ryzyka (RR)	[95% CrI]
Interferon beta-1a 44 µg	0,502	[0,142; 1,819]
Interferon beta-1a 30 µg	0,556	[0,192; 1,800]
Interferon beta-1b 250 µg	0,374	[0,097; 1,342]
Peginterferon beta-1a	0,418	[0,118; 1,473]
Octan glatirameru 20 mg	0,484	[0,141; 1,695]
Octan glatirameru 40 mg	1,025	[0,215; 5,117]
Fumaran dimetylu	0,482	[0,127; 1,865]

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

Przeprowadzona meta-analiza sieciowa wykazała **brak istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) w zakresie ryzyka wystąpienia bólu głowy** w czasie stosowania natalizumabu, w ramach badań klinicznych w porównaniu do:

- interferonu beta-1a 44 µg (RR=0,502; 95% CrI: 0,142; 1,819),
- interferonu beta-1a 30 µg (RR=0,556; 95% CrI: 0,192; 1,800),
- interferonu beta-1b (RR=0,374; 95% CrI: 0,097; 1,342),
- peginterferonu beta-1a (RR=0,418; 95% CrI: 0,118; 1,473),
- octanu glatirameru 20 mg (RR=0,484; 95% CrI: 0,141; 1,695),
- octanu glatirameru 40 mg (RR=1,025; 95% CrI: 0,215; 5,117),
- fumaranu dimetylu (RR=0,482; 95% CrI: 0,127; 1,865).

Nowotwory – badania kliniczne

Tabela 50. Wyniki meta-analizy sieciowej odnośnie ryzyka wystąpienia nowotworów dla porównania natalizumabu względem komparatorów w ramach badań klinicznych [89].

Interwencja alternatywna (komparator)	Współczynnik ryzyka (RR)	[95% CrI]
Interferon beta-1a 30 µg	0,570	[0,003; 75,452]
Octan glatirameru 20 mg	0,118	[0,001; 12,900]
Fumaran dimetylu	4,278	[0,077; 429,920]

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

Wykazano **brak istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) w zakresie ryzyka rozwoju nowotworów** w czasie stosowania natalizumabu w ramach badań klinicznych, w porównaniu do:

- interferonu beta-1a 30 µg (RR=0,570; 95% CrI: 0,003; 75,452),
- octanu glatirameru 20 mg (RR=0,118; 95% CrI: 0,001; 12,900),
- fumaranu dimetylu (RR=4,278; 95% CrI: 0,077; 429,920).

Jakiegokolwiek zdarzenia/ działania niepożądane – badania obserwacyjne

Tabela 51. Wyniki meta-analizy sieciowej odnośnie ryzyka wystąpienia jakiegokolwiek zdarzeń/ działań niepożądanych dla porównania natalizumabu względem komparatorów w ramach badań obserwacyjnych [89].

Interwencja alternatywna (komparator)	Współczynnik ryzyka (RR)	[95% CrI]
Fumaran dimetylu	0,165	[0,089; 0,281]

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

Raportowano **istotne statystycznie ($p < 0,05$) niższe ryzyko wystąpienia jakiegokolwiek zdarzeń/ działań niepożądanych w wyniku terapii natalizumabem** w ramach badań obserwacyjnych w porównaniu do fumaranu dimetylu (RR=0,165; 95% CI: 0,089; 0,281).

Liu i wsp. 2021 [90]

Przerwanie terapii spowodowane zdarzeniami niepożądanymi

W tabeli poniżej zaprezentowano porównania parami dla natalizumabu względem rozpatrywanych w Analizie klinicznej komparatorów.

Tabela 52. Wyniki meta-analizy sieciowej odnośnie ryzyka przerwania terapii z powodu zdarzeń niepożądanych dla porównania natalizumabu względem rozpatrywanych w Analizie klinicznej komparatorów [90].

Porównanie	Współczynnik częstości (RR) [95% CrI]
Natalizumab vs fumaran dimetylu, 240 mg bid	0,60 [0,15; 2,38]
Octan glatirameru, 20 mg vs natalizumab	1,46 [0,37; 6,19]
Interferon beta-1a, 44 mg vs natalizumab	1,91 [0,43; 9,55]
Interferon beta-1b, 250 mg vs natalizumab	1,74 [0,34; 10,19]
Natalizumab vs teryflunomid, 14 mg	0,86 [0,19; 4,09]
Interferon beta-1a, 30 mg vs natalizumab	1,17 [0,27; 4,61]

CrI (ang. *credible interval*) przedział wiarygodności. RR (ang. *rate ratio*) współczynnik częstości; bid -dwa razy na dobę;

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:

- fumaranu dimetylu w dawce 240 mg przyjmowanego dwa razy na dobę;
- octanu glatirameru w dawce 20 mg;
- interferonu beta-1a w dawce 44 mg i 30 mg;
- interferonu beta-1b w dawce 250 mg;

- teryflunomidu w dawce 14 mg.

ICER 2017 [91]

Profil bezpieczeństwa

Profil bezpieczeństwa natalizumabu oraz komparatorów rozważanych w ramach niniejszej analizy klinicznej podsumowano w poniższej tabeli.

Tabela 53. Zdarzenia niepożądane odnotowywane w uwzględnionych w opracowaniu [91] badaniach klinicznych dla natalizumabu oraz rozpatrywanych w Analizie klinicznej komparatorów.

Interwencja	Najważniejsze aspekty związane z profilem bezpieczeństwa	Odsetek pacjentów rezygnujących z udziału w badaniu z powodu zdarzeń/działań niepożądanych [%]	Odsetek zdarzeń ciężkich [%]
Natalizumab	Ostrzeżenie <i>boxed warning</i> dla PML. Podwyższone ryzyko opryszczkowego zapalenia mózgu i opon mózgowo-rdzeniowych, toksyczne uszkodzenie wątroby, reakcje nadwrażliwości (w tym anafilaksja), podwyższone ryzyko infekcji.	6	19
Fumaran dimetylu	Anafilaksja, obrzęk naczynioruchowy, PML, obniżenie liczby płytek krwi, uszkodzenie wątroby, uderzenia gorąca (40%).	14	18
Octan glatirameru, 20 mg	Reakcja po wstrzyknięciu (16%), przemijający ból w klatce piersiowej (13%), lipoatrofia, martwica skóry, reakcje w miejscu wstrzyknięcia.	3	13
Peginterferon beta	Toksyczność dla wątroby, depresja, myśli samobójcze, drgawki, reakcje alergiczne, CHF, nieprawidłowości w morfologii krwi obwodowej, mikroangiopatia zakrzepowa, częste objawy grypopodobne (47%)	5	16
Interferon beta-1b, 250 mg	Toksyczność dla wątroby, reakcje alergiczne, depresja, myśli samobójcze, CHF, martwica w miejscu wstrzyknięcia (4%), leukopenia, mikroangiopatia zakrzepowa, częste objawy grypopodobne (57%).	6	11
Teryflunomid	Ostrzeżenie <i>boxed warning</i> o hepatotoksyczności (w tym śmiertelnej niewydolności wątroby) i teratogenności. Obniżenie liczby białych krwinek, możliwe ryzyko infekcji, neuropatia obwodowa (1,4 – 1,9%); podwyższenie ciśnienia krwi (3–4%). Przerzedzenie włosów.	13	13
Interferon beta-1a, 22/44 µg	Depresja, myśli samobójcze, uszkodzenie wątroby, reakcje alergiczne, nieprawidłowości w morfologii krwi obwodowej, mikroangiopatia zakrzepowa, drgawki, reakcje w miejscu wstrzyknięcia często (~90%), martwica w miejscu wstrzyknięcia (3%), częste objawy grypopodobne (59%).	5	16
Interferon beta-1a, 30 µg	Depresja, myśli samobójcze, psychozy, toksyczność dla wątroby, drgawki, reakcje alergiczne, CHF, nieprawidłowości w morfologii krwi obwodowej, mikroangiopatia zakrzepowa, częste objawy grypopodobne (49%).	4	14

CHF - zastoinowa niewydolność serca; PML - postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia;

W randomizowanych badaniach klinicznych specyficzne ciężkie zdarzenia niepożądane były na ogół niezbyt częste (<1% leczonych pacjentów) i nie różniły się statystycznie względem grupy kontrolnej, (tj. aktywnej terapii lub placebo).

W przypadku nieciężkich zdarzeń niepożądanych objawy grypopodobne występowały relatywnie częściej u pacjentów leczonych interferonami, reakcje w miejscu wstrzyknięcia były z kolei częstsze dla

wszystkich środków do wstrzykiwania, a reakcje na wlew - leków podawanych w infuzji, w porównaniu do preparatów o innej drodze podania.

W badaniach zidentyfikowano trzy czynniki ryzyka postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii u pacjentów leczonych natalizumabem: dodatkowo przeciwciała przeciwko wirusowi JC, wcześniejsza terapia immunosupresyjna (np. mitoksantron, metotreksat, azatiopryna, cyklofosfamid, mykofenolan) i czas trwania terapii analizowaną interwencją > 2 lata. Częstość występowania PML waha się od < 0,09 na 1000 pacjentów z ujemnym wynikiem badania przeciwciał przeciwko wirusowi JC do 11,1 na 1000 pacjentów z dodatnim wynikiem badania na obecność przeciwciał przeciwko wirusowi JC, leczonych natalizumabem przez 2 do 4 lat z wcześniejszą ekspozycją na leki immunosupresyjne (~120-krotna różnica w ryzyku) [91].

5.2.3. PODSUMOWANIE WYNIKÓW META-ANALIZ SIECIOWYCH

Wyniki zidentyfikowanych, najnowszych przeglądów systematycznych z meta-analizami sieciowymi w odniesieniu do kluczowych, klinicznie istotnych punktów końcowych z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa zestawiono w poniższej tabeli. Głównym badaniem dla natalizumabu uwzględnionym we wszystkich opracowaniach było AFFIRM [43]-[47], zawierające porównanie z placebo, do którego kwalifikowano pacjentów z rzutowym stwardnieniem rozsianym, z co najmniej jednym udokumentowanym rzutem choroby w ciągu 12 miesięcy przed rozpoczęciem badania.

Z uwagi na porównanie z nieodpowiednim komparatorem wyniki badania AFFIRM [43]-[47]

Wyniki najnowszego i najbardziej wiarygodnego przeglądu Giovannoni 2020 [85]

Tabela 54. Wyniki mieszanego porównania skuteczności klinicznej DMT (natalizumab oraz komparatory) względem placebo odnośnie rocznego wskaźnika rzutów (ARR); progresji niepełnosprawności potwierdzonej po 3 i 6 miesiącach, od najbardziej skutecznego do najmniej skutecznego DMT [85].

Analizowane interwencje	Parametr: RR lub HR	[95% CrI]
Roczny wskaźnik rzutów (ARR), RR (współczynnik częstości)		
Natalizumab 300 mg q4w	0,32	[0,23; 0,43]
Fumaran dimetylu 240 mg bid	0,50	[0,40; 0,61]
Peginterferon beta-1a 125 µg q2w	0,64	[0,47; 0,88]
Octan glatirameru 40 mg tiw	0,66	[0,50; 0,86]
Octan glatirameru 20 mg od	0,63	[0,53; 0,72]
Interferon beta-1b 250 µg EOD	0,65	[0,53; 0,78]
Interferon beta-1a 44 µg tiw	0,65	[0,52; 0,81]
Teryflunomid 14 mg od	0,74	[0,61; 0,89]

Analizowane interwencje	Parametr: RR lub HR	[95% CrI]
Interferon beta-1a 30 µg ow	0,81	[0,69; 0,93]
Progresja niepełnosprawności potwierdzona po 3 miesiącach, HR (hazard względny)		
Natalizumab 300 mg q4w	0,58	[0,32; 1,06]
Interferon beta-1a 44 µg tiw	0,62	[0,33; 1,17]
Interferon beta-1a 22 µg tiw	0,68	[0,36; 1,27]
Fumaran dimetylu 240 mg bid	0,69	[0,44; 1,09]
Teryflunomid 14 mg od	0,70	[0,38; 1,30]
Interferon beta-1a 30 µg ow	0,74	[0,39; 1,41]
Octan glatirameru 20 mg od	0,87	[0,48; 1,58]
Interferon beta-1b 250 µg EOD	0,92	[0,40; 2,14]
Progresja niepełnosprawności potwierdzona po 6 miesiącach, HR (hazard względny)		
Natalizumab 300 mg q4w	0,46	[0,25; 0,84]
Interferon beta-1a 44 µg tiw	0,67	[0,37; 1,21]
Fumaran dimetylu 240 mg bid	0,71	[0,44; 1,12]
Interferon beta-1a 30 µg ow	0,73	[0,38; 1,42]
Teryflunomid 14 mg od	0,75	[0,40; 1,42]
Octan glatirameru 20 mg od	0,93	[0,50; 1,72]

q4w (ang. *once every 4 weeks*) raz na cztery tygodnie; q2w (ang. *every 2 weeks*) raz na 2 tygodnie; EOD (ang. *every other day*) co drugi dzień; od (ang. *once daily*) raz na dobę; tiw (ang. *3 times a week*) trzy razy w tygodniu; bid (ang. *twice daily*) dwa razy na dobę; ow (ang. *once per week*) raz w tygodniu; CrI (ang. *credible interval*) przedział wiarygodności. RR (ang. *rate ratio*) współczynnik częstości.

Analiza porównawcza przeprowadzona w opracowaniu [85] wykazała, że natalizumab cechuje się największą skutecznością w odniesieniu do redukcji rocznego wskaźnika rzutów (RR=0,32; 95% CrI: 0,23; 0,43). Prawdopodobieństwo bycia skuteczniejszym niż placebo dla pozostałych preparatów DMT wynosiło <10%, w tym 0% w przypadku interferonu beta-1a, interferonu beta-1b, octanu glatirameru w dawce 20 mg oraz teryflunomidu.

Przeprowadzona analiza wskazała na redukcję ryzyka progresji niepełnosprawności potwierdzonej po 3 miesiącach leczenia za pomocą wszystkich analizowanych interwencji (wnioskowanej oraz alternatywnych), niemniej raportowane różnice względem placebo nie były statystycznie istotne. Jednocześnie stosowanie natalizumabu wiązało się w największym prawdopodobieństwie redukcji ryzyka progresji niepełnosprawności w zestawieniu z analizowanymi komparatorami (HR=0,58; 95% CrI: 0,32; 1,06).

W zakresie redukcji ryzyka progresji niepełnosprawności potwierdzonej po 6 miesiącach, istotną statystycznie różnicę ($p < 0,05$) między aktywnym leczeniem a stosowaniem placebo raportowano tylko w przypadku natalizumabu (HR=0,46; 95% CrI: 0,25; 0,84). Różnice między pozostałymi DMT wybranymi na komparatory a placebo nie były istotne statystycznie.

Zestawienie wyników pozostałych przeglądów

Tabela 55. Zestawienie wyników z zakresu najważniejszych punktów końcowych dotyczących skuteczności klinicznej natalizumabu względem komparatorów w ogólnej populacji pacjentów z RRMS w oparciu o wyniki meta-analiz sieciowych (kolorem jasnozielonym oznaczono wyniki istotne statystycznie na korzyść natalizumabu; kolorem bladezielonym oznaczono wyniki wskazujące na trend na korzyść natalizumabu).

Porównanie w ramach MTC		Źródło	Wynik [95% CI/ CrI]	Wartość p
Roczny wskaźnik rzutów (ARR)				
Natalizumab, 300 mg, q4w	Interferon beta-1a 30 µg raz w tygodniu	Lucchetta i 2018 [86]	HR=0,37 [0,31; 0,44]	<0,05
		Xu 2018 [87] interferon beta-1a*	RR=0,41 [0,26; 0,64]	<0,05
		Liu 2021 [90]	-	<0,05
		ICER 2017 [91]	RR=0,37 [0,29; 0,49]	<0,05
	Interferon beta-1a 44 µg tiw	Lucchetta i 2018 [86]	HR=0,46 [0,37; 0,56]	<0,05
		Liu 2021 [90]	-	<0,05
		ICER 2017 [91]	RR=0,49 [0,38; 0,66]	<0,05
	Peginterferon beta-1a 125 µg q2w	Lucchetta i 2018 [86]	RR=0,49 [0,37; 0,63]	<0,05
		ICER 2017 [91]	RR=0,50 [0,34; 0,72]	<0,05
	Interferon beta-1b 250 µg EOD	Lucchetta i 2018 [86]	HR=0,44 [0,36; 0,54]	<0,05
		ICER 2017 [91]	RR=0,48 [0,37; 0,65]	<0,05
	Octan glatirameru 20 mg od	Lucchetta i 2018 [86]	HR=0,46 [0,38; 0,54]	<0,05
		Liu 2021 [90]	-	<0,05
		ICER 2017 [91]	RR=0,49 [0,39; 0,66]	<0,05
	Octan glatirameru 40 mg tiw	Lucchetta i 2018 [86]	HR=0,48 [0,38; 0,60]	<0,05
		ICER 2017 [91]	RR=0,46 [0,33; 0,67]	<0,05
	Fumaran dimetylu 240 mg bid	Lucchetta i 2018 [86]	HR=0,65 [0,53; 0,80]	<0,05
		Liu 2021 [90]	RR=0,63 [0,5; 0,81]	<0,05
		ICER 2017 [91]	RR=0,59 [0,44; 0,81]	<0,05
	Teryflunomid 14 mg od	Lucchetta i 2018 [86]	HR=0,46 [0,37; 0,57]	<0,05
		Liu 2021 [90]	RR=0,46 [0,35; 0,60]	<0,05
ICER 2017 [91]		RR=0,47 [0,35; 0,63]	<0,05	
Pacjenci z co najmniej 1 nawrotem choroby w czasie 24 miesięcy				
Natalizumab, 300 mg, q4w	Interferon beta-1a 30 µg raz w tygodniu	Li 2020 [88]	RR=0,59 [0,48; 0,73]	<0,05
	Interferon beta-1a 44 µg tiw		RR=0,64 [0,52; 0,78]	<0,05
	Peginterferon beta-1a 125 µg q2w		RR=0,82 [0,63; 1,06]	>0,05
	Interferon beta-1b (Betaseron) [§]		RR=0,63 [0,52; 0,78]	<0,05
	Octan glatirameru		RR=0,64 [0,53; 0,79]	<0,05

Produkt leczniczy 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. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Porównanie w ramach MTC		Źródło	Wynik [95% CI/ CrI]	Wartość p
	Fumaran dimetylu		RR=0,79 [0,64; 0,99]	<0,05
	Teryflunomid 14 mg od		RR=0,66 [0,52; 0,84]	<0,05
Progresja niepełnosprawności potwierdzona po 3 miesiącach				
Natalizumab, 300 mg, q4w	Interferon beta-1a 30 µg raz w tygodniu	Lucchetta i 2018 [86]	HR=0,75 [0,45; 1,30]	>0,05
		Li 2020 [88]	RR=0,66 [0,40; 1,11]	>0,05
	Interferon beta-1a 44 µg tiw	Lucchetta i 2018 [86]	HR=0,89 [0,46; 1,70]	>0,05
		Li 2020 [88]	RR=0,85 [0,50; 1,46]	>0,05
	Peginterferon beta-1a 125 µg q2w	Lucchetta i 2018 [86]	HR=0,90 [0,53; 1,50]	>0,05
		Li 2020 [88]	RR=0,81 [0,49; 1,33]	>0,05
		ICER 2017 [91]#	RR=0,88 [0,47; 1,73]	>0,05
	Interferon beta-1b 250 µg EOD	Lucchetta i 2018 [86]	HR=0,64 [0,40; 1,00]	≥0,05
		Li 2020 [88]	RR=0,57 [0,33; 0,96]	<0,05
	Octan glatirameru 20 mg od	Lucchetta i 2018 [86]	HR=0,67 [0,45; 0,99]	<0,05
		Li 2020 [88] octan glatirameru*	RR=0,60 [0,38; 0,94]	<0,05
	Fumaran dimetylu 240 mg bid	Lucchetta i 2018 [86]	HR=0,90 [0,62; 1,30]	>0,05
		Li 2020 [88]	RR=0,85 [0,57; 1,29]	>0,05
	Teryflunomid 14 mg od	Li 2020 [88]	RR=0,75 [0,47; 1,21]	>0,05
ICER 2017 [91]#		RR=0,78 [0,46; 1,32]	>0,05	
Progresja niepełnosprawności potwierdzona po 6 miesiącach				
Natalizumab, 300 mg, q4w	Interferon beta-1a 30 µg ow	Lucchetta i 2018 [86]	HR=0,53 [0,36; 0,78]	<0,05
		ICER 2017 [91]#	RR=0,70 [0,43; 1,12]	>0,05
	Interferon beta-1a 44 µg tiw	Lucchetta i 2018 [86]	HR=0,57 [0,35; 0,95]	<0,05
		ICER 2017 [91]#	RR=0,77 [0,46; 1,30]	>0,05
	Interferon beta-1b 250 µg EOD	Lucchetta i 2018 [86]	HR=1,40 [0,66; 3,00]	>0,05
		ICER 2017 [91]#	RR=0,85 [0,51; 1,47]	>0,05
	Octan glatirameru 20 mg od	Lucchetta i 2018 [86]	HR=0,62 [0,41; 0,97]	<0,05
		ICER 2017 [91]#	RR=0,75 [0,46; 1,22]	>0,05
	Octan glatirameru 40 mg tiw	Lucchetta i 2018 [86]	HR=0,37 [0,19; 0,66]	<0,05
		ICER 2017 [91]#	RR=0,48 [0,25; 0,93]	<0,05
	Fumaran dimetylu 240 mg bid	Lucchetta i 2018 [86]	HR=0,82 [0,50; 1,40]	>0,05
		ICER 2017 [91]#	RR=0,89 [0,53; 1,49]	>0,05

*w referencji nie sprecyzowano dawkowania leku; ^wartość liczbowa RR wynika z porównania fumaranu dimetylu względem natalizumabu, # preferowanym punktem końcowym była progresja niepełnosprawności utrzymująca się przez 24 tygodnie (liczba pacjentów z potwierdzoną progresją niepełnosprawności po 24 tygodniach). W przypadku braku preferowanego sposobu raportowania omawianego punktu końcowego uwzględniano wynik dla 12 tygodni. Stąd też, wyniki dla interwencji w przypadku których brak było informacji dotyczących progresji niepełnosprawności trwającej 24 tygodnie (tj. interferon β-1a 22 mg, teryflunomid 7/14 mg, fumaran dimetylu, octan glatirameru 40 mg, peginterferon β-1a) mogą być niedoszacowane; \$ w Unii Europejskiej zarejestrowany pod nazwą Betaferon®. RR (ang. *rate ratio*) – współczynnik częstości; RR (ang. *risk ratio*) – ryzyko względne; HR – hazard względny; 95% CI – przedział ufności; 95% CrI – przedział wiarygodności; q4w (ang. *once every 4 weeks*) raz co cztery tygodnie; q2w (ang. *once every 2 weeks*) raz co dwa tygodnie; EOD (ang. *every other day*) co drugi dzień; od (ang. *once daily*) raz na dobę; tiw (ang. *3 times a week*) trzy razy w tygodniu; tid (ang. *3 times a day*) trzy razy

na dobę; bid (ang. *twice daily*) dwa razy na dobę; ow (ang. *once weekly*) raz w tygodniu; MTC (ang. *mixed-treatment comparison*) – meta-analiza sieciowa.

Wyniki wszystkich zidentyfikowanych meta-analiz sieciowych są spójne, i wskazują że natalizumab jest istotnie statystycznie ($p < 0,05$) skuteczniejszy w zakresie redukcji rocznego wskaźnika rzutów, w populacji pacjentów z RRMS, względem wszystkich komparatorów zdefiniowanych w Analizie klinicznej.

W przypadku ryzyka progresji niepełnosprawności potwierdzonej po 3 miesiącach, wyniki meta analiz są ogólnie spójne i wskazują, że natalizumab jest:

- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) bardziej skuteczny od octanu glatirameru 20 mg od oraz interferonu beta-1b 250 µg EOD** (przy czym w przypadku opracowania Lucchetta i 2018 [97] wynik znajduje się na granicy istotności statystycznej, z wyraźnym trendem na korzyść natalizumabu);
- porównywalnie skuteczny ($p > 0,05$) względem pozostałych komparatorów tj. interferonu beta-1a 30 µg raz w tygodniu, interferonu beta-1a 44 µg tiw, peginterferonu beta-1a 125 µg q2w, fumaranu dimetylu 240 mg bid, teryflunomidu 14 mg od; niemniej jednak widoczny jest trend na korzyść natalizumabu.

W przypadku ryzyka progresji niepełnosprawności potwierdzonej po 6 miesiącach, wyniki meta analiz są spójne i wskazują, że natalizumab jest:

- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) bardziej skuteczniejszy od octanu glatirameru 40 mg tiw;**
- porównywalnie skuteczny ($p > 0,05$) względem fumaranu dimetylu 240 mg bid, interferonu beta-1b 250 µg EOD;

Niemniej jednak w przypadku pozostałych komparatorów, pomimo, że wyniki meta-analiz sieciowych są rozbieżne pod względem istotności statystycznej wyników, to podobnie wskazują na korzyść natalizumabu tj. w opracowaniu Lucchetta i 2018 [86] wykazano istotną statystycznie przewagę natalizumabu nad interferonem beta-1a 30 µg ow, octanem glatirameru 20 mg od oraz interferonem beta-1a 44 µg tiw, natomiast w opracowaniu ICER 2017 [91] – jedynie trend na korzyść natalizumabu.

W przypadku niepełnosprawności, teoretycznie bardziej wiarygodną metodą analizy danych, ze względu na dostosowanie do definicji tego punktu końcowego, stanowi analiza HR, zatem wyniki opracowania Lucchetta i 2018 [86] wydają się bardziej wiarygodne.

Produkt leczniczy 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. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Tabela 56. Zestawienie wyników z zakresu najważniejszych punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa stosowania natalizumabu względem komparatorów, w ogólnej populacji pacjentów z RRMS w oparciu o wyniki meta-analiz sieciowych (kolorem jasnozielonym oznaczono wyniki istotne statystycznie na korzyść natalizumabu).

Porównanie	Źródło	Wynik [95% CI/ CrI]	Wartość p	
Ciężkie zdarzenia/ działania niepożądane				
Natalizumab, 300 mg, q4w	Interferon beta-1a 30 µg raz w tygodniu	Xu 2018 [87] * interferon beta-1a	RR=1,02 [0,54; 1,95]	>0,05
		Lucchetta 2019 [89]	RR=1,180 [0,785; 1,814]	>0,05
	Interferon beta-1a 44 µg tiw	Li 2020 [88]	RR=0,80 [0,32; 2,03]	>0,05
	Peginterferon beta-1a 125 µg q2w	Li 2020 [88]	RR=0,84 [0,39; 1,80]	>0,05
		Lucchetta 2019 [89]	RR=1,093 [0,719; 1,663]	>0,05
	Interferon beta-1b 250 µg EOD	Li 2020 [88]	RR=0,96 [0,42; 2,23]	>0,05
		Lucchetta 2019 [89]	RR=1,120 [0,678; 1,846]	>0,05
	Octan glatirameru 20 mg od	Li 2020 [88]* octan glatirameru	RR=0,85 [0,42; 1,72]	>0,05
		Lucchetta 2019 [89]	RR=0,970 [0,661; 1,441]	>0,05
	Fumaran dimetylu 240 mg bid	Li 2020 [88]	RR=0,81 [0,45; 1,47]	>0,05
Lucchetta 2019 [89]		RR=0,962 [0,699; 1,354]	>0,05	
Teryflunomid 14 mg od	Li 2020 [88]	RR=0,68 [0,36; 1,29]	>0,05	
Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń/ działań niepożądanych				
Natalizumab, 300 mg, q4w	Interferon beta-1a 30 µg raz w tygodniu	Lucchetta 2018 [86]	RR=1,10 [0,34; 3,50]	>0,05
		Xu 2018 [87] * interferon beta-1a	RR=0,56 [0,21; 1,48]	>0,05
		Li 2020 [88]	RR=0,57 [0,18; 1,85]	>0,05
		Lucchetta 2019 [89]	RR=1,277 [0,693; 2,427]	>0,05
		Liu i wsp. 2021 [90]	-	>0,05
	Interferon beta-1a 44 µg tiw	Lucchetta 2018 [86]	RR=0,80 [0,18; 2,60]	>0,05
		Lucchetta 2019 [89]	RR=0,441 [0,088; 1,721]	>0,05
		Liu i wsp. 2021 [90]	-	>0,05
	Peginterferon beta-1a 125 µg q2w	Li 2020 [88]	RR=2,21 [0,56; 8,74]	>0,05
		Lucchetta 2019 [89]	RR=0,379 [0,138; 0,962]	<0,05
	Interferon beta-1b 250 µg EOD	Lucchetta 2018 [86]	RR=1,00 [0,20; 3,70]	>0,05
		Li 2020 [88]	RR=1,58 [0,40; 6,20]	>0,05
		Lucchetta 2019 [89]	RR=1,302 [0,489; 3,361]	>0,05
		Liu i wsp. 2021 [90]	-	>0,05
	Octan glatirameru 20 mg od	Lucchetta 2018 [86]	RR=1,00 [0,26; 2,80]	>0,05
		Li 2020 [88]* octan glatirameru	RR=1,55 [0,49; 4,86]	>0,05
		Lucchetta 2019 [89]	RR=1,282 [0,689; 2,444]	>0,05
	Octan glatirameru 40 mg tiw	Lucchetta 2019 [89]	RR=0,497 [0,092; 2,185]	>0,05
	Fumaran dimetylu 240 mg bid	Li 2020 [88]	RR=1,56 [0,55; 4,47]	>0,05
		Lucchetta 2019 [89]	RR=1,187 [0,685; 2,117]	>0,05
Liu i wsp. 2021 [90]		RR=0,60 [0,15; 2,38]	>0,05	
Teryflunomid 14 mg od	Li 2020 [88]	RR=0,84 [0,26; 2,76]	>0,05	
	Liu i wsp. 2021 [90]	RR=0,86 [0,19; 4,09]	>0,05	
Jakiegokolwiek zdarzenia/ działania niepożądane				
Natalizumab,		Xu 2018 [87]	RR=0,60 [0,24; 1,50]	>0,05

Porównanie		Źródło	Wynik [95% CI/ CrI]	Wartość p
300 mg, q4w	Interferon beta-1a 30 µg raz w tygodniu	* interferon beta-1a		
		Lucchetta 2019 [89]	RR=0,877 [0,477; 1,597]	>0,05
	Peginterferon beta-1a 125 µg q2w	Lucchetta 2019 [89]	RR=0,881 [0,443; 1,730]	>0,05
	Fumaran dimetylu 240 mg bid	Lucchetta 2019 [89]	RR=0,915 [0,518; 1,650]	>0,05

OR (ang. *odds ratio*) – iloraz szans; RR (ang. *rate ratio*) – współczynnik częstości; RR (ang. *risk ratio*) – ryzyko względne; HR – hazard względny; 95% CI – przedział ufności; 95% CrI – przedział wiarygodności; q4w (ang. *once every 4 weeks*) raz co cztery tygodnie; q2w (ang. *once every 2 weeks*) raz co dwa tygodnie; EOD (ang. *every other day*) co drugi dzień; od (ang. *once daily*) raz na dobę; tiw (ang. *3 times a week*) trzy razy w tygodniu; tid (ang. *3 times a day*) trzy razy na dobę; bid (ang. *twice daily*) dwa razy na dobę; ow (ang. *once weekly*) raz w tygodniu; MTC (ang. *mixed-treatment comparison*) – meta-analiza sieciowa.

Wyniki zidentyfikowanych meta-analiz sieciowych są spójne, i wskazują że ogólny profil bezpieczeństwa natalizumabu jest porównywalny względem komparatorów w zakresie:

- ryzyka wystąpienia ciężkich zdarzeń/działań niepożądanych;
- ryzyka przerwania leczenia z powodu zdarzeń/działań niepożądanych (z wyjątkiem analizy Lucchetta 2019 [89], w której wykazano, że ryzyko wystąpienia tego typu zdarzeń jest niższe dla natalizumabu w porównaniu do peginterferonu beta);
- ryzyka jakichkolwiek zdarzeń/działań niepożądanych.

5.3. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ NATALIZUMABU W LECZENIU PACJENTÓW Z RZUTOWO-REMISYJNĄ POSTACIĄ STWARDNIENIA ROZSIANEGO – PORÓWNANIE BEZPOŚREDNIE Z INTERFERONEM BETA I OCTANEM GLATIRAMERU– badania randomizowane

W wyniku przeszukania medycznych baz danych zidentyfikowano dwa badania randomizowane, dotyczące porównania natalizumabu względem komparatorów, przeprowadzone w populacji pacjentów z RRMS, [REDACTED]

- Mazdeh i wsp., 2018 [8] – uwzględniające porównanie z interferonem beta-1a;
- SURPASS [9] – uwzględniające porównanie z interferonem beta-1a i octanem glatirameru.

Badania te stanowiły jedyne dostępne dowody naukowe o najwyższej wiarygodności, zawierające bezpośrednie porównanie natalizumabu z komparatorami, w związku z czym zostały uwzględnione i opisane w poniższych podrozdziałach.

Ponadto badania te nie zostały uwzględnione w przeglądach systematycznych z meta-analizami sieciowymi z uwagi na zbyt krótki okres obserwacji/leczenia.

Przeprowadzenie meta-analizy ww. badań było również przeciwwskazane, ze względu na heterogenność w zakresie długości okresów obserwacji oraz ocenianych punktów końcowych – w przedwcześnie zakończonym badaniu SURPASS [9] oceniano jedynie bezpieczeństwo terapii.

5.3.1. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ NATALIZUMABU W LECZENIU PACJENTÓW Z RZUTOWO-REMISYJNĄ POSTACIĄ STWARDNIENIA ROZSIANEGO – PORÓWNANIE BEZPOŚREDNIE Z INTERFERONEM BETA-1A LUB OCTANEM GLATIRAMERU – badania randomizowane

Mazdeh 2018 [8]

Badanie kliniczne przeprowadzone z randomizacją, w ramach którego analizowano skuteczność kliniczną natalizumabu w bezpośrednim porównaniu z interferonem beta-1a w grupie pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozlanego leczonych w irańskim ośrodku klinicznym w latach 2015-2016.

Do badania włączono chorych na RRMS w wieku od 18 do 50 lat, u których wystąpiły 2 potwierdzone rzuty w czasie poprzedniego roku mimo terapii interferonem beta, odpowiednio reagujący na pulsacyjną, wysokodawkową sterydoterapię oraz o stopniu niepełnosprawności <6 punktów w skali EDSS. Kryteria te częściowo odpowiadają populacji SOT.

Pacjenci zostali losowo przydzieleni przez personel szpitala do grupy badanej, w której stosowano natalizumab w dawce 300 mg co 4 tygodnie (N=20) lub grupy kontrolnej, w której podawano interferon beta-1a domięśniowo w dawce 20 µg/3x tydzień.

Ocenianymi punktami końcowymi była zmiana nasilenia niepełnosprawności w skali EDSS oraz częstość nawrotów/ rzutów choroby. Wizyty kontrolne pacjentów odbywały się co 4 tygodnie, a okres leczenia/ obserwacji wynosił 12 miesięcy.

W czasie 12 miesięcy leczenia raportowano istotną statystycznie różnicę między grupami w zakresie liczby nawrotów choroby ($p < 0,001$). W grupie badanej, w której podawano natalizumab, odsetek chorych wolnych od nawrotu wynosił 90%, podczas gdy każdy z pacjentów w grupie kontrolnej doświadczył nawrotu choroby w okresie 12 miesięcy leczenia interferonem beta.

Tabela 57. Skuteczność kliniczna natalizumabu w bezpośrednim porównaniu do interferonu beta-1a w odniesieniu do liczby nawrotów choroby w czasie 12 miesięcy; n (%) [8].

Punkt końcowy	Grupa badana natalizumab N=20	Grupa kontrolna interferon beta-1a N=30	RR/ OR _{Peto} [95% CI]*	Wartość p*
Brak nawrotu	18 (90%)	0 (0,0%)	OR _{Peto} =45,98 [14,31; 147,67]	<0,05
1 nawrót	2 (10%)	11 (36,6%)	0,27 [0,07; 0,93]	<0,05
2 nawroty	0 (0,0%)	19 (63,3%)	OR _{Peto} =0,07 [0,02; 0,23]	<0,05

* obliczone przez autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

Raportowano statystycznie istotne różnice ($p < 0,05$) między grupami na korzyść stosowania natalizumabu w przypadku prawdopodobieństwa braku nawrotu choroby, jak i ryzyka 1 lub 2 nawrotów w czasie 12 miesięcy leczenia.

W grupie badanej nawrót choroby u 2 pacjentów wystąpił odpowiednio w 6. oraz 7. miesiącu terapii.

W zakresie zmiany stopnia niepełnosprawności, mimo większego nasilenia niesprawności (wyższej punktacji w skali EDSS) w czasie 1-4 miesięcy leczenia natalizumabem, po 10-12 miesiącach terapii raportowano istotne statystycznie zmniejszenie punktacji EDSS w wyniku stosowania natalizumabu w porównaniu do interferonu beta-1a, niezależnie od wieku i płci pacjentów, a także czasu trwania choroby. Nasilenie niepełnosprawności w skali EDSS uległo redukcji u 80% chorych poddanych leczeniu natalizumabem.

5.3.2. ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA NATALIZUMABU W LECZENIU PACJENTÓW Z RZUTOWO-REMISYJNĄ POSTACIĄ STWARDNIENIA ROZLANEGO – PORÓWNANIE BEZPOŚREDNIE Z INTERFERONEM BETA-1A LUB OCTANEM GLATIRAMERU – badania randomizowane

SURPASS (NCT01058005) [9]

Celem randomizowanego, otwartego badania o akronimie SURPASS [9] było porównanie profilu bezpieczeństwa natalizumabu z interferonem beta-1a (podawanym w dawce 44 mg podskórnym, 3x w tygodniu) i octanem glatirameru (podawanym w dawce 20 mg podskórnym, 1x dobowo), **w populacji dorosłych pacjentów z RRMS, leczonych octanem glatirameru lub interferonem beta-1a, w ramach terapii I linii przez 6-18 miesięcy przed randomizacją, w czasie stosowania których występowała aktywność choroby definiowana jako ≥ 1 rzut kliniczny LUB ≥ 2 nowe zmiany w MRI (Gd+ i/lub w obrazach T2).**

Pacjentów zrandomizowano do 3 grup:

- grupy badanej, stosującej natalizumab w dawce 300 mg, co 4 tygodnie (dożylnie), N=38;
- grupy kontrolnej I, stosującej interferon beta-1a (w dawce 44 mg podskórnym, 3x w tygodniu), N=25;
- grupy kontrolnej II, stosującej octan glatirameru (w dawce 20 mg podskórnym, 1x dobowo), N=21.

Planowany okres obserwacji wynosił do 108 tygodni i obejmował 96 tygodni terapii oraz dodatkowych 12 tygodni obserwacji po przyjęciu ostatniej dawki przypisanej terapii.

Badanie zostało jednakże przedwcześnie przerwane, w uwagi na zbyt powolną rekrutację pacjentów. W analizie danych uwzględniono wszystkich zrandomizowanych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę przypisaną terapii. Żaden z pacjentów nie ukończył planowo badania, głównie z uwagi na jego przedwczesne zakończenie.

Do ocenianych w badaniu punktów końcowych należało:

- ryzyko wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie terapii (TEAE, ang. *treatment emergent adverse event*), definiowanych jako każde nieprzewidziane zdarzenie medyczne, które przy dowolnej dawce: skutkuje śmiercią; w ocenie Badacza narażające osobę

badaną na bezpośrednie ryzyko śmierci (zdarzenie zagrażające życiu; nie obejmuje to jednak zdarzenia, które gdyby wystąpiło w cięższej postaci, mogłoby spowodować śmierć); wymagające hospitalizacji stacjonarnej lub przedłużenia dotychczasowej hospitalizacji; prowadzące do trwałej lub znacznej niepełnosprawności lub prowadzące do wady wrodzonej/uszkodzenia płodu. Mogły to być również jakiegokolwiek inne ważne medycznie zdarzenie, które w opinii badacza mogły narazić pacjenta na niebezpieczeństwo lub wymagać interwencji w celu zapobieżenia jednemu z innych skutków wymienionych w powyższej definicji;

- zdarzenia niepożądane z wykluczeniem ciężkich TEAE;
- ryzyko zgonu;
- przerwanie terapii z powodu zdarzeń niepożądanych.

Ciężkie zdarzenia niepożądane

Tabela 58. Bezpieczeństwo stosowania natalizumabu w bezpośrednim porównaniu do interferonu beta-1a – ciężkie zdarzenia niepożądane; n (%) [9].

Punkt końcowy	Grupa badana natalizumab N=36	Grupa kontrolna I Interferon beta-1a N=22	RR/ OR _{Peto} [95% CI]*	Wartość p*
Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	1 (2,8%)	1 (4,6%)	0,61 [0,07; 5,72]	>0,05
Rak tarczycy	1 (2,8%)	0 (0%)	OR _{Peto} =5,01 [0,09; 284,43]	>0,05
Opryszczkowe zapalenie opon mózgowych	0 (0%)	1 (4,6%)	OR _{Peto} =0,07 [0,001 ; 4,07]	>0,05
Zakrzepica żył mózgowych	0 (0%)	1 (4,6%)	OR _{Peto} =0,07 [0,001 ; 4,07]	>0,05

*obliczone przez autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

Analiza wykazała brak istotnej statystycznie ($p > 0,05$) różnicy między natalizumabem, a interferonem beta-1a w odniesieniu do ryzyka wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem, w tym raka tarczycy, opryszczkowego zapalenia opon mózgowych czy zakrzepicy żył mózgowych, w okresie obserwacji wynoszącym do 108 tygodni.

Tabela 59. Bezpieczeństwo stosowania natalizumabu w bezpośrednim porównaniu do octanu glatirameru – ciężkie zdarzenie niepożądane; n (%) [9].

Punkt końcowy	Grupa badana natalizumab N=36	Grupa kontrolna II Octan glatirameru, N=17	RR/ OR _{Peto} [95% CI]*	Wartość p*
Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	1 (2,8%)	0 (0%)	OR _{Peto} =4,36 [0,07 ; 290,40]	>0,05
Rak tarczycy	1 (2,8%)	0 (0%)	OR _{Peto} =4,36 [0,07 ; 290,40]	>0,05

*obliczone przez autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

Analiza wykazała brak istotnej statystycznie ($p > 0,05$) różnicy między natalizumabem, a octanem glatirameru w odniesieniu do ryzyka wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem, w tym raka tarczycy, w okresie obserwacji wynoszącym do 108 tygodni.

Nieciężkie zdarzenia niepożądane

Tabela 60. Bezpieczeństwo stosowania natalizumabu w bezpośrednim porównaniu do interferonu beta-1a – nieciężkie zdarzenie niepożądane (występujące u co najmniej jednego pacjenta w grupie badanej lub grupie kontrolnej); n (%) [9].

Punkt końcowy	Grupa badana natalizumab N=36	Grupa kontrolna I Interferon beta-1a, N=22	RR/ OR _{Peto} [95% CI]*	Wartość p*
Nieciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	19 (52,8%)	12 (54,6%)	0,97 [0,60; 1,64]	>0,05
Limfadenopatia	1 (2,8%)	0 (0%)	OR _{Peto} =5,01 [0,09; 284,43]	>0,05
Zawroty głowy (ang. <i>vertigo</i>)	1 (2,8%)	2 (9,1%)	0,31 [0,04; 2,24]	>0,05
Zamazane widzenie	1 (2,8%)	0 (0%)	OR _{Peto} =5,01 [0,09; 284,43]	>0,05
Nudności	6 (16,7%)	2 (9,1%)	1,83 [0,47; 7,59]	>0,05
Wymioty	3 (8,3%)	3 (13,6%)	0,61 [0,15; 2,49]	>0,05
Biegunka	0 (0%)	1 (4,6%)	OR _{Peto} =0,07 [0,001; 4,07]	>0,05
Dysfagia	0 (0%)	1 (4,6%)	OR _{Peto} =0,07 [0,001; 4,07]	>0,05
Zmęczenie	4 (11,1%)	2 (9,1%)	1,22 [0,29; 5,46]	>0,05
Zaburzenia chodu	0 (0%)	2 (9,1%)	OR _{Peto} =0,07 [0,004; 1,22]	>0,05
Gorączka	2 (5,6%)	1 (4,6%)	1,22 [0,17; 9,10]	>0,05
Infekcja dróg moczowych	5 (13,9%)	0 (0%)	OR _{Peto} =5,66 [0,87 ; 36,82]	>0,05
Zapalenie oskrzeli	2 (5,6%)	1 (4,6%)	1,22 [0,17; 9,10]	>0,05
Zapalenie jamy nosowej i gardła	3 (8,3%)	1 (4,6%)	1,83 [0,28; 12,49]	>0,05
Zapalenie zatok	3 (8,3%)	0 (0%)	OR _{Peto} =5,31 [0,49 ; 57,05]	>0,05
Infekcja górnych dróg oddechowych	2 (5,6%)	1 (4,6%)	1,22 [0,17; 9,10]	>0,05
Grzybica sromu i pochwy	1 (2,8%)	0 (0%)	OR _{Peto} =5,01 [0,09; 284,43]	>0,05
Upadek	0 (0%)	2 (9,1%)	OR _{Peto} =0,07 [0,004; 1,22]	>0,05
Ból kończyn	1 (2,8%)	1 (4,6%)	0,61 [0,07; 5,72]	>0,05
Mialgia	1 (2,8%)	2 (9,1%)	0,31 [0,04; 2,24]	>0,05
Rzut stwardnienia rozsianego	1 (2,8%)	3 (13,6%)	0,20 [0,03; 1,35]	>0,05
Ból głowy	5 (13,9%)	2 (9,1%)	1,53 [0,38; 6,53]	>0,05
Parestezje	3 (8,3%)	3 (13,64%)	0,61 [0,15; 2,49]	>0,05
Niedoczulica	1 (2,8%)	3 (13,6%)	0,20 [0,03; 1,35]	>0,05
Migrena	2 (5,6%)	1 (4,6%)	1,22 [0,17; 9,10]	>0,05
Zawroty głowy (ang. <i>dizziness</i>)	2 (5,6%)	1 (4,6%)	1,22 [0,17; 9,10]	>0,05
Neuralgia	2 (5,6%)	0 (0%)	OR _{Peto} =5,15 [0,29; 91,98]	>0,05

Punkt końcowy	Grupa badana natalizumab N=36	Grupa kontrolna I Interferon beta-1a, N=22	RR/ OR _{Peto} [95% CI]*	Wartość p*
Lęk	0 (0%)	2 (9,1%)	OR _{Peto} =0,07 [0,004; 1,22]	>0,05
Nietrzymanie moczu	1 (2,8%)	0 (0%)	OR _{Peto} =5,01 [0,09; 284,43]	>0,05
Kaszel	2 (5,6%)	0 (0%)	OR _{Peto} =5,15 [0,29; 91,98]	>0,05
Ból jamy ustnej i gardła	2 (5,6%)	0 (0%)	OR _{Peto} =5,15 [0,29; 91,98]	>0,05
Łysienie	2 (5,6%)	0 (0%)	OR _{Peto} =5,15 [0,29; 91,98]	>0,05

*obliczone przez autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

Analiza wykazała brak istotnej statystycznie ($p > 0,05$) różnicy między natalizumabem, a interferonem beta-1a w odniesieniu do ryzyka wystąpienia:

- nieciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem;
- wszystkich poszczególnych nieciężkich zdarzeń niepożądanych wymienionych w powyższej tabeli; w okresie obserwacji wynoszącym do 108 tygodni.

Tabela 61. Bezpieczeństwo stosowania natalizumabu w bezpośrednim porównaniu do octanu glatirameru – nieciężkie zdarzenie niepożądane (występujące u co najmniej jednego pacjenta w grupie badanej lub grupie kontrolnej); n (%) [9].

Punkt końcowy	Grupa badana natalizumab N=36	Grupa kontrolna II Octan glatirameru, N=17	RR/ OR _{Peto} [95% CI]*	Wartość p*	NNT [95% CI]*
Nieciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	19 (52,8%)	11 (64,7%)	0,82 [0,52; 1,37]	>0,05	-
Limfadenopatia	1 (2,8%)	1 (5,9%)	0,47 [0,05; 4,41]	>0,05	
Anemia makrocytowa	0 (0%)	1 (5,9%)	OR _{Peto} =0,04 [0,001; 2,95]	>0,05	-
Zawroty głowy (ang. <i>vertigo</i>)	1 (2,8%)	1 (5,9%)	0,47 [0,05; 4,41]	>0,05	
Zamazane widzenie	1 (2,8%)	1 (5,9%)	0,47 [0,05; 4,41]	>0,05	
Zmętnienie ciała szklistego	0 (0%)	1 (5,9%)	OR _{Peto} =0,04 [0,001; 2,95]	>0,05	-
Nudności	6 (16,7%)	1 (5,9%)	2,83 [0,51; 17,45]	>0,05	-
Wymioty	3 (8,3%)	0 (0%)	OR _{Peto} =4,62 [0,39; 54,79]	>0,05	-
Zaparcia	0 (0%)	2 (11,8%)	OR _{Peto} =0,04 [0,002; 0,84]	<0,05	NNT= 9 [3; 86]
Biegunka	0 (0%)	1 (5,9%)	OR _{Peto} =0,04 [0,001; 2,95]	>0,05	-
Dysfagia	0 (0%)	1 (5,9%)	OR _{Peto} =0,04 [0,001; 2,95]	>0,05	-
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	0 (0%)	1 (5,9%)	OR _{Peto} =0,04 [0,001; 2,95]	>0,05	-
Choroba przyzębia	0 (0%)	1 (5,9%)	OR _{Peto} =0,04 [0,001; 2,95]	>0,05	-

Produkt leczniczy 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. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Punkt końcowy	Grupa badana natalizumab N=36	Grupa kontrolna II Octan glatirameru, N=17	RR/ OR _{Peto} [95% CI]*	Wartość p*	NNT [95% CI]*
Zmęczenie	4 (11,1%)	3 (17,7%)	0,63 [0,18; 2,35]	>0,05	-
Zaburzenia chodu	0 (0%)	1 (5,9%)	OR _{Peto} =0,04 [0,001; 2,95]	>0,05	-
Gorączka	2 (5,6%)	0 (0%)	OR _{Peto} =4,49 [0,22; 89,95]	>0,05	-
Reakcja w miejscu wstrzyknięcia	0 (0%)	1 (5,9%)	OR _{Peto} =0,04 [0,001; 2,95]	>0,05	-
Objawy grypopodobne	0 (0%)	1 (5,9%)	OR _{Peto} =0,04 [0,001; 2,95]	>0,05	-
Zgrubienie w miejscu wstrzyknięcia	0 (0%)	1 (5,9%)	OR _{Peto} =0,04 [0,001; 2,95]	>0,05	-
Świąd w miejscu wstrzyknięcia	0 (0%)	1 (5,9%)	OR _{Peto} =0,04 [0,001; 2,95]	>0,05	-
Opuchlizna w miejscu wstrzyknięcia	0 (0%)	1 (5,9%)	OR _{Peto} =0,04 [0,001; 2,95]	>0,05	-
Infekcja dróg moczowych	5 (13,9%)	0 (0%)	OR _{Peto} =4,93 [0,70; 34,79]	>0,05	-
Zapalenie oskrzeli	2 (5,6%)	1 (5,9%)	0,94 [0,13; 7,03]	>0,05	-
Zapalenie jamy nosowej i gardła	3 (8,3%)	0 (0%)	OR _{Peto} =4,62 [0,39; 54,79]	>0,05	-
Zapalenie zatok	3 (8,3%)	1 (5,9%)	1,42 [0,22; 9,63]	>0,05	-
Infekcja górnych dróg oddechowych	2 (5,6%)	0 (0%)	OR _{Peto} =4,49 [0,22; 89,95]	>0,05	-
Grzybica skóry i pochwę	1 (2,8%)	1 (5,9%)	0,47 [0,05; 4,41]	>0,05	-
Zapalenie pęcherza	0 (0%)	1 (5,9%)	OR _{Peto} =0,04 [0,001; 2,95]	>0,05	-
Wirusowe zapalenie żołądka	0 (0%)	1 (5,9%)	OR _{Peto} =0,04 [0,001; 2,95]	>0,05	-
Zapalenie żołądka i jelit	0 (0%)	1 (5,9%)	OR _{Peto} =0,04 [0,001; 2,95]	>0,05	-
Wirus opryszczki	0 (0%)	1 (5,9%)	OR _{Peto} =0,04 [0,001; 2,95]	>0,05	-
Jęczmień	0 (0%)	1 (5,9%)	OR _{Peto} =0,04 [0,001; 2,95]	>0,05	-
Grypa	0 (0%)	1 (5,9%)	OR _{Peto} =0,04 [0,001; 2,95]	>0,05	-
Infekcja zęba	0 (0%)	1 (5,9%)	OR _{Peto} =0,04 [0,001; 2,95]	>0,05	-
Upadek	0 (0%)	1 (5,9%)	OR _{Peto} =0,04 [0,001; 2,95]	>0,05	-
Stłuczenie	0 (0%)	1 (5,9%)	OR _{Peto} =0,04 [0,001; 2,95]	>0,05	-
Ekspozycja na związki toksyczne	0 (0%)	1 (5,9%)	OR _{Peto} =0,04 [0,001; 2,95]	>0,05	-
Złamanie piszczeli	0 (0%)	1 (5,9%)	OR _{Peto} =0,04 [0,001; 2,95]	>0,05	-
Zwiększone tętno	0 (0%)	1 (5,9%)	OR _{Peto} =0,04 [0,001; 2,95]	>0,05	-
Obniżenie poziomu witaminy D	0 (0%)	1 (5,9%)	OR _{Peto} =0,04 [0,001; 2,95]	>0,05	-

Produkt leczniczy Tysabri® (natalizumab 150 mg, roztwór do wstrzykiwań, do podania podskórnego) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozlanego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu oraz w szybko rozwijającej się, ciężkiej postaci choroby. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Punkt końcowy	Grupa badana natalizumab N=36	Grupa kontrolna II Octan glatirameru, N=17	RR/ OR _{Peto} [95% CI]*	Wartość p*	NNT [95% CI]*
Zatrzymanie płynów w organizmie	0 (0%)	1 (5,9%)	OR _{Peto} =0,04 [0,001; 2,95]	>0,05	-
Niedobór witaminy B12	0 (0%)	1 (5,9%)	OR _{Peto} =0,04 [0,001; 2,95]	>0,05	-
Ból kończyn	1 (2,8%)	2 (11,8%)	0,24 [0,03; 1,72]	>0,05	-
Mialgia	1 (2,8%)	0 (0%)	OR _{Peto} =4,36 [0,07 ; 290,40]	>0,05	-
Skurcze mięśni	0 (0%)	2 (11,8%)	OR _{Peto} =0,04 [0,002 ; 0,84]	<0,05	NNT= 9 [3; 86]
Zmęczenie mięśni	0 (0%)	1 (5,9%)	OR _{Peto} =0,04 [0,001; 2,95]	>0,05	-
Mięśniak macicy	0 (0%)	1 (5,9%)	OR _{Peto} =0,04 [0,001; 2,95]	>0,05	-
Rzut stwardnienia rozlanego	1 (2,8%)	5 (29,4%)	0,09 [0,02; 0,56]	<0,05	NNT= 4 [2; 13]
Ból głowy	5 (13,9%)	1 (5,9%)	2,36 [0,42; 14,85]	>0,05	-
Parestezje	3 (8,3%)	1 (5,9%)	1,42 [0,22; 9,63]	>0,05	-
Niedoczulica	1 (2,8%)	0 (0%)	OR _{Peto} =4,36 [0,07; 290,40]	>0,05	-
Migrena	2 (5,6%)	1 (5,9%)	0,94 [0,13; 7,03]	>0,05	-
Zawroty głowy (ang. <i>dizziness</i>)	2 (5,6%)	0 (0%)	OR _{Peto} =4,49 [0,22; 89,95]	>0,05	-
Utrata propriocepcji	0 (0%)	2 (11,8%)	OR _{Peto} =0,04 [0,002; 0,84]	<0,05	NNT= 9 [3; 86]
Neuralgia	2 (5,6%)	0 (0%)	OR _{Peto} =4,49 [0,22 ; 89,95]	>0,05	-
Przeczulica	0 (0%)	1 (5,9%)	OR _{Peto} =0,04 [0,001; 2,95]	>0,05	-
Hipertonia	0 (0%)	1 (5,9%)	OR _{Peto} =0,04 [0,001; 2,95]	>0,05	-
Zaburzenia pamięci	0 (0%)	1 (5,9%)	OR _{Peto} =0,04 [0,001; 2,95]	>0,05	-
Drżenie ortostatyczne	0 (0%)	1 (5,9%)	OR _{Peto} =0,04 [0,001; 2,95]	>0,05	-
Lęk	0 (0%)	1 (5,9%)	OR _{Peto} =0,04 [0,001; 2,95]	>0,05	-
Bezsenna	0 (0%)	1 (5,9%)	OR _{Peto} =0,04 [0,001; 2,95]	>0,05	-
Stres	0 (0%)	1 (5,9%)	OR _{Peto} =0,04 [0,001; 2,95]	>0,05	-
Nietrzymanie moczu	1 (2,8%)	1 (5,9%)	0,47 [0,05; 4,41]	>0,05	-
Parcie nagłace na mocz	0 (0%)	1 (5,9%)	OR _{Peto} =0,04 [0,001; 2,95]	>0,05	-
Kaszel	2 (5,6%)	0 (0%)	OR _{Peto} =4,49 [0,22; 89,95]	>0,05	-
Ból jamy ustnej i gardła	2 (5,6%)	0 (0%)	OR _{Peto} =4,49 [0,22; 89,95]	>0,05	-

Punkt końcowy	Grupa badana natalizumab N=36	Grupa kontrolna II Octan glatirameru, N=17	RR/ OR _{Peto} [95% CI]*	Wartość p*	NNT [95% CI]*
Krwawienie z nosa	0 (0%)	1 (5,9%)	OR _{Peto} =0,04 [0,001; 2,95]	>0,05	-
Przekrwienie górnych dróg oddechowych	0 (0%)	1 (5,9%)	OR _{Peto} =4,62 [0,39; 54,79]	>0,05	-
Łysienie	2 (5,6%)	0 (0%)	OR _{Peto} =4,49 [0,22; 89,95]	>0,05	-
Kontaktowe zapalenie skóry	0 (0%)	1 (5,9%)	OR _{Peto} =0,04 [0,001; 2,95]	>0,05	-
Świąd	0 (0%)	1 (5,9%)	OR _{Peto} =0,04 [0,001; 2,95]	>0,05	-
Guzek podskórny	0 (0%)	1 (5,9%)	OR _{Peto} =0,04 [0,001; 2,95]	>0,05	-

*obliczone przez autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

Analiza wykazała brak istotnej statystycznie ($p > 0,05$) różnicy między natalizumabem, a octanem glatirameru w odniesieniu do ryzyka wystąpienia:

- nieciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem;
- wszystkich poszczególnych nieciężkich zdarzeń niepożądanych wymienionych w powyższej tabeli, za wyjątkiem zaparcia, skurczy mięśni, rzutu stwardnienia rozsianego, utraty propriocepcji;

w okresie obserwacji wynoszącym do 108 tygodni.

Analiza wykazała, że zastosowanie natalizumabu, w porównaniu do octanu glatirameru wiąże się z istotnie statystycznie ($p < 0,05$) niższym ryzykiem wystąpienia:

- zaparcia (NNT=9);
- skurczy mięśni (NNT=9);
- rzutu stwardnienia rozsianego (NNT=4);
- utraty propriocepcji (NNT=9);

w okresie obserwacji wynoszącym do 108 tygodni.

Przerwanie terapii z powodu zdarzeń niepożądanych oraz ryzyko zgonu

Tabela 62. Bezpieczeństwo stosowania natalizumabu w bezpośrednim porównaniu do interferonu beta-1a – zgony i zdarzenie niepożądane prowadzące do przerwania terapii; n (%) [9].

Punkt końcowy	Grupa badana natalizumab N=36	Grupa kontrolna I Interferon beta-1a N=22	Peto OR [95% CI]*	Wartość p*
Przerwanie terapii z powodu zdarzeń niepożądanych	0 (0%)	2 (9,1%)*	0,07 [0,004; 1,22]	>0,05
Zgony	0 (0%)	0 (0%)	-	-

*obliczone przez autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

Tabela 63. Bezpieczeństwo stosowania natalizumabu w bezpośrednim porównaniu do octanu glatirameru - zgony i zdarzenie niepożądane prowadzące do przerwania terapii; n (%) [9].

Punkt końcowy	Grupa badana natalizumab N=36	Grupa kontrolna II Octan glatirameru N=17	Peto OR [95% CI]*	Wartość p*
Przerwanie terapii z powodu zdarzeń niepożądanych	0 (0%)	1 (5,9%)*	0,04 [0,001; 2,95]	>0,05
Zgony	0 (0%)	0 (0%)	-	-

*obliczone przez autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

Analiza wykazała brak istotnej statystycznie ($p > 0,05$) różnicy między natalizumabem, a interferonem beta-1a czy octanem glatirameru w odniesieniu do ryzyka przerwania terapii z powodu zdarzeń niepożądanych, w okresie obserwacji wynoszącym do 108 tygodni.

W żadnej z grup (tj. w grupie badanej oraz w grupach kontrolnych) nie odnotowano zgonów w czasie trwania badania.

5.3.3. PODSUMOWANIE ANALIZY SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ I PROFILU BEZPIECZEŃSTWA NATALIZUMABU W LECZENIU PACJENTÓW Z RZUTOWO-REMISYJNĄ POSTACIĄ STWARDNIENIA ROZSIANEGO – PORÓWNANIE BEZPOŚREDNIE Z INTERFERONEM BETA I OCTANEM GLATIRAMERU NA PODSTAWIE BADAŃ RANDOMIZOWANYCH

Podsumowanie kluczowych wyników dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa natalizumabu w porównaniu do komparatorów, tj. interferonu beta-1a i octanu glatirameru na podstawie badań randomizowanych Mazdeh 2018 [8] i SURPASS [9] przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 64. Zestawienie wyników z zakresu najważniejszych punktów końcowych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania natalizumabu względem komparatorów populacji pacjentów z RRMS w oparciu o wyniki badań randomizowanych – kolorem zielonym oznaczono wyniki istotne statystycznie na korzyść natalizumabu.

Porównanie	Źródło	Wynik RR/Peto OR [95% CI]	Wartość p	
Brak nawroty choroby w czasie 12 miesięcy				
Natalizumab	Interferon beta-1a	Mazdeh 2018 [8]	OR _{Peto} =45,98 [14,31; 147,67]	<0,05
Pacjenci z 1 nawrotem w czasie 12 miesięcy				
Natalizumab	Interferon beta-1a	Mazdeh 2018 [8]	RR=0,27 [0,07; 0,93]	<0,05
Pacjenci z 2 nawrotami w czasie 12 miesięcy				
Natalizumab	Interferon beta-1a	Mazdeh 2018 [8]	OR _{Peto} =0,07 [0,02; 0,23]	<0,05
Obniżenie punktacji EDSS po 10-12 miesiącach				
Natalizumab	Interferon beta-1a	Mazdeh 2018 [8]	Bd (większe w grupie natalizumabu)	<0,05
Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem				
Natalizumab	Interferon beta-1a		RR=0,61 [0,07; 5,72]	>0,05

Produkt leczniczy 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. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Porównanie		Źródło	Wynik RR/Peto OR [95% CI]	Wartość p
	Octan glatirameru	SURPASS (NCT01058005) [9]	OR _{Peto} =4,36 [0,07 ; 290,40]	>0,05
Nieciężkie zdarzenia niepożądane ogółem				
Natalizumab	Interferon beta-1a	SURPASS (NCT01058005) [9]	RR=0,97 [0,60; 1,64]	>0,05
	Octan glatirameru		RR=0,82 [0,52; 1,37]	>0,05
Przerwanie terapii z powodu zdarzeń niepożądanych				
Natalizumab	Interferon beta-1a	SURPASS (NCT01058005) [9]	OR _{Peto} =0,07 [0,004; 1,22]	>0,05
	Octan glatirameru		OR _{Peto} =0,04 [0,001; 2,95]	>0,05
Zgony				
Natalizumab	Interferon beta-1a	SURPASS (NCT01058005) [9]	0 w obu grupach	-
	Octan glatirameru		0 w obu grupach	-

RR – ryzyko względne, OR_{Peto} – iloraz szans liczony metodą Peto.

Wyniki badania RCT Mazdeh 2018 [8] wskazują na istotnie statystycznie ($p < 0,05$) wyższą skuteczność kliniczną natalizumabu w porównaniu z interferonem beta-1a w zakresie:

- braku nawrotu choroby;
- odsetka pacjentów z 1 nawrotem choroby;
- odsetka pacjentów z 2 nawrotami choroby;

w czasie 12 miesięcy terapii, a także obniżenia stopnia niepełnosprawności w skali EDSS w 10-12 miesiącu terapii.

Ogólny profil bezpieczeństwa natalizumabu w badaniu RCT SURPASS (NCT01058005) [9] był porównywalny ($>0,05$) do komparatorów, tj. interferonu beta-1a i octanu glatirameru pod względem ryzyka wystąpienia zgonu, ciężkich zdarzeń niepożądanych, nieciężkich zdarzeń niepożądanych czy przerwania terapii z powodu zdarzeń niepożądanych.

5.4. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ NATALIZUMABU W LECZENIU PACJENTÓW Z RZUTOWO-REMISYJNĄ POSTACIĄ STWARDNIENIA ROZSIANEGO – PORÓWNANIE BEZPOŚREDNIE Z INTERFERONEM BETA I/LUB OCTANEM GLATIRAMERU, FUMARANEM DIMETYLU LUB TERYFLUNOMIDEM – badania nierandomizowane

W niniejszym podrozdziale przedstawiono wyniki badań nierandomizowanych, z grupą kontrolną uwzględniających porównanie natalizumabu z komparatorami: [10], [11], [12], [13], [14], [15], [16], [17], [18], [19], [20], [21], spośród których w badaniach [10] oraz [16] [REDACTED]

Przeprowadzenie meta-analizy ww. badań było przeciwwskazane ze względu na różnice w długościach okresu obserwacji, różny sposób raportowania wyników dla komparatorów (w części badań wyniki podane łącznie dla interferonu beta i octanu glatirameru) oraz różnice w charakterystykach włączonych populacji pacjentów.

5.4.1. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ NATALIZUMABU W LECZENIU PACJENTÓW Z RZUTOWO-REMISYJNĄ POSTACIĄ STWARDNIENIA ROZSIANEGO – PORÓWNANIE BEZPOŚREDNIE Z INTERFERONEM BETA-1A, INTERFERONEM BETA-1B I/LUB OCTANEM GLATIRAMERU – badania nierandomizowane

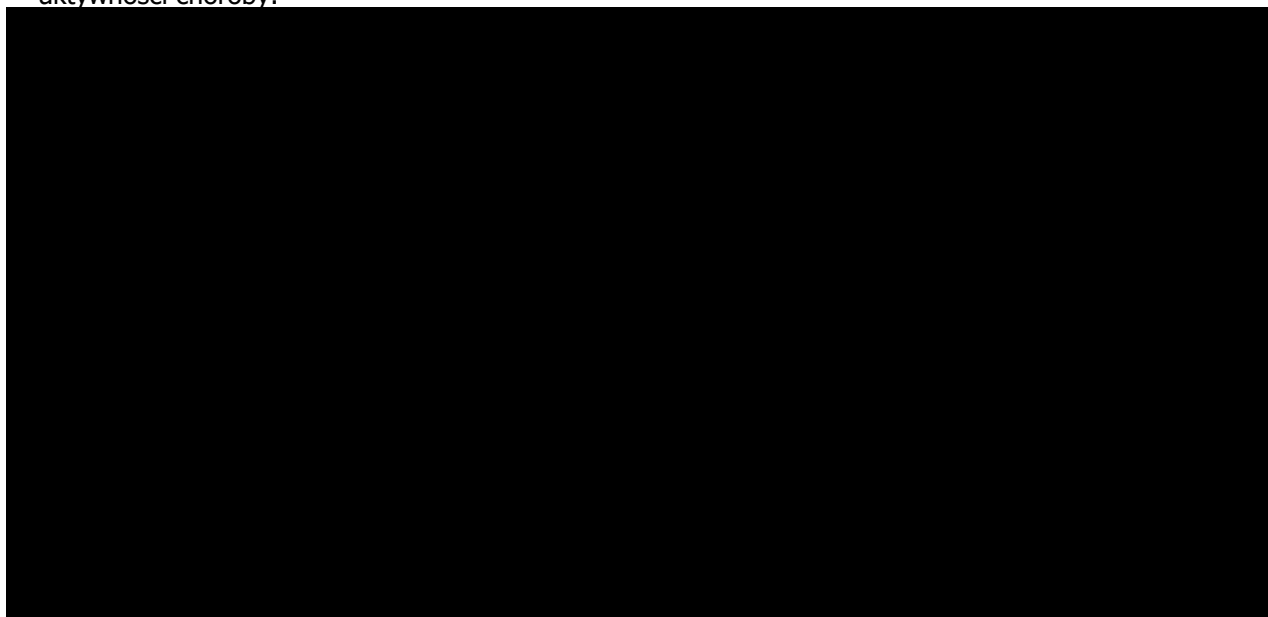
Spelman 2016 [10]

Celem niniejszego badania obserwacyjnego było oszacowanie efektów leczenia u pacjentów z aktywną, rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego, którzy nie stosowali wcześniej żadnych leków modyfikujących przebieg choroby (DMT) i którzy rozpoczęli terapię pierwszego rzutu za pomocą natalizumabu w porównaniu do rozpoczęcia terapii interferonem beta-1b (Betaferon®/ Betaseron®, Extavia®), interferonem beta-1a (Rebif®, Avonex®) lub octanem glatirameru (Copaxone®), nazywanych dalej komparatorami.

Dane dotyczące pacjentów poddanych leczeniu natalizumabem lub komparatorami zostały ekstrahowane z odpowiednio: badania obserwacyjnego TOP oraz rejestru MSBase. W obu bazach danych, nawrót (rzut) choroby definiowano na podstawie kryteriów McDonalda. Do analizy włączono pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego w stanie aktywnym (definiowanym jako ≥ 1 rzut w czasie ostatnich 12 miesięcy oraz ≥ 1 zmiana po wzmocnieniu gadolinem) w momencie rozpoczęcia badania [ang. *baseline*, definiowany jako czas rozpoczęcia terapii DMT]).

Porównania wykonywane były między dobranymi/ dostosowanymi parami pacjentów (ang. *propensity score-matched patients*), którzy stosowali natalizumab i chorymi, którzy stosowali wybrane komparatory w ramach I linii leczenia modyfikującego przebieg choroby. Pacjenci z danymi tylko dla mniej niż 3

miesiący obserwacji lub brakiem badania mózgu metodą MRI w czasie 6 miesięcy przed rozpoczęciem terapii DMT byli wykluczeni z analizy. Wyodrębniono także subpopulacje w zależności o wyjściowej aktywności choroby:



Założeniem badania była ocena częstości pierwszych nawrotów/ rzutów lub rezygnacji z dalszego leczenia u pacjentów otrzymujących natalizumab w porównaniu do komparatorów w ramach terapii pierwszego rzutu. Jako pierwszorzędowe punkty końcowe oceniano także wskaźnik ARR, czas do pierwszego nawrotu oraz kontynuację zastosowanej terapii. Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały ocenę progresji niepełnosprawności potwierdzonej po 3 miesiącach, a także 24-miesięcznej zmiany powierzchni po krzywą (AUC): niepełnosprawność ruchowa/ czas. Potwierdzona progresja niepełnosprawności definiowana była jako co najmniej 3-miesięczny, potwierdzony wzrost o $\geq 0,5$ punktu, $\geq 1,0$ punktu oraz $\geq 1,5$ punktu dla pacjentów z wyjściową wartością EDSS wynoszącą odpowiednio: $>5,5$ punktu; 1,0-5,5 oraz 0. Wyniki oceny progresji niepełnosprawności w skali EDSS w czasie 30 dni po nawrocie były wykluczone.

Z grupy pacjentów zakwalifikowanych do badania, 430 stosowało natalizumab, a 2120 – komparatory. Różnice między grupami przed dostosowaniem obejmowały: młodszy wiek, krótszy czas trwania choroby, wyższą medianę EDSS, a także większą aktywność choroby przed rozpoczęciem leczenia u chorych stosujących natalizumab w porównaniu do pacjentów stosujących komparatory. Po dostosowaniu łącznie 366 par pacjentów, między grupami nie obserwowano żadnych istotnych różnic pod względem demograficznym jak i przebiegu choroby.

Średnia liczba nawrotów w czasie 12 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia wynosiła 1,9 w obu grupach (większość nawrotów leczona steroidami). Średni czas leczenia i obserwacji wyniósł 3,1 ($\pm 2,7$) lata w grupie chorych stosujących komparatory w porównaniu do 2,0 ($\pm 1,4$) lata w przypadku stosowania natalizumabu ($p=0,001$).

Wyniki w subpopulacji pacjentów poddanych I linii leczenia modyfikującego przebieg choroby za pomocą natalizumabu lub interferonu beta/ octanu glatirameru, u których wystąpił ≥ 1 nawrót w czasie poprzednich 12 miesięcy ORAZ ≥ 1 zmiana Gd+ przed włączeniem do badania

Tabela 65. Skuteczność kliniczna natalizumabu w bezpośrednim porównaniu do komparatorów w subpopulacji chorych (≥ 1 rzut ORAZ ≥ 1 zmiana Gd+) [10].

Punkt końcowy	Kohorta badana natalizumab	Kohorta kontrolna interferon beta-1a, interferon beta-1b, octan glatirameru	Wartość p
≥ 1 rzut ORAZ ≥ 1 zmiana Gd+ / N=193			
ARR; średnia (SD)	0,18 (0,60)	0,60 (0,94)	<0,0001
Czas do nawrotu	HR=0,41 [95% CI: 0,28, 0,89]		<0,001
Czas do przerwania leczenia	HR=0,82 [95% CI: 0,60, 1,13]		0,232
Czas do progresji niesprawności według EDSS	HR=0,75 [95% CI: 0,40, 1,38]		0,349
Zmiana AUC dla EDSS	mediana regresji -0,06 [95% CI: -2,83, 0,71]		0,924

Wykazano, że stosowanie natalizumabu w porównaniu do interferonu beta/ octanu glatirameru wiąże się z istotną statystycznie redukcją rocznego wskaźnika nawrotów ($p < 0,0001$), a także istotnym statystycznie wydłużeniem czasu do wystąpienia nawrotu choroby ($p < 0,001$) w okresie obserwacji wynoszącym 12 miesięcy. Przeprowadzona analiza wykazała brak istotnych statystycznie różnic między natalizumabem a komparatorami pod względem czasu do przerwania leczenia oraz czasu do progresji niesprawności ocenianej w skali EDSS ($p > 0,05$).

Wyniki w subpopulacji pacjentów poddanych I linii leczenia modyfikującego przebieg choroby za pomocą natalizumabu lub interferonu beta/ octanu glatirameru, u których wystąpiły ≥ 2 rzuty ORAZ ≥ 1 zmiana Gd+

Tabela 66. Skuteczność kliniczna natalizumabu w bezpośrednim porównaniu do komparatorów w subpopulacji pacjentów z ≥ 2 rzutami ORAZ ≥ 1 zmianą Gd+ [10].

Punkt końcowy	Kohorta badana natalizumab	Kohorta kontrolna interferon beta-1a, interferon beta-1b, octan glatirameru	Wartość p
≥ 2 rzuty ORAZ ≥ 1 zmiana Gd+ / N=55			
ARR; średnia (SD)	0,16 (0,39)	0,79 (1,15)	<0,0001
Czas do nawrotu	HR=0,40 [95% CI: 0,21, 0,77]		0,006
Czas do przerwania leczenia	HR=0,61 [95% CI: 0,34, 1,10]		0,099
Czas do progresji niesprawności według EDSS	HR=0,68 [95% CI: 0,21, 2,14]		0,506
Zmiana AUC dla EDSS	mediana regresji 0,09 [95% CI: -2,66, 2,84]		0,949

Wysoką korzyść z terapii natalizumabem obserwowano u pacjentów z co najmniej 2 rzutami choroby i co najmniej 1 zmianą Gd+, przed rozpoczęciem leczenia. W tej subpopulacji, wśród chorych stosujących natalizumab raportowano istotnie statystycznie ($p < 0,05$) niższy wskaźnik pierwszych nawrotów/ rzutów

oraz istotne statystycznie wydłużenie czasu do wystąpienia nawrotu choroby w porównaniu do komparatorów, w okresie obserwacji wynoszącym 12 miesięcy.

Wyniki w subpopulacji pacjentów poddanych I linii leczenia modyfikującego przebieg choroby za pomocą natalizumabu lub interferonu beta/ octanu glatirameru, u których wystąpił ≥ 1 rzut ORAZ ≥ 1 zmiana Gd+ ORAZ ≥ 9 zmian T2-zależnych

Tabela 67. Skuteczność kliniczna natalizumabu w bezpośrednim porównaniu do komparatorów w subpopulacji pacjentów z ≥ 1 rzutem ORAZ ≥ 1 zmianą Gd+ ORAZ ≥ 9 zmianami T2-zależnymi [10].

Punkt końcowy	Kohorta badana natalizumab	Kohorta kontrolna interferon beta-1a, interferon beta-1b, octan glatirameru	Wartość p
≥ 1 rzut ORAZ ≥ 1 zmiana Gd+ ORAZ ≥ 9 zmian T2-zależnych/ N=92			
ARR; średnia (SD)	0,20 (0,75)	0,54 (0,98)	<0,0001
Czas do nawrotu	HR=0,40 [95% CI: 0,22, 0,70]		0,002
Czas do przerwania leczenia	HR=0,87 [95% CI: 0,55, 1,36]		0,539
Czas do progresji niesprawności według EDSS	HR=0,37 [95% CI: 0,13, 1,04]		0,059
Zmiana AUC dla EDSS	mediana regresji -1,06 [95% CI: -2,83, 0,71]		0,236

Wykazano, że stosowanie natalizumabu w porównaniu do interferonu beta/ octanu glatirameru wiąże się z istotną statystycznie redukcją rocznego wskaźnika nawrotów ($p < 0,0001$), a także istotnym statystycznie wydłużeniem czasu do wystąpienia nawrotu choroby ($p < 0,001$) w okresie obserwacji wynoszącym 12 miesięcy. Przeprowadzona analiza wykazała brak istotnych statystycznie różnic między natalizumabem a komparatorami pod względem czasu do przerwania leczenia oraz czasu do progresji niesprawności ocenianej w skali EDSS ($p > 0,05$).

Wyniki w populacji ogólnej (≥ 1 rzut LUB ≥ 1 zmiana Gd+)

Tabela 68. Skuteczność kliniczna natalizumabu w bezpośrednim porównaniu do komparatorów w populacji ogólnej (≥ 1 rzut LUB ≥ 1 zmiana Gd+) [10].

Punkt końcowy	Kohorta badana natalizumab	Kohorta kontrolna interferon beta-1a, interferon beta-1b, octan glatirameru	Wartość p
≥ 1 rzut LUB ≥ 1 zmiana Gd+ N=366			
ARR; średnia (SD)	0,20 (0,63)	0,63 (0,93)	<0,0001
	Względna redukcja o 68%		
Wskaźnik pierwszego nawrotu	12,7 na 100 pacjentolat 76 (20,7%)	25,1 na 100 pacjentolat 244 (61,2%)	<0,001
Czas do wystąpienia nawrotu	HR=0,36 [95% CI: 0,28, 0,47] Względna redukcja o 64%		
Czas do przerwania leczenia	HR=0,73 [95% CI: 0,58, 0,93]		0,010
Pacjenci, którzy przerwali leczenie	108 (29,5%)	229 (62,6%)	-
Czas do progresji niesprawności według EDSS	HR=0,97 [95% CI: 0,64, 1,47]		0,898
Zmiana AUC dla EDSS	mediana regresji -0,71 [95% CI: -1,74, 0,32]		0,174

U pacjentów stosujących natalizumab wartość rocznego wskaźnika rzutów (ARR) w czasie leczenia była istotnie statystycznie niższa (względna redukcja - 68%, $p < 0,0001$) w porównaniu do pacjentów stosujących analizowane komparatory (interferon beta-1a, interferon beta-1b, octan glatirameru).

W czasie leczenia, 76 (20,7%) pacjentów otrzymujących natalizumab doświadczyło rzutu choroby, z częstością 12,7 pierwszych rzutów na 100 pacjento-lat. W kohorcie badanej, 224 (61,2%) chorych doświadczyło rzutu choroby w trakcie leczenia, co przełożyło się na wartość 25,1 pierwszych rzutów na 100 pacjento-lat. Wyniki te wskazują na istotną statystycznie, 64% redukcję ryzyka nawrotu w przypadku stosowania natalizumabu względem komparatorów w założonym okresie obserwacji. Czas do wystąpienia pierwszego nawrotu był istotnie statystycznie dłuższy w kohorcie pacjentów stosujących natalizumab względem komparatorów (HR= 0,36; 95% CI: 0,28; 0,47; $p < 0,001$).

W czasie trwania badania, leczenie przerwało 108 (29,5%) pacjentów, którzy rozpoczęli leczenie natalizumabem w porównaniu do 229 (62,6%) chorych z kohorty kontrolnej. Wynik ten przekłada się na istotne statystycznie, 27% zmniejszenie częstości przerywania leczenia na korzyść stosowania natalizumabu w ramach terapii I rzutu. Czas do przerywania leczenia był istotnie statystycznie dłuższy w kohorcie pacjentów stosujących natalizumab względem komparatorów (HR= 0,73; 95% CI: 0,58; 0,93; $p < 0,0001$).

Spśród pacjentów, którzy zrezygnowali z dalszego leczenia, przerwanie terapii miało miejsce istotnie wcześniej w przypadku stosowania natalizumabu względem komparatorów (mediana [IQR] lat do przerywania leczenia: 1,7 [0,9; 2,8] w kohorcie badanej oraz 2,3 [1,1; 4,2] w kohorcie kontrolnej; $p < 0,0001$).

Łącznie 534 pacjentów, w tym 234 chorych stosujących natalizumab oraz 300 pacjentów przyjmujących komparatory zostało włączonych do analizy postępu niepełnosprawności. Grupy były zbalansowane pod względem wyjściowych czynników demograficznych oraz klinicznych. Nie raportowano istotnej statystycznie różnicy między stosowaniem natalizumabu, a komparatorami w odniesieniu do progresji niepełnosprawności potwierdzonej po 3 miesiącach (16,2% vs 22,0%; $p = 0,095$). Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy między grupami w odniesieniu do progresji niepełnosprawności potwierdzonej zarówno w czasie pierwszych 12 miesięcy leczenia (HR=0,74; 95% CI: 0,37; 2,68), jak i w całym okresie leczenia (HR=0,97; 95% CI: 0,64; 1,47; $p = 0,898$).

Spśród 732 pacjentów, łącznie 358, w tym 170 stosujących natalizumab oraz 188 stosujących komparatory włączonych zostało do analizy AUC. Zastosowanie natalizumabu w ramach pierwszej linii leczenia związane było z redukcją EDSS o 0,71 punktu (mediana) na rok względem komparatorów (roczna zmiana AUC = -0,71; 95% CI: -1,74; 0,32; $p = 0,174$), jakkolwiek różnica między grupami nie była statystycznie istotna. Odsetek pacjentów w subpopulacji wykazujących potwierdzoną progresję

niepełnosprawności w okresie powyżej 2 lat obserwacji był istotnie niższy w przypadku stosowania natalizumabu (17,1% vs 26,6%; $p=0,03$).

Pacjenci, którzy rozpoczęli terapię natalizumabem w ramach terapii I rzutu we wszystkich analizowanych subpopulacjach wykazywali niższy wskaźnik ARR w trakcie leczenia, w porównaniu do terapii I rzutu za pomocą interferonu beta lub octanu glatirameru (względna redukcja wskaźnika nawrotów wynosiła 63-80%).

W żadnej z analizowanych subpopulacji nie obserwowano istotnej statystycznie różnicy między grupami w zakresie zmian progresji niepełnosprawności potwierdzonej po 3 miesiącach w skali EDSS, a także zmian zależności stopnia niesprawności od czasu ocenianej za pomocą AUC dla okresu obserwacji wynoszącego 24 miesiące.

Wyniki analizy wrażliwości potwierdziły, że stosowanie natalizumabu wiąże się zarówno z istotną statystycznie redukcją ryzyka nawrotu choroby w czasie leczenia, jak i istotną redukcją ryzyka przerwania terapii w porównaniu do komparatorów. Wykazano brak istotnej statystycznie różnicy między grupami w zakresie progresji niesprawności pacjentów.

Lanzillo 2012 [11]

Retrospektywne badanie obserwacyjne, którego celem było oszacowanie skuteczności klinicznej natalizumabu w porównaniu do interferonu beta-1a stosowanych u pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego.

Odpowiednie dane ekstrahowane były z bazy danych 2 włoskich ośrodków klinicznych leczenia stwardnienia rozsianego. Do badania kwalifikowano pacjentów z RRMS rozpoznany zgodnie z kryteriami Posera lub McDonalda, którzy przez ostatnie 12 miesięcy stosowali natalizumab w dawce 300 mg lub interferon beta-1a podawany podskórnym w dawce 44 µg (Rebif®). Pacjentów dostosowano pod względem płci, wieku, czasu trwania choroby, wskaźnika nawrotów oraz EDSS na początku leczenia. Kohorty włączone do badania obejmowały 42 pacjentów (7 mężczyzn oraz 35 kobiet) z RRMS, którzy stosowali natalizumab lub interferon beta-1a przez ostatnie 12 miesięcy. Dane dla 24 miesięcy leczenia dostępne były w przypadku 25 pacjentów stosujących natalizumab oraz 37 pacjentów otrzymujących interferon beta-1a.

Porównywane kohorty były zbalansowane pod względem demograficznym oraz klinicznym, niemniej odsetek pacjentów wcześniej nieleczonych był istotnie wyższy w grupie chorych stosujących interferon beta-1a niż w grupie poddanej terapii natalizumabem (52% vs 14%; $p<0,001$).

Ogółem średnia liczba rzutów u pacjentów w ciągu 12 miesięcy wynosiła 1,1-1,5, natomiast średnia liczba zmian Gd+ 1,1-2,4

Przed upływem 24 miesięcy leczenia, z grupy stosującej natalizumab 2 pacjentki przerwały terapię z powodu ciąży, 1 pacjent zmienił miejsce leczenia i został utracony z okresu obserwacji, 1 przerwał leczenie z powodu niestosowania się do zaleceń (ang. *poor compliance*), a 6 chorych chwilo przerwało leczenie zgodnie z zaleceniami neurologów (ang. *drug holiday*). W grupie leczonej interferonem beta-1 przed upływem 24 miesięcy utracono 2 pacjentów, którzy zmienili ośrodek prowadzący terapię.

Nawrót choroby definiowano jako wystąpienie nowego symptomu lub wznowienie wcześniej istniejących zmian przez utrzymujące się ≥ 24 godziny, które wystąpiły co najmniej 30 dni po wcześniejszym epizodzie, bez jednoczesnego wzrostu temperatury lub infekcji. Niepełne wyniki nie były uwzględnione w analizie.

Tabela 69. Zestawienie skuteczności natalizumabu i interferonu beta-1a; n (%) po 12 oraz 24 miesiącach od rozpoczęcia terapii; średnia; % [11].

Punkt końcowy	Kohorta badana natalizumab	Kohorta kontrolna interferon beta-1a	Wartość p
ARR	0,24	0,55	0,01*
Brak nawrotów w czasie 12 miesięcy	79%	62%	0,03
ARR w 2. roku	0,31	0,47	0,02*
Brak nawrotów w 2. roku	73%	65%	>0,05
Pacjenci z co najmniej jednym nawrotem do 24 miesiąca terapii (na podstawie krzywych Kaplana-Meiera)	30%	50%	=0,05
Stopień redukcji EDSS w czasie 12 miesięcy	bd	bd	0,002
Odsetek pacjentów z redukcją EDSS w czasie 12 miesięcy	43%	21%	0,002
Odsetek pacjentów ze wzrostem EDSS w czasie 12 miesięcy	14%	40%	0,004^
Stopień redukcji EDSS w czasie 24 miesięcy	bd	bd	0,008
Odsetek pacjentów z redukcją EDSS w czasie 24 miesięcy	48%	20%	0,012^
Odsetek pacjentów ze wzrostem EDSS w czasie 24 miesięcy	22%	43%	0,012^
Pacjenci bez zmian wzmocnionych po podaniu kontrastu w czasie 12 miesięcy	77,5%	84,8%	>0,05
Pacjenci ze wzrostem liczby zmian wzmocnionych po podaniu kontrastu w czasie 24 miesięcy	bd	bd	>0,05
Pacjenci z redukcją liczby zmian wzmocnionych po podaniu kontrastu w czasie 24 miesięcy	bd	bd	>0,05
Pacjenci ze stałą liczbą zmian wzmocnionych po podaniu kontrastu w czasie 24 miesięcy	bd	bd	>0,05

*wartość obliczona w publikacji referencyjnej przy zastosowaniu testu sumy rang Mann-Whitney; ^ wartość obliczona w publikacji referencyjnej przy zastosowaniu testu liniowego trendu. Bd- brak danych.

Częstość nawrotów w czasie 12 miesięcy leczenia była istotnie statystycznie niższa w grupie stosującej natalizumab; 79% chorych z kohorty badanej oraz 62% pacjentów stosujących interferon beta-1a pozostało wolnych od nawrotu choroby w czasie 12 miesięcy obserwacji (**p=0,03**).

W obu grupach wskaźnik ARR po 12 miesiącach leczenia był istotnie statystycznie niższy niż w czasie 12 miesięcy przed rozpoczęciem terapii (0,24 vs 1,5 w kohorcie badanej stosującej natalizumab; 0,55

vs 1,10 w kohorcie leczonej interferonem beta-1a), a różnica zmian między grupami była statystycznie istotna (**p=0,01**).

Analiza multiwariancji wykazała, że występowanie nawrotów było istotnie statystycznie zależne od zastosowanej terapii i wyjściowej wartości EDSS (odpowiednio: p=0,02 i p=0,0009); większe prawdopodobieństwo nawrotów wykazano u pacjentów leczonych interferonem beta-1a lub z większym stopniem niepełnosprawności.

Uwzględniając pacjentów z dostępnymi danymi dla 24 miesięcy leczenia, różnica między grupami nie osiągnęła poziomu istotności statystycznej; 73% pacjentów stosujących natalizumab oraz 65% chorych stosujących interferon beta-1a pozostało wolnych od nawrotu choroby w czasie 24 miesięcy obserwacji. W obu grupach wskaźnik ARR w drugim roku terapii był niższy niż w czasie 12 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia (0,31 vs 1,46 w kohorcie badanej stosującej natalizumab; 0,47 vs 1,08 w kohorcie poddanej terapii interferonem beta-1a), a różnica zmian między grupami była statystycznie istotna (**p=0,02**).

W oparciu o analizę krzywej Kaplana-Meiera, w grupie pacjentów leczonych interferonem beta-1a raportowano większą częstość nawrotów choroby niż w kohorcie badanej (p=0,05), a do 24. miesiąca terapii 50% chorych doświadczyło co najmniej 1 nawrotu choroby w porównaniu do 30% chorych z grupy badanej stosującej natalizumab.

W okresie leczenia wynoszącym 12 miesięcy, wśród pacjentów stosujących natalizumab wykazano istotną statystycznie redukcję progresji niepełnosprawności ocenianej w skali EDSS, a różnica względem kohorty pacjentów poddanych terapii interferonem beta-1a była statystycznie istotna (**p=0,002**). Ponadto, między grupami raportowano różnicę w zakresie liczby pacjentów z redukcją wartości EDSS (43% vs 21%, odpowiednio w kohorcie badanej oraz kontrolnej), jak i liczby pacjentów ze wzrostem EDSS w czasie leczenia (14% vs 40%, odpowiednio w kohorcie badanej oraz kontrolnej); różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyść terapii natalizumabem (**p=0,004**).

Uwzględniając wzrost o ≥ 1 punkt w skali EDSS jako marker progresji choroby w okresie obserwacji wynoszącym 12 miesięcy, jedynie 2 pacjentów leczonych natalizumabem doświadczyło pogorszenia sprawności; chorzy ci cechowali się długim okresem choroby oraz stosowali wcześniej inne terapie, a progresja choroby przebiegała bez ostrych rzutów.

Po upływie 24 miesięcy leczenia, różnica zmian między grupami w zakresie redukcji stopnia niepełnosprawności w skali EDSS pozostawała istotna statystycznie na korzyść natalizumabu (**p=0,008**).

Uwzględniając wzrost o ≥ 1 punkt w skali EDSS jako marker progresji choroby w okresie 24 miesięcy, jedynie 2 pacjentów leczonych natalizumabem oraz 5 chorych poddanych terapii interferonem beta-1a doświadczyło pogorszenia sprawności; różnica między grupami nie była statystycznie istotna.

W czasie 12 miesięcy leczenia odsetek pacjentów z rozpoznaniem zmian ulegających wzmocnieniu po podaniu kontrastu w badaniu MRI oraz liczba zmian w przeliczeniu na pacjenta uległy istotnej statystycznie redukcji zarówno w wyniku terapii natalizumabem, jak i interferonem beta-1a, względem stanu początkowego (odpowiednio; $p=0,005$, $p=0,02$). Odsetek pacjentów wolnych od zmian wzmocnionych kontrastem w badaniu MRI wynosił odpowiednio 77,5% oraz 84,8% w grupie badanej oraz kontrolnej. Między grupami nie raportowano istotnej statystycznie różnicy w zakresie odsetka pacjentów ze wzrostem, redukcją lub stałą liczbą zmian wzmocnionych po podaniu kontrastu.

Wyniki badania MRI wykonanego po upływie 24 miesięcy wskazały na redukcję odsetka pacjentów z rozpoznaniem zmian wzmocnionych po podaniu kontrastu oraz liczby zmian w przeliczeniu na pacjenta w obu grupach, niemniej tylko w wyniku leczenia natalizumabem różnica ta była statystycznie istotna ($p=0,008$). Między grupami nie raportowano istotnej statystycznie różnicy ($p=0,23$) w zakresie odsetka pacjentów ze wzrostem, redukcją lub stałą liczbą zmian wzmocnionych po podaniu kontrastu.

Podsumowując, po upływie 12, jak i 24 miesięcy leczenia, terapia natalizumabem była istotnie statystycznie bardziej skuteczna niż interferonem beta-1a w odniesieniu do redukcji aktywności choroby oraz progresji niepełnosprawności.

Spelman 2015 [12]

Celem niniejszego badania retrospektywnego było oszacowanie efektów klinicznych zmiany terapii na stosowanie natalizumabu lub interferonu beta lub octanu glatirameru (ang. *switching*) po niepowodzeniu terapii I rzutu u pacjentów z aktywną, rzutową postacią stwardnienia rozsianego.

Do analizy włączono pacjentów z rzutową postacią stwardnienia rozsianego, **którzy doświadczyli nawrotu choroby w czasie ostatnich 12 miesięcy tj. podczas terapii I rzutu za pomocą: interferonu beta-1b (Betaferon®/ Betaseron®⁷, Extavia®), interferonu beta-1a (Rebif®, Avonex®) lub octanu glatirameru (Copaxone®)** oraz rozpoczęli terapię nowymi lekami (natalizumabem lub interferonem beta/ octanem glatirameru) w okresie ≤ 6 miesięcy od przerwania leczenia I linii.

Dane dotyczące pacjentów poddanych leczeniu natalizumabem zostały wyekstrahowane z wielośrodkowego, obserwacyjnego badania o akronimie TOP (ang. *Tysabri Observational Program*). Dane pacjentów z kohorty kontrolnej, poddanych zmianie terapii w obrębie leków DMT, takich jak interferon beta lub octan glatirameru, zostały ekstrahowane z międzynarodowego rejestru MSBase, założonego w 2004 roku w celu zbierania i monitorowania wyników leczenia chorych z RRMS.

⁷ w Unii Europejskiej interferon beta-1b jest zarejestrowany pod nazwą Betaferon®.

W rejestrze MSBase, jak i w badaniu o akronimie TOP, kliniczny nawrót (rzut) choroby definiowano jako wystąpienie nowego lub ponownego lub zaostrzenie istniejącego neurologicznego objawu, niezwiązanego z gorączką lub infekcją, trwającego ≥ 24 godziny, po co najmniej 30 dniach od poprzedniego incydentu.

Do pierwszorzędowych punktów ocenianych w niniejszym badaniu należały: roczny wskaźnik rzutów (ARR), czas do pierwszego nawrotu w czasie terapii, czas do przerwania leczenia oraz czas do potwierdzonej progresji niepełnosprawności. Jako drugorzędowy punkt końcowy porównywano obszar pod krzywą (AUC) zależności stopnia niepełnosprawności od czasu. Potwierdzona progresja niepełnosprawności definiowana była jako trwający ≥ 3 miesiące wzrost o $\geq 0,5$ punktu w skali EDSS w przypadku chorych z wyjściowym EDSS $> 5,5$; wzrost o $\geq 1,0$ punktu u chorych z wyjściowym EDSS wynoszącym 1,0-5,5 oraz wzrost o $\geq 1,5$ punktu u chorych z wyjściowym EDSS wynoszącym 0.

Spośród 3377 pacjentów uczestniczących w badaniu obserwacyjnym TOP, którzy spełnili kryteria włączenia i u których zmieniono terapię z interferonu beta/ octanu glatirameru na stosowanie natalizumabu oraz z 1147 pacjentów z rejestru MSBase, którym zamieniono leki między interferonem beta, a octanem glatirameru, 869 pacjentów zostało odpowiednio skojarzonych i włączonych do analizy. Grupy zostały dobrze zbilansowane; po dostosowaniu nie raportowano istotnych statystycznie różnic w zakresie wyjściowej charakterystyki pacjentów. Okres obserwacji wynosił 4 lata. W grupie pacjentów, którzy rozpoczęli stosowanie natalizumabu, w całym okresie obserwacji u 41 (4,7%) chorych wykonano co najmniej 1 test na obecność przeciwciał anti-JCV.

W badaniu analizowano częstość nawrotów, kontynuację terapii oraz progresję niepełnosprawności, zarówno w ogólnej populacji pacjentów ($n=869$), jak i w subpopulacji chorych, którzy stosowali wcześniej tylko interferon beta ($n=578$) lub tylko octan glatirameru ($n=165$).

Tabela 70. Skuteczność kliniczna natalizumabu w bezpośrednim porównaniu do komparatorów: interferonu beta lub octanu glatirameru; populacja ogólna; średnia (SD), N – liczba pacjentów [12].

Punkt końcowy		Kohorta badana natalizumab	Kohorta kontrolna interferon beta-1a, interferon beta-1b, octan glatirameru	Wartość p
ARR	1. rok	0,20 (0,52)/ N=607	0,58 (0,86)/ N=497	<0,0001 (redukcja ryzyka nawrotu o 66%)
	2. rok	0,18 (0,38)/ N=372	0,48 (0,59)/ N=333	<0,0001
	3. rok	0,16 (0,28)/ N=189	0,39 (0,46)/ N=219	<0,0001
	4. rok	0,14 (0,25)/ N=59	0,36 (0,42)/ N=166	0,0002
Czas do nawrotu		HR=0,46 [95% CI: 0,39; 0,53]		<0,001 (redukcja ryzyka nawrotu 56%)
Czas do przerwania leczenia		HR=0,40 [95% CI: 0,34; 0,47]		<0,001
Przerwanie terapii w ciągu pierwszych 12 miesięcy		HR=0,26 [95% CI: 0,20; 0,34]		p<0,001
Czas do progresji EDSS		HR=0,74 [95% CI: 0,55; 0,97]		0,036

Punkt końcowy	Kohorta badana natalizumab	Kohorta kontrolna interferon beta-1a, interferon beta-1b, octan glatirameru	Wartość p
Progresja EDSS w ciągu pierwszych 12 miesięcy		bd	p=0,561

Po upływie 12 miesięcy po zmianie terapii, roczny wskaźnik rzutów (ARR) pozostawał wyższy u chorych, którzy zmienili lek w obrębie stosowanych wcześniej DMT w porównaniu do pacjentów, którzy rozpoczęli terapię natalizumabem; różnica między grupami była statystycznie istotna (0,20 vs 0,58; $p < 0,0001$), co odpowiada 66% redukcji wskaźnika ARR w wyniku zastosowania natalizumabu. Różnica ta utrzymywała się przez kolejne lata po zmianie terapii.

W całym okresie obserwacji, u pacjentów, którym zmieniono dotychczasową terapię na natalizumab raportowano 54% redukcję ryzyka pierwszego nawrotu w porównaniu do kohorty kontrolnej (HR=0,46; 95% CI: 0,39; 0,53; $p < 0,001$). W przypadku ograniczenia analizy do pierwszych 12 miesięcy po zmianie terapii, w wyniku zastosowania natalizumabu ryzyko pierwszego nawrotu zostało zredukowane o 65% (HR=0,35; 95% CI: 0,28; 0,44; $p < 0,001$).

W kohorcie pacjentów stosujących natalizumab wykazano 60% redukcję ryzyka przerwania dalszego leczenia w porównaniu do chorych, którzy przyjmowali interferon beta lub octan glatirameru (HR=0,40; 95% CI: 0,34; 0,47; $p < 0,001$). Szczególnie wysoki efekt terapii natalizumabem został odnotowany w czasie pierwszych 12 miesięcy terapii – redukcja ryzyka przerwania leczenia wynosiła aż 74% (HR=0,26; 95% CI: 0,20; 0,34; $p < 0,001$).

Z 869 pacjentów skojarzonych w odpowiednie pary, 374 chorych z kohorty kontrolnej oraz 514 pacjentów z kohorty badanej spełniło minimalne wymagania i włączonych zostało do analizy progresji niepełnosprawności fizycznej (ocenianej w skali EDSS). Wyjściowy stopień niepełnosprawności był porównywalny w obu grupach. U pacjentów, którzy zmienili leczenie na natalizumab wykazano 26% redukcję ryzyka progresji niepełnosprawności potwierdzonej po 3 miesiącach względem kohorty kontrolnej (HR=0,74; 95% CI: 0,55; 0,97; **p=0,036**). W analizie ograniczonej do pierwszych 12 miesięcy różnica między grupami nie osiągnęła poziomu istotności statystycznej ($p=0,561$).

Średni czas obserwacji (SD) w podgrupie chorych, którzy stosowali wcześniej tylko interferon beta wynosił 2,24 ($\pm 2,30$) roku w przypadku zmiany terapii na octan glatirameru oraz 1,98 ($\pm 1,23$) roku po zmianie terapii na natalizumab. W przypadku pacjentów, którzy stosowali wcześniej tylko octan glatirameru, średni okres obserwacji po zmianie leku na interferon beta wynosił 1,69 ($\pm 2,01$) roku oraz 1,73 ($\pm 1,17$) roku po zmianie na natalizumab.

We wszystkich analizowanych podgrupach, w czasie pierwszych 12 miesięcy po zmianie terapii wskaźnik ARR był istotnie statystycznie niższy w grupie chorych, którzy rozpoczęli terapię natalizumabem w

porównaniu do pacjentów, którzy zmienili interferon beta na octan glatirameru oraz chorych, którzy zmienili terapię octanem glatirameru na stosowanie interferonu beta.

Tabela 71. Skuteczność kliniczna natalizumabu w bezpośrednim porównaniu do komparatorów: interferonu beta lub octanu glatirameru; subpopulacja pacjentów, którzy stosowali wcześniej tylko interferon beta; średnia (SD), N – liczba pacjentów [12].

Punkt końcowy		Kohorta badana natalizumab	Kohorta kontrolna octan glatirameru	Wartość p
ARR	1. rok	0,16 (0,50)/ N=439	0,54 (0,86)/ N=369	<0,0001
	2. rok	0,19 (0,50)/ N=269	0,43 (0,75)/ N=257	<0,0001
	3. rok	0,03 (0,18)/ N=134	0,29 (0,56)/ N=167	<0,0001
	4. rok	0,00 (0,00)/ N=62	0,21 (0,49)/ N=133	0,0009
Czas do nawrotu		HR=0,47 [95% CI: 0,30; 0,74]		<0,001
Czas do przerwania leczenia		HR=0,52 [95% CI: 0,35; 0,76]		<0,001

W subpopulacji pacjentów, u których dotychczasowe leczenie za pomocą interferonu beta zmieniono na stosowanie natalizumabu lub octanu glatirameru, zastosowanie natalizumabu wiązało się z redukcją wskaźnika ARR o 70% w porównaniu do octanu glatirameru.

W subpopulacji tej, w kohorcie badanej raportowano także istotne statystycznie wydłużenie czasu do wystąpienia pierwszego nawrotu choroby w trakcie leczenia (HR=0,47; 95% CI: 0,30; 0,74; $p<0,001$), a także istotne statystycznie wydłużenie czasu do przerwania dalszego leczenia (HR=0,52; 95% CI: 0,35; 0,76; $p<0,001$) w porównaniu do kohorty kontrolnej.

Tabela 72. Skuteczność kliniczna natalizumabu w bezpośrednim porównaniu do komparatorów: interferonu beta lub octanu glatirameru; subpopulacja pacjentów, którzy stosowali wcześniej tylko octan glatirameru; średnia (SD), N – liczba pacjentów [12].

Punkt końcowy		Kohorta badana natalizumab	Kohorta kontrolna interferon beta	Wartość p
ARR	1. rok	0,21 (0,47)/ N=112	0,60 (0,82)/ N=113	<0,0001
	2. rok	0,24 (0,50)/ N=63	0,38 (0,70)/ N=95	0,1721
	3. rok	0,03 (0,18)/ N=31	0,10 (0,32)/ N=81	0,2533
	4. rok	0,10 (0,32)/ N=10	0,22 (0,47)/ N=78	0,4361
Czas do nawrotu		HR=0,18 [95% CI: 0,13; 0,25]		<0,001
Czas do przerwania leczenia		HR=0,35 [95% CI: 0,25; 0,50]		<0,001

W subpopulacji pacjentów, u których dotychczasowe leczenie za pomocą octanu glatirameru zmieniono na stosowanie natalizumabu lub interferonu beta, terapia natalizumabem wiązała się z redukcją wskaźnika ARR o 65% w porównaniu do kohorty kontrolnej stosującej interferon beta.

W wyniku zmiany terapii na natalizumab raportowano istotne statystycznie wydłużenie czasu do wystąpienia pierwszego nawrotu choroby w trakcie leczenia (HR=0,18; 95% CI: 0,13; 0,25; $p<0,001$),

a także istotne statystycznie wydłużenie czasu do przerwania dalszego leczenia (HR=0,35; 95% CI: 0,25; 0,50; $p<0,001$) w porównaniu do kohorty kontrolnej.

Analiza wrażliwości wykazała, że na redukcję wskaźnika nawrotów w czasie leczenia związaną z zastosowaniem natalizumabu względem komparatorów nie miał wpływu rodzaj oraz częstota zmian uwidoczonych w badaniu MRI.

Prosperini 2012 [13]

Post-marketingowe, prospektywne badanie obserwacyjne, w którym oceniano efekty dwóch strategii terapeutycznych po niepowodzeniu leczenia I rzutu u pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego. W ramach terapii I linii stosowano interferon beta lub octan glatirameru.

Porównywane strategie obejmowały: zmianę dotychczasowej terapii na natalizumab lub zmianę w obrębie stosowanych wcześniej DMT (ang. *switching*) tj. z interferonu beta na octan glatirameru i odwrotnie, z niższej na wyższą dawkę leku (lub większą częstotliwość podawania lub inną postać interferonu beta). Okres obserwacji w badaniu wynosił 2 lata.

W 2 włoskich ośrodkach klinicznych zrekrutowano łącznie 285 pacjentów z RRMS, **którzy doświadczyli niepowodzenia terapii interferonem beta lub octanem glatirameru w czasie ostatniego roku. Niepowodzenie leczenia definiowano jako ≥ 2 nawroty lub 1 nawrót związany z pogorszeniem stopnia niepełnosprawności o $\geq 1,0$ punktu w skali EDSS.**

Po upływie średnio 3,2 lat (mediana: 2,5 lat, zakres: 1-10 lat) od rozpoczęcia terapii I rzutu za pomocą interferonu beta lub octanu glatirameru, 171 pacjentów poddanych zostało zmianie leczenia na inny lek modyfikujący przebieg choroby do wstrzykiwania (*switching*), a 114 – zmianie na natalizumab. Spośród 171 chorych poddanych zmianie w obrębie DMT, dawkę interferonu beta zwiększono u 107 (62,6%) pacjentów, podczas gdy 57 (33,3%) chorym zmieniono interferon beta na octan glatirameru, a 7 (4,1%) chorych zmieniono octan glatirameru na interferon beta.

Odsetek pacjentów wolnych od jakichkolwiek znamion aktywności choroby (nawrót, utrzymująca się progresja niepełnosprawności lub/i nowe, aktywne zmiany w obrazie MRI) był oszacowany w 12. oraz 24. miesiącu okresu obserwacji. Ponieważ badanie nie było randomizowane, w porównaniach zastosowano dodatkowo adjustowany model regresji Coxa.

Tabela 73. Zestawienie skuteczności leczenia po zmianie na natalizumab lub na interferon beta/ octan glatirameru i odwrotnie (ang. *switching*) po niepowodzeniu leczenia I rzutu; n (%) [13].

Punkt końcowy	Kohorta badana natalizumab, N=106	Kohorta kontrolna interferon beta lub octan glatirameru, N=161	RR [95% CI]	Różnica (95% CI)	Wartość p
Po 12 miesiącach obserwacji					
Brak nawrotów	88 (83%)	116 (72%)	0,66 [0,43; 1,01]	14 [1; 28]	0,055
Brak utrzymującej się progresji EDSS	99 (93%)	141 (88%)	0,62 [0,32; 1,21]	15 [-4; 34]	0,18
Brak aktywności w badaniu MRI	69 (65%)	100 (62%)	0,92 [0,67; 1,26]	3 [-9; 15]	0,71
Brak jakiegokolwiek aktywności choroby	66 (62%)	87 (54%)	0,81 [0,59; 1,11]	8 [-4; 19]	0,23
Po 24 miesiącach obserwacji					
Brak nawrotów	82 (77%)	82 (51%)	0,46 [0,31; 0,68]	26 [14; 38]	<0,0001
Brak utrzymującej się progresji EDSS	88 (83%)	107 (67%)	0,55 [0,36; 0,85]	20 [7; 33]	0,0045
Brak aktywności w badaniu MRI	63 (59%)	58 (36%)	0,56 [0,41; 0,76]	22 [11; 34]	0,0003
Brak jakiegokolwiek aktywności choroby	54 (51%)	34 (21%)	0,46 [0,35; 0,61]	33 [20; 45]	<0,0001

W okresie 12 miesięcy nie raportowano istotnych statystycznie różnic między grupami w zakresie odsetka pacjentów wolnych od: nawrotów ($p=0,0555$), utrwalonej progresji niepełnosprawności ($p=0,18$), aktywności choroby w obrazie MRI ($p=0,71$), jak i łącznej aktywności choroby ($p=0,23$).

Po upływie 24 miesięcy leczenia raportowano istotną statystycznie różnicę między grupami na korzyść zastosowania natalizumabu w odniesieniu do odsetka pacjentów wolnych od: nawrotu choroby ($p<0,0001$), progresji niepełnosprawności ($p=0,0045$), aktywności choroby w obrazie MRI ($p=0,0003$) oraz łącznej tj. klinicznej oraz radiologicznej aktywności choroby ($p<0,0001$).

Analiza przeprowadzona w subpopulacji 90 pacjentów z wyjściową, wysoko aktywną chorobą (≥ 2 nawroty oraz ≥ 1 zmiana po wzmocniona po podaniu kontrastu) wskazała na analogiczne wyniki jak w populacji ogólnej.

Wyniki analizy porównawczej metodą regresji Coxa potwierdziły ww. obserwacje. W grupie pacjentów, którzy rozpoczęli stosowanie natalizumabu po wcześniejszym leczeniu interferonem beta lub octanem glatirameru raportowano istotną statystycznie redukcję ryzyka:

- nawrotu choroby (HR=0,42; 95% CI: 0,24; 0,71; $p=0,002$),
- utrzymującej się progresji niepełnosprawności (HR=0,38; 95% CI: 0,20; 0,71; $p=0,003$),
- aktywności choroby w obrazie MRI (HR=0,56; 95% CI: 0,36; 0,85; $p=0,006$),
- łącznej aktywności choroby (HR=0,51; 95% CI: 0,35; 0,74; $p=0,001$),

względem kohorty stosującej DMT w okresie obserwacji wynoszącym 24 miesiące.

Castillo-Triviano 2011 [14]

Celem niniejszego badania obserwacyjnego było porównanie efektów klinicznych 3 strategii terapeutycznych u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym:

- 1) zmiany leku na natalizumab,
- 2) zmiany leku na immunosupresant,
- 3) pozostanie lub zaprzestanie pierwszej linii leczenia (oferowane leczenie natalizumabem zostało odrzucone).

Przeprowadzono systematyczny przegląd bazy danych uwzględniającej 993 pacjentów, którzy co najmniej 4 razy byli na konsultacjach lekarskich w centrum leczenia stwardnienia rozsianego (UCSF [University of California San Francisco] MS Center) w okresie między listopadem 2005 roku a listopadem 2008 roku. Z bazy danych wyodrębniono pacjentów z rzutowo-remisyjną (RRMS; 73,7%) lub rzutową, wtórnie postępującą (SPMS; 26,3%) postacią stwardnienia rozsianego, w przypadkach, w których lekarz prowadzący zarekomendował **włączenie terapii drugiego rzutu z powodu nawrotu (przełomu, ang. breakthrough) choroby mimo co najmniej 6-miesięcznego stosowania DMT w ramach pierwszej linii leczenia. Wskaźnik rzutów w czasie ostatniego roku wynosił 1,3 u pacjentów.** We wszystkich grupach, definicja przełomu choroby oraz decyzja o zmianie terapii u poszczególnych pacjentów była określana przez neurologów w ośrodku UCSF MS Center.

Ostatecznie, zidentyfikowano 99 pacjentów, z których 95 miało kompletne wyniki badań. Z grupy tej, u 60 chorych zmieniono dotychczasową terapię na natalizumab, u 22 – na leki immunosupresyjne, a 13 pacjentów nie zmieniło leczenia (8 chorych stosowało ten sam lek DMT co wcześniej, 1 pacjent zmienił lek na inny preparat DMT stosowany w I linii terapii, a 4 chorych przerwało terapię).

Łącznie 60 chorych otrzymywało wcześniej ≥ 1 lek DMT w ramach I linii terapii, a 35 chorych otrzymywało tylko 1 lek DMT: 63 pacjentów stosowało interferon beta-1a w postaci produktu Avonex®, 40 – interferon beta-1a w postaci produktu Rebif®, 28 – interferon beta-1b (Betaseron®), a 43 – octan glatirameru (Copaxone®).

Roczny wskaźnik rzutów (ARR) oszacowany został dla wszystkich pacjentów w oparciu o dane z poprzedniego roku, w którym stosowano DMT oraz całego okresu obserwacji po zmianie leku na inny (ang. *after switch*), który wynosił co najmniej 3 miesiące. Wskaźnik nawrotów w okresie przez zmianą terapii był porównywalny we wszystkich 3 grupach ($p=0,71$).

W ogólnej populacji chorych, wskaźnik nawrotów/ rzutów po zmianie dotychczasowej terapii (interferonem beta lub octanem glatirameru) uległ redukcji zarówno w wyniku zastosowania natalizumabu (o 70%; 95% CI: 50; 82%; $p<0,001$), jak po zmianie na lek immunosupresyjny (o 77%; 95% CI: 59; 87%; $p<0,001$). W przypadku chorych z kohorty 3. (brak zmiany na natalizumab lub

immunosupresant) redukcja wskaźnika nawrotów nie była statystycznie istotna (6%; 95% CI: -99; 56%; $p=0,87$). Odsetek pacjentów wolnych od nawrotów choroby wynosił 53,8% w kohorcie 3., 74,2% po zmianie terapii na natalizumab oraz 50% po zmianie na lek immunosupresyjny.

Tabela 74. Odsetek pacjentów bez nawrotów choroby po zmianie leku DMT na natalizumab lub bez zmiany terapii [14].

Punkt końcowy	Zmiana na natalizumab po stosowaniu interferonu beta	Brak zmiany terapii	Wartość p
Pacjenci bez nawrotów (%)	74,2%	53,8%	bd

W zasadniczej subpopulacji pacjentów z RRMS, redukcja wskaźnika nawrotu choroby w przypadku zmiany dotychczas stosowanego leku na natalizumab wynosiła 60% (95% CI: 33; 76%), a różnica między stosowaniem interferonu beta/ octanu glatirameru, a natalizumabem była statystycznie istotna ($p<0,001$).

W grupie chorych, którzy rozpoczęli terapię natalizumabem, 70% pacjentów stosowało wcześniej interferon beta. W kohorcie tej, zmiana terapii na natalizumab wiązała się z istotną statystycznie redukcją wskaźnika nawrotu choroby o 75% (95% CI: 49; 87%; $p<0,001$). W porównaniu do braku zmiany terapii, zastosowanie natalizumabu wiązało się z redukcją częstości nawrotów o 76% (95% CI: 21; 92%; $p=0,018$).

Tabela 75. Redukcja wskaźnika nawrotów po zmianie leku DMT na natalizumab lub bez zmiany terapii [14].

Punkt końcowy	Zmiana na natalizumab po stosowaniu interferonu beta	Brak zmiany terapii	Wartość p
Redukcja wskaźnika nawrotów	76% [95% CI: 21; 92%]		=0,018

W badaniu uwzględniono tylko 25 pacjentów, którzy zmienili leczenie za pomocą octanu glatirameru na natalizumab lub lek immunosupresyjny. Zmiana terapii na natalizumab wiązała się z istotną statystycznie redukcją wskaźnika nawrotów o 63% (95% CI: 15; 84%; $p=0,019$), podczas gdy zmiana na lek immunosupresyjny wpłynęła na wzrost wskaźnika o 8% ($p=0,94$).

Tabela 76. Redukcja wskaźnika nawrotów przed i po zmianie leku DMT na natalizumab [14].

Punkt końcowy	Przed zmianą: interferon beta lub octan glatirameru	Po zmianie na natalizumab	Wartość p
Redukcja wskaźnika nawrotów	Chorzy z SM 70% [95% CI: 50; 82%]		<0,001
	Chorzy z RRMS 60% [95% CI: 33; 76%]		<0,001
	75% [95% CI: 49; 87%]*		<0,001
	63% [95% CI: 15; 84%]^		0,019

*po zmianie z interferonu beta. ^po zmianie z octanu glatirameru.

Podsumowując, zmiana dotychczasowej terapii pierwszego rzutu na stosowanie natalizumabu wiązała się z istotną redukcją ryzyka nawrotu rzutowych postaci stwardnienia rozsianego.

Johnson 2015 [15]

Retrospektywne badanie obserwacyjne przeprowadzone w oparciu o dane zidentyfikowane w amerykańskiej bazie *Truven Health MarketScan Research Databases*, w ramach którego analizowano wskaźnik nawrotów oraz czas do wystąpienia nawrotu choroby w populacji pacjentów ze stwardnieniem rozsianym poddanych **leczeniu natalizumabem lub tzw. terapii standardowej, opartej na interferonie beta-1a, interferonie beta-1b lub octanie glatirameru. Pacjenci byli nieleczeni 12 miesięcy przed rozpoczęciem badania innymi lekami niż oceniane.**

W badaniu uwzględniono dorosłych pacjentów z MS stosujących natalizumab lub terapię standardową w okresie od stycznia 2009 roku do kwietnia 2012 roku. Kryterium włączenia stanowiło leczenie w sposób ciągły przez 12 miesięcy.

Po uwzględnieniu wszystkich kryteriów włączenia i wykluczenia z badania, liczebność populacji pacjentów otrzymujących natalizumab lub terapię podstawową wynosiła odpowiednio: 897 oraz 6605. Porównania wykonywane były między dobranymi/ dostosowanymi parami pacjentów (ang. *propensity score-matched patients*), w związku z czym analizowana kohorta badana oraz kontrolna liczyły po 882 pacjentów.

Tabela 77. Skuteczność kliniczna natalizumabu w bezpośrednim porównaniu do komparatorów w populacji ogólnej; średnia (SD) lub n (%) [15].

Punkt końcowy	Kohorta badana natalizumab N=882	Kohorta kontrolna interferon beta-1a, interferon beta-1b, octan glatirameru N=882	Wartość p
Czas wolny od nawrotu [dni]	307,7 (110,8)	283,0 (127,6)	<0,001
Ryzyko nawrotu w czasie 12 miesięcy	HR=0,695; 95% CI: 0,59; 0,82		<0,001
Wystąpienie nawrotu	234 (26,5%)	313 (35,5%)	<0,001
Czas do wystąpienia nawrotu [dni]	145,4 (106,9)	134,0 (107,0)	0,221
Hospitalizacja z powodu SM	9 (1,0%)	23 (2,6%)	<0,001
Czas do hospitalizacji związanej z SM [dni]	165,2 (106,8)	139,9 (109,0)	0,557
Stosowanie jakichkolwiek kortykosteroidów	231 (26,2%)	303 (34,4%)	<0,001
Czas do zastosowania jakichkolwiek kortykosteroidów [dni]	146,2 (107,3)	134,4 (107,4)	0,210
Stosowanie dożylnych kortykosteroidów	138 (15,6%)	168 (19,0%)	<0,001
Czas do zastosowania dożylnych kortykosteroidów [dni]	151,4 (103,2)	134,9 (109,8)	0,180
Stosowanie doustnych kortykosteroidów	136 (15,4%)	204 (23,1%)	<0,001
Czas do zastosowania doustnych kortykosteroidów [dni]	166,0 (116,2)	146,8 (106,4)	0,117

Przeprowadzone porównanie wykazało, że stosowanie natalizumabu w porównaniu z terapią podstawową (interferon beta/ octan glatirameru) wiązało się z istotnie statystycznie:

- niższym ryzykiem nawrotu choroby w czasie 12 miesięcy (HR=0,695; 95% CI: 0,59; 0,82; p<0,001),
- dłuższym czasem wolnym od nawrotu (308 vs 283 dni; p<0,001),

- niższym ryzykiem hospitalizacji związanej z przebiegiem stwardnienia rozsianego (1,0 vs 2,6%; $p < 0,001$),
- niższym ryzykiem konieczności zastosowania jakichkolwiek kortykosteroidów w objawowym leczeniu rzutu choroby (26,2% vs 34,4%; $p < 0,001$), w tym dożylniej, jak i doustnej sterydoterapii ($p < 0,001$).

Podsumowując, wyniki niniejszego badania retrospektywnego wskazały na istotną redukcję ryzyka nawrotu choroby w wyniku terapii natalizumabem, a chorzy stosujący interferon beta lub octan glatirameru byli o 34% bardziej narażeni na wystąpienie rzutu choroby w czasie 12 miesięcy obserwacji. Co więcej, czas wolny od nawrotu był prawie o miesiąc dłuższy w kohorcie pacjentów leczonych natalizumabem w porównaniu do terapii podstawowej.

Prosperini 2017 [16]

Wieloośrodkowe, post-marketingowe, retrospektywne badanie obserwacyjne, w którym oceniano skuteczność kliniczną natalizumabu, fingolimodu oraz leków DMT (tj. interferonu beta i/lub octanu glatirameru) stosowanych we wstrzyknięciu w ramach pierwszej linii leczenia u chorych z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego.

W badaniu uwzględniono 2 subpopulacje pacjentów:

- (A) chorych, którzy doświadczyli co najmniej 2 nawrotów lub 1 nawrotu związanego z pogorszeniem stopnia niepełnosprawności o ≥ 2 punkty w skali EDSS w czasie poprzedniego roku podczas terapii interferonem beta lub octanem glatirameru i w związku z czym rozpoczęli leczenie natalizumabem [redacted] Odrębną grupę stanowili pacjenci spełniający takie same kryteria niepowodzenia leczenia, ale którym zmieniono terapię interferonem beta na octan glatirameru i odwrotnie (ang. *switching*);
- (B) chorych z wysoką aktywnością choroby (≥ 2 rzuty w poprzednim roku i ≥ 1 zmiana Gd+), którzy nie stosowali wcześniej żadnych leków modyfikujących przebieg choroby [redacted]

Z badania wykluczono pacjentów, którzy stosowali wcześniej leki immunosupresyjne.

Pierwszorzędowym punktem końcowym ocenianym w badaniu był odsetek pacjentów wolnych od jakichkolwiek znamion aktywności choroby tzw. NEDA-3 (ang. „*no evidence of disease activity*” - brak nawrotu, brak utrzymującej się progresji niepełnosprawności lub/i brak nowych, aktywnych zmian w obrazie MRI) oszacowany w 24. miesiącu okresu obserwacji.

Wyniki w subpopulacji A - ≥ 2 rzuty lub 1 rzut powodujący pogorszenie niepełnosprawności podczas terapii interferonem lub octanem glatirameru [redacted]

W badaniu uwzględniono łącznie 567 pacjentów z RRMS, którzy doświadczyli niepowodzenia terapii interferonem beta (n=352) lub octanem glatirameru (n=215) w 12 miesięcy ciągłego leczenia. Z grupy tej 150 chorych zmieniło ww. terapię na inny DMT stosowany we wstrzyknięciu (*switching*), a 215 pacjentów rozpoczęło leczenie natalizumabem (oraz 202 chorych – fingolimodem).

Wyniki porównania nieskorygowanego o wyjściowe czynniki zakłócające wskazały na istotną statystycznie przewagę natalizumabu względem interferonu beta/ octanu glatirameru zarówno w zakresie głównego punktu końcowego, jak i w wszystkich jego składowych.

W porównaniach zastosowano dodatkowo adjustowany model regresji Coxa, a wyniki przeprowadzonego porównania przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 78. Zestawienie skuteczności leczenia po zmianie na natalizumab lub na interferon beta/ octan glatirameru i odwrotnie (ang. *switching*) po niepowodzeniu leczenia I rzutu; % [16].

Punkt końcowy	Kohorta badana natalizumab, N=110	Kohorta kontrolna interferon beta lub octan glatirameru, N=110	HR [95% CI]	Wartość p
Brak nawrotu	80%	56%	0,37 [0,22; 0,65]	<0,001
Brak progresji niepełności	82%	67%	0,58 [0,33; 1,02]	0,18
Brak aktywności w badaniu MRI	76%	44%	0,28 [0,17; 0,46]	<0,001
Brak aktywności choroby [NEDA-3]	67%	35%	RB*=1,90 [1,44; 2,54]	<0,001

* obliczone przez autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

Wykazano, że terapia natalizumabem w porównaniu ze stosowaniem interferonu beta/ octanu glatirameru wiązała się z istotnie statystycznie ($p < 0,001$) niższym ryzykiem:

- wystąpienia aktywności choroby według kryteriów NEDA-3,
- wystąpienia nawrotu,
- wystąpienia aktywności w badaniu MRI.

Raportowana różnica między grupami w odniesieniu do braku progresji niepełności w skali EDSS nie była statystycznie istotna ($p=0,18$), mimo liczbowej przewagi natalizumabu.

W badaniu porównywano także odsetek pacjentów, u których nastąpiło zmniejszenie nasilenia niepełności, niemniej obserwowana różnica na korzyść natalizumabu nie osiągnęła poziomu istotności statystycznej (7% vs 1%; $p=0,072$).

Podsumowując, wyniki badania w rzeczywistej praktyce klinicznej wskazały na wyższą skuteczność natalizumabu względem interferonu beta i/lub octanu glatirameru w leczeniu chorych, którzy nie odpowiadali na wcześniejszą terapię DMT.

Wyniki w subpopulacji B - ≥ 2 rzuty i ≥ 1 zmiana Gd+ w poprzednim roku, pacjenci wcześniej nieleczeni

W badaniu uwzględniono łącznie 216 pacjentów z wysoko aktywnym RRMS, którzy rozpoczęli terapię I linii z zastosowaniem: interferonu beta-1b (w dawce 250 µg, co drugi dzień, n=42), interferonu beta-1a (44 µg trzy razy w tygodniu, n=51), fingolimodu (n=63) lub natalizumabu (n=60).

Wyniki porównania nieskorygowanego o wyjściowe czynniki zakłócające nie wskazały na istotną statystycznie przewagę natalizumabu względem interferonu beta/ octanu glatirameru zarówno w zakresie pogorszenie niepełnosprawności, głównie z powodu niskiego odsetka pacjentów, którzy osiągnęli ten punkt końcowy (n=30, 13%). Wykazano natomiast, że natalizumab był skuteczniejszy od terapii podawanych w postaci iniekcji (interferonów) w przypadku pozostałych, ocenianych punktów końcowych.

W porównaniach zastosowano dodatkowo adjustowany model regresji Coxa, a wyniki przeprowadzonego porównania przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 79. Zestawienie skuteczności natalizumabu oraz interferonu beta w leczeniu I linii pacjentów z wysoce aktywnym stwardnieniem rozsianym; % [16].

Punkt końcowy	Kohorta badana natalizumab, N=40	Kohorta kontrolna interferon beta, N=40	HR [95% CI]	Wartość p
Brak nawrotu	88%	58%	0,29 [0,11; 0,81]	<0,045
Brak progresji niesprawności	95%	73%	0,18 [0,04; 0,82]	0,081
Brak aktywności w badaniu MRI	78%	45%	0,42 [0,19; 0,93]	0,096
Brak aktywności choroby [NEDA-3]	75%	40%	-	0,06
Zmniejszenie nasilenia niepełnosprawności	0%	20%	-	0,009

Wykazano, że terapia natalizumabem w porównaniu ze stosowaniem terapii w postaci iniekcji (interferonów beta) wiązała się z istotnie statystycznie ($p < 0,05$) niższym ryzykiem wystąpienia nawrotu, w przypadku braku aktywności choroby wg kryteriów NEDA wynik znajdował się na granicy istotności statystycznej (wyraźny trend na korzyść natalizumabu)

Raportowana różnica między grupami w odniesieniu do braku progresji niepełnosprawności w skali EDSS czy braku aktywności choroby MRI nie była statystycznie istotna ($p > 0,05$), mimo liczbowej przewagi natalizumabu.

W badaniu porównywano także odsetek pacjentów, u których nastąpiło zmniejszenie nasilenia niepełnosprawności – zaobserwowano istotną statystycznie różnicę na korzyść natalizumabu względem interferonów beta (20% vs 0%; $p = 0,009$).

Podsumowując, wyniki badania w rzeczywistej praktyce klinicznej wskazały na wyższą skuteczność natalizumabu względem interferonu beta w leczeniu I linii pacjentów z wysoką aktywnością choroby, w zakresie ryzyka wystąpienia nawrotu choroby i zmniejszenia nasilenia niepełnosprawności.

Sacca 2019 [21]

Celem retrospektywnego, wieloośrodkowego badania obserwacyjnego była ocena przyczyn przerwania terapii I linii, stosowanych u pacjentów w wieku >16 lat, z postacią rzutowo-remisyjną stwardnienia rozlanego (RRMS) w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. **Pacjenci uczestniczący w badaniu rozpoczynali stosowanie jednego z leków modyfikujących przebieg choroby tj. interferonu, octanu glatirameru, fingolimodu, natalizumabu, fumaranu dimetylu w ramach swojej pierwszej terapii w okresie od stycznia 2010 do czerwca 2017 roku.** Uwzględniono również pacjentów leczonych teryflunomidem. Ogółem w analizie uwzględniono 2954 pacjentów, spośród których 195 stosowało natalizumab, 1575 interferon, 548 octan glatirameru, 314 fumaran dimetylu a 109 teryflunomid.

Okres leczenia/ obserwacji wynosił (mediana) 6,1 roku (zakres 0,1-7,3 roku) dla pacjentów zdiagnozowanych w 2010 roku i 0,13 roku (zakres 0-0,4) dla pacjentów zdiagnozowanych w 2017 roku.

Mediana liczby rzutów u pacjentów wynosiła 1, aktywne zmiany w MRI stwierdzono u około 50% chorych a >9 zmian w obrazach T2 u >70% pacjentów.

Do ocenianych punktów końcowych należały:

- przerwanie terapii z powodu braku skuteczności, w ocenie neurologa prowadzącego (brak skuteczności definiowano jak wystąpienie co najmniej jednego z następujących kryteriów: 3-miesięczna potwierdzona progresja niepełnosprawności, wystąpienie rzutów, radiologiczna nieskuteczność [wzrost liczby zmian w obrazach T2, obecność nowych zmian Gd+]);
- przerwanie terapii z powodów związanych z bezpieczeństwem/tolerancją w ocenie prowadzącego neurologa (powody te obejmowały: wystąpienie zdarzeń niepożądanych, ciężę, pozytywny wynik testu na wirusa JCV).

We wszystkich grupach uwzględnionych w badaniu mediana liczby rzutów w poprzedzającym roku wynosiła 1, u około 70% pacjentów występowały zmiany w rdzeniu kręgowym; podobnie wyjściowo u ponad 70% chorych występowało >9 zmian w obrazach T2.

Z uwagi na to, że fingolimod nie stanowi komparatora dla natalizumabu w niniejszej analizie klinicznej, pominięto dane dla tego leku. Pomimo, że w badaniu oceniano przyczyny przerwania terapii dla kilku leków stanowiących komparatory dla natalizumabu, to porównania wyników dla wszystkich leków (w tym natalizumabu) przedstawiono jedynie względem interferonu, który został uznany za lek referencyjny.

Rozpoczęcie leczenia RRMS od interferonu/octanu glatirameru w porównaniu z terapiami doustnymi lub fingolimodem czy natalizumabem było głównym czynnikiem związanym z prawdopodobieństwem konieczności zmiany terapii.

Tabela 80. Porównanie prawdopodobieństwa przerwania terapii z powodu nieskuteczności lub bezpieczeństwa/nietolerancji pomiędzy natalizumabem a interferonem, oraz komparatorami dla natalizumabu a interferonem [21].

Lek vs interferon	Przerwanie terapii z powodu nieskuteczności		Przerwanie terapii z powodu bezpieczeństwa/nietolerancji	
	HR [95% CI]*	Wartość p	HR [95% CI]*	Wartość p
Terapia I linii				
Interferon (lek referencyjny), n=1563	1,0	-	1,0	-
Octan glatirameru, n=544	0,96 [0,76; 1,21]	0,71	0,61 [0,46; 0,81]	0,001
Natalizumab, n=193	0,13 [0,07; 0,27]	<0,001	1,43 [1,05; 1,94]	0,002
Fumaran dimetylu, n=307	0,60 [0,37; 0,97]	0,037	0,57 [0,35; 0,92]	0,022
Teryflunomid, n=105	0,21 [0,05; 0,87]	<0,001	0,63 [0,30; 1,30]	0,21

*analiza skorygowana pod względem ośrodka, roku diagnozy i wieku pacjenta.

Zastosowanie natalizumabu w porównaniu z interferonem wiąże się z istotnie ($p < 0,05$) statystycznie niższym (o 87%) ryzykiem przerwania terapii z powodu nieskuteczności, oraz istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większym (o 43%) ryzykiem przerwania terapii z powodu bezpieczeństwa/nietolerancji. Częstość przerywania terapii natalizumabem z powodów związanych z bezpieczeństwem/nietolerancją wyraźnie zwiększała się po 2 latach terapii, głównie z uwagi na obecność przeciwciał w teście na obecność wirusa JCV.

Kapica-Topczewska 2019 [17] (populacja polska⁸)

Celem niniejszego prospektywnego badania obserwacyjnego było oszacowanie skuteczności klinicznej leków modyfikujących przebieg choroby w kohorcie pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozlanego poddanych terapii **w ramach 2 programów lekowych realizowanych w polskich ośrodkach klinicznych.**

W badaniu uwzględniono wszystkich pacjentów stosujących DMT w programach lekowych finansowanych ze środków publicznych oraz DMT stosowane w ramach programu przez okres dłuższy niż 4 lata tj. interferon beta (w tym podskórnie oraz domięśniowo podawany IFN-1a oraz podskórnie podawany IFN-1b) oraz octan glatirameru w I linii leczenia oraz natalizumab i fingolimod w II linii leczenia. Dane dotyczące ww. leczenia były prospektywnie zbierane w *Systemie Monitorowania Programów Terapeutycznych (SMPT)* w okresie od 2014 do 2018 roku.

W badaniu przeprowadzono porównanie skuteczności klinicznej interferonu beta z octanem glatirameru oraz natalizumabu z fingolimodem w zakresie: częstości nawrotu choroby, czasu bez objawów

⁸ W badaniu komparatory dla natalizumabu (z programu B.29) były stosowane głównie w I linii, u pacjentów wcześniej nieleczonych, a leki z programu B.46, w tym natalizumab w II linii leczenia.

aktywności choroby (ang. *No Evidence of Disease Activity*; NEDA: brak aktywności choroby definiowany jako: brak nawrotu [rzutu], brak aktywności w badaniu MRI mózgu oraz brak pogorszenia stopnia niepełnosprawności), czasu do progresji niepełnosprawności w skali EDSS (wzrost ≥ 1 punkt względem wartości wyjściowych), czasu do wystąpienia neurologicznej aktywności choroby (wystąpienie ≥ 1 nowej zmiany T2 lub/i ≥ 1 zmiany Gd+ względem poprzedniego badania MRI).

Ze względu na niejasne określenie liczebności poszczególnych grup oraz liczby chorych, u których wystąpiły oceniane punkty końcowe, zrezygnowano z wykonania ilościowej analizy danych, a jedynie zestawiono wyniki raportowane w tekście ww. publikacji (por. tabela poniżej).

Tabela 81. Skuteczność kliniczna natalizumabu oraz komparatorów tj. interferonu beta oraz octanu glatirameru; % [17].

Punkt końcowy	Natalizumab	Interferon beta-1a/ interferon beta-1b	Octan glatirameru
Brak nawrotu w czasie 24 miesięcy	80,8%	85,0%	78,0%
Brak nawrotu w czasie 48 miesięcy	69,5%	74,0%	63,2%
Brak progresji niepełnosprawności (w skali EDSS) w czasie 48 miesięcy	79,6%	80,0%	76,4%
Nowe zmiany w obrazach T2 w czasie 48 miesięcy	26,0%	37,3%	47,9%
Nowe zmiany Gd+ w czasie 48 miesięcy	7,2%	19,1%	28,9%
NEDA-3 w czasie 24 miesięcy	66,2%	66,3%	55,2%
NEDA-3 w czasie 48 miesięcy	42,1%	44,3%	33,2%

NEDA-3: brak aktywności choroby definiowany jako: brak nawrotu [rzutu], brak zmian badaniu MRI mózgu oraz brak pogorszenia stopnia niepełnosprawności.

Wyniki raportowane w badaniu sugerują, że w przypadku aktywnej choroby, w czasie terapii interferonem beta lub octanem glatirameru, zmiana leczenia na natalizumab cechuje się większą skutecznością w zakresie redukcji aktywności neurologicznej choroby ocenianej w badaniu MRI (tj. nowych zmian w obrazach T2 czy zmian Gd+).

Niemniej jednak należy zaznaczyć, że wnioskowanie na podstawie ww. wyników jest obarczone niepewnością, ponieważ do programu lekowego B.29, w którym refundowane są komparatory i programu B.46, w którym aktualnie refundowany jest natalizumab, kwalifikowani są pacjenci z różnym nasileniem stwardnienia rozsianego (w przypadku natalizumabu po niepowodzeniu innych DMT, potwierdzonym kryteriami klinicznymi i radiologicznymi lub z ciężką, szybko rozwijającą się postacią choroby a w przypadku komparatorów – z łagodniejszym przebiegiem choroby).

Zivadinov 2012 [18]

Prospektywne badanie kliniczne przeprowadzone z pojedynczym zamaskowaniem, w którym oceniano efekty stosowania natalizumabu oraz interferonu beta-1a podawanego domięśniowo, w odniesieniu do objętości zmian w istocie białej mózgu (ang. *white matter*; WM) oraz uszkodzeń w pozornie niezmięnionej istocie białej (ang. *normal appearing brain tissue*; NABT) u chorych na stwardnienie rozlane.

Do oceny stopnia demielinizacji i remielinizacji w mózgu wykorzystano obrazowanie z zastosowaniem współczynnika transferu magnetyzacji (ang. *magnetization transfer ratio*; MTR).

W badaniu uwzględniono pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią oraz rzutową, wtórnie postępującą postacią stwardnienia rozlanego (ang. *relapsing secondary progressive multiple sclerosis*; RSPMS), a także kohortę kontrolną obejmującą osoby zdrowe (n=22).

Pacjenci zostali przydzielili bez randomizacji do grupy stosującej natalizumab w monoterapii w dawce 300 mg co 4 tygodnie (n=77; RRMS [72,7%]/ RSPMS) lub interferon beta-1a 30 µg/tydzień (n=26) w monoterapii (RRMS; n=17 [65,4%]) lub w skojarzeniu z pulsacyjnym podawaniem metyloprednizolonu w razie konieczności (RSPMS; n=9). Okres obserwacji wynosił 2 lata.

ARR w ciągu ostatniego roku wynosił 0,7-1; >60% pacjentów miało ≥1 rzut, a średnia liczba zmian Gd+ wynosiła 1,0-1,8.

Pierwszorzędownym punktem końcowym ocenianym w badaniu była zmiana objętości NABT w badaniu MTR w okresie 2 lat, obliczana za pomocą liczby wokseli – wzrost liczby wokseli sugeruje remielinizację natomiast redukcja liczby wokseli wskazuje na demielinizację.

Wyniki badania wykazały, że objętość tkanki w obrębie NABT i istocie białej ulegająca wzrostowi w badaniu MTR była statystycznie większa u chorych stosujących natalizumab w porównaniu do terapii interferonem beta-1a (w 1. roku: p=0,001 w NABT oraz <0,006 w zmianach WM; w 2 roku: p=0,008 w NABT).

Obserwacje te sugerują, że dwuletnia terapia natalizumabem może sprzyjać remielinizacji oraz stabilizować proces demielinizacji w przebiegu stwardnienia rozlanego w przeciwieństwie do stosowania interferonu beta-1a.

W grupie pacjentów poddanych leczeniu natalizumabem, średni wskaźnik rzutów uległ istotnej statystycznie redukcji z 1,0 do 0,4 (p<0,001) w czasie pierwszego roku terapii i pozostawał na poziomie 0,4 w czasie kolejnych 12 miesięcy. W czasie pierwszego roku leczenia, raportowano 18 nawrotów choroby, w tym 12 z nich wystąpiło u chorych na RRMS. W czasie 2. roku terapii natalizumabem nie obserwowano żadnych rzutów choroby.

W grupie chorych otrzymujących interferon beta-1a, średni wskaźnik rzutów istotnie wzrósł z 0,7 do 1,5 w czasie pierwszego roku leczenia i wynosił 1,0 w 2. roku terapii.

Tabela 82. Skuteczność kliniczna natalizumabu w bezpośrednim porównaniu do interferonu beta-1a w populacji ogólnej; średnia (SD)/ n (%) [18].

Punkt końcowy	Kohorta badana natalizumab	Kohorta kontrolna interferon beta-1a	Wartość p
Wskaźnik rzutów w czasie 1. roku leczenia	0,4	1,5	<0,05
Wskaźnik rzutów w czasie 2. roku leczenia	0	1,0	

Zarówno w czasie pierwszego, jak i drugiego roku terapii, u chorych otrzymujących natalizumab raportowano istotną statystycznie redukcję wskaźnika nawrotów, jak i mniejszą liczbę rzutów w porównaniu do grupy pacjentów poddanych leczeniu interferonem beta-1a.

Stopień progresji niepełnosprawności pozostawał relatywnie stały w obu grupach.

W subpopulacji chorych na RRMS raportowane wyniki były zbieżne z obserwacjami w ogólnej populacji pacjentów z SM; stosowanie interferonu beta-1a wiązało się z istotnie statystycznie większą objętością zmian w T2, T1 oraz Gd+ i większym stopniem demielinizacji w porównaniu do rocznej terapii natalizumabem.

5.4.2. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ NATALIZUMABU W LECZENIU PACJENTÓW Z RZUTOWO-REMISYJNĄ POSTACIĄ STWARDNIENIA ROZSIANEGO – PORÓWNANIE BEZPOŚREDNIE Z FUMARANEM DIMETYLU – badania nierandomizowane

Vollmer 2019 [19]

Jednośrodkowe, obserwacyjne badanie retrospektywne, w ramach którego oceniano skuteczność kliniczną natalizumabu w porównaniu do fumaranu dimetylu lub fingolimodu w okresie 2 lat.

Do badania włączono pacjentów z rozpoznaniem stwardnienia rozlanego bez względu na postać choroby, którzy stosowali analizowane DMT w okresie od stycznia 2010 roku do października 2013 roku, a w przypadku natalizumabu kryterium włączenia stanowił negatywny wynik testu na obecność JCV.

Uwzględniono łącznie dane 1064 pacjentów, spośród których 451 chorych poddanych było leczeniu natalizumabem (w tym 84,7% chorych na RRMS), 342 – fumaranem dimetylu (w tym 77,5% pacjentów z RRMS) a 271 - fingolimodem.

W grupie stosującej natalizumab 62,3% chorych stosowało wcześniej inną terapię DMT, natomiast przed leczeniem fumaranem dimetylu, odsetek ten wyniósł 75,4%.

W badaniu oceniano złożony punkt końcowy obejmujący: odsetek pacjentów z klinicznym nawrotem choroby, zmianami Gd+ lub nowymi zmianami w obrazach T2-zależnych.

Tabela 83. Skuteczność kliniczna natalizumabu w bezpośrednim porównaniu do fumaranu dimetylu w populacji ogólnej; % [19].

Punkt końcowy	Kohorta badana natalizumab N=451	Kohorta kontrolna fumaran dimetylu N=342	Wartość p
Nawrót kliniczny	6,0%	12,9%	0,001
Zmiany Gd+	5,8%	10,0%	0,066
Nowe zmiany w obrazach T2-zależnych	25,3%	31,5%	0,101
Aktywność choroby[^]	22,2%	33,6%	<0,001
	OR=1,78; 95% CI: 1,28; 2,41		
Przerwanie leczenia z powodu aktywności choroby	2,4%	11,1%	<0,001

[^] obejmuje nawrót kliniczny choroby, nowe zmiany w T2 lub zmiany Gd+.

Przeprowadzone porównania wykazały, że stosowanie natalizumabu w porównaniu z fumaranem dimetylu wiąże się z istotnie statystycznie ($p < 0,001$) niższym ryzykiem:

- nawrotu klinicznego choroby,
- wystąpienia aktywności choroby tj. nawrotu klinicznego, nowej zmiany w T2 lub Gd+ (OR=1,78; 95% CI: 1,28; 2,41; po adjustacji: OR=2,38; 95% CI: 1,68; 3,37; $p < 0,001$),
- przerwania leczenia z badania z powodu aktywności choroby.

Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy między natalizumabem a fumaranem dimetylu w odniesieniu do ryzyka wystąpienia zmian Gd+ ($p = 0,066$) ani nowych zmian w obrazach T2-zależnych ($p = 0,101$) w okresie obserwacji wynoszącym 2 lata.

De Masi 2021 [20]

Wieloośrodkowe badanie retrospektywne przeprowadzone od maja 2017 roku do maja 2020 roku, w którym uwzględniono chorych na stwardnienie rozsiane poddanych co najmniej 3-miesięcznemu leczeniu za pomocą natalizumabu lub fumaranu dimetylu oraz regularnej ocenie EDSS i badaniu mózgu oraz rdzenia kręgowego za pomocą MRI.

Celem badania było określenie zależności między wiekiem pacjentów a wpływem zastosowanego leczenia na stopień niepełnosprawności, a także korelacji między wiekiem chorych, wiekiem, w którym rozpoznano chorobę, czasem trwania choroby i stopniem niepełnosprawności u chorych leczonych w ramach różnych linii terapii.

Obserwacji w okresie 36,0 miesięcy (zakres: 24,0-36,0) poddano kohortę 94 pacjentów leczonych natalizumabem oraz kohortę 173 pacjentów poddanych terapii fumaranem dimetylu. **Większość pacjentów była wcześniej nieleczona.**

Tabela 84. Skuteczność kliniczna natalizumabu w bezpośrednim porównaniu do fumaranu dimetylu w populacji ogólnej; roczny wskaźnik rzutów (ARR) [20].

Punkt końcowy	Kohorta badana natalizumab	Kohorta kontrolna fumaran dimetylu	Wartość p
Roczny wskaźnik rzutów	0,19	0,21	0,123

W zakresie rocznego wskaźnika rzutów (ARR) nie raportowano istotnej statystycznie różnicy między stosowaniem natalizumabu a fumaranu dimetylu ($p=0,123$).

Tabela 85. Skuteczność kliniczna natalizumabu w bezpośrednim porównaniu do fumaranu dimetylu w populacji ogólnej; stopień progresji niepełnosprawności [20].

Punkt końcowy	Kohorta badana natalizumab	Kohorta kontrolna fumaran dimetylu	Wartość p
Utrzymanie stopnia niepełnosprawności 1,0-3,0 w skali EDSS	bd	bd	0,003
Nasilenie progresji niepełnosprawności do 3,5-7,0 w skali EDSS	bd	bd	0,022
Średnia % zmiana w skali EDSS	81,6%		<0,001

Na podstawie krzywych Kaplana–Meiera adjustowanych do wieku chorych wykazano, że pacjenci leczeni natalizumabem istotnie częściej utrzymywali niższy stopień progresji niepełnosprawności tj. 1,0-3,0 punktów w skali EDSS ($p=0,003$) i rzadziej wykazywali nasilenie progresji niesprawności w stopniu 3,5-7,0 według EDSS ($p=0,022$) w porównaniu do pacjentów stosujących fumaran dimetylu. Średnia procentowa zmiana EDSS między natalizumabem a fumaranem dimetylu wynosił 81,6% i była istotna statystycznie ($p<0,001$).

Uwzględniając inne parametry, natalizumab wykazywał lepsze efekty w utrzymywaniu niskiej punktacji EDSS niż fumaran dimetylu, a jednocześnie fumaran dimetylu skuteczniej zapobiegał dalszej progresji niepełnosprawności w przypadku jej dużego nasilenia (gdy EDSS wynosiło 3,5-7,0). Podobne wyniki raportowano w ocenie progresji niepełnosprawności w zależności od czasu trwania choroby i wieku, w którym zachorowano. Obserwacje te sugerują neuroprotektoryjne działanie fumaranu dimetylu, widoczne w dalszych stadiach choroby i obecności zmian degeneracyjnych, podczas gdy natalizumab wykazuje większą skuteczność we wczesnym stadium choroby, w której dominuje stan zapalny.

5.4.3. ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA NATALIZUMABU W LECZENIU PACJENTÓW Z RZUTOWO-REMISYJNĄ POSTACIĄ STWARDNIENIA ROZSIANEGO – PORÓWNANIE BEZPOŚREDNIE Z INTERFERONEM BETA-1A, INTERFERONEM BETA-1B I/LUB OCTANEM GLATIRAMERU – badania nierandomizowane

Zivadinov 2012 [18]

U pacjentów leczonych natalizumabem siedmiu pacjentów doświadczyło reakcji alergicznej w 1. roku i zostało wycofanych z badania. W drugim roku u jednej pacjentki rozwinął się rak piersi i przerwano leczenie natalizumabem. Ponadto u jednej 53-letniej pacjentki z RSPMS doszło do rozwoju PML około czterech miesięcy po zakończeniu dwuletniego okresu obserwacji i zmarła około czterech miesięcy później. Nie zaobserwowano innych obaw dotyczących bezpieczeństwa stosowania natalizumabu w badanej populacji (w tym zakażeń oportunistycznych i reakcji anafilaktycznych). W grupie leczonej interferonem beta-1a nie zgłoszono żadnych problemów dotyczących bezpieczeństwa.

5.4.4. ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA NATALIZUMABU W LECZENIU PACJENTÓW Z RZUTOWO-REMISYJNĄ POSTACIĄ STWARDNIENIA ROZSIANEGO – PORÓWNANIE BEZPOŚREDNIE Z FUMARANEM DIMETYLU – badania nierandomizowane

Vollmer 2019 [19]

Czas do przerwania leczenia/ wycofania z badania wynosił 13,0 miesięcy w grupie chorych stosujących natalizumab oraz 10,0 miesięcy wśród pacjentów otrzymujących fumaran dimetylu.

Tabela 86. Bezpieczeństwo stosowania natalizumabu w bezpośrednim porównaniu do fumaranu dimetylu w populacji ogólnej; % [19].

Punkt końcowy	Kohorta badana natalizumab N=451	Kohorta kontrolna fumaran dimetylu N=342	Wartość p
Wycofanie z badania z jakichkolwiek przyczyn	32,6%	47,1%	<0,001
Wycofanie z badania z powodu zdarzeń/ działań niepożądanych	6,7%	24,0%	<0,001
Wycofanie z badania z powodu zakażenia JCV	12,6%	0,0%	<0,001

W porównaniu z fumaranem dimetylu stosowanie natalizumabu wiązało się z istotnie statystycznie ($p < 0,001$) niższym ryzykiem:

- przerwania leczenia bez względu na przyczynę (OR=1,84; 95%: 1,38; 2,46; po adjustacji: OR=2,13, 95% CI: 1,53; 2,96; $p < 0,001$),

- przerwania leczenia z powodu wystąpienia zdarzeń/ działań niepożądanych (OR=4,43; 95% CI: 2,83; 6,91; $p < 0,001$).

Ponadto w grupie chorych stosujących natalizumab raportowano istotnie wyższe ryzyko wycofania z badania z powodu pozytywnego testu na obecność wirusa JC, który nie występował u pacjentów poddanych terapii fumaranem dimetylu ($p < 0,001$).

W przypadku wycofania z badania z powodu działań niepożądanych, u 12 z 30 pacjentów, którzy przerwali leczenie natalizumabem wykryto obecność przeciwciał neutralizujących lek.

Tabela 87. Bezpieczeństwo stosowania natalizumabu w bezpośrednim porównaniu do fumaranu dimetylu w populacji ogólnej; najczęstsze przyczyny przerwania terapii [19].

Punkt końcowy	Kohorta badana natalizumab N=451	Kohorta kontrolna fumaran dimetylu N=342
Najczęstsze przyczyny przerwania terapii	<ul style="list-style-type: none"> - pozytywny wynik testu na obecność wirusa JC; - zaczerwienienie skóry; <ul style="list-style-type: none"> - wysypka; - uderzenie gorąca 	<ul style="list-style-type: none"> -zaburzenia żołądkowo-jelitowe; - zaczerwienienie skóry; <ul style="list-style-type: none"> - wysypka; - uderzenia gorąca

Do najczęściej raportowanych przyczyn przerywania terapii natalizumabem, poza zakażeniem JCV, należały: zaczerwienie skóry, wysypka oraz uderzenia gorąca, stanowiące łącznie 46,7% przypadków wycofania z badania, w tym uwzględniono 12 chorych z obecnością przeciwciał anty-natalizumab.

W grupie chorych stosujących fumaran dimetylu, najczęstszą przyczyną przerwania leczenia z powodu zdarzeń/ działań niepożądanych były zaburzenia żołądkowo-jelitowe (80,5%), a także zaczerwienie skóry, wysypka oraz uderzenia gorąca (30,5%).

Podsumowując, natalizumab był lepiej tolerowany niż fumaran dimetylu w czasie 2 lat terapii. Główną przyczyną przerwania leczenia fumaranem dimetylu były zdarzenia/ działania niepożądane, podczas gdy w grupie chorych stosujących natalizumab było to oportunistyczne zakażenie wirusem JC.

5.4.5. PODSUMOWANIE ANALIZY SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ I PROFILU BEZPIECZEŃSTWA NATALIZUMABU W LECZENIU PACJENTÓW Z RZUTOWO-REMISYJNĄ POSTACIĄ STWARDNIENIA ROZSIANEGO – PORÓWNANIE BEZPOŚREDNIE Z INTERFERONEM BETA-1A, INTERFERONEM BETA-1B I/LUB OCTANEM GLATIRAMERU, FUMARANEM DIMETYLU NA PODSTAWIE BADAŃ NIERANDOMIZOWANYCH

Podsumowanie kluczowych wyników dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa natalizumabu w porównaniu do komparatorów, tj. interferonu beta-1a, octanu glatirameru i fumaranu dimetylu z

badań nierandomizowanych, z grupą kontrolną [10], [11], [12], [13], [14], [15], [16], [17], [18], [19], [20], [21] przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 88. Zestawienie wyników z zakresu najważniejszych punktów końcowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania natalizumabu względem komparatorów w populacji pacjentów z RRMS w oparciu o wyniki kohortowych badań obserwacyjnych (kolorem zielonym oznaczono wyniki istotne statystycznie na korzyść natalizumabu; kolorem bładozielonym oznaczono wyniki wskazujące na trend na korzyść natalizumabu).

Porównanie	Źródło	Wynik	Wartość p	
Roczny wskaźnik rzutów; średnia (SD)				
Natalizumab	Interferon beta-1a, interferon beta-1b, octan glatirameru	Spelman 2016 [10] (RES)	0,16 (0,39) vs 0,79 (1,15)	<0,0001
	Interferon beta-1a	Lanzillo 2012 [11]	0,24 vs 0,55	0,01
	Interferon beta-1a	Zivadinov i wsp. 2012 [18]	0,4 vs 1,5	<0,05
	Interferon beta-1a, interferon beta-1b	Spelman 2015 [12]	0,21 (0,47) vs 0,60 (0,82)	<0,0001
	Octan glatirameru		0,16 (0,50) vs 0,54 (0,86)	<0,0001
	Fumaran dimetylu	De Masi 2021 [20]	0,19 vs 0,21	0,123
Czas do wystąpienia nawrotu (rzutu)				
Natalizumab	Interferon beta-1a, interferon beta-1b, octan glatirameru	Spelman 2016 [10] (RES)	HR=0,40 [95% CI: 0,21, 0,77]	0,006
	Interferon beta-1a, interferon beta-1b	Spelman 2015 [12]	HR=0,18 [95% CI: 0,13; 0,25]	<0,001
	Octan glatirameru		HR=0,47 [95% CI: 0,30; 0,74]	<0,001
Nawrót w czasie 24 miesięcy				
Natalizumab	Fumaran dimetylu	Vollmer 2019 [19]	6,0% vs 12,9%	0,001
Nawrót w czasie 12 miesięcy				
Natalizumab	Interferon beta-1a, interferon beta-1b, octan glatirameru	Johnson 2015 [15]	26,5% vs 35,5%	<0,001
Czas do progresji niepełnosprawności w skali EDSS				
Natalizumab	Interferon beta-1a, interferon beta-1b, octan glatirameru	Spelman 2016 [10] (RES)	HR=0,68 [95% CI: 0,21, 2,14]	0,506
	Interferon beta-1a, interferon beta-1b, octan glatirameru	Spelman 2015 [12]	HR=0,74 [95% CI: 0,55; 0,97]	0,036
Redukcja progresji niepełnosprawności w skali EDSS w czasie 12 miesięcy				
Natalizumab	Interferon beta-1a	Lanzillo 2012 [11]	43% vs 21%	0,002
Redukcja progresji niepełnosprawności w skali EDSS w czasie 24 miesięcy				
Natalizumab	Interferon beta-1a	Lanzillo 2012 [11]	48% vs 20%	0,012
	Interferon beta, octan glatirameru	Prosperini 2017 [16] (populacja A)	9% vs 1%	0,072
Pacjenci bez progresji niepełnosprawności				
Natalizumab	Interferon beta, octan glatirameru	Prosperini 2017 [16] (SOT)	HR=0,58 [95% CI: 0,33; 1,02]	0,18
	interferon beta	Prosperini 2017 [16] (RES)	HR=0,18 [95% CI: 0,04; 0,82]	0,081
Zmniejszenie nasilenia niepełnosprawności				
Natalizumab	interferon beta	Prosperini 2017 [16] (RES)	20% vs 0%	0,009
Brak nawrotów w czasie 12 miesięcy				

Produkt leczniczy 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. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Porównanie		Źródło	Wynik	Wartość p
Natalizumab	Interferon beta-1a	Lanzillo 2012 [11]	79% vs 62%	0,03
	Interferon beta-1a, interferon beta-1b, octan glatirameru	Prosperini 2012 [13]	83% vs 72%	0,055
Brak nawrotów w czasie 24 miesięcy				
Natalizumab	Interferon beta-1a	Lanzillo 2012 [11]	73% vs 65%	>0,05
	Interferon beta-1a, interferon beta-1b, octan glatirameru	Prosperini 2012 [13]	77% vs 51%	<0,0001
		Prosperini 2017 [16] (SOT)	80% vs 56%	<0,001
	interferon beta	Prosperini 2017 [16] (RES)	HR=0,29 [95% CI: 0,11; 0,81]	<0,045
Czas wolny od nawrotu; średnia (SD) [dni]				
Natalizumab	Interferon beta-1a, interferon beta-1b, octan glatirameru	Johnson 2015 [15]	307,7 (110,8) vs 283,0 (127,6)	<0,001
Brak jakiegokolwiek (klinicznej oraz radiologicznej) aktywności choroby w czasie 24 miesięcy				
Natalizumab	Interferon beta-1a, interferon beta-1b, octan glatirameru	Prosperini 2012 [13]	51% vs 21%	<0,0001
		Prosperini 2017 [16] (SOT)	67% vs 35%	<0,001
	Fumaran dimetylu	Vollmer 2019 [19]	22,2% vs 33,6%	<0,001
Brak aktywności radiologicznej choroby w oparciu o badanie MRI w czasie 24 miesięcy				
Natalizumab	Interferon beta, octan glatirameru	Prosperini 2012 [13]	59% vs 36%	0,0003
		Prosperini 2017 [16] (SOT)	76% vs 44%	<0,001
	interferon beta	Prosperini 2017 [16] (RES)	HR=0,42 [95% CI: 0,19; 0,93]	0,096
Nowe zmiany po wzmocnieniu gadolinem (Gd+) w czasie 24 miesięcy; %				
Natalizumab	Fumaran dimetylu	Vollmer 2019 [19]	5,8% vs 10,0%	0,066
Nowe lub nowo-powiększone zmiany w obrazach T2-zależnych w czasie 24 miesięcy; %				
Natalizumab	Fumaran dimetylu	Vollmer 2019 [19]	25,3% vs 31,5%	0,101
Hospitalizacja z powodów związanych z przebiegiem choroby w czasie 12 miesięcy				
Natalizumab	Interferon beta-1a, interferon beta-1b, octan glatirameru	Johnson 2015 [15]	1,0% vs 2,6%	<0,001
Przerwanie terapii z powodu nieskuteczności				
Natalizumab	interferon beta	Sacca 2019 [21]	HR=0,13 [95% CI: 0,07; 0,27]	<0,001
Konieczność stosowania jakichkolwiek kortykosteroidów w czasie 12 miesięcy				
Natalizumab	Interferon beta-1a, interferon beta-1b, octan glatirameru	Johnson 2015 [15]	26,2% vs 34,4%	<0,001
Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych w czasie 24 miesięcy				
Natalizumab	Fumaran dimetylu	Vollmer 2019 [19]	6,7% vs 24,0%	<0,001
Przerwanie terapii z powodu bezpieczeństwa/nietolerancji				
Natalizumab	interferon beta	Sacca 2019 [21]	HR=1,43 [95% CI: 1,05; 1,94]	0,002

HR – hazard względny; 95% CI – przedział ufności.

Podsumowując, wyniki kohortowych badań obserwacyjnych wykazały, że natalizumab jest skuteczniejszy od interferonów beta, octanu glatirameru czy fumaranu dimetylu w leczeniu pacjentów z RRMS.

Po wystąpieniu niepowodzenia terapii interferonem beta lub octanem glatirameru, zmiana leku modyfikującego przebieg choroby na natalizumab wiąże się z uzyskaniem istotnych korzyści klinicznych w postaci redukcji ryzyka nawrotu choroby, zmniejszenia zarówno klinicznej, jak i radiologicznej aktywności SM, a także zahamowania progresji niepełnosprawności w porównaniu do kontynuacji początkowej terapii lub do zmiany leku między interferonem beta, a octanem glatirameru u pacjentów z RRMS, w tym także u pacjentów z wysoko aktywną chorobą.

W porównaniu do fumaranu dimetylu, terapia natalizumabem wiązała się ze zmniejszeniem ryzyka nawrotu w czasie 24 miesięcy a także zwiększeniem prawdopodobieństwa braku klinicznej i radiologicznej aktywności choroby.

W badaniach obserwacyjnych raportowano akceptowalny profil bezpieczeństwa natalizumabu. Co więcej, w porównaniu z fumaranem dimetylu stosowanie natalizumabu wiązało się z istotnie statystycznie niższym ryzykiem przerwania leczenia z powodu zdarzeń/ działań niepożądanych w okresie obserwacji wynoszącym 24 miesiące [19].

6. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI NATALIZUMABU – WYNIKI POZOSTAŁYCH BADAŃ

W wyniku przeszukiwania medycznych baz danych zidentyfikowano szereg badań obserwacyjnych (ocena efektywności praktycznej), zarówno prospektywnych i retrospektywnych badań kohortowych, jak i badań bez grupy kontrolnej dotyczących zastosowania natalizumabu u pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego, którzy byli wcześniej leczeni innymi DMT [22], [23], [24], [25], [26], [27], [28], [29], [30], [31], [32], [33], [34], [35], [36], [37], [38], [39], [42]. W badaniach tych nie uwzględniono porównania ze zdefiniowanymi w ramach Analizy klinicznej komparatorami, stąd szczegółowe omówienie ich wyników przedstawiono w aneksie, w rozdziale 14.5. niniejszego opracowania.

W niniejszym rozdziale omówiono także wyniki badania RCT o akronimie AFFIRM, [REDACTED]

W ramach ww. badań natalizumab podawany był drogą dożylną.

Część odnalezionych obserwacyjnych badań kohortowych, w których porównywano efekty kliniczne stosowania natalizumabu z wybranymi komparatorami, takimi jak: interferon beta-1a, interferon beta-1b, octan glatirameru lub fumaran dimetylu przedstawiona została w rozdziale 5. niniejszej analizy.

Pacjenci wcześniej leczeni wcześniej leczeni DMT (badanie w wysokim lub stosunkowo wysokim stopniu spełniające kryteria dla SOT) – BADANIA OBSERWACYJNE (EFEKTYWNOŚĆ PRAKTYCZNA)

Analiza wyników międzynarodowego, wielośrodkowego badania obserwacyjnego o akronimie TOP (ang. *TYSABRI Observational Program*), w której oceniano efekty kliniczne stosowania natalizumabu u chorych z RRMS obejmowała okres 5 pierwszych lat terapii w publikacji [26] oraz 10 lat w publikacji [27]. Względem analizy przeprowadzonej w grudniu 2012 roku [26], a wynikami raportowanymi do listopada 2017 roku [27] zmiana uległa: liczebność populacji (4821 vs 6148), mediana ekspozycji na natalizumab (1,8 vs 3,3 lata) oraz mediana okresu obserwacji (26 vs 62 miesiące).

Obserwacje z zakresu oceny profilu bezpieczeństwa natalizumabu pozostawały zgodne z wynikami badań RCT [44]; nie zidentyfikowano żadnych nowych działań / zdarzeń niepożądanych w związku ze stosowaniem natalizumabu w praktyce klinicznej. Do ciężkich (ang. *serious*) działań/ zdarzeń niepożądanych (SAEs) najczęściej obserwowanych w czasie leczenia należały infekcje (1,9%), które należały także do najczęstszych SAEs raportowanych w badaniu RCT o akronimie AFFIRM (3,2%) [44].

Ponadto, w badaniu obserwacyjnym TOP zgłaszano 17 przypadków ciężkich infekcji dróg moczowych (0,4%) oraz 16 przypadków zapalenia płuc (0,3%); odpowiednie odsetki w badaniu RCT wynosiły 0,8% oraz 0,6%. Infekcje oportunistyczne inne niż PML występowały z częstością 0,2%, co jest spójne z częstością raportowaną w badaniu klinicznym AFFIRM wynoszącą <1% [26].

W okresie obserwacji wynoszącym 10 lat od rozpoczęcia terapii natalizumabem w praktyce klinicznej [27], 13,5% pacjentów doświadczyło ≥ 1 ciężkiego zdarzenia niepożądanego, do których najczęściej należały infekcje (4,1%), a wystąpienie PML raportowano u 0,9% chorych. Obserwowane zdarzenia/działania niepożądane pozostawały zgodne ze znanym profilem bezpieczeństwa natalizumabu.

Dane uzyskane w obserwacyjnym badaniu o akronimie TOP dotyczące 5-letniej [26], jak i 10-letniej ekspozycji na natalizumab [27] stanowiły potwierdzenie wcześniejszych wyników randomizowanych badań klinicznych; wskazały na relatywnie niską częstość występowania ciężkich działań/ zdarzeń niepożądanych, a także małe prawdopodobieństwo nawrotu choroby i progresji niepełnosprawności ocenianej w skali EDSS. Roczny wskaźnik rzutów w czasie terapii natalizumabem wyniósł 0,15, co oznacza 92,5% redukcję ARR względem wartości w roku przed rozpoczęciem leczenia. Z kolei, skumulowane prawdopodobieństwo pogorszenia oraz poprawy stopnia niesprawności wynosiło odpowiednio: 27,8% oraz 33,1% [27].

W przeciwieństwie do badania RCT o akronimie AFFIRM, w którym większość pacjentów nie stosowała wcześniej DMT, około 90% pacjentów uwzględnionych w badaniu obserwacyjnym TOP było wcześniej poddanych terapii za pomocą leków modyfikujących przebieg choroby lub leków immunosupresyjnych. Mimo, że wskaźnik nawrotów choroby pozostawał niski we wszystkich podgrupach chorych, **przeprowadzona subanaliza wykazała, że pacjenci, którzy rozpoczęli stosowanie natalizumabu w ramach leczenia pierwszego wyboru (lub pacjenci z niższą wyjściową punkcją w skali EDSS wskazującą na mały stopień niesprawności lub niższą wyjściową liczbą nawrotów) charakteryzowali się najniższym rocznym wskaźnikiem rzutów (ARR) w trakcie terapii, co może sugerować znamienne zmniejszenie aktywności choroby w przypadku gdy podawanie natalizumabu rozpocznie się odpowiednio wcześniej [26].**

Wyniki raportowane w badaniu RCT o akronimie AFFIRM [44] sugerowały, że wpływ natalizumabu na ustąpienie klinicznych, jak i radiologicznych symptomów aktywności choroby wzrasta w drugim roku terapii. Pacjenci włączeni do obserwacyjnego badania o akronimie TOP wykazywali większą aktywność choroby określaną stopniem niesprawności w skali EDSS oraz za pomocą wskaźnika ARR niż chorzy uwzględnieni w badaniu AFFIRM [44] oraz SENTINEL [196]. Wyniki analizy *post-hoc* z badania TOP [29] wskazały, że w praktyce klinicznej częstość potwierdzonej progresji niepełnosprawności u ciężiej chorych pacjentów z RRMS była bardzo niska po rozpoczęciu terapii natalizumabem i ulegała dalszej redukcji po upływie 2 lat leczenia. Odsetek chorych z potwierdzoną 6- oraz 12-miesięczną progresją niepełnosprawnością w skali EDSS uległ istotnej statystycznie redukcji o odpowiednio 42% oraz 52%

między 1-24, a 25-48 miesiącami leczenia natalizumabem. Co więcej, pacjenci z potwierdzoną progresją niepełnosprawności według skali EDSS w czasie pierwszych 2 lat leczenia natalizumabem, bardzo rzadko doświadczali progresji niepełnosprawności w czasie kolejnych 2 lat terapii.

W ramach subanalizy badania TOP [30] wykazano natomiast, że po upływie około 5,5 lat terapii natalizumabem prawdopodobieństwo progresji niepełnosprawności potwierdzonej po 48 tygodniach o 1,0 lub 2,0 punkty w skali EDSS pozostawało nadal niskie (odpowiednio: 13,5% raz 5,3%). Co więcej, skumulowane ryzyko progresji niepełnosprawności potwierdzonej po 48 tygodniach było niezmiernie niższe niż w przypadku progresji potwierdzonej po 24 tygodniach, co oznacza, że pewne zmiany stopnia niesprawności według EDSS obserwowane w 24. tygodniu nie utrzymują do 48. tygodnia.

Z kolei, w subanalizie wyników badania TOP przedstawionej w publikacji [31] udokumentowano, że terapia natalizumabem może wiązać się z **potwierdzoną poprawą stopnia niepełnosprawności u pacjentów po rozpoczęciu leczenia**, tj. w czasie lub po pierwszym roku. Poprawa ta oznaczała najczęściej redukcję o >1,0 punktu w skali EDSS i z dużym prawdopodobieństwem utrzymywała się w czasie dalszego leczenia. Obserwacje te stanowią uzupełnienie wyników raportowanych w badaniu AFFIRM [44] i wskazują na możliwość uzyskania poprawy stopnia niesprawności przez dłuższy okres. Co istotne, **szansa uzyskania poprawy w zakresie niepełnosprawności była większa u chorych, którzy rozpoczęli stosowanie natalizumabu na wczesnym etapie przebiegu choroby**.

Podobne wnioski nasuwają się z retrospektywnego badania [37], w którym chorzy z RRMS rozpoczynający stosowanie natalizumabu w późniejszym okresie choroby wykazywali wyższe ryzyko wcześniejszej progresji niepełnosprawności ($p=0,037$). Obserwacje te potwierdzają, że **wczesne rozpoczęcie terapii natalizumabem tj. w czasie dominowania procesów zapalnych, ale jeszcze nie degeneracyjnych, wiąże się z uzyskaniem lepszych efektów klinicznych leczenia**.

W retrospektywnym badaniu obserwacyjnym o akronimie MYDREAM [25] analizowano populację 45 pacjentów z RRMS, którzy rozpoczęli stosowanie natalizumabu po doświadczeniu ≥ 1 nawrotu/ rzutu w trakcie rocznej terapii interferonem beta lub octanem glatirameru (chorzy mieli również ≥ 1 zmianę Gd+ uwidocznioną w badaniu MRI przed włączeniem do analizy).

Wyniki raportowane w niniejszym badaniu obserwacyjnym [25] były porównywalne do efektów stosowania natalizumabu w praktyce klinicznej udokumentowanych we wcześniejszych badaniach [32]. Wykazano, że natalizumab redukuje aktywność choroby oraz wpływa na szybką poprawę stanu niesprawności oraz zwiększenie mobilności pacjentów. W wyniku terapii natalizumabem 29% chorych wykazało potwierdzoną poprawę sprawności w okresie obserwacji wynoszącym 11 miesięcy. Poprawa mobilności w czasie leczenia natalizumabem może być związana ze zmniejszeniem

stanu zapalnego oraz obrzęku, a także regeneracją i zwiększeniem plastyczności tkanek, niemniej poprawa ta wydaje się być ściśle związana ze zmianami stopnia niesprawności w trakcie wcześniejszej terapii za pomocą DMT. W badaniu **podkreślono związek między zahamowaniem progresji niepełnosprawności, a jakością życia pacjentów**. W celu dokładanego poznania mechanizmu zahamowania progresji niepełnosprawności w przebiegu SM niezbędne są dalsze prospektywne badania uwzględniające większą liczbę chorych oraz dłuższy okres obserwacji.

W post-marketingowym badaniu [34] oceniano skuteczność praktyczną natalizumabu, w długim okresie obserwacji, wynoszącym 42 miesiące. Wyniki obserwowane w czasie 1. oraz 2. roku leczenia pacjentów z RRMS w 12 włoskich ośrodkach klinicznych wskazały na większą skuteczność natalizumabu niż wyniki raportowane w badaniu RCT o akronimie AFFIRM [44]. W niniejszym badaniu obserwacyjnym 86% oraz 77% pacjentów pozostawało wolnych od nawrotu choroby, odpowiednio w czasie pierwszego i drugiego roku terapii natalizumabem. Odsetki pacjentów wolnych od nawrotu w badaniu AFFIRM wynosiły odpowiednio 76% oraz 71%. Natalizumab był dobrze tolerowany przez pacjentów; jedynie 12 (3,5%) chorych tymczasowo przerwało leczenie ze względu na wystąpienie reakcji alergicznych. Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych należały: ból głowy oraz infekcje o łagodnym przebiegu, w tym infekcje górnych dróg oddechowych, dróg moczowych oraz zakażenie wirusem opryszczki wargowej. W okresie obserwacji wynoszącym 42 miesiące nie obserwowano żadnego przypadku PML. Podsumowując, skuteczność natalizumabu w praktyce klinicznej wydawała się większa niż ta raportowana w pierwotnych, kontrolowanych badaniach klinicznych oraz utrzymywała się przez cały okres obserwacji, mimo leczenia pacjentów z większą aktywnością rzutowo-remisyjnej postaci SM.

W retrospektywnym, jednośrodkowym badaniu [35] uwzględniono 32 pacjentów z RRMS, którzy rozpoczęli terapię natalizumabem z powodu wystąpienia: co najmniej 1 nawrotu, nowej zmiany Gd+ lub nowej zmiany w obrazie T2-zależnym lub progresji niepełnosprawności o co najmniej 1,5 punktu w skali EDSS w czasie poprzednich 6-12 miesięcy. [REDACTED]

[REDACTED] Terapia natalizumabem wiązała się z uzyskaniem istotnych korzyści klinicznych, mimo, że pacjenci cechowali się większym nasileniem choroby tj. wyższym wyjściowym wskaźnikiem ARR niż np. w badaniu AFFIRM (średni ARR - 1,52), w badaniu raportowano istotną statystycznie redukcję rocznego wskaźnika rzutów z 2,41 (2,48) do 0,16 (0,37), a ponad 84% chorych pozostawało wolnych od nawrotu choroby, co pozostaje zgodne z obserwacjami z innych badań, w których odsetek ten wahał się od 51 do 91% [35].

Populację pacjentów, którzy doświadczyli niepowodzenia wcześniejszej terapii analizowano również w wielośrodkowym badaniu rosyjskim [36]. W okresie roku przed rozpoczęciem stosowania natalizumabu łącznie u 93% chorych wystąpił co najmniej nawrót choroby, a u 58% wykazano zarówno zmiany Gd+ oraz nowe zmiany w obrazie T2-zależnym. Jak podkreślili autorzy badania, profil pacjentów był inny niż w przeprowadzonych dotychczas badaniach obserwacyjnych, m.in. badaniu, w którym chorzy byli starsi

i dłużej chorowali ale wykazywali mniejsze nasilenie niepełnosprawności według EDSS i mniejszą aktywność choroby. Jednocześnie, wyniki badania [36] wskazały, że terapia natalizumabem przez 24 miesiące wiązała się z uzyskaniem braku aktywności klinicznej i radiologicznej choroby (NEDA-3) aż u 82% pacjentów.

Istotne korzyści kliniczne w wyniku leczenia natalizumabem raportowano w obserwacyjnym badaniu przeprowadzonym w Brazylii [38]. Jednocześnie, zgodnie z raportami pacjentów oraz obserwacjami lekarzy, profil bezpieczeństwa natalizumabu został określony jako korzystny w odniesieniu do wysokiej skuteczności. Wykazano ponadto, że wyjściowe demograficzne i kliniczne czynniki predysponujące do gorszych wyników nie zaburzały odpowiedzi na leczenie natalizumabem.

W ramach badania obserwacyjnego o akronimie TYSTEN [39] potwierdzono wysoką skuteczność natalizumabu dokumentowaną za pomocą istotnej redukcji rocznego wskaźnika rzutów o $\geq 80\%$ oraz brakiem objawów aktywności choroby (NEDA-3) u 50% pacjentów po upływie 2 lat leczenia. Obserwacje te są zbieżne z wynikami pierwotnych badań klinicznych, w których redukcja ARR wynosiła około 68% względem placebo [44], jak i wynikami innych badań obserwacyjnych, w których stopień redukcji ARR wahał się od 73% do 95% względem wartości wyjściowych [26], [75].

Wysoką skuteczność kliniczną natalizumabu w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego w powszechnej praktyce klinicznej potwierdziły także wyniki raportowane w badaniach [28] i [32]. Z kolei, badanie kohortowe [33] dostarczyło dowodów naukowych klasy III wskazujących na zwiększone ryzyko nawrotu aktywności choroby po przerwaniu terapii natalizumabem.

Pacjenci wcześniej nieleczeni DMT – BADANIE RCT (EFEKTYWNOŚĆ KLINICZNA)

W subpopulacji pacjentów wcześniej nieleczonych zidentyfikowano randomizowane badanie AFFIRM [44], [43]-

[REDACTED]

Podsumowanie

Podsumowując, badania obserwacyjne oparte na wynikach raportowanych w rzeczywistej praktyce klinicznej oraz w badaniu RCT wskazały, że natalizumab stosowany u pacjentów z rzutowo-remisyjną

postacią stwardnienia rozsianego wpływa na istotne zmniejszenie częstości nawrotów (rzutów) choroby oraz stabilizuje stopień niepełnosprawności pacjentów ocenianej w skali EDSS lub wręcz poprawia EDSS.

Co istotne, wyniki z badań obserwacyjnych o akronimie TOP [26], [27], [31], oraz badania [37] wykazały, że w przypadku pacjentów z RRMS, którzy rozpoczęli terapię natalizumabem przy mniejszym poziomie niepełnosprawności, długoterminowe efekty leczenia były lepsze i utrzymywały się w czasie, co stanowi potwierdzenie znamienych korzyści z zastosowania natalizumabu na wczesnym etapie choroby.

7. DODATKOWA OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA NATALIZUMABU

W celu uzupełnienia oceny bezpieczeństwa stosowania natalizumabu, analizę profilu bezpieczeństwa poszerzono o dane dotyczące podawania leku w postaci infuzji dożylniej i przedstawiono wyniki dotyczące występowania zdarzeń/ działań niepożądanych, zamieszczone w innych doniesieniach naukowych oraz w badaniach niespełniających kryteriów włączenia do głównej części analizy klinicznej.

Ponadto, w celu szerszego określenia profilu bezpieczeństwa natalizumabu w analizowanym wskazaniu, w niniejszym opracowaniu przedstawiono również dane z raportów o działaniach niepożądanych, zbieranych i publikowanych przez:

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

Zidentyfikowano ponadto przeglądy systematyczne bez meta-analizy, analizy zbiorcze na podstawie wyników badań retrospektywnych, badania RCT, które nie spełniły kryteriów włączenia do zasadniczej części analizy, w których oceniano bezpieczeństwo stosowania natalizumabu oraz badania obserwacyjne, w których oceniano jedynie bezpieczeństwo natalizumabu [48], [49], [50], [51], [52], [53], [55], [56]. Charakterystyka ww. opracowań oraz wyniki i wnioski zostały szczegółowo opisane w rozdz. 14.5 i 14.7. w Aneksie.

7.1. PODSUMOWANIE DODATKOWEJ OCENY PROFILU BEZPIECZEŃSTWA NATALIZUMABU

Publikacje uwzględnione w niniejszym rozdziale wskazują na akceptowalny profil bezpieczeństwa natalizumabu. Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami/ działaniami niepożądanymi podczas stosowania natalizumabu są: zmęczenie, ból głowy, infekcje, w tym infekcje dróg moczowych oraz górnych dróg oddechowych, a także reakcje alergiczne.

W pierwotnych, randomizowanych, kontrolowanych badaniach klinicznych [82], [44], [196], [197] natalizumab był dobrze tolerowany przez pacjentów. Do działań/ zdarzeń niepożądanych najczęściej raportowanych w pierwszym badaniu II fazy należały bóle głowy oraz infekcje [197]. W głównym badaniu RCT III fazy o akronimie AFFIRM przeprowadzonym z kontrolną grupą otrzymującą placebo

[44] do najczęściej obserwowanych działań/ zdarzeń niepożądanych należały: ból głowy (38% w grupie badanej vs 33% w grupie kontrolnej), zmęczenie (27% vs 21%), artralgia (19% vs 14%) oraz reakcje alergiczne (9% vs 4%). Co istotne, jedynie zmęczenie oraz reakcje alergiczne występowały istotnie statystycznie częściej w grupie badanej niż w grupie chorych otrzymujących placebo. Ogólna częstość występowania infekcji nie różniła się pomiędzy grupą badaną, a grupą kontrolną. Między grupami nie wykazano również istotnej różnicy w zakresie ryzyka wystąpienia ciężkich działań/ zdarzeń niepożądanych [44].

Do działań/ zdarzeń niepożądanych najczęściej raportowanych w badaniu RCT II fazy [83] przeprowadzonym w populacji pacjentów narodowości japońskiej należały infekcje, a następnie zaburzenia układu nerwowego oraz zaburzenia żołądkowo-jelitowe. Żaden z pacjentów nie przerwał leczenia natalizumabem ze względu na działania/ zdarzenia niepożądane. Co istotne, w okresie obserwacji wynoszącym 2 lata nie raportowano żadnego przypadku PML [83].

W raportach i alertach publikowanych przez agencje, takie jak m.in. *European Medicines Agency* (EMA) oraz *Food and Drug Administration* (FDA), ale także *Uppsala Monitoring Centre* i *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb* podkreślano ryzyko występowania infekcji i zakażeń oportunistycznych wynikających z immunosupresyjnego działania natalizumabu, w tym ryzyko postępującej, wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML) i sposoby postępowania w przypadku narażenia lub podejrzenia rozwoju PML. Opisywano również ryzyko wystąpienia reakcji nadwrażliwości/ alergicznych oraz reakcji związanych z infuzją leku. W publikacjach [61], [62], [73], [74], [80], [81] wskazano na czynniki ryzyka wystąpienia PML, takie jak: obecność przeciwciał anti-JCV w surowicy krwi, długi czas leczenia natalizumabem (powyżej 2 lat), a także wcześniejsze stosowanie leków immunosupresyjnych, które powinny być brane pod uwagę w czasie podejmowania decyzji o rozpoczęciu lub kontynuacji terapii natalizumabem. Ponadto, naukowcy z *American Academy of Neurology* (AAN) podkreślili, że następstwa PML mogą być zminimalizowane dzięki wczesnemu wykryciu zakażenia m.in. za pomocą częstych badań MRI [80].

Wyniki przeglądu systematycznego [75] obejmującego badania obserwacyjne w zakresie oceny bezpieczeństwa stosowania natalizumabu były spójne z wynikami wcześniejszych badań, zarówno próby RCT III fazy o akronimie AFFIRM [44], jak i dużego badania obserwacyjnego akronimie TOP [26]; nie raportowano żadnych nowych i niespodziewanych zdarzeń w czasie terapii natalizumabem. Częstość występowania ciężkich (ang. *serious*) zdarzeń niepożądanych była ogólnie niska (0%-6%), a reakcje nadwrażliwości występowały rzadko (u 0%-12% chorych). W 4 badaniach raportowano postępującą, wieloogniskową leukoencefalopatię. W 6 przypadkach PML zdiagnozowana została po otrzymaniu 30-50 infuzji natalizumabu, co potwierdza związek między występowaniem zakażenia, a długim czasem leczenia. Niemniej, 5 przypadków PML obserwowano po podaniu mniej niż 30 dawek leku, co sugeruje że liczba infuzji nie może stanowi jedynego kryterium przy oszacowywaniu ryzyka w czasie terapii.

Podsumowując, opublikowane dane z 22 badań obserwacyjnych oraz rejestrów akceptowalny profil bezpieczeństwa natalizumabu stosowanego w rzeczywistej praktyce klinicznej, a ich agregacja może dostarczać pomocnych informacji dla klinicystów oraz badaczy w odniesieniu do zastosowania natalizumabu w szerszej, bardziej zróżnicowanej populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego niż chorzy analizowani w kontrolowanych badaniach klinicznych [75].

Kwestię występowania PML oraz zespołu zapalnej rekonstrukcji immunologicznej (IRIS) analizowano również w przeglądzie systematycznym [76], w którym podkreślono, że ryzyko wystąpienia PML zależy od: jednoczesnego lub wcześniejszego stosowania leków immunosupresyjnych, czasu ekspozycji na natalizumab oraz poziomu przeciwciał przeciw wirusowi JC.

Z kolei, wyniki przeglądu systematycznego [77] wykazały, że ekspozycja na natalizumab u kobiet w ciąży nie wpływała na niższą masę urodzeniową noworodków ani na ryzyko przedwczesnego porodu. Jednocześnie w ramach przeglądu [78] raportowano, że stosowanie natalizumabu w czasie ciąży wydaje się nie zwiększać ryzyka spontanicznego poronienia, ale obserwowano niższą masę urodzeniową u noworodków narażonych na lek w późnych miesiącach ciąży; wartości te były nieznacznie niższe niż w zdrowej grupie kontrolnej, niemniej pozostawały zbliżone do wartości obserwowanych w chorej ale nieeksponowanej kohorcie kontrolnej.

Dodatkowo, przeprowadzona analiza w ramach przeglądu systematycznego [79] wykazała, że żaden z badanych leków modyfikujących przebieg choroby, w tym natalizumab, fumaran dimetylu i teryflunomid nie powodował istotnego statystycznie zwiększenia ryzyka jakichkolwiek psychiatrycznych zdarzeń/działań niepożądanych. Meta-analiza danych z 5 badań wykazała poprawę w zakresie objawów depresyjnych w wyniku stosowania natalizumabu ($p=0,06$), a wyniki agregacji danych z 2 badań wskazały na zmniejszenie uczucia niepokoju w trakcie terapii natalizumabem choć raportowana różnica zmian również nie osiągnęła poziomu istotności statystycznej.

Wyniki badania obserwacyjnego [50] przeprowadzonego we włoskich ośrodkach klinicznych wykazały, że natalizumab stosowany u pacjentów z RRMS w okresie obserwacji wynoszącym 3 lata charakteryzuje się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa. Stwierdzono, że większość zdarzeń niepożądanych obserwowanych w czasie leczenia to spodziewane działania niepożądane wynikające z mechanizmu działania leku, o łagodnym stopniu nasilenia. Aż 55,68% chorych nie raportowało żadnych działań/zdarzeń niepożądanych, a w okresie obserwacji wynoszącym 3 lata w grupie 88 monitorowanych pacjentów zgłoszono 1 przypadek PML.

Wyniki przedstawione w badaniu [51] w oparciu o dane z włoskiego rejestru pacjentów ze stwardnieniem rozsianym wskazały, że wczesne rozpoznanie PML, ograniczone zajęcie mózgu oraz wstępne symptomy odbudowy układu immunologicznego związane są z uzyskaniem wyższego

wskaźnika przeżywalności u chorych na PML oraz potwierdzają użyteczność badania MRI w monitorowaniu pacjentów leczonych natalizumabem.

Jednocześnie, wyniki retrospektywnej analizy [55] sugerują, że zmniejszenie częstości występowania PML obserwowane od roku 2013 mogło być związane z rozpowszechnieniem wykonywania testów serologicznych na obecność wirusa JC, a także implementacją strategii minimalizacji ryzyka wdrożoną przez agencję EMA w przypadku stosowania terapii modyfikujących przebieg stwardnienia rozsianego.

W ramach kohortowego badania retrospektywnego [56] analizowano ryzyko wystąpienia ciężkich infekcji związanych z terapią modyfikującą przebieg choroby pacjentów z MS. Raportowane wyniki wskazały, że największym ryzykiem ciężkich infekcji obarczona jest terapia rytuksymabem. W zakresie konieczności zastosowania leków przeciwwirusowych z powodu zakażenia wirusami *Herpes*, ryzyko to było większe u chorych leczonych interferonem beta lub octanem glatirameru niż w przypadku terapii natalizumabem. Analizowane dane z rejestru medycznego nie wskazały na żaden śmiertelny przypadek infekcji, co może wynikać z wdrożenia do praktyki klinicznej wytycznych w zakresie minimalizacji ryzyka związanego z zakażeniem wirusem ospy wietrznej i półpaśca w czasie stosowania fingolimodu oraz wirusem JC w trakcie terapii natalizumabem.

Wyniki dużego badania kohortowego [48] wykazały, że stosowanie natalizumabu w czasie ciąży nie wydaje się zwiększać ryzyka wystąpienia malformacji płodu, przedterminowego porodu oraz niskiej masy urodzeniowej dziecka w porównaniu do pacjentek z RRMS nie przyjmujących natalizumabu w czasie ciąży. Analiza przeprowadzona w badaniu [49] na podstawie danych z międzynarodowego rejestru „*Tysabri Pregnancy Exposure Registry*” sugeruje, że ryzyko malformacji płodu oraz częstość spontanicznych poronień u pacjentek poddanych działaniu natalizumabu tuż przed poczęciem lub w czasie ciąży jest zbliżone do wyników obserwowanych w populacji ogólnej (osób zdrowych).

W badaniach o długim okresie obserwacji potwierdzono zatem akceptowalny profil bezpieczeństwa natalizumabu.

Brak jest wiarygodnych dowodów na mutagenne działanie natalizumabu, zarówno w wynikach badań klinicznych, jak i badań *in vitro*. Natalizumab nie wykazuje żadnego efektu na wzrost guzów lub przerzuty w ksenogenicznych modelach mysich. Przypadki występowania raka piersi oraz raka podstawnokomórkowego w badaniu klinicznym AFFIRM znajdowały się w zakresie norm obserwowanych w tak dużej populacji [44], [116]. W lutym 2008 roku opublikowano 2 przypadki czerniaka u pacjentek ze stwardnieniem rozsianym leczonych natalizumabem. Kolejny przypadek czerniaka z przerzutami raportowano w badaniu klinicznym AFFIRM. W odniesieniu do potencjalnego wpływu natalizumabu na komórki czerniaka istnieje wiele kontrowersji; jedni badacze postulują, że kontakt integryn ze śródbłonkiem promuje powstawanie przerzutów, inni z kolei wskazują na ochronny efekt integryn oraz szkodliwy wpływ natalizumabu. Niemniej, aktualnie brak jest wiarygodnych dowodów naukowych

wskazujących na częstsze występowanie czerniaka u pacjentów leczonych natalizumabem, niż w populacji ogólnej. Aktywna choroba nowotworowa, poza rakiem podstawnokomórkowym stanowi przeciwwskazanie do terapii natalizumabem [116].

W badaniu klinicznym AFFIRM częstość występowania działań niepożądanych ze strony wątroby oraz wzrost aktywności enzymów wątrobowych wynosiła 4-5% w grupie chorych otrzymujących natalizumab i była zbliżona do wartości obserwowanych w grupie placebo. Hepatotoksyczność o dużym nasileniu (ang. *severe*) u chorych poddanych terapii natalizumabem była związana z innymi schorzeniami takimi jak kamica żółciowa lub stosowanie leków, przykładowo interferonu beta. Niemniej, u 1 zdrowego ochotnika w badaniu I fazy raportowano zapalenie wątroby po podaniu natalizumabu. Do listopada 2007 roku, kiedy całkowita liczba osób poddanych ekspozycji na natalizumab została oszacowana na 24 000, raportowano 8 przypadków ciężkich (ang. *serious*), hepatologicznych działań niepożądanych prawdopodobnie związanych ze stosowaniem natalizumabu, niemniej żaden przypadek nie zakończył się przeszczepem wątroby ani zgonem. Aktualnie, badanie aktywności enzymów wątrobowych jest rekomendowane przed rozpoczęciem terapii natalizumabem, jak i w momencie pojawienia się jakichkolwiek objawów dysfunkcji wątroby [57], [44], [116].

Badania immunohistologiczne wskazują, że natalizumab wiąże się z łożyskiem oraz tkankami płodu, co wskazuje na potencjalną teratogenność lub działanie poronne. Badanie z dziedziny toksykologii reprodukcyjnej wykazało brak fetotoksyczności natalizumabu oraz teratogennych efektów związanych z leczeniem. Dane obejmujące 95 przypadków ciąży w czasie trwania badań klinicznych oraz dane z raportów post-marketingowych sugerują, że ekspozycja na natalizumab w czasie ciąży nie miała negatywnego wpływu na przebieg ciąży i zdrowie dziecka. Niemniej z powodu braku wystarczająco wiarygodnych danych, stosowanie natalizumabu w ciąży jest przeciwwskazane. W przypadku potwierdzenia ciąży należy bezzwłocznie przerwać leczenie i monitorować rozwój płodu. Jak podkreślili autorzy opracowania [116], optymalne byłoby zaprzestanie terapii natalizumabem na co najmniej 3 miesiące przed poczęciem. Należy jednak podkreślić, że wyniki badań uwzględnionych w niniejszej analizie [48], [49] nie wskazują na negatywny wpływ natalizumabu na płód i przebieg ciąży u pacjentek z SM.

8. OPRACOWANIA (BADANIA) WTÓRNE

8.1. WSTĘP DO OMÓWIENIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH

W wyniku przeszukiwania medycznych baz danych zidentyfikowano 9 przeglądów systematycznych z meta-analizą sieciową: [84], [85], [86], [87], [88], [89], [90], [91], [92] w ramach których porównywano efekty kliniczne natalizumabu względem innych leków modyfikujących przebieg choroby (DMT) lub/ i placebo w leczeniu pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego.

Wyniki porównań skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania natalizumabu względem wybranych komparatorów przedstawiono szczegółowo w rozdziale 5.2 natomiast podsumowanie wyników przeglądów [84] i [92] porównujących efekty kliniczne natalizumabu względem placebo zostało omówione poniżej.

Charakterystyka oraz najważniejsze wnioski z ww. opracowań wtórnych, a także wyniki meta-analiz, w których pozycjonowano efekty kliniczne natalizumabu względem komparatorów na podstawie porównań bezpośrednich z placebo znajdują się w Aneksie do niniejszego opracowania (rozdz. 14.6.). Podsumowanie analizy wyników i wniosków z opracowań (badań) wtórnych zostało omówione poniżej.

8.2. PODSUMOWANIE WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH

W ramach niniejszej analizy klinicznej odnaleziono wszystkie badania kliniczne uwzględnione w opracowaniach (badaniach) wtórnych opisanych w referencjach, które dotyczyły stosowania natalizumabu oraz wybranych komparatorów u pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego.

Celem przeglądu systematycznego z meta-analizą Fogarty i wsp. 2016 [84] było porównanie skuteczności klinicznej leków modyfikujących przebieg choroby (DMT) u pacjentów w rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego w odniesieniu do wskaźnika nawrotów (rzutów) choroby oraz progresji niepełnosprawności, będących kluczowymi parametrami w procesie leczenia stwardnienia rozsianego. Wyniki meta-analizy sieciowej wskazały, że wszystkie leki z grupy DMT tj. interferon beta-1a, interferon beta-1b, peginterferon beta-1a, octan glatirameru, fumaran dimetylu, teryflunomid, fingolimod, alemtuzumab oraz natalizumab były istotnie skuteczniejsze niż placebo w zakresie redukcji rocznego wskaźnika nawrotów (ARR) oraz progresji niepełnosprawności potwierdzonej po 3 oraz 6 miesiącach za pomocą skali EDSS.

Wielkość redukcji analizowanych parametrów różniła się między poszczególnymi preparatami; przeciwciała monoklonalne tj. natalizumab oraz alemtuzumab wykazywały najwyższą skuteczność ze wszystkich badanych leków, zarówno w odniesieniu do wskaźnika rzutów choroby, jak i progresji

niepełnosprawności. Spośród leków stosowanych doustnie najwyższą skuteczność w zakresie redukcji wskaźnika ARR wykazywał fingolimod oraz fumaran dimetylu, podczas gdy małą różnicę obserwowano między teryflunomidem oraz innymi lekami DMT stosowanymi w terapii I rzutu. W odniesieniu do redukcji progresji niepełnosprawności potwierdzonej po 3 miesiącach, poza natalizumabem oraz alemtuzumabem wysoką skuteczność kliniczną wykazywały również fumaran dimetylu oraz peginterferon beta-1a. Co istotne, w zakresie redukcji 6-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności najwyższą skuteczność wykazywał interferon beta-1b, który jednocześnie był najmniej skutecznym preparatem w ocenie progresji niepełnosprawności potwierdzonej po 3 miesiącach [84].

Wyniki meta-analizy przeprowadzonej w przeglądzie [92] wskazują, iż zastosowanie natalizumabu, w porównaniu z placebo, w populacji pacjentów z agresywną postacią rzutowo-remisyjnego stwardnienia rozsianego [REDACTED]

[REDACTED] wiąże się ze statystycznie istotną redukcją: rocznego wskaźnika rzutów a także 3- i 6-miesięcznej progresji niepełnosprawności.

9. DYSKUSJA

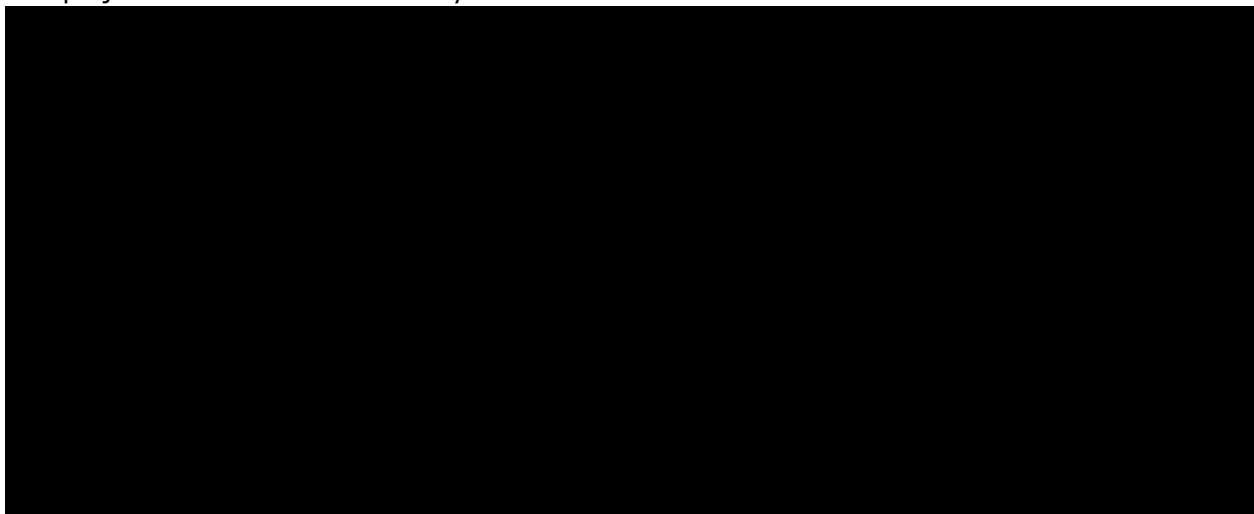
Stwardnienie rozsiane (ang. *multiple sclerosis*; MS) jest najczęstszą przewlekłą, demielinizacyjną chorobą ośrodkowego układu nerwowego (OUN) o nieznannej etiologii i prawdopodobnym podłożu autoimmunologicznym z wtórną neurodegeneracją. Charakteryzuje się dużą zmiennością oraz trudnym do przewidzenia przebiegiem [114], [117]. Stwardnienie rozsiane jest główną przyczyną niepełnosprawności neurologicznej i drugą co do częstości przyczyną niepełnosprawności po urazach u młodych dorosłych [117], [118]. Choroba może zostać rozpoznana w każdym wieku, przy czym najwięcej zachorowań notuje się między 20. a 40. rokiem życia [119], a ich szczyt przypada na 30. rok życia [120]. Choroba ta dotyczy głównie osób młodych, w związku z czym stanowi ogromny problem społeczny, jak również wyzwanie dla współczesnej medycyny [120]. Cechą charakterystyczną są widoczne w mózgu i rdzeniu kręgowym uszkodzenia w postaci utraty mieliny, oligodendrocytów, a także zwyrodnienia neuronów [118], [121]. Obecnie wyróżnia się 3 główne postaci MS: rzutowo-remisyjną (ang. *relapsing-remitting multiple sclerosis*; RRMS) u około 90% chorych w momencie rozpoznania, postać wtórnie-postępującą (ang. *secondary-progressive multiple sclerosis*; SPMS, w którą przechodzi większość chorych z postacią rzutowo-remisyjną) oraz pierwotnie postępującą (ang. *primary progressive multiple sclerosis*; PPMS) – około 10% [121].

Stwardnienie rozsiane jest obecnie chorobą nieuleczalną [118], a terapia polega głównie na: leczeniu objawowym (łagodzeniu objawów choroby), leczeniu rzutów choroby (łagodzeniu ich następstw) oraz leczeniu modyfikującym naturalny przebieg choroby (polegającym na zmniejszeniu liczby nawrotów [rzutów] w możliwie jak najdłuższej perspektywie czasowej oraz opóźnieniu rozwoju i progresji niepełnosprawności) [117].

Szczegółowy opis dotyczący analizowanego problemu zdrowotnego został przedstawiony w Analizie Problemu Decyzyjnego (APD) [102].

Wytyczne praktyki klinicznej opublikowane w ostatnich kilku latach dotyczące leczenia pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego zalecają w I linii leczenia stosowanie octanu glatirameru, interferonu beta-1a, peginterferonu beta-1a, interferonu beta-1b, fumaranu dimetylu lub teryflunomidu. W przypadku pacjentów z szybko postępującą chorobą możliwe jest również stosowanie natalizumabu, fingolimodu, alemtuzumabu lub kładrybiny w I rzucie leczenia. W przypadku braku odpowiedzi na leczenie I rzutu lub nietolerancji leku wdraża się terapię natalizumabem lub fingolimodem. Niektóre wytyczne wskazują również na możliwość zastosowania alemtuzumabu. W III rzucie terapii zalecane jest stosowanie leków o działaniu immunosupresyjnym, tj. mitoksantronu, azatiopryny, cyklofosfamidu [102], [136].

Celem niniejszej analizy klinicznej jest ocena efektywności klinicznej natalizumabu podawanego podskórnie (produkt leczniczy Tysabri®, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawkce) stosowanego u pacjentów w wieku od 12. roku życia z RRMS:



Produkt leczniczy Tysabri® (natalizumab) jest selektywnym inhibitorem cząsteczek adhezyjnych wiążącym się z podjednostką $\alpha 4$ integryny ludzkiej, która ulega znacznej ekspresji na powierzchni wszystkich leukocytów, z wyjątkiem neutrofilii. Natalizumab wiąże się swoiście z integryną $\alpha 4\beta 1$, blokując interakcję z jej receptorem, cząsteczką adhezji międzykomórkowej naczyń 1 (VCAM-1) i ligandami – osteopontyną oraz alternatywnie uformowaną domeną fibronektyny – segmentem łączącym 1 (CS-1). Natalizumab blokuje interakcję integryny $\alpha 4\beta 7$ z adresyną - cząsteczką adhezyjną błon śluzowych 1 (MadCAM-1). Zakłócenie tych interakcji molekularnych zapobiega przenikaniu limfocytów jednojądrowych przez śródbłonek do zapalnej tkanki śródmiąższowej. Dalszy mechanizm działania natalizumabu może obejmować supresję reakcji zapalnych toczących się w zmienionych chorobowo tkankach w wyniku hamowania interakcji pomiędzy leukocytami wykazującymi ekspresję $\alpha 4$ z ich ligandami w macierzy pozakomórkowej i komórkach śródmiąższowych. W ten sposób natalizumab może działać supresyjnie na proces zapalny trwający w miejscu objętym chorobą i hamować dalszą rekrutację komórek zapalnych w tkance objętej zapaleniem [57].

Skuteczność kliniczną oraz bezpieczeństwo stosowania natalizumabu oceniano w badaniu II fazy opublikowanym w 2003 roku [197], w którym: 68 chorych otrzymywało 3 mg natalizumabu na kg masy ciała, 74 chorych przyjmowało lek w dawce 6 mg/kg masy ciała a 71 chorych otrzymywało placebo, dożylnie co 28 dni przez okres 6 miesięcy. Wykazano, że natalizumab hamuje tworzenie się zmian ulegających wzmocnieniu po podaniu kontrastu o około 90%. Efekt ten pojawił się już po miesiącu od podania pierwszej dawki leku i utrzymywał się przez cały okres leczenia. W oparciu o pozytywne wyniki badania II fazy przeprowadzono 2 duże, międzynarodowe badania III fazy o akronimie AFFIRM [44]



oraz SENTINEL [196], z randomizacją, podwójnym zamaskowaniem oraz grupą placebo. Wyniki badania RCT o akronimie AFFIRM [44] potwierdzają hipotezę, że interakcja między integralną $\alpha\beta7$ a cząsteczkami adhezyjnymi naczyń i błon śluzowych stanowi istotną komponentę stanu zapalnego w ośrodkowym układzie nerwowym u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym, a przerwanie tego oddziaływania i osłabienie procesu zapalnego dzięki zastosowaniu natalizumabu przynosi istotne korzyści kliniczne. Terapia natalizumabem u pacjentów z RRMS wpłynęła na istotną statystycznie redukcję wskaźnika nawrotów (rzutów) oraz istotnie statystycznie zmniejszenie progresji niepełnosprawności w okresie obserwacji wynoszącym ponad 2 lata. Należy podkreślić, że w ramach ww. badań stosowano natalizumab podawany w postaci infuzji dożylniej (IV).

Na terenie Unii Europejskiej natalizumab w postaci do podawania podskórnego (roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce) został zarejestrowany i dopuszczony do obrotu na podstawie pozwolenia wydanego przez Komisję Europejską w dniu 26 marca 2021 roku. Z kolei, natalizumab w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji został po raz pierwszy zarejestrowany 27 czerwca 2006 roku (data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 18 kwietnia 2016) [102].

Na podstawie wyników randomizowanych badań o akronimach REFINE [1]-[4] oraz DELIVER [5]-[6] należy wnioskować o porównywalnej skuteczności klinicznej natalizumabu podawanego podskórnie (SC) względem natalizumabu podawanego w postaci infuzji dożylniej (IV).

[REDACTED]

[REDACTED]

Odnaleziono natomiast randomizowane badania kliniczne porównujące bezpośrednio natalizumab z interferonem beta-1a [8], interferonem beta-1a lub octanem glatirameru przeprowadzone [9] w populacji ogólnej pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego, wcześniej leczonych

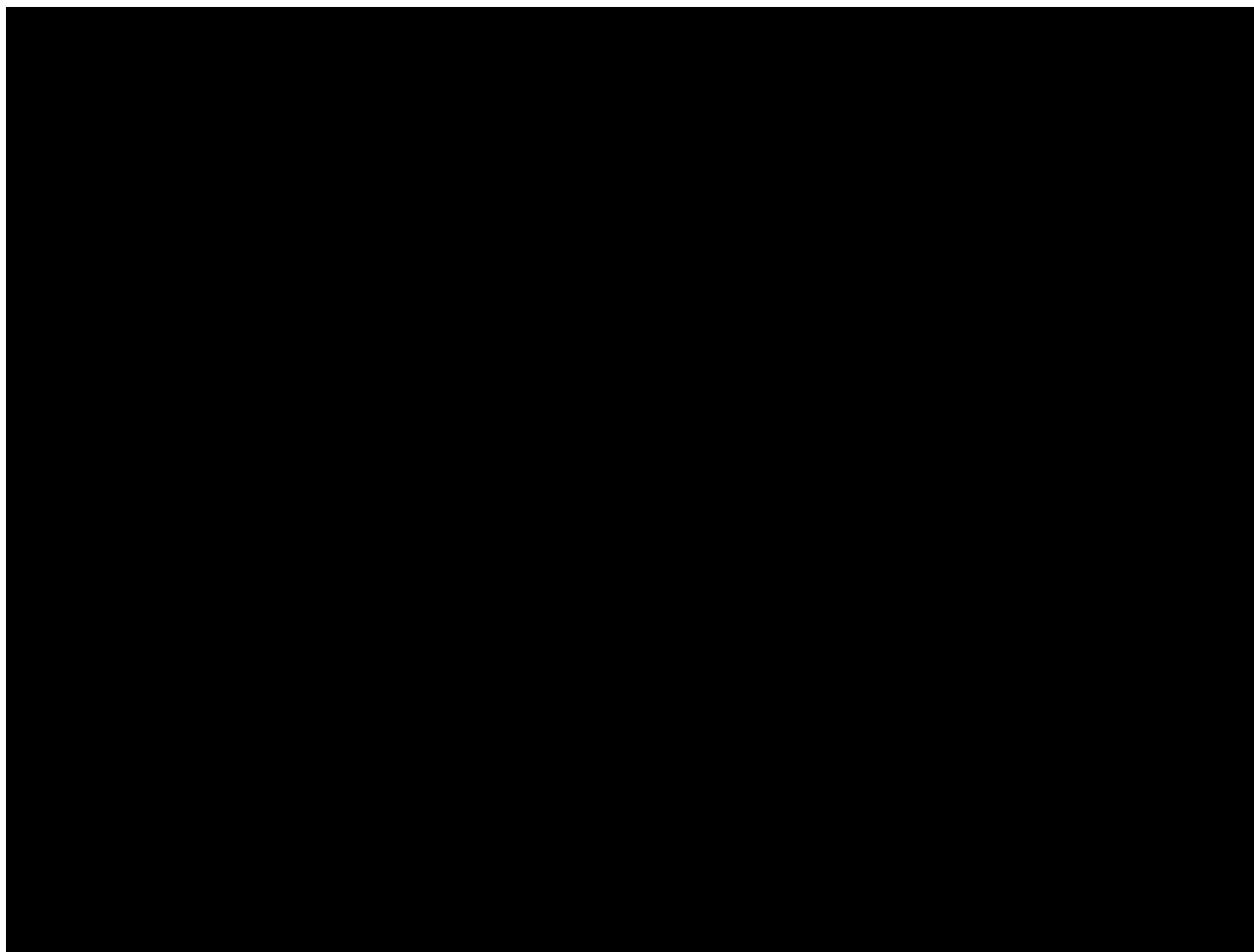
[REDACTED]

Zidentyfikowano także kohortowe badania obserwacyjne z grupą kontrolną [11], [12], [13], [14], [15], [16], [17], [18], [19], w ramach których oceniano efekty kliniczne natalizumabu względem innych leków modyfikujących przebieg choroby (interferonu beta-1a, interferonu beta-1b, octanu glatirameru, fumaranu dimetylu) przeprowadzone w populacji ogólnej pacjentów z RRMS, wcześniej leczonych DMT,

[REDACTED]

W analizie opisano również szereg obserwacyjnych badań jednoramiennych, w ramach których oceniano efekty terapii natalizumabem u pacjentów z RRMS

wcześniej leczonych DMT [22]-[42]. Do najczęściej stosowanych terapii przed przestawieniem (ang. *switch*) na natalizumab należały interferony beta czy octan glatirameru.



W ramach ponownego przeszukania baz danych przeprowadzonego w niniejszej analizie na potrzeby potencjalnego porównania pośredniego z wykorzystaniem wspólnego komparatora nie zidentyfikowano nowych badań dotyczących natalizumabu lub analizowanych komparatorów, które dotyczyły istotnych klinicznie pierwszorzędowych punktów końcowych i nie zostałyby uwzględnione w przeglądzie systematycznym z meta-analizą Giovannoni i wsp. 2020 [85], w związku z czym stwierdzono, że prezentowane w tym opracowaniu dane są aktualne i zdecydowano o przedstawieniu porównania natalizumabu względem wszystkich wybranych komparatorów (peginterferonu beta-1a, interferonu beta-1b, interferonu beta-1a, octanu glatirameru, fumaranu dimetylu, teryflunomidu) w oparciu o wyniki meta-analzy sieciowej przeprowadzonej w ramach przeglądu Giovannoni i wsp. 2020 [85] oraz innych meta-analiz sieciowych zidentyfikowanych w trakcie przeszukiwania medycznych baz danych [84]-[92].

W analizie uwzględniono również inne publikacje tj.: badania obserwacyjne bez kohorty kontrolnej [48]-[56], dodatkowe opracowania wtórne oraz inne publikacje włączone do rozszerzonej oceny profilu bezpieczeństwa natalizumabu [57]- [83], a także badanie nieopublikowane [93]-[94].

Odnalezione w ramach przeglądu medycznych baz danych badania [8], [9] były badaniami eksperymentalnymi z randomizacją typu IIA według klasyfikacji doniesień naukowych, jednak ze względu na brak zamaskowania oraz małą liczebność analizowanej populacji chorych z RRMS, ich wiarygodność określono jako umiarkowaną. Ocena wiarygodności badań RCT oparta na kategoriach wskazuje na niejasne (wysokie) [8] oraz wysokie [9] ryzyko wystąpienia błędu systematycznego.

W badaniach RCT [8], [9] nie podano informacji z zakresu podejścia do testowanej hipotezy, niemniej Autorzy analizy założyli, że były to badania typu *non-inferiority* bezpośrednio porównujące aktywne terapie.

Wiarygodność badań kohortowych bez randomizacji w skali NOS została określona jako wysoka, za wyjątkiem badania [54], których wiarygodność została oceniona jako średnia. Również wiarygodność eksperymentalnych badań jednoramiennych została oceniona wysoko; w skali NICE uzyskały one średnio 5-8 punktów, za wyjątkiem badania [35], które oceniono na 4 punkty.

Metodologia przeglądów systematycznych z meta-analizą siecią według skali AMSTAR 2 została oceniona na: niską [84], [85], [86], [87], [88], [89], [90], [91] oraz krytycznie niską [92].



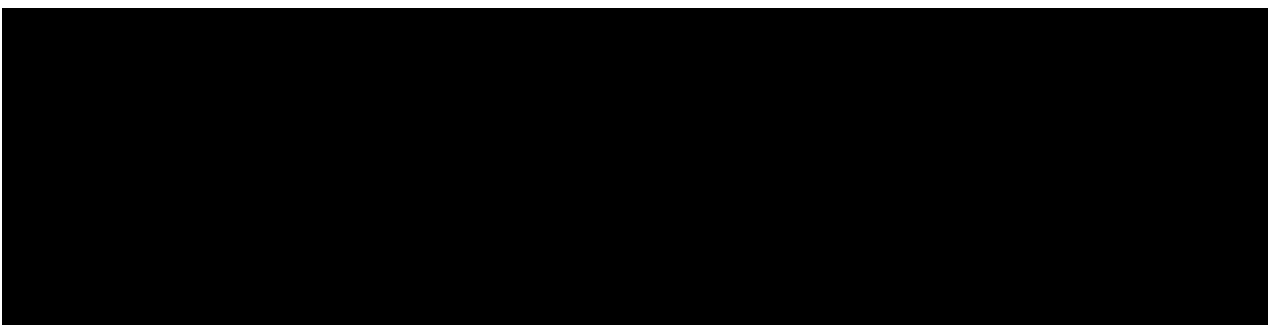
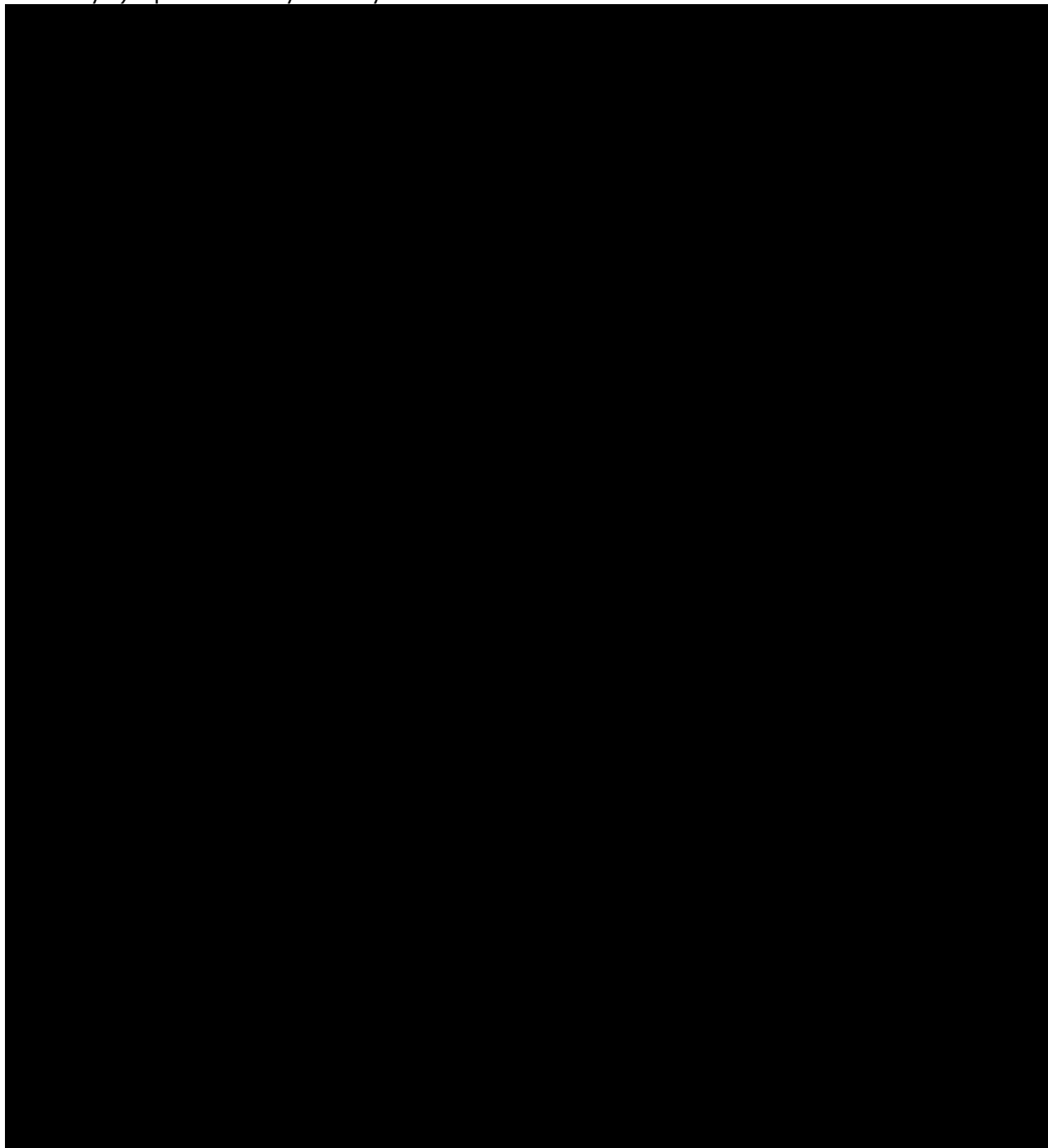
Z kolei, w ramach aktualnie obowiązującego programu lekowego B.46 jako populacja SOT kwalifikowani są pacjenci, u których stwierdza się brak odpowiedzi na pełny, minimum roczny cykl leczenia interferonem beta lub peginterferonem beta-1a lub octanem glatirameru lub fumaranem dimetylu lub teryflunomidem, definiowany jako wystąpienie **2 lub więcej rzutów** umiarkowanych wymagających leczenia sterydami **lub wystąpienie 1 ciężkiego rzutu po 6 miesiącach** oraz stwierdzenie podczas badania rezonansem magnetycznym, wykonanym po każdym 12 miesiącach, obecności **więcej niż 1 nowej** zmiany po wzmocnieniu gadolinem (Gd+) **lub więcej niż 2** nowych zmian w sekwencji T2 [126].

Należy zaznaczyć, że w zidentyfikowanych badaniach z randomizacją oraz w większości badań obserwacyjnych analizowano ogólną populację, którą stanowili pacjenci dorośli z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego, wcześniej leczeni DMT; populację pediatryczną uwzględniono w badaniu [40], a w badaniu [21] uczestniczyli chorzy od 16 roku życia. Populację wnioskowaną stanowią pacjenci w wieku od 12. roku życia z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego, którzy nie

Produkt leczniczy 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. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



odpowiedzieli na terapię I-rzutu (rozszerzona populacja SOT zgodnie z proponowanym programem lekowym). Spośród zidentyfikowanych badań:



[REDACTED]

[REDACTED]

Do żadnego z uwzględnionych badań nie włączono młodzieży w wieku od 12. roku życia. Należy podkreślić, że natalizumab zgodnie z ChPL Tysabri® [57] jest zarejestrowany do stosowania u pacjentów dorosłych.

Dawkowanie natalizumabu oraz interferonu beta-1b w badaniu RCT [9] było zgodne z zaleceniami przedstawionymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL) Tysabri® [57] oraz ChPL Betaferon® [108]. Dawkowanie natalizumabu w badaniu [8] było zgodne z ChPL, podczas gdy w grupie kontrolnej podawano interferon beta-1a (CinnoVex® zarejestrowany w Iranie) w dawce 20 µg/3x w tygodniu. Należy podkreślić, że w większości badań obserwacyjnych, m.in. w badaniu [10], w grupach kontrolnych analizowano łącznie interferon beta (bez podziału na interferon beta-1a oraz interferon beta-1b) oraz octan glatirameru. Tylko w kohortowym badaniu [11] oraz kliniczno-kontrolnym [18] interwencję alternatywną stanowił wyłącznie interferon beta-1a (odpowiednio: Rebif® oraz Avonex®), a w badaniu retrospektywnym [12] przedstawiono oddzielne wyniki dla porównania natalizumabu z interferonem beta (bez podziału na interferon beta-1a oraz interferon beta-1b) oraz oddzielnie wyniki dla porównania z octanem glatirameru. Dodatkowo, nie opisywano sposobu dawkowania analizowanych komparatorów, choć w większości badań kohortowych podawano nazwy handlowe zastosowanych preparatów zawierających interferon beta-1a, interferon beta-1b, octan glatirameru oraz fumaran dimetylu. W

większości badań dotyczących rzeczywistej praktyki klinicznej również nie podawano informacji o dawkowaniu natalizumabu, niemniej można przypuszczać, że było ono zgodne z ChPL Tysabri® [57].

Uwzględniając, że włączone do niniejszej analizy badania dotyczyły natalizumabu podawanego drogą dożylną, a raportowane wyniki mogą być ekstrapolowane na efekty stosowania leku we wstrzyknięciu podskórnym, tym samym reprezentatywność interwencji wnioskowanej oceniono jako względnie wysoką ze względu na testowanie efektywności klinicznej natalizumabu w dawkach zgodnych z zalecanymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Tysabri® [57]. Niemniej reprezentatywność interwencji alternatywnych stosowanych w badaniu RCT [8] określono jako niejasną a w kohortowych badaniach obserwacyjnych określono jako dość wysoką.

W badaniach klinicznych opisanych w niniejszym opracowaniu, oceniano istotne klinicznie punkty końcowe oraz ich surogaty (przyjęte w praktyce klinicznej, których związek z klinicznie istotnymi punktami końcowymi jest dobrze udokumentowany w literaturze naukowej [102]), m. in.: roczny wskaźnik rzutów choroby, ocena zmian w ośrodkowym układzie nerwowym w oparciu o badania MRI (liczba i objętość nowych lub powiększających się zmian, atrofia mózgu) lub stopień progresji niesprawności pacjentów. W zakresie analizy profilu bezpieczeństwa oceniano ryzyko wystąpienia jakichkolwiek, a także ciężkich działań/ zdarzeń niepożądanych oraz ryzyko przerwania terapii z powodu wystąpienia działań/ zdarzeń niepożądanych. Niestety w żadnym z uwzględnionych badań nie oceniano wpływu zastosowanego leczenia na jakość życia pacjentów, która stanowi bardzo istotną kwestię w przypadku neurologicznej, nieuleczalnej choroby będącej przyczyną niesprawności najczęściej ludzi młodych. Niemniej, istotny wpływ terapii natalizumabem na redukcję progresji niepełnosprawności ocenianej w skali EDSS raportowany w szeregu badań klinicznych może sugerować również istotny wpływ leczenia na jakość życia pacjentów z RRMS. Ponadto, w analizie *post-hoc* badania AFFIRM oraz badaniu obserwacyjnym [25] w wyniku leczenia natalizumabem obserwowano istotną klinicznie poprawę sprawności poruszania się chorych ocenianą za pomocą testu szybkości przejścia dystansu 25 stóp (ang. *Timed 25-Foot Walk Test*) lub 100 metrów (ang. *Timed 100-Metre Walk Test*). Podkreślono, że stopień mobilności stanowi kluczową komponentę jakości życia pacjentów ze stwardnieniem rozsianym.

W większości badań okres leczenia i obserwacji był wystarczający do wykazania efektów zastosowanego leczenia w odniesieniu do takich punktów końcowych, jak m.in. nawrót choroby lub potwierdzona progresja niepełnosprawności. W badaniu RCT [8] okres leczenia i obserwacji wynosił odpowiednio 12 i 6 miesięcy, z kolei w badaniu RCT [9] okres obserwacji wynosił do 108 tygodni, jednakże żaden z pacjentów nie ukończył badania, głównie z uwagi na jego przedwczesne zakończenie spowodowane zbyt powolną rekrutacją. W badaniach obserwacyjnych dotyczących oceny efektów klinicznych natalizumabu w rzeczywistej praktyce klinicznej okres obserwacji wynosił od roku do ponad 5 lat w

badaniach o akronimie TOP [26], a publikacja [27] z 2020 roku uwzględnia wyniki raportowane w czasie 10 lat od rozpoczęcia badania TOP.

W wyniku przeglądu medycznych baz danych zidentyfikowano 9 przeglądów systematycznych z meta-analizami sieciowymi [84], [85], [86], [87], [88], [89], [90], [91], [92], dotyczącymi zastosowania natalizumabu i komparatorów w leczeniu pacjentów z RRMS. Do wszystkich przeglądów kwalifikowano badania randomizowane z długim okresem obserwacji, w których oceniano zastosowanie leków modyfikujących przebieg choroby, w tym natalizumabu, względem placebo lub aktywnej terapii. Zazwyczaj uwzględniano badania, w których analizowane interwencje podawano w zarejestrowanych dawkach: natalizumab 300 mg raz w miesiącu (produkt leczniczy Tysabri®), interferon beta-1a w dawce 30 µg jeden raz w tygodniu (produkt leczniczy Avonex®), interferon beta-1a w dawce 22 µg lub 44 µg trzy razy w tygodniu (produkt leczniczy Rebif®), peginterferon beta-1a w dawce 125 µg co 2 tygodnie (produkt leczniczy Plegridy®), interferon beta-1b 250 µg co drugi dzień (produkty lecznicze: Betaseron®, Betaferon®, Extavia®), octan glatirameru 20 mg raz na dobę lub 40 mg trzy razy w tygodniu (produkt leczniczy Copaxone®), fingolimod 0,5 mg raz na dobę (produkt leczniczy Gilenya®), fumaran dimetylu 240 mg dwa razy na dobę (produkt leczniczy Tecfidera®), teryflunomid 14 mg raz na dobę (produkt leczniczy Aubagio®). Głównym badaniem dla natalizumabu (300 mg co 4 tygodnie, dożylnie) uwzględnionym we wszystkich opracowaniach było AFFIRM [43]-[47], zawierające porównanie z placebo, do którego kwalifikowano pacjentów z rzutowym stwardnieniem rozsianym, z co najmniej jednym udokumentowanym rzutem choroby w ciągu 12 miesięcy przed rozpoczęciem badania.

██
██

Natomiast reprezentatywność ocenianych interwencji oceniono jako wysoką, ze względu na testowanie efektywności klinicznej leków w dawkach zgodnych z zalecanymi w ich Charakterystykach Produktów Leczniczych.

W ramach meta-analiz sieciowych analizowano istotne kliniczne pierwszorzędowe punkty końcowe takie jak: roczny wskaźnik rzutów (ARR), 12-tygodniowa potwierdzona progresja niepełnosprawności, 24-tygodniowa potwierdzona progresja niepełnosprawności. W analizie bezpieczeństwa oceniano ryzyko wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz przerwania leczenia z powodu zdarzeń/działań niepożądanych.

Za najbardziej aktualny i wiarygodny przegląd systematyczny z meta-analizą sieciowa uznano opracowanie Giovannoni 2020 [85], przeprowadzone zgodnie z wytycznymi PRISMA i ISPOR. W opracowaniu uwzględniono wyniki prospektywnych, randomizowanych badań klinicznych przeprowadzonych w populacji dorosłych chorych (tj. w wieku ≥ 18 lat) z potwierdzonym RRMS ($\geq 85\%$ badanej populacji) i poddanych leczeniu za pomocą DMT, w których okres obserwacji wynosił co

najmniej 12 miesięcy. W porównaniu z teoretycznie nowszym opracowaniem Liu i wsp. 2021 [90], w przeglądzie Giovannoni i wsp. 2020 [85] przeprowadzono bardziej wiarygodne analizy danych z uwagi na dostosowanie metod analizy do definicji punktów końcowych - w przypadku rocznego wskaźnika rzutów: RR [ang. rate ratio], HR [ang. hazard ratio] w przypadku czasu do progresji niepełnosprawności. Wyniki porównania natalizumabu i komparatorów z placebo wskazują, że [85] że zastosowanie natalizumabu wiąże się z największą redukcją rocznego wskaźnika rzutów a także największym prawdopodobieństwem redukcji ryzyka progresji niepełnosprawności potwierdzonej po 3 i 6 miesiącach, co wskazuje na bardzo wysoką skuteczność wnioskowanej interwencji.

Wyniki te są spójne z rezultatami pozostałych meta-analiz sieciowych [86]-[91], które wskazują że natalizumab jest istotnie statystycznie ($p < 0,05$) skuteczniejszy w zakresie redukcji rocznego wskaźnika rzutów, w populacji pacjentów z RRMS, względem wszystkich komparatorów zdefiniowanych w Analizie klinicznej. W przypadku ryzyka progresji niepełnosprawności potwierdzonej po 6 miesiącach, wyniki meta analiz również pozostają spójne i wskazują, że natalizumab jest:

- istotnie statystycznie ($p < 0,05$) bardziej skuteczniejszy od octanu glatirameru 40 mg tiw;
- porównywalnie skuteczny ($p > 0,05$) względem fumaranu dimetylu 240 mg bid, interferonu beta-1b 250 µg EOD;

Niemniej jednak w przypadku pozostałych komparatorów, pomimo, że wyniki meta-analiz sieciowych są rozbieżne pod względem istotności statystycznej wyników, to podobnie wskazują na korzyść natalizumabu tj. w opracowaniu Lucchetta i 2018 [86] wykazano istotną statystycznie przewagę natalizumabu nad interferonem beta-1a 30 µg ow, octanem glatirameru 20 mg OD oraz interferonem beta-1a 44 µg tiw, natomiast w opracowaniu ICER 2017 [91] – jedynie trend na korzyść natalizumabu. W przypadku niepełnosprawności, teoretycznie bardziej wiarygodną metodą analizy danych, ze względu na dostosowanie do definicji tego punktu końcowego, stanowi analiza HR, zatem wyniki opracowania Lucchetta i 2018 [86] wydają się bardziej wiarygodne.

Ogólny profil bezpieczeństwa natalizumabu, określony w meta-analizach sieciowych na podstawie ryzyka wystąpienia ciężkich zdarzeń/działań niepożądanych i ryzyka przerwania leczenia z powodu zdarzeń/działań niepożądanych jest porównywalny do komparatorów.

Należy jednak podkreślić, że wyniki meta-analiz sieciowych są zawsze obarczone pewnym niemożliwym do omięcia błędem metodycznym w postaci porównania poprzez komparator pośredni dwóch różnych doświadczeń klinicznych, co może następnie przełożyć się na ograniczenie wiarygodności otrzymanych wyników. Ograniczeniem przeprowadzonej meta-analizy sieciowej było również wykorzystanie głównie badań porównujących aktywną interwencję z placebo, ze względu na zidentyfikowanie tylko niewielkiej liczby badań bezpośrednio porównujących aktywne interwencje, w analizowanej populacji pacjentów. Dodatkowo określenie homogeniczności badań włączonych do meta-analizy sieciowej było utrudnione ze względu na brak przedstawienia kluczowych danych w publikacjach referencyjnych poszczególnych badań. Z tego względu wyniki uzyskane na podstawie tej meta-analizy sieciowej należy interpretować z ostrożnością.

Niemniej, uwzględniając wyniki meta-analiz sieciowych, wyniki badań RCT oraz przede wszystkim obserwacje z badań kohortowych potwierdzających, że pacjenci, u których doszło do nawrotu (rzutu) choroby w trakcie leczenia interferonem beta lub octanem glatirameru, odnoszą większe korzyści z przejścia (ang. *switching*) na leczenie natalizumabem niż z kontynuowania terapii wyjściowej lub wymianie pomiędzy dwoma pierwszymi lekami DMT, można stwierdzić, że

■ wysoką reprezentatywność interwencji pod względem dawkowania, a średnią pod względem drogi podania.

Przeprowadzona w ramach niniejszej analizy dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa potwierdza akceptowalny profil bezpieczeństwa natalizumabu oraz dobrą tolerancję leku przez pacjentów. Należy jednak mieć na uwadze podwyższone ryzyko wystąpienia infekcji, w tym infekcji oportunistycznych wynikających z immunosupresyjnego działania natalizumabu, a także poważnego powikłania – postępującej, wielogniskowej leukoencefalopatii (PML).

Patogeneza PML u pacjentów poddanych leczeniu natalizumabem jest złożona i nie do końca poznana. Choroba ta raportowana była także w przypadku stosowania innych leków o charakterze przeciwciał monoklonalnych takich jak rytuksymab indukujący niszczenie limfocytów B lub efalizumab stosowany u chorych na łuszczycę. Wystąpienie PML raportowano u 1 pacjenta z chorobą Crohna, który stosował natalizumab w ramach badania o akronimie ENACT oraz u 2 pacjentów ze stwardnieniem rozsianym w badaniu o akronimie SENTINEL [196]. W badaniu ENACT zakażenie zostało pierwotnie zdiagnozowane jako astrocytoma, a dopiero w analizie *post mortem* rozpoznano PML [116].

W trakcie leczenia natalizumabem należy ściśle monitorować pacjentów w celu wczesnego wykrycia PML i wdrożenia odpowiedniego leczenia.

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 meta-analiz, badań randomizowanych oraz badań obserwacyjnych uwzględnionych w niniejszej analizie można uznać, że cel ten został osiągnięty u znacznej liczby pacjentów leczonych natalizumabem podawanym w dawce 300 mg we wlewie dożylnym raz na 4 tygodnie. Biorąc pod uwagę porównywalną efektywność obu form podania natalizumabu (dożylny i podskórny), uzyskane wyniki można ekstrapolować na formę podskórną natalizumabu.

Podsumowując, wyniki meta-analiz sieciowych, przeprowadzonych w ogólnej populacji pacjentów z RRMS wskazują na istotnie statystycznie większą skuteczność kliniczną natalizumabu względem interferonu beta-1a, interferonu beta-1b, peginterferonu beta-1a, octanu glatirameru, fumaranu dimetylu oraz teryflunomidu w zakresie redukcji rocznego wskaźnika rzutów. Wyniki meta-analizy sieciowej wskazały ponadto na brak różnic pomiędzy natalizumabem, a analizowanymi komparatorami w zakresie występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych, jak i ryzyka przerywania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych. Pomimo wspomnianych ograniczeń niniejszej analizy klinicznej, wyniki uzyskane w ramach randomizowanych badań klinicznych, a przede wszystkim obserwacyjnych badań kohortowych wykazały, że natalizumab jest istotnie statystycznie i klinicznie bardziej skuteczny od interferonu beta-1a, interferonu beta-1b oraz octanu glatirameru

Na podstawie wyników uzyskanych w szeregu badań, zarówno randomizowanych, jak i badań obserwacyjnych można wnioskować, że natalizumab stanowi skuteczną oraz bezpieczną opcję terapeutyczną w ogólnej populacji pacjentów z postacią rzutowo-remisyjną stwardnienia rozsianego, a także może być z powodzeniem zastosowany w ramach zmiany terapii (ang. *switching*) po niepowodzeniu leczenia I rzutu we wnioskowanej populacji SOT oraz w populacji RES.

Złagodzenie kryteriów kwalifikacji pacjentów do leczenia natalizumabem, zgodnie z proponowaną modyfikacją w ramach populacji SOT i RES umożliwi większej liczbie pacjentów z ciężkim przebiegiem choroby terapię wysoko skutecznym lekiem, jakim jest natalizumab, na wcześniejszych etapach leczenia SM.

10. OGRANICZENIA ANALIZY KLINICZNEJ

Ograniczenia analizy klinicznej

Uzyskane wyniki oraz przedstawione wnioski należy interpretować mając na uwadze istnienie poniżej opisanych ograniczeń, które napotkano 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 technologii wnioskowanej.

Podstawowym ograniczeniem, które może wpływać na stopień niepewności uzyskanych wyników i wyciągniętych wniosków jest:

- oparcie wniosków w zakresie skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa stosowania wnioskowanej interwencji tj. natalizumabu w postaci wstrzyknięcia podskórnego na wynikach zidentyfikowanych badań pierwotnych i wtórnych dotyczących stosowania natalizumabu w postaci infuzji dożylniej. Podejście takie zostało podyktowane porównywalną skutecznością natalizumabu podawanego drogą dożylną i podskórna udokumentowaną w badaniach RCT [1]-[4], [5]-[6],

- zidentyfikowane badania kliniczne z randomizacją, w których porównywano efekty kliniczne natalizumabu względem:

- porównanie skuteczności klinicznej natalizumabu względem interferonu beta i/lub octanu glatirameru lub fumaranu dimetylu oparte zostało przede wszystkim na retrospektywnych lub prospektywnych badaniach kohortowych przeprowadzonych w ogólnej populacji pacjentów nieodpowiadających na leczenie I rzutu,

kohortowych badaniach obserwacyjnych oceniano skuteczność kliniczną natalizumabu w porównaniu do interferonu beta-1a, interferonu beta-1b lub octanu glatirameru lub fumaranu dimetylu,

- w badaniach kohortowych [15], [19], [20] uwzględniono pacjentów ze stwardnieniem rozsianym niezależnie od postaci choroby, jakkolwiek w części badań chorzy z RRMS stanowili największy odsetek pacjentów, natomiast w badaniu [18], poza chorymi z RRMS włączono także pacjentów z rzutową, wtórnie postępującą postacią MS (27,3% i 34,6%, odpowiednio w grupie badanej i kontrolnej),
- w retrospektywnym badaniu [20] uwzględniono 20% pacjentów z rzutową, wtórnie postępującą postacią MS, a najważniejsze wyniki z zakresu oceny skuteczności klinicznej natalizumabu względem interferonu beta lub/i octanu glatirameru przedstawiono dla ogólnej populacji,
- zidentyfikowano tylko 2 badania kohortowe umożliwiające porównanie efektów klinicznych natalizumabu względem fumaranu dimetylu [19], [20], przeprowadzone głównie w populacji pacjentów wcześniej leczonych,

- w większości badań obserwacyjnych, w kohortach kontrolnych analizowano łącznie: interferon beta (bez podziału na interferon beta-1a oraz interferon beta-1b) oraz octan glatirameru. Tylko w badaniu [11] oraz [18] kohortę kontrolną stanowili chorzy stosujący wyłącznie interferon beta-1a, a w badaniu [12] oddzielnie przedstawiono wyniki dla porównania natalizumabu z interferonem beta (ogólnie) oraz odrębnie z octanem glatirameru. Dodatkowo, nie podawano sposobu dawkowania analizowanych komparatorów, niemniej w części badań podawano nazwy handlowe zastosowanych preparatów zawierających interferon beta-1a, interferon beta-1b oraz octan glatirameru,
- ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących natalizumab z peginterferonem beta-1a oraz ograniczone porównanie z teryflunomidem, konieczne było oparcie wnioskowania o wyniki przedstawione w ramach przeprowadzonych meta-analiz sieciowych, porównanie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania natalizumabu względem wybranych komparatorów w ramach meta-analiz sieciowych możliwe było tylko dla ogólnej populacji pacjentów z RRMS,
- wyniki przedstawione w ramach meta-analiz sieciowych możliwe były do przedstawienia jedynie w zakresie rocznego wskaźnika rzutów, potwierdzonej progresji niepełnosprawności trwającej 12 lub 24 tygodnie, częstości występowania ciężkich działań/ zdarzeń niepożądanych oraz częstości przerywania leczenia z jakichkolwiek przyczyn, nie było możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego w zakresie punktów końcowych związanych z jakością życia czy wynikami badania MRI,

randomizowane badania kliniczne III [43]-[47] i II fazy [82] nie zostały uwzględnione w zasadniczej części analizy w odniesieniu do oceny skuteczności klinicznej natalizumabu ze względu na brak odpowiedniego komparatora (placebo),

- badanie RCT SURPASS (NCT NCT01058005) [9] opisano jedynie na podstawie danych z rejestru badań klinicznych; badanie zostało przerwane przedwcześnie decyzją Sponsora, z uwagi na zbyt powolną rekrutację (żaden z pacjentów nie ukończył planowo badania, głównie z tego powodu); niewielka liczba pacjentów w grupie badanej i grupie kontrolnej (<40); w badaniu oceniano jedynie bezpieczeństwo terapii;
- większość badań uwzględnionych w niniejszej analizie (poza badaniem [21] – pacjenci od 16 roku życia i [40] – pacjenci pediatryczni), a także badania wykorzystane w meta-analizach sieciowych były przeprowadzone w populacji pacjentów dorosłych, podczas gdy wskazanie do stosowania natalizumabu w ramach programu lekowego obejmuje pacjentów z RMS od 12. roku życia. Nie odnaleziono badań z grupą kontrolną, w których oceniano efekty kliniczne stosowania natalizumabu u młodzieży od 12. roku życia,
- w analizie uwzględniono jedynie publikacje pełnotekstowe.

Ograniczenia randomizowanego badania REFINE [1]-[4]:


- nie przedstawiono informacji o zastosowanej metodzie randomizacji jak również sposobu utajnienia jej kodu,
- pacjenci i badacze byli zamaskowani jedynie w zakresie stosowanej dawki i częstości podawania natalizumabu, ale nie byli zaślepieni pod względem formy podawania leku, jednak wydaje się, że w przypadku, gdy obydwie analizowane grupy otrzymywały aktywne leczenie za pomocą tej samej substancji, jedynie różniące się formą administracji leku, wpływ wiedzy pacjenta i personelu w tym zakresie na uzyskiwane wyniki jest marginalny,
- brak możliwości przeprowadzenia analizy statystycznej w zakresie rocznego wskaźnika rzutów i zmiany wyniku w skali EDSS, ze względu na brak przedstawienia w publikacji referencyjnej danych dotyczących miar rozrzutu dla tego punktu końcowego.

Ograniczenia randomizowanego badania DELIVER [5]-[6]:

- brak zamaskowania – badanie otwarte, jednak wydaje się, że w przypadku gdy obydwie analizowane grupy otrzymywały tą samą substancję aktywną, jedynie różniąc się formą administracji leku, wpływ wiedzy pacjenta i personelu w tym zakresie na uzyskiwane wyniki jest marginalny,
- badanie przeprowadzone wyłącznie w ośrodkach w Stanach Zjednoczonych,

- brak informacji o zastosowanym podejściu do testowanej hipotezy: *superiority* czy *non-inferiority*,
- bardzo małe liczebności analizowanych grup pacjentów (po 12 chorych),
- stosunkowo krótki okres leczenia i obserwacji – 32 tygodnie,
- pomiędzy analizowanymi grupami występowały pewne różnice w zakresie wyjściowej charakterystyki pacjentów, m.in.:
 - w grupie stosującej natalizumab SC średnia wieku była nieco niższa niż w grupie stosującej formę dożylną (40,6 vs 48,1 lat),
 - w grupie stosującej natalizumab SC było mniej kobiet niż w grupie stosującej formę dożylną (58% vs 82%),
 - w grupie stosującej natalizumab SC 83% pacjentów stosowało wcześniej inne leczenie stwardnienia rozsianego, podczas gdy w grupie stosującej natalizumab w formie dożylny 100% pacjentów przyjmowało wcześniej inne leczenie,
 - w grupie stosującej natalizumab SC liczba nawrotów choroby w ostatnich 3 latach była większa niż w grupie stosującej formę dożylną (2,1 vs 1,6),
 - w grupie stosującej natalizumab SC czas od ostatniego nawrotu choroby był dwukrotnie krótszy niż w grupie stosującej formę dożylną (14,7 vs 27,9 miesięcy),
 - w grupie stosującej natalizumab SC wyjściowa średnia liczba zmian po wzmocnieniu gadolinem była większa niż w grupie stosującej formę dożylną (2,1 vs 1,2),
- nie przedstawiono żadnych danych liczbowych z zakresu częstości występowania zdarzeń niepożądanych (przedstawiono jedynie informację o braku różnic pomiędzy analizowanymi grupami).

Ograniczenia przeglądów systematycznych z meta-analizami sieciowymi uwzględnionych w analizie klinicznej [84]-[92]:

- 
- w badaniach włączonych do przeglądów występowały pewne różnice w charakterystykach pacjentów, pod względem odsetka osób z RRMS, odsetka pacjentów stosujących wcześniej inne terapie czy braku szczegółowych informacji na temat przebiegu choroby i/lub cech demograficznych pacjentów;
 - w badaniach włączonych do przeglądów występowały różnice w definiowaniu niektórych punktów końcowych, np. związanych z profilem bezpieczeństwa, występowaniem zmian w MRI, które uniemożliwiały przeprowadzenie porównania z częścią z komparatorów;
 - pozostałe ograniczenia przeglądów systematycznych z meta-analizami znajdują się w pełnych tekstach poszczególnych referencji.

Ograniczenia badań klinicznych uwzględnionych w analizie klinicznej

- badanie RCT [8] – jednośrodkowe, nie zastosowano zamaskowania, a w referencyjnej publikacji nie opisano metody randomizacji poza informacją, że przeprowadził ją personel ośrodka klinicznego, niewielka liczba zrandomizowanych pacjentów, inny preparat handlowy interferonu beta-1a CinnoVex, niedostępny w Polsce (stosowany 3x w tygodniu, w dawce 20 µg, domięśniowo; przy czym wyniki badań RCT wskazują, że efektywność CinnoVex® i Avonex® jest porównywalna [132]);
- badanie RCT [9] – badanie otwarte, częściowo opublikowane, opisane jedynie na stronie rejestru badań klinicznych, żaden z pacjentów planowo nie ukończył badania, z uwagi na jego przedwczesne przerwanie decyzją sponsora (głównie z uwagi na wolno przebiegającą rekrutację), niewielka liczba zrandomizowanych pacjentów, ocena jedynie bezpieczeństwa terapii;
- badania bez randomizacji uwzględnione w ramach bezpośredniego porównania natalizumabu z komparatorami były badaniami retrospektywnymi [10], [11], [12], [14], [15], [16], [19], [20], [21] a tylko następujące badania miały charakter analizy prospektywnej [13], [17], [18];
- w badaniach obserwacyjnych [22]-[42] porównywano tę samą populację pacjentów po zmianie terapii (ang. *switching*) z DMT interferonu beta/ octanu glatirameru lub wcześniej stosujących różne DMT na natalizumab [22]-[42], a więc w badaniach tych nie było pierwotnie wyodrębnionej grupy/ kohorty kontrolnej,
- w retrospektywnych badaniach [10], [12] w ramach porównania skuteczności klinicznej natalizumabu z interferonem beta-1a, interferonem beta-1b lub/i octanem glatirameru uwzględniono 2 różne kohorty pacjentów; dane pacjentów stosujących natalizumab pochodziły z badania obserwacyjnego o akronimie TOP, a dane dotyczące leczenia interferonem beta-1a, interferonem beta-1b lub/i octanem glatirameru ekstrahowano z rejestru MSBase; grupy dostosowywano za pomocą metody ang. *propensity score-matching*,
- w badaniach kohortowych [10], [12], [15], [16], [20], nie przeprowadzono porównania bezpieczeństwa stosowania natalizumabu względem interferonu beta-1a, interferonu beta-1b lub/i octanu glatirameru lub fumaranu dimetylu,
- założeniem w prospektywnym badaniu [17] opartym na danych z rejestru chorych leczonych w ramach programów lekowych w Polsce, było porównanie skuteczności leków stosowanych w I linii leczenia tj. interferonu i octanu glatirameru oraz oddzielnie, leków stosowanych w II linii leczenia tj. natalizumabu i fingolimodu; ze względu na niejasne przedstawienie surowych danych, autorzy analizy odstąpili od przeprowadzenia bezpośrednich porównań wyników raportowanych dla natalizumabu oraz interferonu betu lub octanu glatirameru,
- kohortowe badanie obserwacyjne [33] nie zostało uwzględnione w rozdziale 5. niniejszej analizy ponieważ zmiana terapii z natalizumabu (ang. *switching*) obejmowała podawanie interferonu beta, octanu glatirameru lub fingolimodu (II kohorta) lub mitoksantronu (III kohorta), a efekty leczenia w II kohorcie analizowano łącznie dla wszystkich preparatów,

- większość badań kohortowych z grupą kontrolną miała krótkie okresy obserwacji obejmujące najczęściej 12 miesięcy przed oraz 12 miesięcy po zmianie terapii (ang. *switching*) [10], [11], [15],
- retrospektywne badanie kohortowe [11], [18], uwzględniały bardzo małą liczbę pacjentów,
- w badaniu [14] nie zdefiniowano określenia „przełomu” choroby (ang. *breakthrough*), będącego wskazaniem do zmiany terapii,
- w publikacjach dotyczących badań obserwacyjnych [11], [13], [25], [32], [34], [40], [50], [51] nie podano informacji o sponsorach,
- w badaniu [21] oceniano jedynie przyczyny zmiany terapii stosowanej w I linii leczenia, w populacji pacjentów wcześniej nieleczonych; [REDACTED]
[REDACTED] w badaniu stosowane leki, w tym natalizumab, porównywano z interferonem, stanowiącym terapię referencyjną; [REDACTED] badaniu AFFIRM [44], [43]-[47] natalizumab porównywano z nieodpowiednim komparatorem (placebo); [REDACTED]
[REDACTED]

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

Ocena profilu bezpieczeństwa przeprowadzona została w szerokim zakresie, obejmując ryzyko wycofania z badania i prawdopodobieństwo wystąpienia określonych zdarzeń niepożądanych, w tym ciężkich lub/i poważnych/umiarkowanych/ łagodnych zdarzeń niepożądanych.

Autorzy raportu rozważyli każde ograniczenie występujące w badaniach referencyjnych i uzgodnili, że zidentyfikowane ograniczenia nie przeszkadzają w ich włączeniu do analizy rozpatrywanych schematów terapeutycznych. [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

11. WNIOSKI KOŃCOWE

1. Wyniki przeprowadzonej analizy klinicznej dotyczącej zastosowania natalizumabu w leczeniu pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego wskazują na wysoką skuteczność leku w redukcji objawów klinicznych choroby (m.in. częstości rzutów, progresji niepełnosprawności) oraz jego akceptowalny profil bezpieczeństwa.
2. Efektywność kliniczna natalizumabu stosowanego w postaci podskórnej jest porównywalna względem natalizumabu stosowanego w postaci wlewu dożylnego.
3. Wyniki zidentyfikowanych przeglądów systematycznych z meta-analizami sieciowymi wskazały na istotnie statystycznie większą skuteczność kliniczną natalizumabu w porównaniu do wszystkich komparatorów, tj. interferonu beta-1a (30 µg raz w tygodniu lub 44 µg trzy razy w tygodniu), interferonu beta-1b (250 µg co drugi dzień), peginterferonu beta-1a (125 µg co dwa tygodnie), octanu glatirameru (20 mg raz na dobę lub 40 mg trzy razy w tygodniu), fumaranu dimetylu (240 mg dwa razy na dobę) oraz teryflunomidu (14 mg raz na dobę) w zakresie redukcji rocznego wskaźnika rzutów choroby. W przypadku potwierdzonej 3- lub 6- miesięcznej progresji niepełnosprawności, wyniki meta-analiz wskazały na trend lub istotną statystycznie przewagę natalizumabem nad analizowanymi komparatorami. Ogólny profil bezpieczeństwa natalizumabu i komparatorów jest porównywalny w zakresie ryzyka wystąpienia ciężkich działań / zdarzeń niepożądanych, jak i częstości przerywania leczenia z jakichkolwiek przyczyn w populacji ogólnej pacjentów z RRMS.
4. Wyniki badań randomizowanych [8] i obserwacyjnych kohortowych [11]-[18], [21], przeprowadzonych w subpopulacji pacjentów po niepowodzeniu leczenia I linii leczenia za pomocą leku modyfikującego przebieg choroby lub w populacji ogólnej chorych z RRMS, wykazały, że stosowanie natalizumabu w porównaniu do interferonu beta/ octanu glatirameru wiąże się z istotną statystycznie redukcją rocznego wskaźnika rzutów, istotnym wydłużeniem czasu do wystąpienia rzutu, wydłużeniem czasu do progresji niepełnosprawności oraz zmniejszeniem ryzyka wystąpienia aktywności klinicznej i radiologicznej choroby.
5. Wyniki kohortowych badań obserwacyjnych [19], [20] wykazały, że zastosowanie natalizumabu, w porównaniu z fumaranem dimetylu w populacji pacjentów z RRMS wiąże się z trendem na korzyść natalizumabu w zakresie redukcji rocznego wskaźnika rzutów, a ponadto istotną redukcją ryzyka wystąpienia rzutu w ciągu 24 miesięcy, istotnym zwiększeniem prawdopodobieństwa braku jakiegokolwiek aktywności choroby, w tym klinicznej i radiologicznej.
6. Wyniki kohortowych badań obserwacyjnych [10] i [16] wykazały że w populacji pacjentów wcześniej nieleczonych ██████████ zastosowanie natalizumabu wiąże się z wyższymi korzyściami klinicznymi względem interferonu beta i octanu glatirameru, przejawiającymi się większą redukcją rocznego wskaźnika rzutów, wydłużeniem czasu do rzutu choroby, redukcją ryzyka wystąpienia rzutu jak również obniżeniem nasilenia niepełnosprawności.

7. Wyniki badań obserwacyjnych wskazały na wysoką skuteczność kliniczną natalizumabu w odniesieniu do redukcji zarówno klinicznej, jak i radiologicznej aktywności choroby u pacjentów z RRMS, leczonych wcześniej innymi DMT. Dane z badań obserwacyjnych o akronimach TOP [26], [27] oraz badania [37] wykazały, że u chorych z RRMS, którzy rozpoczęli leczenie natalizumabem przy niższym poziomie niepełnosprawności, długoterminowe wyniki kliniczne były lepsze i utrzymywały się w czasie, co potwierdza możliwość uzyskania istotnie większych korzyści z zastosowania natalizumabu na wczesnym etapie choroby. Ponadto, obserwacje z badań długoterminowych potwierdziły znany profil bezpieczeństwa i udokumentowaną tolerancję leku.
8. Na podstawie danych z publikacji uwzględnionych w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa należy wnioskować, że profil bezpieczeństwa natalizumabu jest akceptowalny, a charakter działań niepożądanych jest dobrze udokumentowany. Należy jednak odpowiednio monitorować pacjentów w trakcie leczenia, szczególnie pod kątem wystąpienia PML.
9. Wyniki opracowań (badań) wtórnych potwierdzają wysoką skuteczność natalizumabu względem innych leków modyfikujących przebieg choroby m.in. w zakresie redukcji częstości rzutów choroby oraz zmniejszenia stopnia niepełnosprawności.
10. **Podsumowując, na podstawie wyników badań randomizowanych oraz kohortowych badań obserwacyjnych przedstawionych w niniejszej analizie stwierdzono, że natalizumab zastosowany w ogólnej populacji chorych z RRMS, a także w populacji pacjentów po niepowodzeniu terapii pierwszego rzutu czy w populacji z szybko rozwijającą się, ciężką postacią choroby cechuje się istotnie większą skutecznością kliniczną niż interferon beta-1a, interferon beta-1b oraz octan glatirameru. W ogólnej populacji pacjentów, natalizumab wykazuje większą skuteczność i jest lepiej tolerowany niż fumaran dimetylu. Wyniki meta-analizy sieciowej wykazały ponadto, że stosowanie natalizumabu w ogólnej populacji pacjentów z RRMS wiązało się z istotną statystycznie redukcją rocznego wskaźnika rzutów choroby w porównaniu do wszystkich analizowanych komparatorów tj. interferonu beta-1a, peginterferonu beta-1a, interferonu beta-1b, octanu glatirameru, fumaran dimetylu oraz teryflunomidu. Ryzyko wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych, jak i ryzyko przerywania leczenia z jakichkolwiek przyczyn w przypadku stosowania natalizumabu oraz analizowanych komparatorów było porównywalne.**

12. BIBLIOGRAFIA

A. Pierwotne badania kliniczne, w których porównywano natalizumab podawany podskórnie z natalizumabem podawanym drogą dożylną

- [1] Trojano M, Ramió-Torrentà L, Grimaldi LM, i wsp. A randomized study of natalizumab dosing regimens for relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2021 Apr 6:13524585211003020.

- [3] Trojano M, Ramio-Torrenta L, Grimaldi ELM, i wsp. A randomized, blinded, parallel-group phase-2 study exploring the efficacy, safety, and tolerability of multiple natalizumab dosing regimens in patients with relapsing multiple sclerosis (REFINE). *European Journal of Neurology.* 2015;22:49. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/ene.12805>
- [4] <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01405820/> EudraCT Number 2010-024000-10 <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2010-024000-10/BE> (lipiec 2021).
- [5] Plavina T, Fox EJ, Lucas N, i wsp. A Randomized Trial Evaluating Various Administration Routes of Natalizumab in Multiple Sclerosis. *J Clin Pharmacol.* 2016; 56(10):1254-1262.
- [6] <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00559702> (lipiec 2021).

B. Pierwotne badania kliniczne, w których porównywano natalizumab z wybranymi komparatorami

- [8] Mazdeh M, Hosseini S, Taheri M, Ghafouri-Fard S. The effect of natalizumab on disability score and relapse rate of multiple sclerosis patients: a prospective cohort study. *Clin Trans Med* 2018; 7:38.
- [9] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01058005> (lipiec 2021)
- [10] Spelman T, Kalincik T, Jokubaitis V, i wsp. Comparative efficacy of first-line natalizumab vs IFN- β or glatiramer acetate in relapsing MS. *Neurol Clin Pract.* 2016 Apr; 6(2): 102–115.
- [11] Lanzillo R, Quarantelli M, Bonavita S, et al. Natalizumab vs interferon beta 1a in relapsing-remitting multiple sclerosis: a head-to-head retrospective study. *Acta Neurol Scand* 2012;126:306–314.
- [12] Spelman T, Kalincik T, Zhang A, i wsp. Comparative efficacy of switching to natalizumab in active multiple sclerosis. *Ann Clin Transl Neurol.* 2015 Apr;2(4):373-87.
- [13] Prosperini L, Gianni C, Leonardi L, i wsp. Escalation to natalizumab or switching among immunomodulators in relapsing multiple sclerosis. *Mult Scler* 2012; 18: 64-71.
- [14] Castillo-Triviano T, Mowry EM, Gajofatto A, i wsp. Switching multiple sclerosis patients with breakthrough disease to second-line therapy. *PLoS One* 2011; 6: e16664.
- [15] Johnson BH, Bonafede MM, Watson C. Platform Therapy Compared with Natalizumab for Multiple Sclerosis: Relapse Rates and Time to Relapse Among Propensity Score-Matched US Patients. *CNS Drugs.* 2015 Jun;29(6):503-10.
- [16] 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. *Journal of Neurology* 2017; 264:2 (284-294).
- [17] 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 Oct 24;14(10):e0223863.
- [18] Zivadinov R, Dwyer MG, Hussein S, i wsp. Voxel-wise magnetization transfer imaging study of effects of natalizumab and IFN β -1a in multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2012 Aug;18(8):1125-34.
- [19] Vollmer BL, Nair KV, Sillau S, i wsp. Natalizumab versus fingolimod and dimethyl fumarate in multiple sclerosis treatment. *Annals of Clinical and Translational Neurology* 2019; 6(2): 252–262.
- [20] De Masi R, Orlando S, De Donno A. The Age-Related Efficacy of Dimethyl Fumarate and Natalizumab in the Real-World Management of Multiple Sclerosis. *Pharmaceuticals* 2021; 14, 81.

- [21] 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.

C. Badania o niższej wiarygodności (natalizumab)

- [22] Putzki N, Kollia K, Woods E, i wsp. Natalizumab is effective as second line therapy in the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis. *Eur. J. Neurol* 2009; 16: 424-426.
- [23] Putzki N, Yaldizli O, Bühler E, i wsp. Natalizumab reduces clinical and MRI activity in multiple sclerosis patients with high disease activity: results from a multicenter study in Switzerland. *Eur. Neurol* 2010; 63: 101-106.
- [24] Putzki N, Yaldizli O, Mäurer M, i wsp. Efficacy of natalizumab in second-line therapy of relapsing-remitting multiple sclerosis: results from a multi-center study in German speaking countries. *Eur. J. Neurol* 2010; 17: 31-37.
- [25] Belachew S, Phan-Ba R, Bartholomé E, i wsp. Natalizumab induces a rapid improvement of disability status and ambulation after failure of previous therapy in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Eur J Neurol.* 2011 Feb;18(2):240-5.
- [26] Butzkueven H, Kappos L, Pellegrini F, i wsp. Efficacy and safety of natalizumab in multiple sclerosis: interim observational programme results. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2014 Nov;85(11):1190-7.
- [27] Butzkueven H, Kappos L, Wiendl H, i wsp.; Tysabri Observational Program (TOP) Investigators. Long-term safety and effectiveness of natalizumab treatment in clinical practice: 10 years of real-world data from the Tysabri Observational Program (TOP). *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2020 Jun;91(6):660-668.
- [28] van Pesch V, Bartholomé E, Bissay V, i wsp. Safety and efficacy of natalizumab in Belgian multiple sclerosis patients: subgroup analysis of the natalizumab observational program. *Acta Neurol Belg.* 2014 Sep;114(3):167-78.
- [29] Wiendl H, Butzkueven H, Kappos L, i wsp. Epoch Analysis of On-Treatment Disability Progression Events over Time in the Tysabri Observational Program (TOP). *PLoS One.* 2016 Jan 15;11(1):e0144834.
- [30] Trojano M, Butzkueven H, Kappos L, i wsp. Tysabri® Observational Program (TOP) Investigators. Natalizumab treatment shows low cumulative probabilities of confirmed disability worsening to EDSS milestones in the long-term setting. *Mult Scler Relat Disord.* 2018 Aug;24:11-19.
- [31] Wiendl H, Spelman T, Butzkueven H, i wsp. Real-world disability improvement in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis treated with natalizumab in the Tysabri Observational Program. *Mult Scler.* 2021 Apr;27(5):719-728.
- [32] Outteryck O, Ongagna JC, Brochet B, i wsp. A prospective observational post-marketing study of natalizumab-treated multiple sclerosis patients: clinical, radiological and biological features and adverse events. The BIONAT cohort. *Eur J Neurol.* 2014;21(1):40-8.
- [33] Clerico M, Schiavetti I, De Mercanti SF, i wsp. Treatment of Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis After 24 Doses of Natalizumab Evidence From an Italian Spontaneous, Prospective, and Observational Study (the TY-STOP Study). *JAMA Neurol.* 2014 Aug;71(8):954-60.
- [34] Totaro R, Lugaresi A, Bellantonio P, i wsp. Natalizumab treatment in multiple sclerosis patients: a multicenter experience in clinical practice in Italy. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2014 Apr-Jun;27(2):147-54.
- [35] Algahtani H, Shirah B, Abobaker H, i wsp. Natalizumab Treatment for Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: The Experience From Saudi Arabia. *Clin Neuropharmacol.* 2018 Nov/Dec;41(6):199-201.
- [36] Evdoshenko E, Stepanova A, Shumilina M, i wsp. Real-world study of efficacy, risk management and reasons for discontinuation of natalizumab for treatment of multiple sclerosis in Russia. *PLoS One.* 2019 May 28;14(5):e0217303.
- [37] Dekker I, Leurs CE, Hagens MHJ, i wsp. Long-term disease activity and disability progression in relapsing-remitting multiple sclerosis patients on natalizumab. *Mult Scler Relat Disord.* 2019 Aug;33:82-87.
- [38] Deslandes MQ, Alves PT, Alvarenga MP, i wsp. Effectiveness and Adverse Events of Use of Natalizumab in a Brazilian Cohort of Patients With Multiple Sclerosis. *Clin Ther.* 2020 Jul;42(7):1292-1301.
- [39] Bigaut K, Fabacher T, Kremer L, i wsp. Long-term effect of natalizumab in patients with RRMS: TYSTEN cohort. *Mult Scler.* 2021 Apr;27(5):729-741.
- [40] Ghezzi A, Pozzilli C, Grimaldi LME i wsp. Safety and efficacy of natalizumab in children with multiple sclerosis. *Neurology.* 2010 Sep 7;75(10):912-7.
- [41] Voloshyna N, Havrdová E, Hutchinson M i wsp. Natalizumab improves ambulation in relapsing-remitting multiple sclerosis: results from the prospective TIMER study and a retrospective analysis of AFFIRM. *Eur J Neurol.* 2015 Mar; 22(3): 570–577.

- [42] Ysraelit MC, Caride A, Sinay V i wsp. Real-world effectiveness of natalizumab treatment in patients with relapsing multiple sclerosis in Argentina and Chile. *Arq Neuropsiquiatr.* 2021;79(5):407-414.

Badanie AFFIRM (natalizumab vs placebo w subpopulacji RES)

- [43] Hutchinson M, Kappos L, Calabresi PA i wsp. The efficacy of natalizumab in patients with relapsing multiple sclerosis: subgroup analyses of AFFIRM and SENTINEL. *Neurol* 2009 Mar;256(3):405-15.
- [44] Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Miller DH, et al. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006;354(9):899-910.
- [45] Havrdova E, Galetta S, Hutchinson M i wsp. Effect of natalizumab on clinical and radiological disease activity in multiple sclerosis: a retrospective analysis of the Natalizumab Safety and Efficacy in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (AFFIRM) study. *Lancet Neurol.* 2009;8(3):254-60.
- [46] Kappos L, O'Connor PW, Polman CH i wsp. Clinical effects of natalizumab on multiple sclerosis appear early in treatment course. *J Neurol.* 2013;260(5):1388-95.
- [47] Phillips JT, Giovannoni G, Lublin FD i wsp. Sustained improvement in Expanded Disability Status Scale as a new efficacy measure of neurological change in multiple sclerosis: treatment effects with natalizumab in patients with relapsing multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2011 Aug;17(8):970-9.

Badania obserwacyjne dotyczące tylko oceny bezpieczeństwa

- [48] Ebrahimi N, Herbstritt S, Gold R, i wsp. Pregnancy and fetal outcomes following natalizumab exposure in pregnancy. A prospective, controlled observational study. *Mult Scler.* 2015 Feb;21(2):198-205.
- [49] Friend S, Richman S, Bloomgren G, i wsp. Evaluation of pregnancy outcomes from the Tysabri® (natalizumab) pregnancy exposure registry: a global, observational, follow-up study. *BMC Neurol.* 2016 Aug 24;16(1):150.
- [50] Giacoppo S, Ruscica M, Grimaldi LM, i wsp. The Italian Pharmacovigilance Program: An Observational Study of Adverse Effects of Natalizumab in Multiple Sclerosis Therapy. *Med Sci Monit.* 2017 Sep 2;23:4230-4240.
- [51] Prosperini L, de Rossi N, Scarpazza C, i wsp. Natalizumab-Related Progressive Multifocal Leukoencephalopathy in Multiple Sclerosis: Findings from an Italian Independent Registry. *PLoS One.* 2016 Dec 20;11(12):e0168376.
- [52] Krämer J, Tenberge JG, Kleiter I, i wsp. Is the risk of progressive multifocal leukoencephalopathy the real reason for natalizumab discontinuation in patients with multiple sclerosis? *PLoS One.* 2017 Apr 13;12(4):e0174858.
- [53] Oshima Y, Tanimoto T, Yuji K i wsp. Drug-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in multiple sclerosis patients. *Mult Scler.* 2019 Jul;25(8):1141-1149.
- [54] Dolladille C, Chrétien B, Peyro-Saint-Paul L i wsp. Association Between Disease-Modifying Therapies Prescribed to Persons with Multiple Sclerosis and Cancer: a WHO Pharmacovigilance Database Analysis. *Neurotherapeutics.* 2021 Jul 6. doi: 10.1007/s13311-021-01073-y.
- [55] Vukusic S, Rollot F, Casey R, i wsp. Progressive Multifocal Leukoencephalopathy Incidence and Risk Stratification Among Natalizumab Users in France. *JAMA Neurol.* 2020 Jan 1;77(1):94-102.
- [56] Luna G, Alping P, Burman J, I wsp. Infection Risks Among Patients With Multiple Sclerosis Treated With Fingolimod, Natalizumab, Rituximab, and Injectable Therapies. *JAMA Neurol.* 2020;77(2):184-191.

D. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa stosowania natalizumabu

EMA

- [57] Charakterystyka Produktu Leczniczego Tysabri®. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tysabri-epar-product-information_pl.pdf (październik 2021).
- [58] EPAR, Streszczenie dla ogółu społeczeństwa https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/tysabri-epar-medicine-overview_pl.pdf (lipiec 2021).
- [59] Updated recommendations to minimise the risk of the rare brain infection PML with Tysabri. 12 February 2016.
- [60] EMA confirms recommendations to minimise risk of brain infection PML with Tysabri. 26 February 2016.

FDA

- [61] Ulotka informacyjna Tysabri. *Prescribing Information*. Revised: 08/2019.
- [62] FDA Drug Safety Communication: <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm288186.htm> (wcześniej:

<https://www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm252045.htm>;

<https://www.fda.gov/drugs/drugsafety/postmarketdrugssafetyinformationforpatientsandproviders/ucm199872.htm>), (lipiec 2021).

[63] FDA. Potential Signals of Serious Risks/ New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS). April - June 2020; <https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/april-june-2020-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse-event> (lipiec 2021).

URPL

[64] URPL; Informacja z dnia 17.03.2016 r. w sprawie zaleceń EMA mających na celu zminimalizowanie ryzyka wystąpienia zakażenia mózgu PML w trakcie stosowania leku Tysabri.

[65] URPL; Tysabri (natalizumab), aktualizacja środków minimalizacji ryzyka wystąpienia PML (09.03.2016). <http://urpl.gov.pl/pl/tysabri-natalizumab-aktualizacja-srodkow-minimalizacji-ryzyka-wystapienia-pml> (lipiec 2021).

[66] URPL; Nowa treść informacji o produkcie - fragmenty zaleceń PRAC (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*) dotyczących zgłoszeń. <http://www.urpl.gov.pl/pl/produkty-lecznicze/zalecenia-dla-podmiot%C3%B3w-odpowiedzialnych> (lipiec 2021).

Uppsala Monitoring Centre

[67] Sartori D, Westerberg C, Grundmark B. Natalizumab and rapidly evolving central nervous system lymphoma in VigiBase. Uppsala Monitoring Centre (UMC). 17th ISoP Annual Meeting "Pharmacovigilance in the 21st Century". October 2017.

Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb

[68] Publications Lareb: Rolles L, Lokhorst B, Sammijn J. van Puijenbroek E. Cervical dysplasia associated with the use of natalizumab. *Neth J Med.* 2013; nov;71(9):494-495.

[69] Signals:

<https://www.lareb.nl/en/databank/Result?drug=TYSABRI%20%28NATALIZUMAB%29&formGroup=Infuus&atc=L04AA23> (lipiec 2021). (Natalizumab and cervical dysplasia 2012; Overview of participants, experiences and adverse drug reaction reports in the pilot Dutch Biologic Monitor 2019).

[70] Overview of reports submitted to Lareb/ EMA/ *World Health Organization*: <https://www.lareb.nl/en/databank/result?formGroup=&atc=L04AA23&drug=NATALIZUMAB> (lipiec 2021).

Health Canada

[71] <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/medeffect-canada/safety-reviews/summary-safety-review-assessing-potential-risk-blood-abnormalities-newborns-whose-mothers-treated-tysabri-during-pregnancy.html> (June 22, 2017), (lipiec 2021).

[72] <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/medeffect-canada/safety-reviews/summary-safety-review-tysabri-natalizumab-assessing-potential-risk-hemolytic-anemia.html> (Issued: 2016-06-06), (lipiec 2021).

Opracowania wtórne, analizy zbiorcze i inne raporty

[73] Bloomgren G, Richman S, Hotermans Ch, i wsp. Risk of Natalizumab-Associated Progressive Multifocal Leukoencephalopathy. *N Engl J Med* 2012;366:1870-80.

[74] Ho RP, Koendgen H, Campbell N, i wsp. Risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with multiple sclerosis: a retrospective analysis of data from four clinical studies. *The Lancet* 2017; 16(11): 925–933.

[75] van Pesch V, Sindic CJ, Fernández O, i wsp. Effectiveness and safety of natalizumab in real-world clinical practice: Review of observational studies. *Clin Neurol Neurosurg.* 2016 Oct;149:55-63.

[76] Clerico M, Artusi CA, Di Liberto A, i wsp. Long-term safety evaluation of natalizumab for the treatment of multiple sclerosis. *Expert Opin Drug Saf.* 2017 Aug;16(8):963-972.

[77] Lu E, Wei Wang B, Guimond C, i wsp. Disease-modifying drugs for multiple sclerosis in pregnancy. A systematic review. *Neurology* 2012; 79 (11).

[78] Peng A, Qiu X, Zhang L, I wsp. Natalizumab exposure during pregnancy in multiple sclerosis: a systematic review. *J Neurol Sci.* 2019 Jan 15;396:202-205.

[79] Gasim M, Bernstein CN, Graff LA. Adverse psychiatric effects of disease-modifying therapies in multiple Sclerosis: A systematic review. *Mult Scler Relat Disord*. 2018 Nov;26:124-156.

[80] <https://www.aan.com/PressRoom/Home/PressRelease/1157> (lipiec 2021).

[81] <https://www.aan.com/PressRoom/Home/PressRelease/1429> (lipiec 2021).

Badania RCT (natalizumab vs placebo)

[82] Saida T, Kira J, Kishida S i wsp. Efficacy, safety, and pharmacokinetics of natalizumab in Japanese multiple sclerosis patients: A double-blind, randomized controlled trial and open label pharmacokinetic study. *Multiple Sclerosis and Related Disorders* 2017;11: 25–31.

[83] Saida T, Kira J-I, Kishida S i wsp. Safety and Efficacy of Natalizumab in Japanese Patients with Relapsing - Remitting Multiple Sclerosis: Open-Label Extension Study of a Phase 2 Trial. *Neurology and Therapy* 2017 6:1 (39-55).

E. Opracowania (badania) wtórne

[84] Fogarty E, Schmitz S, Tubridy N, i wsp. Comparative efficacy of disease-modifying therapies for patients with relapsing remitting multiple sclerosis: Systematic review and network meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord*. 2016 Sep;9:23-30.

[85] Giovannoni G, Lang S, Wolff R, i wsp. A Systematic Review and Mixed Treatment Comparison of Pharmaceutical Interventions for Multiple Sclerosis. *Neurol Ther*. 2020 Dec;9(2):359-374.

[86] 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.

[87] 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.

[88] 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.

[89] Lucchetta RC, Leonart LP, Becker J, i wsp. Safety outcomes of disease-modifying therapies for relapsing-remitting multiple sclerosis: A network meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord*. 2019 Oct;35:7-15.

[90] 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.

[91] 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

[92] Huisman E, Papadimitropoulou K, Jarrett J, i wsp. Systematic literature review and network meta-analysis in highly active relapsing-remitting multiple sclerosis and rapidly evolving severe multiple sclerosis. *BMJ Open*. 2017;7(3):e013430.

F. Badania w toku:

[93] <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03689972>, lipiec 2021.

[94] <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2018-002145-11/GB> lipiec 2021

G. Publikacje wykorzystane w części opisowej

[95] Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne_hta/2016/20160913_Wytyczne_AOTMIT.pdf, lipiec 2021.

[96] Higgins JPT, Green S. [red]. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Version 5.1.0. Wiley 2011

[97] Biondi-Zoccai G., ed.: *Evidence Synthesis with Overviews of Reviews and Meta-Epidemiologic Studies*. Springer 2016.

[98] 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>, lipiec 2021.

[99] Shea BJ, Reeves BC, Wells G, i wsp. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017 Sep 21;358:j4008.

[100] Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i

- ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. <https://sip.lex.pl/akty-prawne/dzu-dziennik-ustaw/minimalne-wymagania-jakie-musza-splniac-analizy-uwzglednione-we-19070663>
- [101] Ustawa o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych z dnia 12 maja 2011 r. (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.).
- [102] Natalizumab (Tysabri®) w leczeniu stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub w szybko rozwijającej się, ciężkiej postaci choroby. Analiza problem decyzyjnego opracowana przez Centrum HTA, lipiec-październik 2021.
- [103] Gajewski P, Jaeschke R, Brożek J. Podstawy EBM czyli medycyny opartej na danych naukowych dla lekarzy i studentów medycyny. Medycyna Praktyczna. 2008.
- [104] Sheskin DJ. Handbook of parametric and nonparametric statistical procedures. 4th edition, Chapman & Hall/CRC, Boca Raton, 2007.
- [105] Parmar MK, Torri V, Stewart L. Extracting summary statistics to perform meta-analyses of the published literature for survival endpoints. Stat Med. 1998; 17: 2815-2834.
- [106] ChPL Avonex®.
- [107] ChPL Rebif®.
- [108] ChPL Betaferon®.
- [109] ChPL Copaxone®.
- [110] ChPL Tecfidera®.
- [111] ChPL Plegridy®.
- [112] ChPL Aubagio®.
- [113] Proponowany program lekowy „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35) natalizumabem podawanym podskórnie”.
- [114] Członkowska A, Mirowska-Guzel D. Stwardnienie rozsiane. W: Gajewski P. (red.). Interna Szczeklika 2013. Medycyna Praktyczna, Kraków 2013: 2130–2134.
- [115] Nicholas JA, Racke MK, Imitola J, i wsp. First-line natalizumab in multiple sclerosis: rationale, patient selection, benefits and risks. Ther Adv Chronic Dis. 2014 Mar; 5(2): 62–68.
- [116] Yaldizli Ö, Putzki N. Natalizumab in the Treatment of Multiple Sclerosis. Ther Adv Neurol Disord. 2009 Mar; 2(2): 115–128.
- [117] Kantarci OH, Pirko I, Rodriguez M. Novel immunomodulatory approaches for the management of multiple sclerosis. Clinical Pharmacology and Therapeutics 2014; 95(1): 32–44.
- [118] Rice CM, Kemp K, Wilkins A, i wsp. Cell therapy for multiple sclerosis: an evolving concept with implications for other neurodegenerative diseases. Lancet 2013; 382: 1204–1213.
- [119] Selmaj K. Stwardnienie rozsiane - kryteria diagnostyczne i naturalny przebieg choroby. Polski Przegląd Neurologiczny 2005; 1(3): 99–105.
- [120] Szafiriska M, Urbanik A, Róg T. Zmiany metaboliczne w obrębie blaszek u chorych na stwardnienie rozsiane – ocena w technice protonowej spektroskopii MR (HMRS). Przegląd Lekarski 2013; 70(5): 328–334.
- [121] Bellavista E, Santoro A, Galimberti D. i wsp. Current Understanding on the Role of Standard and Immunoproteasomes in Inflammatory/Immunological Pathways of Multiple Sclerosis. Autoimmune Diseases 2014.
- [122] Confavreux C, Vukusic S, Adeleine P. Early clinical predictors and progression of irreversible disability in multiple sclerosis: an amnesic process. Brain. 2003; 126:770–782.
- [123] Weinshenker BG, Bass B, Rice GP, i wsp. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. 2. Predictive value of the early clinical course. Brain 1989; 112:1419–1428.
- [124] Brex PA, Ciccarelli O, O’Riordan JI, Sailer M, Thompson AJ, Miller DH (2002) A longitudinal study of abnormalities on MRI and disability from multiple sclerosis. N Engl J Med 346:158–164.

- [125] Losseff NA, Miller DH, Kidd D, Thompson AJ. The predictive value of gadolinium enhancement for long term disability in relapsing-remitting multiple sclerosis-preliminary results. *Mult Scler.* 2001; 7:23–25.
- [126] Wykaz leków refundowanych, aktualny na dzień 1 listopada 2021 <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> (listopad 2021)
- [127] AWA OT.4331.16.2020 Betaferon. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/083/AWA/83_awa_ot.4331.16.2020_betaferon_bip.pdf (październik 2021)
- [128] Broła W, Soboloweski P, Zak M, i wsp. Profile of Polish patients with primary progressive multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders* 33 (2019) 33–38.
- [129] GUS 2017 <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/ludnosc/ludnosc-stan-i-struktura-w-przekroju-terytorialnym-stan-w-dniu-30-06-2017-r-,6,22.html> (październik 2021)
- [130] GUS 2018 <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/ludnosc/ludnosc-stan-i-struktura-oraz-ruch-naturalny-w-przekroju-terytorialnym-w-2018-r-stand-w-dniu-30-vi,6,24.html> (październik 2021)
- [131] GUS 2019 <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/ludnosc/ludnosc-stan-i-struktura-w-przekroju-terytorialnym-stand-w-dniu-30-06-2019,6,26.html> (październik 2021)
- [132] <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30171370/>
- [133] 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, doi: 10.1186/s12883-016-0662-8, <https://bmcneurol.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/s12883-016-0662-8.pdf>
- [134] Kapica-Topczewska K, Broła W, Fudala M, i wsp. Prevalence of multiple sclerosis in Poland. *Mult Scler Relat Disord.* 2018; 21: 51–55.
- [135] AOTMiT; AWA OT.4331.31.2018 Okrelizumab.
- [136] Montalban X, Gold R, Thompson AJ i wsp.ECTRIMS/EAN guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. *European journal of Neurology* 2018; 25: 215-237.

H. Badania wykluczone z analizy

Opracowania wtórne - wykluczone

- [137] Shirani A, Stüve O. Natalizumab for Multiple Sclerosis: A Case in Point for the Impact of Translational Neuroimmunology. *J Immunol.* 2017 Feb 15;198(4):1381-1386.
- [138] Singer BA. The role of natalizumab in the treatment of multiple sclerosis: benefits and risks. *Therapeutic advances in neurological disorders*, 2017, 10(9), 327.
- [139] Wingerchuk DM, Weinshenker BG. Disease modifying therapies for relapsing multiple sclerosis. *BMJ.* 2016 Aug 22;354:i3518.
- [140] Gandhi S, Jakimovski D, Ahmed R, i wsp. Use of natalizumab in multiple sclerosis: current perspectives. *Expert Opin Biol Ther.* 2016 Sep;16(9):1151-1162.
- [141] Outteryck O. Natalizumab in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Expert Rev Neurother.* 2016 May;16(5):471-81.
- [142] Delbue S, Comar M, Ferrante P. Natalizumab treatment of multiple sclerosis: new insights. *Immunotherapy.* 2017 Jan;9(2):157-171.
- [143] Castro-Borrero W, Graves D, Frohman TC, i wsp. Current and emerging therapies in multiple sclerosis: A systematic review. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders* 2012; 5(4): 205-20.
- [144] Cree B. Emerging monoclonal antibody therapies for multiple sclerosis. *Neurologist.* 2006 Jul;12(4):171-8.
- [145] Mangas A, Coveñas R, Geffard M. New drug therapies for multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol.* 2010;23(3):287-92.
- [146] 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.
- [147] Knier B, Hemmer B, Korn T. Novel monoclonal antibodies for therapy of multiple sclerosis. *Expert Opin Biol Ther.* 2014;14(4):503-13.

- [148] Meuth SG, Göbel K, Wiendl H. Immune therapy of multiple sclerosis—future strategies. *Curr Pharm Des.* 2012;18(29):4489-97.
- [149] Rosenzweig TM, Hartman S, MacKenzie E. Disease-modifying therapy in adult relapsing-remitting multiple sclerosis. *Formulary* 2010; 45(8):252-262.
- [150] Straus Farber R, Harel A, Lublin F. Novel Agents for Relapsing Forms of Multiple Sclerosis. *Annu Rev Med.* 2016;67:309-21.
- [151] Deiß A, Brecht I, Haarmann A, Buttmann M. Treating multiple sclerosis with monoclonal antibodies: a 2013 update. *Expert Rev Neurother.* 2013;13(3):313-35.
- [152] McGinley MP, Moss BP, Cohen JA. Safety of monoclonal antibodies for the treatment of multiple sclerosis. *Expert Opinion on Drug Safety.* 2017; 16(1): 89-100.
- [153] Li H, Shi FH, Huang SY, i wsp. A Review on Clinical Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Pharmacogenomics of Natalizumab: A Humanized Anti- α 4 Integrin Monoclonal Antibody. *Curr Drug Metab.* 2018;19(14):2113-1223.
- [154] Gross RH, Corboy JR. Monitoring, Switching, and Stopping Multiple Sclerosis Disease-Modifying Therapies. *Continuum (Minneapolis Minn).* 2019 Jun;25(3):715-735.
- [155] Hao Li, Fang-Hong Shi, Shi-Ying Huang. Natalizumab: A Humanized Anti- α 4 Integrin Monoclonal Antibody. *Curr Drug Metab.* 2018;19(14):1213-1223.
- [156] Almouzaïn L, Stevenson F, Chard D i wsp. Switching treatments in clinically stable relapsing remitting multiple sclerosis patients planning for pregnancy. *Multiple Sclerosis Journal - Experimental, Translational and Clinical* 2021 7:1.
- [157] Almouzaïn L, Hamilton F, Stevenson F i wsp. Effect of switching disease modifying drugs on relapse rate in stable relapsing remitting multiple sclerosis patients planning for pregnancy: On-demand eposters p0001-p0286. *Multiple Sclerosis Journal* 2020 26:3 SUPPL (152-153).
- [158] Al Jumah M, Abulaban A, Aggad H i wsp. Managing multiple sclerosis in the Covid19 era: a review of the literature and consensus report from a panel of experts in Saudi Arabia. *Mult Scler Relat Disord.* 2021; 51: 102925. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7992311/>
- [159] Möhn N, Konen FF, Pul R i wsp. Experience in multiple sclerosis patients with COVID-19 and disease-modifying therapies: A review of 873 published cases. *Journal of Clinical Medicine* 2020 9:12 (1-12) .
- [160] Goodin DS, Cohen BA, O'Connor P, Kappos L, Stevens JC; Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. Assessment: the use of natalizumab (Tysabri) for the treatment of multiple sclerosis (an evidence-based review): report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2008 Sep 2;71(10):766-73. doi: 10.1212/01.wnl.0000320512.21919.d2.
- [161] Freedman MS, Hughes B, Mikol DD, Bennett R, Cuffel B, Divan V, LaVallee N, Al-Sabbagh A. Efficacy of disease-modifying therapies in relapsing remitting multiple sclerosis: a systematic comparison. *Eur Neurol.* 2008;60(1):1-11. doi: 10.1159/000127972.
- [162] Johnson KP. Natalizumab (Tysabri) treatment for relapsing multiple sclerosis. *Neurologist.* 2007 Jul;13(4):182-7. doi: 10.1097/01.nrl.0000263760.53418.5b.
- [163] Iaffaldano P, Lucchese G, Trojano M. Treating multiple sclerosis with natalizumab. *Expert Rev Neurother.* 2011 Dec;11(12):1683-92. doi: 10.1586/ern.11.154.
- [164] Filippini G, Clerico M, Beiki O, i wsp. Treatment with disease modifying drugs for people with a first clinical attack suggestive of multiple sclerosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews (2016)* 2016:5 Article Number: CD012200.
- [165] Tramacere I, Benedetti MD, Capobussi M, i wsp. Adverse effects of immunotherapies for multiple sclerosis: A network meta-analysis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016:5.
- [166] Sarmiento TTR, Zuppo IF, Azevedo PS, i wsp. Safety of disease modifying drugs in pregnant women with relapsing-remitting multiple sclerosis: Systematic review and meta-analysis. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 2020; 29:SUPPL 3 (548-549).
- [167] Lopez-Leon S, Geissbühler Y, Sabidó M i wsp. A systematic review and meta-analyses of pregnancy and fetal outcomes in women with multiple sclerosis: a contribution from the IMI2 ConcePTION project. *Journal of Neurology* volume 267, pages2721–2731 (2020).

- [168] Gani R, Giovannoni G, Bates D, i wsp. Cost-effectiveness analyses of natalizumab (Tysabri) compared with other disease-modifying therapies for people with highly active relapsing-remitting multiple sclerosis in the UK. *Pharmacoeconomics*. 2008;26(7):617-27.
- [169] Edwards NC, Beckerman R, Phillips AL. Real-world evidence for disease-modifying drugs in multiple sclerosis: Trends in the literature. *Value in Health* 2017 20:5 (A189-).
- [170] Nishikawa AM, Paladini L, Liams AL, i wsp. Cost-Utility Analyses of Natalizumab Versus Interferon Beta-1a 44 Mcg for Rapidly Evolving Severe Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (RESRRMS) Patients in Brazil. *Value in Health* 2013; 18: A624.
- [171] Navarro CE, Ordóñez-Callamand E, Alzate JP. Disease modifying therapies in multiple sclerosis: cost-effectiveness systematic review. *Farm Hosp*. 2020 Mar 1;44(2):68-76.
- [172] Clafin SB, Broadley S, Taylor BV. The effect of disease modifying therapies on disability progression in multiple sclerosis: A systematic overview of meta-analyses. *Frontiers in Neurology* 2019 10:JAN Article Number 1150.
- [173] Filippini G, Del Giovane C, Clerico M, i wsp. Treatment with disease-modifying drugs for people with a first clinical attack suggestive of multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017; 25: 4: doi: 10.1002/14651858.CD012200.pub2.
- [174] Nixon M, Menger RP, Kalakoti P, i wsp. Natalizumab-Associated Primary Central Nervous System Lymphoma. *World Neurosurg*. 2018 Jan;109:152-159.
- [175] Sellner J, Rommer PS. A review of the evidence for a natalizumab exit strategy for patients with multiple sclerosis. *Autoimmun Rev*. 2019 Mar;18(3):255-261.
- [176] Pucci E, Giuliani G, Solari A, i wsp. Natalizumab for relapsing remitting multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Oct 5;(10):CD007621.
- [177] Nikfar S, Rahimi R, Rezaie A, Abdollahi M. A meta-analysis on the efficacy and tolerability of natalizumab in relapsing multiple sclerosis. *Archives of Medical Science* 2010; 6(2): 236-244.
- [178] Merkel B, Butzkueven H, Trabousee AL, i wsp. Timing of high-efficacy therapy in relapsing-remitting multiple sclerosis: A systematic review. *Autoimmun Rev*. 2017 Jun;16(6):658-665.
- [179] Natalizumab (Tysabri, Biogen Idec and Elan Pharmaceuticals) for relapsing remitting multiple sclerosis . Lansdale: HAYES, Inc.. 2009.
- [180] Clar C, Velasco Garrido M, Gericke C, Busse R. Interferons and natalizumab for multiple sclerosis. *GMS Health Technology Assessment* 2008; 4: 9. <http://www.egms.de/static/en/journals/hta/2008-4/hta000058.shtml>, luty 2018.
- [181] Mendes D, Alves C, Batel-Marques F. Benefit-Risk of Therapies for Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: Testing the Number Needed to Treat to Benefit (NNTB), Number Needed to Treat to Harm (NNTH) and the Likelihood to be Helped or Harmed (LHH): A Systematic Review and Meta-Analysis. *CNS Drugs*. 2016 Oct;30(10):909-29.
- [182] Eagle T, Stuart F, Chua AS, I wsp. Treatment satisfaction across injectable, infusion, and oral disease-modifying therapies for multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. 2017 Nov;18:196-201.
- [183] Kalincik T, Jokubaitis V, Spelman T, i wsp. Cladribine versus fingolimod, natalizumab and interferon beta for multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2018 Oct;24(12):1617-1626.
- [184] Lingohr-Smith M, Deitelzweig C, Lin G, Lin J. Efficacy and Safety of Disease-Modifying Therapies for the Treatment of Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: A Systematic Review. *Value in Health* 2021 24 Supplement 1 (S158-)
- [185] Nair K. Natalizumab Treatment is Associated with Improved Patient-Reported Outcomes in the Treatment of Multiple Sclerosis: Results from a Systematic Literature Review. *ECTRIMS Online Library*. Oct 25, 2017; 199818.
- [186] Lanza G, Ferri R, Bella R, i wsp. The impact of drugs for multiple sclerosis on sleep. *Multiple Sclerosis* 2017 23:1 (5-13).
- [187] Azimi A, Hanaei S, Sahraian MA, i wsp. Incidence of seroconversion and sero-reversion in patients with multiple sclerosis (MS) who had been treated with natalizumab: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Neurosci*. 2020 Jan;71:129-134.
- [188] Lebrun C, Rocher F. Cancer Risk in Patients with Multiple Sclerosis: Potential Impact of Disease-Modifying Drugs. *CNS Drugs*. 2018 Oct;32(10):939-949.

- [189] Khankhel Z, Brewer I, Adeyemi A, i wsp. Impact of natalizumab and other high efficacy disease modifying therapies on productivity loss in multiple sclerosis: A systematic literature review. *Multiple Sclerosis Journal* 2020; 26:3 SUPPL (608-609).
- [190] Ciotti JR, Valtcheva MV, Cross AH. Effects of MS disease-modifying therapies on responses to vaccinations: A review. *Mult Scler Relat Disord.* 2020 Oct; 45: 102439.
- [191] Landmeyer NC, Bürkner PC, Wiendl H. Disease-modifying treatments and cognition in relapsing-remitting multiple sclerosis: A meta-analysis. *Neurology.* 2020 Jun 2;94(22):e2373-e2383.
- [192] Filippini G, Del Giovane C, Vacchi L, i wsp. Immunomodulators and immunosuppressants for multiple sclerosis: a network meta-analysis. *Cochrane Database of Systematic Reviews: Reviews* 2013; Issue 6.
- [193] Hutchinson M, Fox RJ, Havrdova E i wsp. Efficacy and safety of BG-12 (dimethyl fumarate) and other disease-modifying therapies for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: a systematic review and mixed treatment comparison. *Curr Med Res Opin.* 2014 Apr;30(4):613-27.
- [194] Tramacere I, Del Giovane C, Salanti G, i wsp. Immunomodulators and immunosuppressants for relapsing-remitting multiple sclerosis: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 Sep 18;(9):CD011381.
- [195] Sultanov M, Almediyeva A, Absattarova K, Semenova Y. Natalizumab versus glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis. A network meta-analysis. *Value In Health* 2018; 21, Suppl. 3: S331.

Badanie pierwotne wykluczone

- [196] Rudick RA, Stuart WH, Calabresi PA, i wsp. Natalizumab plus interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis, *N Engl J Med* 2006; 354: 911–923.
- [197] Miller DH, Khan OA, Sheremata WA, i wsp.: International Natalizumab Multiple Sclerosis Trial Group. A controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2003 Jan 2;348(1):15-23.
- [198] Bates D, Bartholomé E. Treatment effect of natalizumab on relapse outcomes in multiple sclerosis patients despite ongoing MRI activity. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2012 Jan;83(1):55-60.
- [199] O'Connor PW, Goodman A, Willmer-Hulme AJ, i wsp. Randomized multicenter trial of natalizumab in acute MS relapses: clinical and MRI effects. *Neurology.* 2004 Jun 8;62(11):2038-43.
- [200] Nakamura M, Itani K, Miyake K, i wsp. Natalizumab is Effective for the Treatment of Relapsing-remitting Tumefactive Multiple Sclerosis. *Intern Med.* 2017;56(2):211-214.
- [201] Saida T, Kira J-I, Kishida S i wsp. Natalizumab for Achieving Relapse-Free, T1 Gadolinium-Enhancing-Lesion-Free, and T2 Lesion-Free Status in Japanese Multiple Sclerosis Patients: A Phase 2 Trial Subanalysis. *Neurology and Therapy* 2017 6:1 (153-159).
- [202] Raffel J, Gafson AR, Dahdaleh S, i wsp. Inflammatory Activity on Natalizumab Predicts Short-Term but Not Long-Term disability in Multiple Sclerosis. *PLoS One.* 2017 Jan 12;12(1):e0169546.
- [203] Ciron J, Hautecoeur P, Mathis S i wsp. Natalizumab throughout pregnancy: Risk of low platelet count in the newborn at delivery. *Rev Neurol (Paris).* 2016 Feb;172(2):165-6.
- [204] Cree B, De Seze J, Fox R, i wsp. RESTORE study: effects of a 24-week natalizumab treatment interruption on immune parameters and multiple sclerosis magnetic resonance imaging disease activity. *Neurology* 2012;78:P06.168.
- [205] O'Connor PW, Goodman A, Kappos L, i wsp. Disease activity return during natalizumab treatment interruption in patients with multiple sclerosis. *Neurology* 2011;76:1858–1865.
- [206] Miravalle A, Jensen R, Kinkel RP. Immune reconstitution inflammatory syndrome in patients with multiple sclerosis following cessation of natalizumab therapy. *Arch Neurol* 2011;68:186–191.
- [207] Havla J, Gerdes LA, Meinl I, i wsp. De-escalation from natalizumab in multiple sclerosis: recurrence of disease activity despite switching to glatiramer acetate. *J Neurol* 2011;258:1665–1669.
- [208] Edwards K, O'Connor JT, J. Siuta J, i wsp. The results of a controlled, prospective study of relapsing MS patients at risk for PML who switched from long term natalizumab to teriflunomide in a controlled, prospective study. *ECTRIMS Online Library.* Oct 25, 2017; 199747.

- [209] Panzara MA, Belcher G, Kooijmans M, i wsp. Use of natalizumab in patients with relapsing multiple sclerosis: updated safety results from TOUCH and TYGRIS. *Mult Scler* 2007; 13 Supplement 2: S169: P565.
- [210] Goodman AD, Rossman H, Bar-Or A, i wsp. GLANCE: results of a phase 2, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Neurology*. 2009 Mar 3;72(9):806-12.
- [211] Cohan SL, Edwards K, Lucas L, i wsp. Reducing return of disease activity in patients with relapsing multiple sclerosis transitioned from natalizumab to teriflunomide: 12-month interim results of teriflunomide therapy. *Mult Scler J Exp Transl Clin*. 2019 Jan-Mar; 5(1): 2055217318824618.
- [212] Kalincik T, L Brown JW, 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 Apr;16(4):271-281.
- [213] Fiander M, Bhan V, Stewart S, Parks N. Clinical Course of Relapsing Remitting Multiple Sclerosis Post-Natalizumab. *Canadian Journal of Neurological Sciences* 2019; 46(4), 455-458.
- [214] Gudesblatt M, Wissemann K, Zarif M, i wsp. Improvement in Cognitive Function as Measured by NeuroTrax in Patients with Relapsing Multiple Sclerosis Treated with Natalizumab: A 2-Year Retrospective Analysis. *CNS Drugs*. 2018 Dec;32(12):1173-1181.
- [215] Kalincik T, Diouf I, Sharmin S, i wsp. Effect of Disease-Modifying Therapy on Disability in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis Over 15 Years. *Neurology*. 2021 Feb 2;96(5):e783-e797.
- [216] Chisari CG, Grimaldi LM, Salemi G, i wsp. Clinical effectiveness of different natalizumab interval dosing schedules in a large Italian population of patients with multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2020 Dec;91(12):1297-1303.
- [217] Woodworth J, Duda P, Fox E, Lucas N, Plavina T. Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics of subcutaneous and intravenous administration of natalizumab. *Multiple sclerosis*. 2013. 19;11(1): 216-217.
- [218] Bachelet D, Hässler S, Mbogning C, i wsp. Occurrence of Anti-Drug Antibodies against Interferon-Beta and Natalizumab in Multiple Sclerosis: A Collaborative Cohort Analysis. *PLoS One*. 2016 Nov 2;11(11):e0162752.
- [219] Oreja-Guevara C, Ramos-Cejudo J, Aroeira LS, i wsp. TH1/TH2 Cytokine profile in relapsing-remitting multiple sclerosis patients treated with Glatiramer acetate or Natalizumab. *BMC Neurol*. 2012 Sep 18;12:95.
- [220] van Rossum JA, van Kempen ZLE, Schilder L, i wsp. Abnormalities and erythroblasts in peripheral blood of multiple sclerosis patients treated with natalizumab. *Mult Scler Relat Disord*. 2019 Nov;36:101382.
- [221] Petersen ER, Søndergaard HB, Laursen JH, i wsp. Smoking is associated with increased disease activity during natalizumab treatment in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2019 Aug;25(9):1298-1305.
- [222] Novotna K, Rusz J, Kubala Havrdova E, Lizrova Preiningerova J. Why patients with multiple sclerosis perceive improvement of gait during treatment with natalizumab? *J Neural Transm (Vienna)*. 2019 Jun;126(6):731-737.
- [223] van Kempen ZLE, Hoogervorst ELJ, Wattjes MP, i wsp. Personalized extended interval dosing of natalizumab in MS: A prospective multicenter trial. *Neurology*. 2020 Aug 11;95(6):e745-e754.
- [224] Clerico M, De Mercanti SF, Signori A, i wsp. Extending the Interval of Natalizumab Dosing: Is Efficacy Preserved? *Neurotherapeutics*. 2020 Jan;17(1):200-207.
- [225] Costa-Frossard L, Sainz De La Maza S, i wsp. Effectiveness and safety profile of the natalizumab extended interval dosing in a spanish cohort. *Multiple Sclerosis Journal* 2020; 26:3 SUPPL (278-).
- [226] Toorop A, Rispens T, Uitdehaag B, i wsp. Personalized extended interval dosing of natalizumab in relapsing remitting multiple sclerosis-a prospective multicenter trial in the netherlands. *Multiple Sclerosis Journal* 2020; 26:3 SUPPL (226-227).
- [227] Foley JF, Goelz S, Hoyt T, i wsp. Evaluation of natalizumab pharmacokinetics and pharmacodynamics with standard and extended interval dosing. *Mult Scler Relat Disord*. 2019 Jun;31:65-71.
- [228] Havla J, Gerdes LA, Meinl I, i wsp. De-escalation from natalizumab in multiple sclerosis: recurrence of disease activity despite switching to glatiramer acetate. *J Neurol*. 2011 Sep;258(9):1665-9.
- [229] 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 May;24(6):777-785.

- [230] Abdel-Mannan O, Manchoon C, Rossor T, i wsp. Use of disease-modifying therapies in paediatric relapsing remitting multiple sclerosis in the UK: A multi-centre retrospective study. *Multiple Sclerosis Journal* 2019 25 Supplement 2 (148-149).
- [231] Manouchehrinia A, McKay K, Kågström S, i wsp. Long-term effectiveness of natalizumab in multiple sclerosis: A 10-year nationwide prospective cohort study. *Multiple Sclerosis Journal* 2018 24:2 Supplement (469-470).
- [232] Button J, Al-Louzi O, Lang A i wsp. Disease-modifying therapies modulate retinal atrophy in multiple sclerosis: A retrospective study. *Neurology*. 2017 Feb 7;88(6):525-532.
- [233] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02142192>.
- [234] <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-000917-30/BE>.
- [235] Lublin FD, Cutter G, Giovannoni G i wsp. Natalizumab reduces relapse clinical severity and improves relapse recovery in MS. *Mult Scler Relat Disord*. 2014;3(6):705-11.
- [236] Balcer LJ, Galetta SL, Polman CH i wsp. Low-contrast acuity measures visual improvement in phase 3 trial of natalizumab in relapsing MS. *J Neurol Sci*. 2012;318(1-2):119-24.
- [237] Calabresi PA, Giovannoni G, Confavreux C, Galetta SL, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Miller DH, O'Connor PW, Phillips JT, Polman CH, Radue EW, Rudick RA, Stuart WH, Lublin FD, Wajgt A, Weinstock-Guttman B, Wynn DR, Lynn F, Panzara MA; AFFIRM and SENTINEL Investigators. The incidence and significance of anti-natalizumab antibodies: results from AFFIRM and SENTINEL. *Neurology*. 2007 Oct 2;69(14):1391-403. doi: 10.1212/01.wnl.0000277457.17420.b5
- [238] Rudick RA, Miller D, Hass S, Hutchinson M, Calabresi PA, Confavreux C, Galetta SL, Giovannoni G, Havrdova E, Kappos L, Lublin FD, Miller DH, O'Connor PW, Phillips JT, Polman CH, Radue EW, Stuart WH, Wajgt A, Weinstock-Guttman B, Wynn DR, Lynn F, Panzara MA; AFFIRM and SENTINEL Investigators. Health-related quality of life in multiple sclerosis: effects of natalizumab. *Ann Neurol*. 2007 Oct;62(4):335-46. doi: 10.1002/ana.21163.
- [239] Balcer LJ, Galetta SL, Calabresi PA, Confavreux C, Giovannoni G, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Lublin FD, Miller DH, O'Connor PW, Phillips JT, Polman CH, Radue EW, Rudick RA, Stuart WH, Wajgt A, Weinstock-Guttman B, Wynn DR, Lynn F, Panzara MA. Natalizumab reduces visual loss in patients with relapsing multiple sclerosis. *Neurology*. 2007 Apr 17;68(16):1299-304. doi: 10.1212/01.wnl.0000259521.14704.a8.
- [240] Weinstock-Guttman B, Galetta SL, Giovannoni G, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, O'Connor PW, Phillips JT, Polman C, Stuart WH, Lynn F, Hotermans C. Additional efficacy endpoints from pivotal natalizumab trials in relapsing-remitting MS. *J Neurol*. 2012 May;259(5):898-905. doi: 10.1007/s00415-011-6275-7.
- [241] Coerver EME, Wessels MHJ, van Lierop ZYG i wsp. Natalizumab discontinuation in a Dutch real-world cohort. *Mult Scler Relat Disord*. 2021;52:102974.
- [242] Prosperini L, Borriello G, Fubelli F, Marinelli F, Pozzilli C. Natalizumab treatment in multiple sclerosis: the experience of S. Andrea MS Centre in Rome. *Neurol Sci*. 2011 Jan;31 Suppl 3:303-7. doi: 10.1007/s10072-010-0348-8.
- [243] Capra R, Brescia Morra V, Mirabella M i wsp. Natalizumab is associated with early improvement of working ability in relapsing-remitting multiple sclerosis patients: WANT observational study results. *Neurol Sci*. 2021;42(7):2837-2845.
- [244] 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.
- [245] Sacco R, Disanto G, Maraffi I i wsp. Infusion-related reactions during Natalizumab treatment: Do we still need a post-infusion observation period? *Mult Scler Relat Disord*. 2020;38:101523.
- [246] van Kempen ZLE, Doesburg D, Dekker I i wsp. The natalizumab wearing-off effect: End of natalizumab cycle, recurrence of MS symptoms. *Neurology*. 2019;93(17):e1579-e1586.
- [247] Bargiela D, Bianchi MT, Westover MB i wsp. Selection of first-line therapy in multiple sclerosis using risk-benefit decision analysis. *Neurology*. 2017;88(7):677-684.
- [248] Ontaneda D, Sakaie K, Lin J i wsp. Identifying the start of multiple sclerosis injury: a serial DTI study. *J Neuroimaging*. Nov-Dec 2014;24(6):569-576.

- [249] Yildiz M, Tettenborn B, Borgwardt S. Trajectory of fatigue severity in natalizumab treated multiple sclerosis patients. *Clin Neurol Neurosurg.* 2013;115(7):902-3.
- [250] Mattioli F, Stampatori C, Capra R i wsp. The effect of natalizumab on cognitive function in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: preliminary results of a 1-year follow-up study. *Neurol Sci.* 2011;32(1):83-8.
- [251] Sundgren M, Piehla F, Wahlin A, Brismar T. Cognitive function did not improve after initiation of natalizumab treatment in relapsing-remitting multiple sclerosis. A prospective one-year dual control group study. *Multiple sclerosis and related disorders*, 2016, 10, 36-43.
- [252] Portaccio E, Stromillo ML, Goretti B i wsp. Natalizumab may reduce cognitive changes and brain atrophy rate in relapsing-remitting multiple sclerosis: a prospective, non-randomized pilot study. *European journal of neurology*, 2013, 20(6), 986-990.
- [253] Guger M, Enzinger C, Leutmezer F i wsp. Real life use of natalizumab, fingolimod, dimethyl fumarate, teriflunomide and alemtuzumab in Austria: Benefit-risk data from the Austrian multiple sclerosis treatment registry. *Multiple Sclerosis* 2016 22 Supplement 3 (788-789).
- [254] Razmjou S, Bao F, Lichtman-Mikol S i wsp. Comparative multi-modal MRI study to examine the effect of Natalizumab, Galtitamer acetate and Fingolimod on brain tissue injury in patients with relapsing remitting multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal* 2017 23:3 Supplement 1 (546-547).
- [255] Campbell JD, McQueen R, Miravalle A i wsp. Comparative effectiveness of early natalizumab treatment in JC virus-negative relapsing-remitting multiple sclerosis. *Am J Manag Care.* 2013;19(4):278-85.
- [256] Wiebenga OT, Klauser AM, Schoonheim MM i wsp. Enhanced axonal metabolism during early natalizumab treatment in relapsing-remitting multiple sclerosis. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2015;36(6):1116-23.
- [257] William J, Brown L, Coles A i wsp. Association of Initial Disease-Modifying Therapy With Later Conversion to Secondary Progressive Multiple Sclerosis. *JAMA.* 2019;321(2):175-187
- [258] Kerbrat A, Le Page E, Leray E i wsp. Natalizumab and drug holiday in clinical practice: an observational study in very active relapsing remitting multiple sclerosis patients. *J Neurol Sci.* 2011;308(1-2):98-102.
- [259] Yokoyama K, Sato R, Makioka H i wsp. Safety and effectiveness of natalizumab: The 2-year interim results of the post-marketing surveillance in Japan. *Journal of the Neurological Sciences* 2017 381 Supplement 1 (1069-1070)
- [260] Yokoyama K, Sato R, Makioka H i wsp. Safety and effectiveness in the 3rd year interim results of all-case surveillance for natalizumab in Japan. *Multiple Sclerosis Journal* 2019 25:3 (471-).
- [261] Kalincik T, Manouchehrinia A, Sobisek L i wsp. Towards personalized therapy for multiple sclerosis: prediction of individual treatment response. *Brain.* 2017;140(9):2426-2443.
- [262] Rorsman I, Petersen C, Nilsson PC i wsp. Cognitive functioning following one-year natalizumab treatment: A non-randomized clinical trial. *Acta Neurol Scand.* 2018;137(1):117-124.
- [263] Al-Hussain F, Al-Salloum N, Alazwary N i wsp. Depression, anxiety and stress severities in multiple sclerosis patients using injectable versus oral treatments. *J Comp Eff Res.* 2017;6(5):405-412.
- [264] Rinaldi F, Calabrese M, Seppi D i wsp. Natalizumab strongly suppresses cortical pathology in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2012;18(12):1760-7.
- [265] Rinaldi F, Calabrese M, Seppi D, Puthenparampil M, Perini P, Gallo P. Natalizumab prevents the accumulation of cortical lesions in relapsing remitting multiple sclerosis: a preliminary report. *Neurol Sci.* 2011 Jan;31 Suppl 3:317-20. doi: 10.1007/s10072-010-0346-x.
- [266] Gobbi C, Meier DS, Cotton F, i wsp. Interferon beta 1b following natalizumab discontinuation: one year, randomized, prospective, pilot trial. *BMC Neurol.* 2013 Aug 2;13:101.
- [267] Zecca C, Riccietelli GC, Calabrese P, i wsp. Treatment satisfaction, adherence and behavioral assessment in patients de-escalating from natalizumab to interferon beta. *BMC Neurol.* 2014 Feb 28;14:38.
- [268] Fox RJ, Cree BA, De Sèze J, i wsp. MS disease activity in RESTORE: a randomized 24-week natalizumab treatment interruption study. *Neurology.* 2014 Apr 29;82(17):1491-8.
- [269] Butzkueven H, Spelman T, Kalincik T i wsp. Efficacy and treatment persistence of first-line natalizumab vs. Interferon β or glatiramer acetate in relapsing MS. *Multiple Sclerosis* 2016 22:3 (418-419).

- [270] Prosperini L, Pontecorvo S, Giuliani M i wsp. Real-world effectiveness of natalizumab and fingolimod compared with injectable drugs in non-responders and in treatment-naive patients with multiple sclerosis. *Multiple sclerosis (houndmills, basingstoke, england)*, 2015, 23(11 SUPPL. 1), 318.
- [271] Spelman, T., Butzkueven, H., Kappos, L i wsp (2017). In treatment-naive patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS), initiating natalizumab earlier is associated with greater disability improvement than delaying treatment: real-world results from the TYSABRI® Observational Program (TOP)(P6. 350).
- [272] Spelman T, Izquierdo G, Lugaresi A i wsp. Comparison of MS outcomes after switching to natalizumab versus staying on interferon-beta or glatiramer. *Multiple Sclerosis* 2016; 22: 600-2. [Abstrakt].
- [273] Villaverde-González R, Gracia Gil J, Pérez Sempere A, i wsp. Observational Study of Switching from Natalizumab to Immunomodulatory Drugs. *Eur Neurol*. 2017;77(3-4):130-136.
- [274] Cohan SL, Moses H, Calkwood J, i wsp. Clinical outcomes in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis who switch from natalizumab to delayed-release dimethyl fumarate: A multicenter retrospective observational study (STRATEGY). *Mult Scler Relat Disord*. 2018 May;22:27-34.
- [275] Calabrese M, Pitteri M, Farina G i wsp. Dimethyl fumarate: a possible exit strategy from natalizumab treatment in patients with multiple sclerosis at risk for severe adverse events. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2017 Dec;88(12):1073-1078.
- [276] Butzkueven H, Trojano M, Kappos L i wsp. Clinical outcomes in patients who discontinue natalizumab therapy after 2 years in the Tysabri® Observational Program (TOP). *Mult Scler*. 2021 Mar;27(3):410-419.
- [277] Perumal J, Fox RJ, Balabanov R, i wsp. Outcomes of natalizumab treatment within 3 years of relapsing-remitting multiple sclerosis diagnosis: a prespecified 2-year interim analysis of STRIVE. *BMC Neurol*. 2019 Jun 8;19(1):116.
- [278] Perumal J, Balabanov R, Su R i wsp. Natalizumab in Early Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: A 4-Year, Open-Label Study. *Adv Ther*. 2021;38(7):3724-3742.
- [279] Duquette P, Yeung M, Mouallif S, i wsp. A retrospective claims analysis: Compliance and discontinuation rates among Canadian patients with multiple sclerosis treated with disease-modifying therapies. *PLoS One*. 2019;14(1):e0210417.
- [280] Bonafede MM, Johnson BH, Wenten M, Watson C. Treatment patterns in disease-modifying therapy for patients with multiple sclerosis in the United States. *Clin Ther*. 2013;35(10):1501-12.
- [281] O'Connor P, Goodman A, Kappos L, i wsp. Long-term safety and effectiveness of natalizumab redosing and treatment in the STRATA MS Study. *Neurology* 2014;83:78-86.
- [282] Zivadinov R, Hojnacki D, Bergsland N, i wsp. Effect of natalizumab on brain atrophy and disability progression in multiple sclerosis patients over 5 years. *Eur J Neurol*. 2016 Jun;23(6):1101-9.

Interferony – szerokie przeszukanie

- [283] Saida T, Kira J, Ueno Y, i wsp. Long-term efficacy and safety of intramuscular interferon beta-1a: Randomized postmarketing trial of two dosing regimens in Japanese patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders* 2016;7:102-108.
- [284] Kuhle J, Hardmeier M, Disanto G, i wsp.; European Long-term Follow-up Study Group in Interferon β -1b in Secondary-progressive Multiple Sclerosis. A 10-year follow-up of the European multicenter trial of interferon β -1b in secondary-progressive multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2016;22(4):533-43.
- [285] Brown RA, Narayanan S, Stikov N i wsp. MTR recovery in brain lesions in the BECOME study of glatiramer acetate vs interferon beta-1b. *Neurology* 2016;87(9), 905-11.
- [286] Comi G, De Stefano N, Freedman MS, i wsp. Subcutaneous interferon β -1a in the treatment of clinically isolated syndromes: 3-year and 5-year results of the phase III dosing frequency-blind multicentre REFLEXION study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2017; 88(4):285-294.
- [287] Nelson F, Cutter G, Hawker K, i wsp. Clinical efficacy of interferon p-ia subcutaneously three times weekly according to baseline radiological characteristics: Post Hoc analyses of PRISMS data. *Neurology* 2017; 88:16 Supplement 1.

Peginterferon – szerokie przeszukanie

- [288] Newsome SD, Kieseier BC, Arnold DL i wsp. Subgroup and sensitivity analyses of annualized relapse rate over 2 years in the ADVANCE trial of peginterferon beta-1a in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Neurol.* 2016; 263:1778–1787.
- [289] Hang Y, Hu X, Zhang J i wsp. Analysis of peginterferon b-1a exposure and Gd-enhanced lesion or T2 lesion response in relapsing-remitting multiple sclerosis patients. *J Pharmacokinet Pharmacodyn* 2016;43:371–383.
- [290] Scott TF, Kieseier BC, Newsome SD, i wsp. Improvement in relapse recovery with peginterferon beta-1a in patients with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal - Experimental, Translational and Clinical* 2016, 2(no pagination).
- [291] Newsome SD, Mokliatchouk O, Castrillo-Viguera C, Naylor ML. Matching-adjusted comparisons demonstrate better clinical outcomes in patients with relapsing multiple sclerosis treated with peginterferon beta-1a than with teriflunomide. *Mult Scler Relat Disord.* 2020 May; 40:101954.

Octan glatirameru – szerokie przeszukanie

- [292] Boyko AN, Zakharova MN, Simaniv TO i wsp. Effects of generic glatiramer acetate (BCD-063) on magnetic resonance imaging outcomes in patients with relapsing multiple sclerosis. A randomized double-blind 48 weeks clinical trial. *Multiple Sclerosis* 2016;22: 287. [Abstrakt]
- [293] Popova EV, Boiko AN, Boiko OV, i wsp. Results of a Randomized Open Multicenter Comparative Study of the Tolerability and Safety of Gilenya (fingolimod) in Patients with Remitting Multiple Sclerosis (the GIMN study). *Neuroscience and Behavioral Physiology.* 2017; 47(1): 102-106.
- [294] Boyko A, Zakharova M, Kotov S i wsp. Efficacy and safety of generic glatiramer acetate TimexonR: Results of the 12-month extension of BCD-063-1 international double-blind randomized placebo-controlled clinical study of efficacy and safety of TimexonR in comparison with CopaxoneR. *Multiple Sclerosis Journal* 2017 23:3 Supplement 1 (340).
- [295] Bovis F, Kalincik T, Lublin F, i wsp. Treatment Response Score to Glatiramer Acetate or Interferon Beta-1a. *Neurology.* 2021 Jan 12;96(2):e214-e227.

Fumaran dimetylu – szerokie przeszukanie

- [296] Saida T, Yamamura T, Kondo T, i wsp. A randomized placebo-controlled trial of delayed-release dimethyl fumarate in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis from East Asia and other countries. *BMC Neurol.* 2019 Jan 7;19(1):5.
- [297] Ochi H, Niino M, Onizuka Y, i wsp. 72-Week Safety and Tolerability of Dimethyl Fumarate in Japanese Patients with Relapsing-remitting Multiple Sclerosis: Analysis of the Randomised, Double Blind, Placebo-Controlled, Phase III APEX Study and its Open-Label Extension. *Adv Ther.* 2018 Oct;35(10):1598-1611.
- [298] Kondo T, Kawachi I, Onizuka Y i wsp. Efficacy of delayed-release dimethyl fumarate in Japanese patients with relapsing multiple sclerosis in the placebo-controlled phase 3 apex study. *Journal of the Neurological Sciences* 2017; 381 Supplement 1 (439-440).
- [299] Sattarnejhad N, Healy BC, Baharnoori M, i wsp. Dimethyl fumarate versus interferon for treatment of relapsing-remitting multiple Sclerosis. *Neurology* 2017 88:16 Supplement 1.
- [300] Gold R, Arnold DL, Bar-Or A, i wsp. Long-term effects of delayed-release dimethyl fumarate in multiple sclerosis: interim analysis of ENDORSE, a randomized extension study. *Multiple sclerosis (houndmills, basingstoke, england).* 2017, 23(2), 253. Online Publication Date: 2017.
- [301] Pozzilli C, Phillips JT, Fox RJ, i wsp. Safety of delayed-release dimethyl fumarate in relapsing remitting multiple sclerosis patients from ENDORSE: Seven-year interim results. *Neurology* 2017; 88:16 Supplement 1.
- [302] Kalincik T, Kubala Havrdova E, Horakova D, i wsp. Comparison of fingolimod, dimethyl fumarate and teriflunomide for multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2019 Apr;90(4):458-468.
- [303] Braune S, Grimm S, van Hövell P, i wsp. NTD Study Group. Comparative effectiveness of delayed-release dimethyl fumarate versus interferon, glatiramer acetate, teriflunomide, or fingolimod: results from the German NeuroTransData registry. *J Neurol.* 2018 Dec;265(12):2980-2992.

Teryflunomid – szerokie przeszukanie

- [304] O'Connor P, Comi G, Freedman MS, i wsp. Long-term safety and efficacy of teriflunomide: Nine-year follow-up of the randomized TEMSO study. *Neurology.* 2016 Mar 8;86(10):920-30.

- [305] Ontaneda D, Nicholas J, Carraro M, i wsp. Comparative effectiveness of dimethyl fumarate versus fingolimod and teriflunomide among MS patients switching from first-generation platform therapies in the US. *Mult Scler Relat Disord.* 2019 Jan;27:101-111.
- [306] Boz C, Terzi M, Özer B, i wsp. Comparative analysis of fingolimod versus teriflunomide in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord.* 2019 Nov;36:101376.
- [307] Comi G, Freedman MS, Meca-Lallana JE, i wsp. Prior treatment status: impact on the efficacy and safety of teriflunomide in multiple sclerosis. *BMC Neurol.* 2020 Oct 6;20(1):364.
- [308] Laplaud DA, Casey R, Barbin L, i wsp. SFSEP and OFSEP groups. Comparative effectiveness of teriflunomide vs dimethyl fumarate in multiple sclerosis. *Neurology.* 2019 Aug 13;93(7):e635-e646.
- [309] Kapica-Topczewska K, Collin F, Tarasiuk J, i wsp. Clinical and epidemiological characteristics of multiple sclerosis patients receiving disease-modifying treatment in Poland. *Neurol Neurochir Pol.* 2020;54(2):161-168. doi: 10.5603/PJNNS.a2020.0020.
https://journals.viamedica.pl/neurologia_neurochirurgia_polska/article/view/PJNNS.a2020.0020/50431

13. SPIS TABEL, SCHEMATÓW

Spis tabel

Tabela 1. Liczba pacjentów z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym choroby wg ICD-10: G35 w latach 2017-2019 oraz obliczone, szacunkowe wskaźniki chorobowości [127], [128].....	40
Tabela 2. Sposób refundacji komparatorów dla natalizumabu, na podstawie wykazu leków refundowanych (stan na listopad 2021) [126].	43
Tabela 3. Zestawienie publikacji wykorzystanych w ramach analizy klinicznej [badania pierwotne, badania o niższej wiarygodności, opracowania (badania) wtórne, dodatkowe publikacje oceniające bezpieczeństwo] dotyczących stosowania natalizumabu w leczeniu pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego.....	46
Tabela 4. Skuteczność kliniczna natalizumabu SC w porównaniu do natalizumabu IV; łączna liczba unikalnych, aktywnych zmian w obrazie MRI; średnia (SD); populacja mITT [1]-[4].	55
Tabela 5. Skuteczność kliniczna natalizumabu SC w porównaniu do natalizumabu IV; łączna liczba unikalnych, aktywnych zmian w obrazie MRI skorygowana o wyjściową objętość zmian w obrazie T2; średnia (95% CI); analiza <i>post-hoc</i> [1]-[4].	55
Tabela 6. Skuteczność kliniczna natalizumabu SC w porównaniu do natalizumabu IV; jakiegokolwiek zmiany w MRI; % (95% CI) [1].	56
Tabela 7. Skuteczność kliniczna natalizumabu SC w porównaniu do natalizumabu IV; odsetek pacjentów spełniających kryteria kwalifikacji do leczenia ratunkowego, które dotyczyły zmian w obrazie MRI; n (%) [1]-[4].....	56
Tabela 8. Skuteczność kliniczna natalizumabu SC w porównaniu do natalizumabu IV; odsetek pacjentów spełniających kryteria kwalifikacji do leczenia ratunkowego z jakichkolwiek przyczyn w czasie randomizowanej fazy badania; n (%) [1]-[4].	57
Tabela 9. Skuteczność kliniczna natalizumabu SC w porównaniu do natalizumabu IV; roczny wskaźnik rzutów, populacja mITT [1]-[4].	57
Tabela 10. Skuteczność kliniczna natalizumabu SC w porównaniu do natalizumabu IV; odsetek pacjentów z nawrotem choroby; n (%); populacja mITT [1]-[4].	58
Tabela 11. Skuteczność kliniczna natalizumabu SC w porównaniu do natalizumabu IV; odsetek pacjentów, u których potwierdzono pogorszenie niepełnosprawności; n (%); populacja mITT [1]-[4].	58
Tabela 12. Skuteczność kliniczna natalizumabu SC w porównaniu do natalizumabu IV; średnia zmiana stopnia niepełnosprawności ocenianej w skali EDSS względem wartości początkowych; średnia [1]-[4].	59
Tabela 13. Skuteczność kliniczna natalizumabu SC w porównaniu do natalizumabu IV; zmiana stopnia niepełnosprawności ocenianej w skali EDSS i stanu funkcjonalnego według skali MSCF; średnia (SD) [5]-[6].	59
Tabela 14. Skuteczność kliniczna natalizumabu SC w porównaniu do natalizumabu IV; zmiana funkcji poznawczych, zaburzeń widzenia oraz ogólnego samopoczucia; średnia (SD) [5]-[6].	60
Tabela 15. Skuteczność kliniczna natalizumabu SC w porównaniu do natalizumabu IV; zmiany w obrazie MRI; średnia (SD) [5]-[6].	61
Tabela 16. Bezpieczeństwo stosowania natalizumabu SC w porównaniu do natalizumabu IV; odsetek pacjentów, u których wystąpiły działania/ zdarzenia niepożądane; n (%) [1]-[4].	62
Tabela 17. Bezpieczeństwo stosowania natalizumabu SC w porównaniu do natalizumabu IV; odsetek pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane związane z leczeniem, w tym te które raportowano u >2 pacjentów w którejkolwiek z grup; n (%) [1]-[4].	62
Tabela 18. Bezpieczeństwo stosowania natalizumabu SC w porównaniu do natalizumabu IV; odsetek pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane o poważnym nasileniu; n (%) [1]-[4].	63
Tabela 19. Bezpieczeństwo stosowania natalizumabu SC w porównaniu do natalizumabu IV; odsetek pacjentów, u których wystąpiły ciężkie zdarzenia niepożądane; n (%) [1]-[4].	64
Tabela 20. Bezpieczeństwo stosowania natalizumabu SC w porównaniu do natalizumabu IV; odsetek pacjentów, którzy zostali wycofani z badania z powodu zdarzeń niepożądanych; n (%) [1]-[4].	64
Tabela 21. Profil bezpieczeństwa natalizumabu SC w porównaniu do natalizumabu IV; zdarzenia niepożądane raportowane w trakcie leczenia (ang. <i>treatment emergent adverse event</i> ; TEAE); n (%) [7].	65
Tabela 22. Analiza profilu farmakokinetycznego i farmakodynamicznego dla natalizumabu stosowanego podskórnym (SC) i dożylnie (IV) [1], [2].	66
Tabela 23. Profil farmakokinetyczny natalizumabu SC w porównaniu do natalizumabu IV (pojedyncza dawka natalizumabu); średnia (SD) [zakres] [5]-[6].	67
Tabela 24. Profil farmakodynamiczny natalizumabu SC w porównaniu do natalizumabu IV; średnia (SD) [5]-[6].	68
Tabela 25. Wyniki mieszanego porównania skuteczności klinicznej DMT (natalizumab oraz komparatory) względem placebo odnośnie rocznego wskaźnika rzutów (ARR); od najbardziej skutecznego do najmniej skutecznego DMT [85].	73
Tabela 26. Wyniki mieszanego porównania skuteczności klinicznej DMT (natalizumab oraz komparatory) względem placebo odnośnie progresji niepełnosprawności potwierdzonej po 3 miesiącach; od najbardziej skutecznego do najmniej skutecznego DMT [85].	74
Tabela 27. Wyniki mieszanego porównania skuteczności klinicznej DMT (natalizumab oraz komparatory) względem placebo odnośnie progresji niepełnosprawności potwierdzonej po 6 miesiącach; od najbardziej skutecznego do najmniej skutecznego DMT [85].	74

Tabela 28. Wyniki meta-analizy sieciowej odnośnie rocznego wskaźnika rzutów (ARR) dla porównania natalizumabu względem komparatorów [86].	76
Tabela 29. Wyniki meta-analizy sieciowej odnośnie progresji niepełnosprawności potwierdzonej po 3 miesiącach dla porównania natalizumabu względem komparatorów [86].	76
Tabela 30. Wyniki meta-analizy sieciowej odnośnie progresji niepełnosprawności potwierdzonej po 6 miesiącach dla porównania natalizumabu względem komparatorów [86].	77
Tabela 31. Wyniki meta-analizy sieciowej odnośnie rocznego wskaźnika rzutów (ARR) dla porównania natalizumabu względem interferonu beta-1a [87].	78
Tabela 32. Wyniki meta-analizy sieciowej odnośnie braku nawrotu dla porównania natalizumabu względem interferonu beta-1a [87].	79
Tabela 33. Wyniki meta-analizy sieciowej odnośnie pacjentów z nowymi lub nowo powiększającymi się zmianami w obrazach T2, dla porównania natalizumabu względem interferonu beta-1a [87].	79
Tabela 34. Wyniki meta-analizy sieciowej odnośnie ryzyka wystąpienia co najmniej 1 nawrotu choroby w czasie 24 miesięcy, dla porównania natalizumabu względem komparatorów [88].	80
Tabela 35. Wyniki meta-analizy sieciowej odnośnie utrzymującej się przez 3 miesiące progresji niepełnosprawności, dla porównania natalizumabu względem komparatorów [88].	81
Tabela 36. Wyniki meta-analizy sieciowej odnośnie rocznego wskaźnika rzutów (ARR) dla porównania natalizumabu względem rozpatrywanych w Analizie klinicznej komparatorów [90].	82
Tabela 37. Wyniki meta-analizy sieciowej odnośnie rocznego wskaźnika rzutów (ARR) dla porównania natalizumabu względem rozpatrywanych w Analizie klinicznej komparatorów [91].	84
Tabela 38. Wyniki meta-analizy sieciowej odnośnie potwierdzonej progresji niepełnosprawności dla porównania natalizumabu względem rozpatrywanych w Analizie klinicznej komparatorów [91].	85
Tabela 39. Wyniki mieszanego porównania bezpieczeństwa stosowania DMT (natalizumab oraz komparatory) względem placebo, odnośnie częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych [85].	87
Tabela 40. Wyniki meta-analizy sieciowej odnośnie ryzyka przerwania leczenia z powodu zdarzeń/ działań niepożądanych dla porównania natalizumabu względem komparatorów [86].	87
Tabela 41. Wyniki meta-analizy sieciowej odnośnie ryzyka wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych dla porównania natalizumabu względem interferonu beta-1a [87].	88
Tabela 42. Wyniki meta-analizy sieciowej odnośnie ryzyka wystąpienia jakichkolwiek zdarzeń/ działań niepożądanych dla porównania natalizumabu względem interferonu beta-1a [87].	88
Tabela 43. Wyniki meta-analizy sieciowej odnośnie ryzyka przerwania leczenia z powodu zdarzeń/ działań niepożądanych dla porównania natalizumabu względem interferonu beta-1a [87].	89
Tabela 44. Wyniki meta-analizy sieciowej odnośnie ryzyka przerwania leczenia z powodu zdarzeń/ działań niepożądanych dla porównania natalizumabu względem komparatorów [88].	89
Tabela 45. Wyniki meta-analizy sieciowej odnośnie ryzyka ciężkich zdarzeń niepożądanych dla porównania natalizumabu względem komparatorów [88].	90
Tabela 46. Wyniki meta-analizy sieciowej odnośnie ryzyka przerwania leczenia z powodu zdarzeń/ działań niepożądanych dla porównania natalizumabu względem komparatorów [89].	91
Tabela 47. Wyniki meta-analizy sieciowej odnośnie ryzyka wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych dla porównania natalizumabu względem komparatorów [89].	92
Tabela 48. Wyniki meta-analizy sieciowej odnośnie ryzyka wystąpienia jakichkolwiek zdarzeń/ działań niepożądanych dla porównania natalizumabu względem komparatorów w ramach badań klinicznych [89].	92
Tabela 49. Wyniki meta-analizy sieciowej odnośnie ryzyka wystąpienia bólu głowy dla porównania natalizumabu względem komparatorów w ramach badań klinicznych [89].	93
Tabela 50. Wyniki meta-analizy sieciowej odnośnie ryzyka wystąpienia nowotworów dla porównania natalizumabu względem komparatorów w ramach badań klinicznych [89].	93
Tabela 51. Wyniki meta-analizy sieciowej odnośnie ryzyka wystąpienia jakichkolwiek zdarzeń/ działań niepożądanych dla porównania natalizumabu względem komparatorów w ramach badań obserwacyjnych [89].	94
Tabela 52. Wyniki meta-analizy sieciowej odnośnie ryzyka przerwania terapii z powodu zdarzeń niepożądanych dla porównania natalizumabu względem rozpatrywanych w Analizie klinicznej komparatorów [90].	94
Tabela 53. Zdarzenia niepożądane odnotowywane w uwzględnionych w opracowaniu [91] badaniach klinicznych dla natalizumabu oraz rozpatrywanych w Analizie klinicznej komparatorów.	95
Tabela 54. Wyniki mieszanego porównania skuteczności klinicznej DMT (natalizumab oraz komparatory) względem placebo odnośnie rocznego wskaźnika rzutów (ARR); progresji niepełnosprawności potwierdzonej po 3 i 6 miesiącach, od najbardziej skutecznego do najmniej skutecznego DMT [85].	96
Tabela 55. Zestawienie wyników z zakresu najważniejszych punktów końcowych dotyczących skuteczności klinicznej natalizumabu względem komparatorów w ogólnej populacji pacjentów z RRMS w oparciu o wyniki meta-analiz sieciowych (kolorem jasnozielonym oznaczono wyniki istotne statystycznie na korzyść natalizumabu; kolorem bladezielonym oznaczono wyniki wskazujące na trend na korzyść natalizumabu).	98

Tabela 56. Zestawienie wyników z zakresu najważniejszych punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa stosowania natalizumabu względem komparatorów, w ogólnej populacji pacjentów z RRMS w oparciu o wyniki meta-analiz sieciowych (kolorem jasnozielonym oznaczono wyniki istotne statystycznie na korzyść natalizumabu).	101
Tabela 57. Skuteczność kliniczna natalizumabu w bezpośrednim porównaniu do interferonu beta-1a w odniesieniu do liczby nawrotów choroby w czasie 12 miesięcy; n (%) [8].....	103
Tabela 58. Bezpieczeństwo stosowania natalizumabu w bezpośrednim porównaniu do interferonu beta-1a – ciężkie zdarzenia niepożądane; n (%) [9].	105
Tabela 59. Bezpieczeństwo stosowania natalizumabu w bezpośrednim porównaniu do octanu glatirameru – ciężkie zdarzenie niepożądane; n (%) [9].	105
Tabela 60. Bezpieczeństwo stosowania natalizumabu w bezpośrednim porównaniu do interferonu beta-1a – nieciężkie zdarzenie niepożądane (występujące u co najmniej jednego pacjenta w grupie badanej lub grupie kontrolnej); n (%) [9].....	106
Tabela 61. Bezpieczeństwo stosowania natalizumabu w bezpośrednim porównaniu do octanu glatirameru – nieciężkie zdarzenie niepożądane (występujące u co najmniej jednego pacjenta w grupie badanej lub grupie kontrolnej); n (%) [9].....	107
Tabela 62. Bezpieczeństwo stosowania natalizumabu w bezpośrednim porównaniu do interferonu beta-1a – zgony i zdarzenie niepożądane prowadzące do przerwania terapii; n (%) [9].....	110
Tabela 63. Bezpieczeństwo stosowania natalizumabu w bezpośrednim porównaniu do octanu glatirameru - zgony i zdarzenie niepożądane prowadzące do przerwania terapii; n (%) [9].....	111
Tabela 64. Zestawienie wyników z zakresu najważniejszych punktów końcowych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania natalizumabu względem komparatorów populacji pacjentów z RRMS w oparciu o wyniki badań randomizowanych– kolorem zielonym oznaczono wyniki istotne statystycznie na korzyść natalizumabu.	111
Tabela 65. Skuteczność kliniczna natalizumabu w bezpośrednim porównaniu do komparatorów w subpopulacji chorych (≥1 rzut ORAZ ≥1 zmiana Gd+) [10].....	115
Tabela 66. Skuteczność kliniczna natalizumabu w bezpośrednim porównaniu do komparatorów w subpopulacji pacjentów z ≥2 rzutami ORAZ ≥1 zmianą Gd+ [10].	115
Tabela 67. Skuteczność kliniczna natalizumabu w bezpośrednim porównaniu do komparatorów w subpopulacji pacjentów z ≥1 rzutem ORAZ ≥1 zmianą Gd+ ORAZ ≥9 zmianami T2-zależnymi [10].	116
Tabela 68. Skuteczność kliniczna natalizumabu w bezpośrednim porównaniu do komparatorów w populacji ogólnej (≥1 rzut LUB ≥1 zmiana Gd+) [10].	116
Tabela 69. Zestawienie skuteczności natalizumabu i interferonu beta-1a; n (%) po 12 oraz 24 miesiącach od rozpoczęcia terapii; średnia; % [11].	119
Tabela 70. Skuteczność kliniczna natalizumabu w bezpośrednim porównaniu do komparatorów: interferonu beta lub octanu glatirameru; populacja ogólna; średnia (SD), N – liczba pacjentów [12].	122
Tabela 71. Skuteczność kliniczna natalizumabu w bezpośrednim porównaniu do komparatorów: interferonu beta lub octanu glatirameru; subpopulacja pacjentów, którzy stosowali wcześniej tylko interferon beta; średnia (SD), N – liczba pacjentów [12].	124
Tabela 72. Skuteczność kliniczna natalizumabu w bezpośrednim porównaniu do komparatorów: interferonu beta lub octanu glatirameru; subpopulacja pacjentów, którzy stosowali wcześniej tylko octan glatirameru; średnia (SD), N – liczba pacjentów [12].	124
Tabela 73. Zestawienie skuteczności leczenia po zmianie na natalizumab lub na interferon beta/ octan glatirameru i odwrotnie (ang. <i>switching</i>) po niepowodzeniu leczenia I rzutu; n (%) [13].	126
Tabela 74. Odsetek pacjentów bez nawrotów choroby po zmianie leku DMT na natalizumab lub bez zmiany terapii [14].	128
Tabela 75. Redukcja wskaźnika nawrotów po zmianie leku DMT na natalizumab lub bez zmiany terapii [14].	128
Tabela 76. Redukcja wskaźnika nawrotów przed i po zmianie leku DMT na natalizumab [14].	128
Tabela 77. Skuteczność kliniczna natalizumabu w bezpośrednim porównaniu do komparatorów w populacji ogólnej; średnia (SD) lub n (%) [15].	129
Tabela 78. Zestawienie skuteczności leczenia po zmianie na natalizumab lub na interferon beta/ octan glatirameru i odwrotnie (ang. <i>switching</i>) po niepowodzeniu leczenia I rzutu; % [16].	131
Tabela 79. Zestawienie skuteczności natalizumabu oraz interferonu beta w leczeniu I linii pacjentów z wysoce aktywnym stwardnieniem rozsianym; % [16].	132
Tabela 80. Porównanie prawdopodobieństwa przerwania terapii z powodu nieskuteczności lub bezpieczeństwa/nietolerancji pomiędzy natalizumabem a interferonem, oraz komparatorami dla natalizumabu a interferonem [21].	134
Tabela 81. Skuteczność kliniczna natalizumabu oraz komparatorów tj. interferonu beta oraz octanu glatirameru; % [17].	135
Tabela 82. Skuteczność kliniczna natalizumabu w bezpośrednim porównaniu do interferonu beta-1a w populacji ogólnej; średnia (SD)/ n (%) [18].	137
Tabela 83. Skuteczność kliniczna natalizumabu w bezpośrednim porównaniu do fumaranu dimetylu w populacji ogólnej; % [19].	138
Tabela 84. Skuteczność kliniczna natalizumabu w bezpośrednim porównaniu do fumaranu dimetylu w populacji ogólnej; roczny wskaźnik rzutów (ARR) [20].	138
Tabela 85. Skuteczność kliniczna natalizumabu w bezpośrednim porównaniu do fumaranu dimetylu w populacji ogólnej; stopień progresji niepełnosprawności [20].	139

Tabela 86. Bezpieczeństwo stosowania natalizumabu w bezpośrednim porównaniu do fumaranu dimetylu w populacji ogólnej; % [19].....	140
Tabela 87. Bezpieczeństwo stosowania natalizumabu w bezpośrednim porównaniu do fumaranu dimetylu w populacji ogólnej; najczęstsze przyczyny przerwania terapii [19].	141
Tabela 88. Zestawienie wyników z zakresu najważniejszych punktów końcowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania natalizumabu względem komparatorów w populacji pacjentów z RRMS w oparciu o wyniki kohortowych badań obserwacyjnych (kolorem zielonym oznaczono wyniki istotne statystycznie na korzyść natalizumabu; kolorem bladezielonym oznaczono wyniki wskazujące na trend na korzyść natalizumabu).....	142
Tabela 89. Słowa kluczowe wykorzystane podczas przeszukania medycznych baz danych w odniesieniu do opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych dla zastosowania natalizumabu w leczeniu stwardnienia rozsianego.	201
Tabela 90. 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 natalizumabu w leczeniu stwardnienia rozsianego (data ostatniego wyszukiwania: 28.07.2021 roku).....	202
Tabela 91. Wyniki wyszukiwania doniesień i streszczeń pochodzących z konferencji naukowych, a także opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych w innych bazach dla zastosowania natalizumabu w leczeniu stwardnienia (data ostatniego wyszukiwania: 28.07.2021 roku).	206
Tabela 92. Przyczyny wykluczenia z analizy klinicznej publikacji dotyczących zastosowania natalizumabu i jego komparatorów w leczeniu pacjentów ze stwardnieniem rozsianym.	217
Tabela 93. Charakterystyka badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania natalizumabu.	223
Tabela 94. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania REFINE [1]-[4], [7] (przedstawiono tylko dane dla natalizumabu podawanego w dawce zgodnej z ChPL Tysabri® – 300 mg co 4 tygodnie).	253
Tabela 95. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania DELIVER [5]-[6], [7] (przedstawiono tylko dane dla subpopulacji pacjentów z RRMS).	254
Tabela 96. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania Mazdeh 2018 [8].....	254
Tabela 97. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania SURPASS (NCT NCT01058005) [9] (dla pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę przydzielonego leku).....	254
Tabela 98. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania Spelman 2016 (po dostosowaniu kohort; ang. <i>propensity score-matched patients</i>) [10].	256
Tabela 99. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania Lanzillo 2012 [11].	256
Tabela 100. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania Spelman 2015 (po dostosowaniu kohort; ang. <i>propensity score-matched patients</i>) [12].	257
Tabela 101. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania Prosperini i wsp. 2012 [13].	257
Tabela 102. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania Castillo-Trivino i wsp. 2011 [14].	258
Tabela 103. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania Johnson i wsp., 2015 (po dopasowaniu grup) [15].	258
Tabela 104. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania Prosperini i wsp., 2017 [16] (po dopasowaniu grup, subpopulacja A – pacjenci wcześniej leczeni).	259
Tabela 105. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania Prosperini i wsp., 2017 [16] (po dopasowaniu grup, subpopulacja B - pacjentów wcześniej nieleczeni, z wysoce aktywną chorobą).	259
Tabela 106. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania Kapica-Topczewska i wsp., 2019 [17].	260
Tabela 107. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania Zivadinov i wsp., 2012 [18].	260
Tabela 108. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania Vollmer i wsp., 2019 [19].	260
Tabela 109. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania De Masi i wsp., 2021 [20].	261
Tabela 110. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania Sacca 2018 [21] (supplement)*	261
Tabela 111. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania Putzki i wsp. 2009 [22].	262
Tabela 112. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania Putzki i wsp. 2010 [23].	262
Tabela 113. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania Putzki i wsp. 2010 [24].	263
Tabela 114. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania o akronimie MYDREAM - Belachew i wsp. 2011 [25].	264
Tabela 115. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania o akronimie TOP - Butzkueven i wsp. 2014 [26].	265
Tabela 116. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania o akronimie TOP - Butzkueven i wsp. 2020 [27].	266
Tabela 117. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania van Pesch i wsp. 2014 [28].	267
Tabela 118. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania Wiendl i wsp., 2016 [29].	268
Tabela 119. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania Trojano i wsp., 2018 [30].	268
Tabela 120. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania Wiendl i wsp. 2021 [31].	269
Tabela 121. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania o akronimie BIONAT - Outteryck i wsp. 2014 [32].	270
Tabela 122. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania Clerico i wsp., 2014 [33].	270
Tabela 123. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania Totaro i wsp., 2014 [34].	271
Tabela 124. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania Algahtani i wsp., 2018 [35].	272

Tabela 125. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania Evdoshenko i wsp. 2019 [36].	272
Tabela 126. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania Dekker i wsp. 2019 [37].	273
Tabela 127. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania Deslandes i wsp. 2020 [38].	273
Tabela 128. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania Bigaut i wsp. 2021 [39].	274
Tabela 129. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania Ghezzi 2010 [40].	274
Tabela 130. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania Ghezzi 2010 [40] (ogółem).	275
Tabela 131. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania Voloshyna 2015 [41].	275
Tabela 132. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania Ysraelit 2021 [42].	276
Tabela 133. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania Ebrahimi i wsp., 2016 [48].	276
Tabela 134. Charakterystyka wyjściowa pod względem przebiegu stwardnienia rozsianego pacjentów włączonych do badania Ebrahimi i wsp., 2016 [48].	277
Tabela 135. Charakterystyka wyjściowa pacjentek włączonych do badania Friend i wsp., 2016 [49].	277
Tabela 136. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania Giacoppo i wsp., 2017, przed zastosowaniem natalizumabu [50].	279
Tabela 137. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania Prosperini 2016; N=40 [51].	279
Tabela 138. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania Krämer i wsp., 2017, N=669 [52].	281
Tabela 139. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do Oshima i wsp., 2019 [53].	281
Tabela 140. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania Dolladille 2021 [54].	282
Tabela 141. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania Luna i wsp. 2020 [55].	282
Tabela 142. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do analizy zbiorczej Bloomgren i wsp., 2012 [73] – wcześniejsze stosowanie immunosupresantów przez pacjentów leczonych natalizumabem.	283
Tabela 143. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do analizy zbiorczej Bloomgren i wsp., 2012 [73] – ogólna charakterystyka z uwzględnieniem statusu wirusa JC.	284
Tabela 144. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do analizy Ho i wsp., 2017 [74].	284
Tabela 145. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania Saida i wsp., 2017 [82].	284
Tabela 146. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania Saida i wsp., 2017 [83].	285
Tabela 147. Charakterystyka i wyniki z pozostałych badań dla natalizumabu.	287
Tabela 148. Zestawienie skuteczności leczenia przed zmianą leku DMT na natalizumab oraz po leczeniu natalizumabem; średnia (SD) [22].	288
Tabela 149. Zestawienie skuteczności leczenia przed zmianą leku DMT na natalizumab oraz po leczeniu natalizumabem; średnia (SD) [23].	289
Tabela 150. Zestawienie skuteczności leczenia przed zmianą leku DMT na natalizumab oraz po leczeniu natalizumabem; średnia (SD) [24].	290
Tabela 151. Skuteczność kliniczna natalizumabu w bezpośrednim porównaniu do placebo w subpopulacji pacjentów z RES, wcześniej nieleczonych [43].	309
Tabela 152. Skuteczność kliniczna natalizumabu w bezpośrednim porównaniu do placebo w subpopulacji pacjentów z RES, wcześniej nieleczonych [45].	310
Tabela 153. Skuteczność kliniczna natalizumabu w bezpośrednim porównaniu do placebo w subpopulacji pacjentów z RES, wcześniej nieleczonych [46].	311
Tabela 154. Analiza nieproporcjonalności dla związku leków modyfikujących przebieg choroby przepisywanych dla pacjentów ze stwardnieniem rozsianym z raportowanymi przypadkami raka [54].	319
Tabela 155. Charakterystyka i wyniki opracowań (badań) wtórnych.	322
Tabela 156. Działania niepożądane zgłaszane podczas stosowania natalizumabu [57].	352
Tabela 157. Oszacowane wskaźniki ryzyka PML na 1 000 pacjentów z obecnością przeciwciał przeciw wirusowi JC [60], [64], [65].	358
Tabela 158. Oszacowane ryzyko wystąpienia PML w zależności od czynników ryzyka* [62].	362
Tabela 159. Działania/ zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem natalizumabu, zgłoszone bezpośrednio do bazy <i>Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb</i> do dnia 20 lipca 2021 roku [70].	364
Tabela 160. Działania/ zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem natalizumabu zgłoszone do WHO za pośrednictwem bazy <i>VigiBase®</i> (stan na lipiec 2021) [70].	364
Tabela 161. Publikacje, w których przedstawiono wyniki oceny bezpieczeństwa stosowania natalizumabu, a które nie spełniały kryteriów włączenia do głównej części analizy klinicznej.	367
Tabela 162. Charakterystyka nieopublikowanych badań klinicznych dotyczących zastosowania natalizumabu podawanego drogą podskórną w leczeniu pacjentów ze stwardnieniem rozsianym.	376
Tabela 163. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania REFINE [1]-[4].	378
Tabela 164. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania DELIVER [5]-[6].	378
Tabela 165. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania Mazdeh 2018 [8].	379
Tabela 166. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania SURPASS (NCT NCT01058005)* [9].	379
Tabela 167. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania Saida 2017 [82].	380
Tabela 168. Formularz oceny wiarygodności badań kohortowych na podstawie NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE (część 1).	381

Tabela 169. Formularz oceny wiarygodności badań kohortowych na podstawie NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE (część 2).	382
Tabela 170. Formularz oceny wiarygodności badań kliniczno-kontrolnych na podstawie NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE.....	383
Tabela 171. Ocena badań zgodnie z kryteriami NICE [98] (część 1).....	385
Tabela 172. Ocena badań zgodnie z kryteriami NICE [98] (część 2).....	386
Tabela 173. Ocena badań zgodnie z kryteriami NICE [98] (część 3).....	386
Tabela 174. Ocena badań zgodnie z kryteriami NICE [98] (część 4).....	387
Tabela 175. Ocena przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2 (część 1).	388
Tabela 176. Ocena przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2 (część 2).	392
Tabela 177. Charakterystyka skal/testów/kwestionariuszy wykorzystanych w badaniach uwzględnionych w analizie klinicznej.	398
Tabela 178. Klasyfikacja doniesień naukowych *.	400
Tabela 179. Narzędzie <i>Cochrane Collaboration</i> do oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego [96].....	400
Tabela 180. Formularz oceny wiarygodności badań kohortowych na podstawie NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE.....	401
Tabela 181. Formularz oceny wiarygodności badań kliniczno-kontrolnych na podstawie NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE.....	401
Tabela 182. Opis arkusza do oceny badań prospektywnych jednoramiennych zgodnie z kryteriami NICE [98].	402
Tabela 183. Opis arkusza do oceny metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR2* [99].....	402
Tabela 184. Ocena poziomu dowodów naukowych w ocenie trójklasowej (A-B-C)*.....	405
Tabela 185. Ocena jakości wyników naukowych zawartych w artykułach*.....	405
Tabela 186. Formularz ekstrakcji danych z badań.	405

Spis schematów

Schemat 1. Diagram selekcji opracowań (badań) wtórnych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) natalizumabu w leczeniu pacjentów ze stwardnieniem rozsianym.....	208
Schemat 2. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) natalizumabu (NAT) w leczeniu pacjentów ze stwardnieniem rozsianym.	209
Schemat 3. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) interferonu beta w leczeniu pacjentów ze stwardnieniem rozsianym.	211
Schemat 4. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) octanu glatirameru w leczeniu pacjentów ze stwardnieniem rozsianym.	212
Schemat 5. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) peginterferonu beta-1a w leczeniu pacjentów ze stwardnieniem rozsianym.	213
Schemat 6. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) fumaranu dimetylu w leczeniu pacjentów ze stwardnieniem rozsianym.	214
Schemat 7. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) teryflunomidu w leczeniu pacjentów ze stwardnieniem rozsianym.	215

14. ANEKS

14.1. PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH

Przeprowadzono przeszukanie medycznych baz danych odnośnie efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Tysabri® podawanego podskórnie (natalizumab 150 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce) w porównaniu do wybranych komparatorów, które w populacji pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii I rzutu choroby (populacja SOT) oraz w populacji pacjentów z szybko rozwijającą się, ciężką postacią choroby (RES), zgodnymi z rozszerzeniami definicji tych populacji w proponowanym programie lekowym dla natalizumabu [113] stanowią: interferon beta-1a, interferon beta-1b, peginterferon beta-1a, octan glatirameru, fumaran dimetylu, teryflunomid.

Przeszukanie baz danych przeprowadzono z możliwie dużą czułością, zgodnie z wytycznymi AOTMiT [95] i *Cochrane Collaboration* [96] oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku [100]. 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 [REDACTED] a ostateczna strategia była tworzona na drodze konsensusu między nimi (w razie niezgodności korzystano z pomocy osoby trzeciej [REDACTED]). Stopień zgodności między analitykami wynosił około 94%. Przedział czasowy dla przeszukania dla opracowań wtórnych oraz badań pierwotnych dotyczących natalizumabu nie był ograniczony (uwzględniono wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania). Data ostatniego przeszukiwania medycznych baz danych: 28.07.2021.

W pierwszej kolejności poszukiwano istniejących już, niezależnych raportów oceny technologii medycznych (raportów HTA) oraz przeglądów systematycznych, meta-analiz lub analiz zbiorczych 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 wtórnych) szukano także w innych niż *Medline*, *Embase* i *Cochrane Library*, naukowych bazach danych. Dodatkowo, pierwotnych badań klinicznych oraz opracowań (badań) wtórnych poszukiwano również w referencjach odnalezionych opracowań.

14.1.1. STRATEGIA WYSZUKIWANIA OPACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH ORAZ PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH

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

W strategii wyszukiwania zrezygnowano z zastosowania ograniczeń dotyczących drogi podawania natalizumabu. W przypadku opracowań (badań) wtórnych ograniczono się jedynie do słów kluczowych dla problemu zdrowotnego oraz interwencji wnioskowanej.

Tabela 89. Słowa kluczowe wykorzystane podczas przeszukania medycznych baz danych w odniesieniu do opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych dla zastosowania natalizumabu w leczeniu stwardnienia rozsianego.

Słowa kluczowe	
Problem zdrowotny (populacja)	<i>multiple sclerosis OR disseminated sclerosis OR MS OR RRMS OR RR-MS OR remitting-relapsing multiple sclerosis OR remitting relapsing multiple sclerosis OR relapsing-remitting multiple sclerosis OR relapsing remitting multiple sclerosis OR chariot disease OR insular sclerosis OR sclerosis multiplex</i>
AND	
Interwencja wnioskowana (Tysabri - natalizumab)	<i>natalizumab OR Tysabri OR Antegren OR an 100226 OR an100226 OR an-100226 OR 189261-10-7</i>
AND	
Komparator (technologia opcjonalna) - w przypadku opracowań (badań) wtórnych	<i>Brak ograniczeń odnośnie komparatora - pozwala to na możliwie szerokie przeszukanie baz danych.</i>
Komparator I (technologia opcjonalna – interferon beta 1a/1b) - w przypadku pierwotnych badań klinicznych	<i>interferon beta OR interferon-beta OR Interferon, Fibroblast OR Fibroblast Interferon OR beta-Interferon OR beta Interferon OR Fiblaferon OR beta-1 Interferon OR beta 1 Interferon OR Interferon-beta1 OR Interferon beta1 OR Interferon, beta-1 OR Interferon, beta-1 OR human fibroblast interferon OR interferon, human fibroblast OR bm 532 OR bm532 OR mr 21 OR mr21 OR feron OR frone OR hemferon OR naferon OR Betaferon OR Avonex OR Rebif</i>
Komparator II (technologia opcjonalna – peginterferon beta-1a) - w przypadku pierwotnych badań klinicznych	<i>pegylated interferon OR Pegridy OR beta 1a peginterferon OR beta1a peginterferon OR peginterferon beta-1a 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</i>
Komparator III (technologia opcjonalna – octan glatirameru) - w przypadku pierwotnych badań klinicznych	<i>glatiramer acetate 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) - w przypadku pierwotnych badań klinicznych	<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</i>
Komparator V (technologia opcjonalna – teryflunomid) - w przypadku pierwotnych badań klinicznych	<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>
AND	
Metodyka badania [opracowania (badania) wtórne]	<i>Baza PubMed: Humans, Meta-Analysis, Review, Systematic Reviews; Baza Embase: Humans, Meta-Analysis, Systematic Review; Baza Cochrane: Cochrane Database of Systematic Reviews, Cochrane Database of Abstracts of Reviews of Effects, Technology Assessment.</i>

Słowa kluczowe	
Metodyka badania [pierwotne badania kliniczne – szerokie wyszukiwanie dla natalizumabu oraz porównań z komparatorami]	<i>Baza PubMed: Humans, Randomized Controlled Trial, Controlled Clinical Trial, Clinical Trial, Comparative Study, Case Reports, Observational Study, Clinical Study;</i> <i>Baza Embase: Humans, Randomized Controlled Trial, Controlled Clinical Trial AND [embase]/lim NOT [medline]/lim;</i> <i>Baza Cochrane: Cochrane Central Register of Controlled Trials.</i>
Metodyka badania [pierwotne badania kliniczne – szerokie wyszukiwanie dla komparatorów]	<i>baza PubMed: Humans, Clinical Trial, Randomized Controlled Trial, Controlled Clinical Trial;</i> <i>baza Embase: Humans, Randomized Controlled Trial, Controlled Clinical Trial, AND [embase]/lim NOT [medline]/lim</i> <i>baza Cochrane: Cochrane Central Register of Controlled Trials (Word variations have been searched)</i>
AND	
Język	<i>English, Polish</i>

W ramach przeprowadzonego przeglądu poszukiwano także randomizowanych badań klinicznych potencjalnie przydatnych do wykonania porównania pośredniego efektów klinicznych natalizumabu względem komparatorów, w sytuacji gdyby nie zidentyfikowano żadnych badań umożliwiających porównanie skuteczność i/ lub bezpieczeństwa stosowania ww. leków.

Strategia i wyniki wyszukiwania zostały zaprezentowane poniżej.

Tabela 90. Strategia i wynik wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych w bazach: PubMed, Embase oraz Cochrane, dla zastosowania natalizumabu w leczeniu stwardnienia rozsianego (data ostatniego wyszukiwania: 28.07.2021 roku).

Zapytanie	Słowa kluczowe/ deskryptory	Wynik		
		PubMed ¹	Embase ²	Cochrane ³
Problem zdrowotny (populacja)				
#1	<i>multiple sclerosis^{1,3}</i> <i>multiple AND ('sclerosis'/exp OR sclerosis)²</i>	96 384	171 322	11 400
#2	<i>disseminated sclerosis^{1,3}</i> <i>disseminated AND sclerosis²</i>	96 628	3 390	184
#3	<i>MS OR RRMS OR RR-MS^{1,3}</i> <i>ms OR rrms OR 'r ms'²</i>	468 711	728 934	44 517
#4	<i>remitting-relapsing multiple sclerosis OR remitting relapsing multiple sclerosis OR relapsing-remitting multiple sclerosis OR relapsing remitting multiple sclerosis^{1,3}</i> <i>'remitting relapsing' AND multiple AND sclerosis OR ('relapsing AND relapsing AND multiple AND sclerosis) OR ('relapsing remitting' AND multiple AND sclerosis) OR (relapsing AND remitting AND multiple AND sclerosis)²</i>	12 573	20 559	3 271
#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>	96 738	1 537	44
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	519 873	817 166	47 158
Interwencja wnioskowana - natalizumab				
#7	<i>natalizumab^{1,2,3}</i>	2 793	11 607	457
#8	<i>Tysabri OR Antegren^{1,2,3}</i>	2 817	1 936	74
#9	<i>an 100226 OR an100226 OR an-100226 OR 189261-10-7¹</i> <i>an 100226 OR an100226 OR an-100226³</i> <i>100226 OR an100226 OR 'an 100226' OR '189261 10 7'²</i>	53	9 513	17
#10	#7 OR #8 OR #9	2 867	11 756	476
Razem (opracowania wtórne)				
#11	#6 AND #10	2 335	9 390	381
#12	#11*	460	125	37
#13	#12^	401	121	-
Razem (pierwotne badania kliniczne dotyczące efektywności klinicznej i praktycznej natalizumabu) – szerokie wyszukiwanie				
#14	#6 AND #10	2 335	9 390	381

Produkt leczniczy 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. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Zapytanie	Słowa kluczowe/ deskryptory	Wynik		
		PubMed ¹	Embase ²	Cochrane ³
#15	#14**	280	400	340
#16	#15^	269	391	-
Komparator (interferon beta-1a, interferon beta-1b)				
#17	Interferon beta OR Interferon, beta OR interferon-beta ^{1,3} (interferon AND beta OR interferon,) AND beta OR 'interferon beta' ²	35 242	66 689	2 611
#18	Interferon, Fibroblast OR Fibroblast Interferon ^{1,3} (interferon, AND fibroblast OR fibroblast) AND interferon ²	15 581	11 975	123
#19	beta-Interferon OR beta Interferon ^{1,3} (beta interferon' OR beta) AND interferon ²	35 242	66 689	2 611
#20	Fiblaferon ^{1,2,3}	13 033	120	2
#21	beta-1 Interferon OR beta 1 Interferon ^{1,3} (beta 1' AND interferon OR beta) AND 1 AND interferon ²	13 048	66 686	1 990
#22	Interferon-beta1 OR Interferon beta1 OR Interferon, beta-1 OR Interferon, beta 1 ^{1,3} (((interferon beta1' OR interferon) AND beta1 OR interferon,) AND beta 1' OR interferon,) AND beta AND 1 ²	15 056	66 686	2017
#23	human fibroblast interferon OR interferon, human fibroblast ^{1,3} (human AND fibroblast AND interferon OR interferon,) AND human AND fibroblast ²	15 951	9 273	112
#24	bm 532 OR bm532 OR mr 21 OR mr21 ^{1,3} (bm AND 532 OR bm532 OR mr) AND 21 OR mr21 ²	19 940	46 181	4 428
#25	feron OR frone OR hemferon OR naferon OR Betaferon OR Avonex OR Rebif ^{1,2,3}	4 617	5 939	726
#26	#17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25	62 033	121 829	7 301
Razem (pierwotne badania kliniczne) – porównanie bezpośrednie: natalizumab vs interferon beta-1a/ 1b				
#27	#6 AND #10 AND #26	502	3 523	129
#28	#27**	64	110	99
#29	#28^	58	106	-
Razem (pierwotne badania kliniczne) – porównanie pośrednie: komparator (interferon beta-1a/ 1b) – szerokie wyszukiwanie				
#30	#6 AND #26	7 074	18 647	2 447
#31	#30***	1 115	707	1 988
#32	#31^	1 020	665	-
Komparator (peginterferon beta-1a)				
#33	pegylated interferon ^{1,3} pegylated AND interferon ²	7 262	12 354	1 935
#34	Plegridy ^{1,2,3}	96	138	16
#35	beta 1a peginterferon OR beta1a peginterferon ^{1,3} beta AND 1a AND peginterferon OR (beta1a AND peginterferon) ²	100	785	121
#36	peginterferon beta-1a OR peginterferon beta 1a ^{1,3} peginterferon AND 'beta 1a' OR (peginterferon AND beta AND 1a) ²	88	299	116
#37	pegylated human interferon beta 1a ^{1,3} pegylated AND human AND interferon AND beta AND 1a ²	60	94	29
#38	pegylated interferon beta-1a OR pegylated interferon beta 1a OR pegylated interferon beta1a ^{1,3} pegylated AND interferon AND 'beta 1a' OR (pegylated AND interferon AND beta AND 1a) OR (pegylated AND interferon AND beta1a) ²	76	144	50
#39	biib 017 OR biib017 ^{1,3} biib AND 017 OR biib017 ²	1	12	16
#40	#33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39	7 326	13 026	2 024
Razem (pierwotne badania kliniczne) – porównanie bezpośrednie: natalizumab vs peginterferon beta-1a				
#41	#6 AND #10 AND #40	23	242	10
#42	#41**	1	5	3
#43	#42^	1	5	-
Razem (pierwotne badania kliniczne) – porównanie pośrednie: komparator (peginterferon beta-1a) – szerokie wyszukiwanie				

Produkt leczniczy 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. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Zapytanie	Słowa kluczowe/ deskryptory	Wynik		
		PubMed ¹	Embase ²	Cochrane ³
#44	#6 AND #40	171	795	205
#45	#44***	29	73	178
#46	#45^	27	73	-
Komparator (octan glatirameru)				
#47	<i>glatiramer acetate</i> ^{1,3} <i>glatiramer AND acetate</i> ²	2 189	4 041	667
#48	<i>Copaxone</i> ^{1,2,3}	2 253	2 103	142
#49	<i>TV 5010 OR TV5010 OR TV-5010</i> ^{1,3} <i>tv AND 5010 OR tv5010 OR 'tv 5010'</i> ²	2 189	14	3
#50	<i>(alanine glutamic acid lysine tyrosine) copolymer OR (glutamic acid lysine alanine tyrosine) copolymer</i> ^{1,3} <i>(alanine AND glutamic AND acid AND lysine AND tyrosine AND copolymer OR (glutamic AND acid AND lysine AND alanine AND tyrosine)) AND copolymer</i> ²	28	27	4
#51	<i>Cop 1 OR copolymer cop 1 OR copolymer-1 OR copolymer 1</i> ^{1,3} <i>cop AND 1 OR (copolymer AND cop AND 1) OR 'copolymer 1' OR (copolymer AND 1)</i> ²	3 860	55 939	1 097
#52	#47 OR #48 OR #49 OR #50 OR #51	3 932	61 007	1 710
Razem (pierwotne badania kliniczne) – porównanie bezpośrednie: natalizumab vs octan glatirameru				
#53	#6 AND #10 AND #52	440	1 732	101
#54	#53**	48	101	73
#55	#54^	44	98	-
Razem (pierwotne badania kliniczne) – porównanie pośrednie: komparator (octan glatirameru) – szerokie wyszukiwanie				
#56	#6 AND #52	2 160	6 459	756
#57	#56***	283	320	689
#58	#57^	254	303	-
Komparator (fumaran dimetylu)				
#59	<i>dimethyl fumarate</i> ^{1,3} <i>dimethyl AND fumarate</i> ²	1 570	5 616	458
#60	<i>dimethylfumarate OR fumaric acid dimethyl ester</i> ^{1,3} <i>dimethylfumarate OR (fumaric AND acid AND dimethyl AND ester)</i> ²	1 5640	4 216	229
#61	<i>Tecfidera OR panaclar OR fumaderm</i> ^{1,2,3}	1 598	841	87
#62	<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	1 571	8	3
#63	<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	2 156	1 265	78
#64	<i>DMF OR bg12 OR bg-12 OR FAE</i> ^{1,3} <i>dmf OR bg12 OR 'bg 12' OR fae</i> ²	19 332	15 249	6 761
#65	#59 OR #60 OR #61 OR #62 OR #63 OR #64	20 824	19 717	6 883
Razem (pierwotne badania kliniczne) – porównanie bezpośrednie: natalizumab vs fumaran dimetylu				
#66	#6 AND #10 AND #65	222	1 764	54
#67	#66**	13	91	34
#68	#67^	12	90	-
Razem (pierwotne badania kliniczne) – porównanie pośrednie: komparator (fumaran dimetylu) – szerokie wyszukiwanie				
#69	#6 AND #65	1 480	4 526	774
#70	#69***	136	348	596
#71	#70^	135	345	-
Komparator (teryflunomid)				
#72	<i>teriflunomide</i> ^{1,2,3}	767	3 426	332
#73	<i>Aubagio</i> ^{1,2,3}	771	269	30
#74	<i>HMR1726 OR hmr 1726 OR a 771726 OR a77 1726 OR a77-1726 OR a771726</i> ¹ <i>HMR1726 OR hmr 1726 OR a 771726 OR a77 1726 OR a771726</i> ³	852	470	25

Zapytanie	Słowa kluczowe/ deskryptory	Wynik		
		PubMed ¹	Embase ²	Cochrane ³
	<i>hmr1726 OR (hmr AND 1726) OR (a AND 771726) OR (a77 AND 1726) OR 'a77 1726' OR a771726²</i>			
#75	<i>rs 61980 OR rs61980 OR su 0020 OR su0020^{1,3} rs AND 61980 OR rs61980 OR (su AND 0020) OR su0020²</i>	773	112	1 485
#76	#72 OR #73 OR #74 OR #75	861	3 583	1 824
Razem (pierwotne badania kliniczne) – porównanie bezpośrednie: natalizumab vs teryflunomid				
#77	#6 AND #10 AND #76	159	1 474	39
#78	#77**	8	58	15
#79	#78^	8	58	-
Razem (pierwotne badania kliniczne) – porównanie pośrednie: komparator (teryflunomid) – szerokie wyszukiwanie				
#80	#6 AND #76	523	2 769	849
#81	#80***	47	262	293
#82	#81^	46	261	-

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

** zastosowane filtry dla pierwotnych badań klinicznych: baza PubMed = *Humans, Clinical Trial, Clinical Study, Randomized Controlled Trial, Comparative Study, Controlled Clinical Trial, Observational Study*; baza Embase = *Humans, Randomized Controlled Trial, Controlled Clinical Trial AND [embase]/lim NOT [medline]/lim*; baza Cochrane = *Trials (Word variations have been searched)*.

*** zastosowane filtry dla pierwotnych badań klinicznych: baza PubMed = *Humans, Comparative Study, Randomized Controlled Trial, Controlled Clinical Trial*; baza Embase = *Humans, Randomized Controlled Trial, Controlled Clinical Trial AND [embase]/lim NOT [medline]/lim*; baza Cochrane = *Trials (Word variations have been searched)*.

^ publikacje w językach: *English, Polish*.

Zidentyfikowano także badania obserwacyjne bez grupy kontrolnej mogące stanowić uzupełnienie niniejszej analizy klinicznej.

14.1.2. STRATEGIA WYSZUKIWANIA OPACOWAŃ (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. 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 Neurological Societies* (EFNS; <http://www.efns.org/Congresses-Meetings>), *American Academy of Neurology* (AAN; <http://www.aan.com/>).

Tabela 91. Wyniki wyszukiwania doniesień i streszczeń pochodzących z konferencji naukowych, a także opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych w innych bazach dla zastosowania natalizumabu w leczeniu stwardnienia (data ostatniego wyszukiwania: 28.07.2021 roku).

Medyczne serwisy internetowe	Zapytanie	Słowa kluczowe	Wynik
<i>European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis</i> (ECTRIMS; http://www.ectrims.eu/)	#1	<i>natalizumab OR Tysabri</i>	0
<i>Americas Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis</i> (ACTRIMS; http://www.actrims.org/)	#1	<i>natalizumab OR Tysabri</i>	0
<i>European Federation of Neurological Societies</i> (EFNS; http://www.efns.org/Congresses-Meetings)	#1	<i>natalizumab OR Tysabri</i>	2
<i>American Academy of Neurology</i> (AAN; http://www.aan.com/)	#1	<i>natalizumab OR Tysabri</i>	148
Opracowania (badania) wtórne			
Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)	#1	<i>natalizumab</i>	69
Centre for Reviews and Dissemination (CRD)	#1	<i>natalizumab AND multiple sclerosis</i>	32
European Medicines Agency (EMA)	#1	<i>natalizumab AND multiple sclerosis</i>	180
Food and Drug Administration (FDA)	#1	<i>natalizumab AND multiple sclerosis</i>	32
Health Canada (HC)	#1	<i>natalizumab AND multiple sclerosis</i>	6
International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA)	#1	<i>natalizumab AND multiple sclerosis</i>	0
Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)	#1	<i>natalizumab AND multiple sclerosis</i>	19
National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)	#1	<i>natalizumab</i>	10
National Institute for Health Research Health Technology Assessment Programme (NIHR HTA)	#1	<i>natalizumab AND multiple sclerosis</i>	0
Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb	#1	<i>natalizumab</i>	3
The Swedish Council on Health Technology Assessment	#1	<i>natalizumab AND multiple sclerosis</i>	0
The Uppsala Monitoring Centre	#1	<i>natalizumab</i>	4
	#1	<i>natalizumab</i>	3

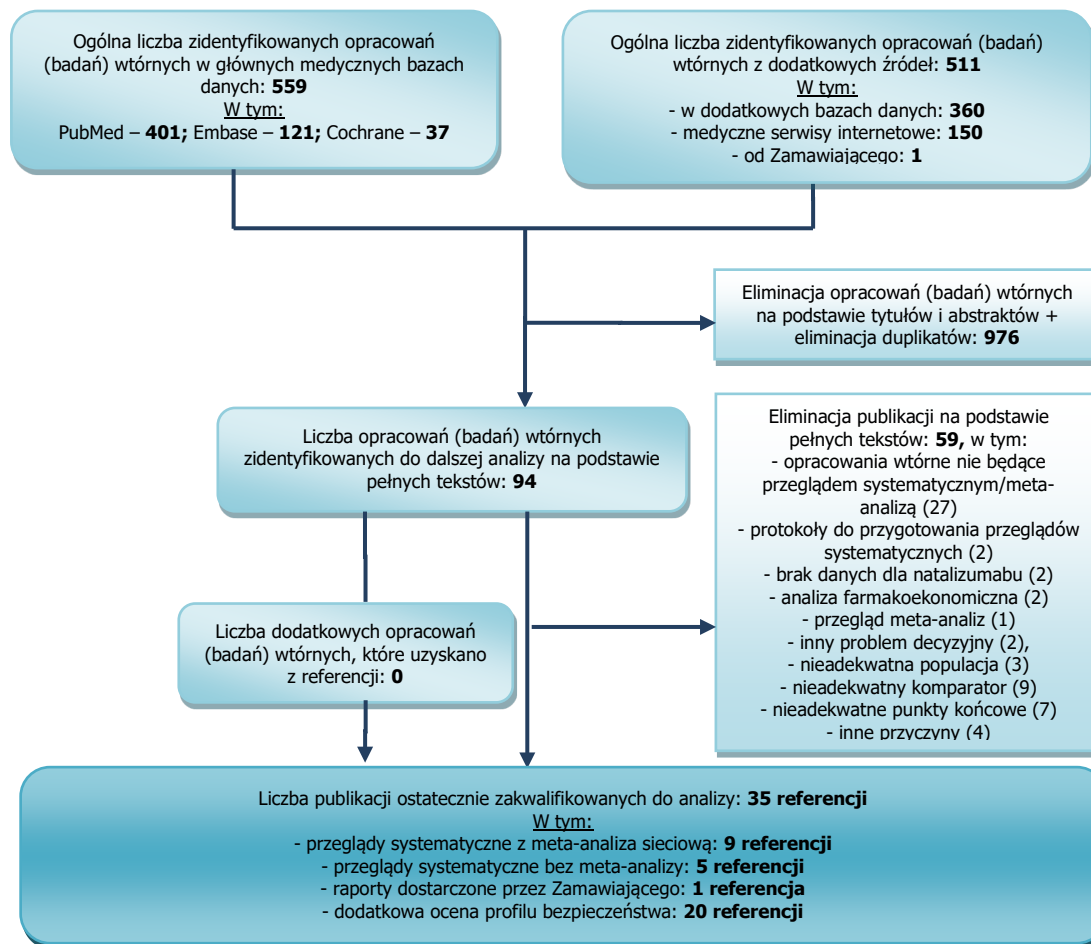
Medyczne serwisy internetowe	Zapytanie	Słowa kluczowe	Wynik
Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLWMiPB)	#2	<i>Tysabri</i>	2
Badania pierwotne			
Trip Database	#1	<i>natalizumab AND (subcutaneous OR s.c.) AND multiple sclerosis</i>	132
U.S. National of Health; www.clinicaltrials.gov	#1	<i>natalizumab AND (subcutaneous OR s.c.) AND multiple sclerosis</i>	10
EU Clinical Trials Register; www.clinicaltrialsregister.eu	#1	<i>natalizumab AND (subcutaneous OR s.c.) AND multiple sclerosis</i>	16

Podsumowanie: W wyniku przeszukania dodatkowych baz danych odnaleziono opracowania (badania) wtórne oraz pierwotne badania kliniczne kwalifikujące się do włączenia w ramach niniejszej analizy klinicznej.

14.1.3. WYNIKI PRZEGLĄDU MEDYCZNYCH BAZ DANYCH (DIAGRAMY PRISMA)

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

Diagram PRISMA dotyczący wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych

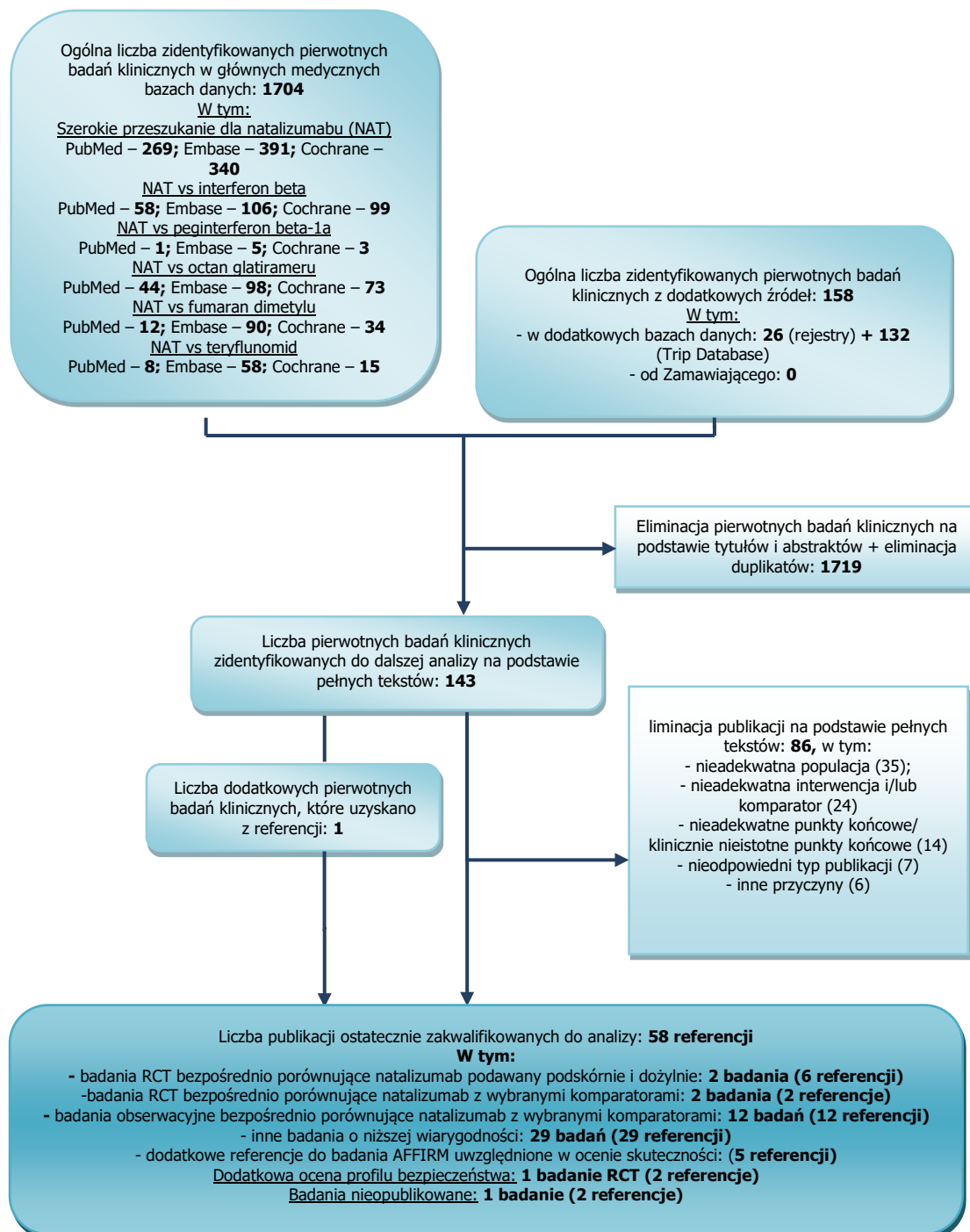


Schemat 1. Diagram selekcji opracowań (badań) wtórnych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) natalizumabu w leczeniu pacjentów ze stwardnieniem rozsianym.

Po uwzględnieniu założonych kryteriów wyszukiwania i przeanalizowaniu tytułów oraz abstraktów opracowań (badań) wtórnych, odrzucono nieprzydatne pod względem tematycznym oraz powtarzające się referencje. Zidentyfikowano 35 referencji:

- 9 przeglądów systematycznych w meta-analizą sieciową/ mieszanym porównaniem pośrednim [84], [85], [86], [87], [88], [89], [90], [91], [92]; 5 przeglądów systematycznych bez meta-analizy włączonych do dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa [75], [76], [77], [78], [79],
- 1 raport *Global Value Dossier* dostarczony przez Zamawiającego [7],
- 20 publikacji włączonych do dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa natalizumabu (EMA: ChPL Tysabri [57], streszczenie EPAR [58], alerty [59], [60]; FDA: [61], [62], [63]; URPL: [64], [65], [66]; Uppsala Monitoring Centre: [67]; Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb: [68], [69], [70]; Health Canada: [71], [72]; analizy zbiorcze: [73], [74]; alerty odnalezione na stronie *American Academy of Neurology* [80], [81]).

Diagram PRISMA dotyczący wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych dotyczących technologii wnioskowanej – natalizumabu (szerokie wyszukiwanie + wyszukiwanie natalizumab vs poszczególne komparatory).

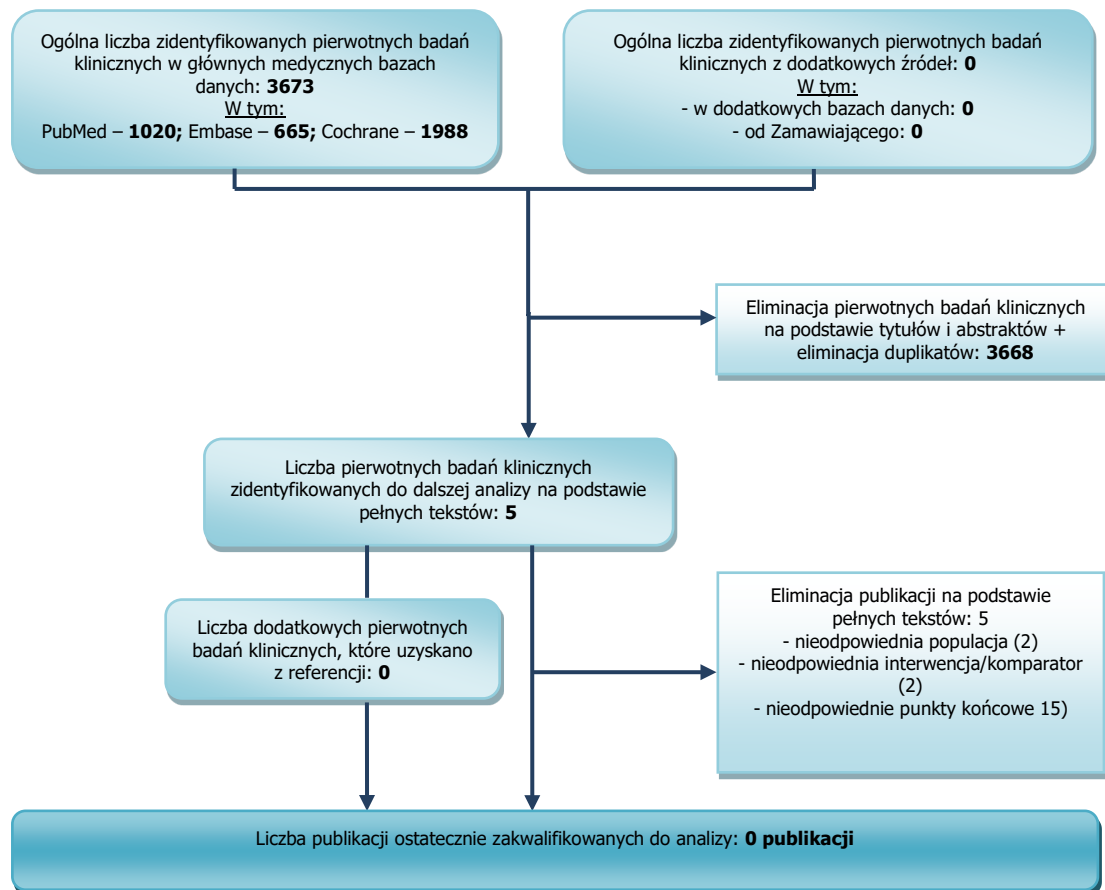


Schemat 2. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) natalizumabu (NAT) w leczeniu pacjentów ze stwardnieniem rozsianym.

Po uwzględnieniu założonych kryteriów wyszukiwania i przeanalizowaniu tytułów oraz abstraktów pierwotnych badań klinicznych, odrzucono nieprzydatne pod względem tematycznym oraz powtarzające się referencje. Odnaleziono:

- 2 randomizowane badania kliniczne, w których porównywano efekty kliniczne oraz parametry farmakokinetyczne/ farmakodynamiczne natalizumabu podawanego podskórnie i w postaci infuzji dożylniej [1]-[4], [5]-[6],
- 2 randomizowane badania kliniczne, w których porównywano natalizumab z interferonem beta i octanem glatirameru: [8], [9],
- 12 kohortowych badań obserwacyjnych z grupą kontrolną umożliwiających porównanie natalizumabu względem interferonu beta, octanu glatirameru, fumaranu dimetylu i/lub teryflunomidu: [10], [11], [12], [13], [14], [15], [16], [17], [18], [19], [20], [21],
- 29 innych badań o niższej wiarygodności (skuteczność i bezpieczeństwo natalizumabu): [22], [23], [24], [25], [26], [27], [28], [29], [30], [31], [32], [33], [34], [35], [36], [37], [38], [39], [42], [40], [41], [49], [50], [51], [52], [53], [55], [56], [54],
- 1 badanie RCT uwzględnione w dodatkowej analizie bezpieczeństwa [82]-[83],
- 1 badanie RCT (AFFIRM) [redacted]
[redacted]
[redacted]
- 1 badanie nieopublikowane: [93]-[94].

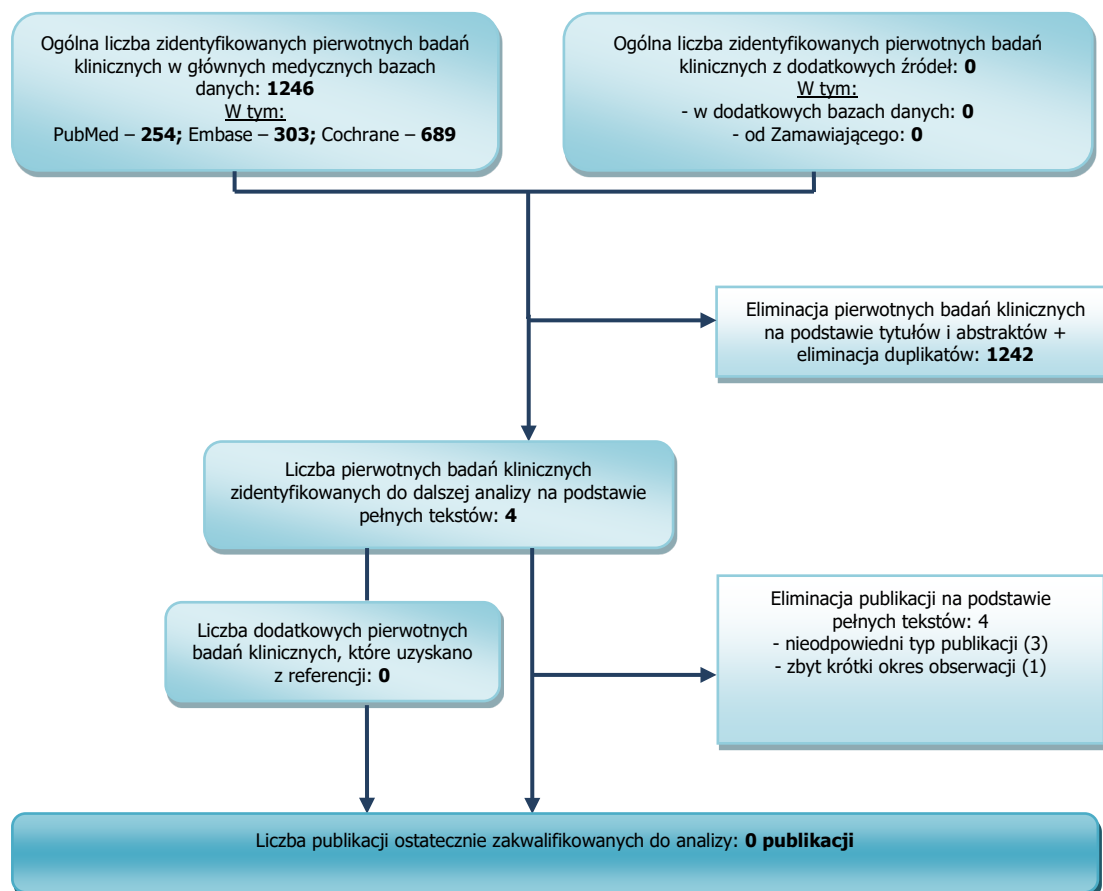
Diagram PRISMA dotyczący wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych dotyczących zastosowania komparatora – interferonu beta-1a lub interferonu beta-1b (umożliwiających wykonanie porównania pośredniego).



Schemat 3. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) interferonu beta w leczeniu pacjentów ze stwardnieniem rozsianym.

Po uwzględnieniu założonych kryteriów wyszukiwania i przeanalizowaniu tytułów oraz abstraktów pierwotnych badań klinicznych, odrzucono nieprzydatne pod względem tematycznym oraz powtarzające się referencje. Nie zidentyfikowano dodatkowych badań dotyczących skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa interferonu beta-1a czy interferonu beta-1b, które nie zostałyby uwzględnione w ramach przeglądu systematycznego Giovannoni 2020 [85] lub zostały opublikowane po dacie przeprowadzenia wyszukiwania w ramach raportu (czerwiec 2018) i spełniałyby kryteria włączenia do przeprowadzonej meta-analizy sieciowej.

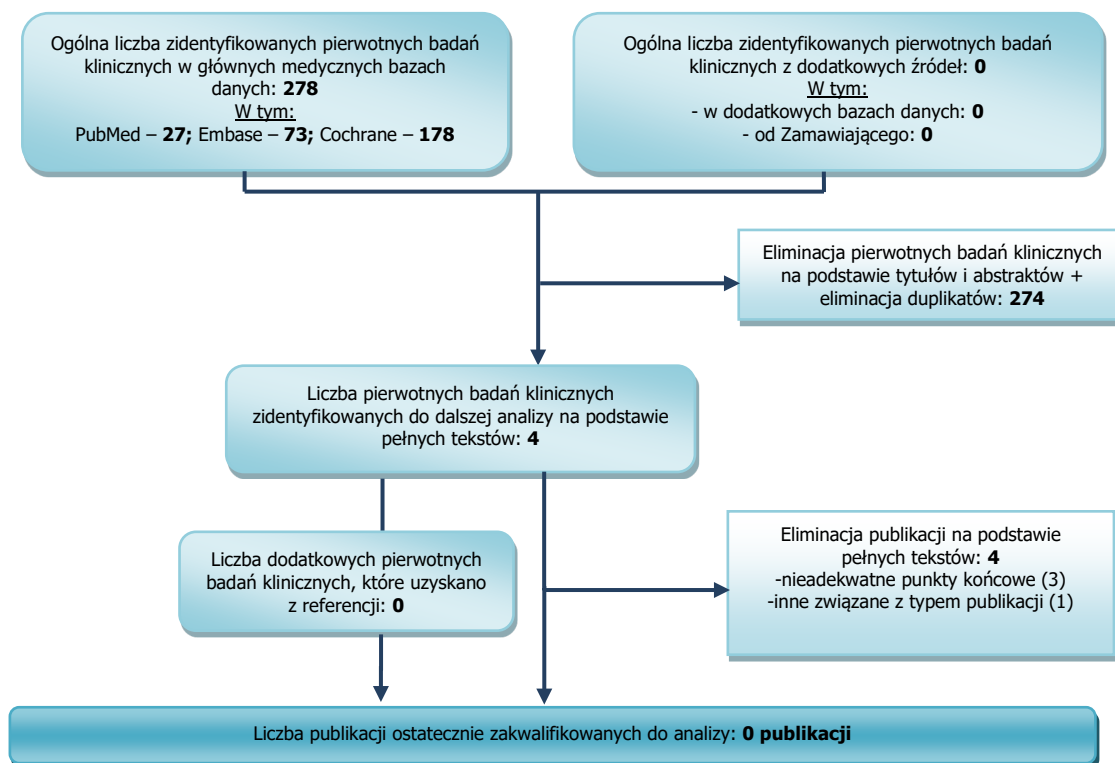
Diagram PRISMA dotyczący wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych dotyczących zastosowania komparatora – octanu glatirameru (umożliwiających wykonanie porównania pośredniego).



Schemat 4. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) octanu glatirameru w leczeniu pacjentów ze stwardnieniem rozsianym.

Po uwzględnieniu założonych kryteriów wyszukiwania i przeanalizowaniu tytułów oraz abstraktów pierwotnych badań klinicznych, odrzucono nieprzydatne pod względem tematycznym oraz powtarzające się referencje. Nie zidentyfikowano dodatkowych badań dotyczących skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa octanu glatirameru, które nie zostałyby uwzględnione w ramach przeglądu systematycznego Giovannoni 2020 [85] lub zostały opublikowane po dacie przeprowadzenia wyszukiwania w ramach raportu (czerwiec 2018) i spełniałyby kryteria włączenia do przeprowadzonej meta-analizy sieciowej.

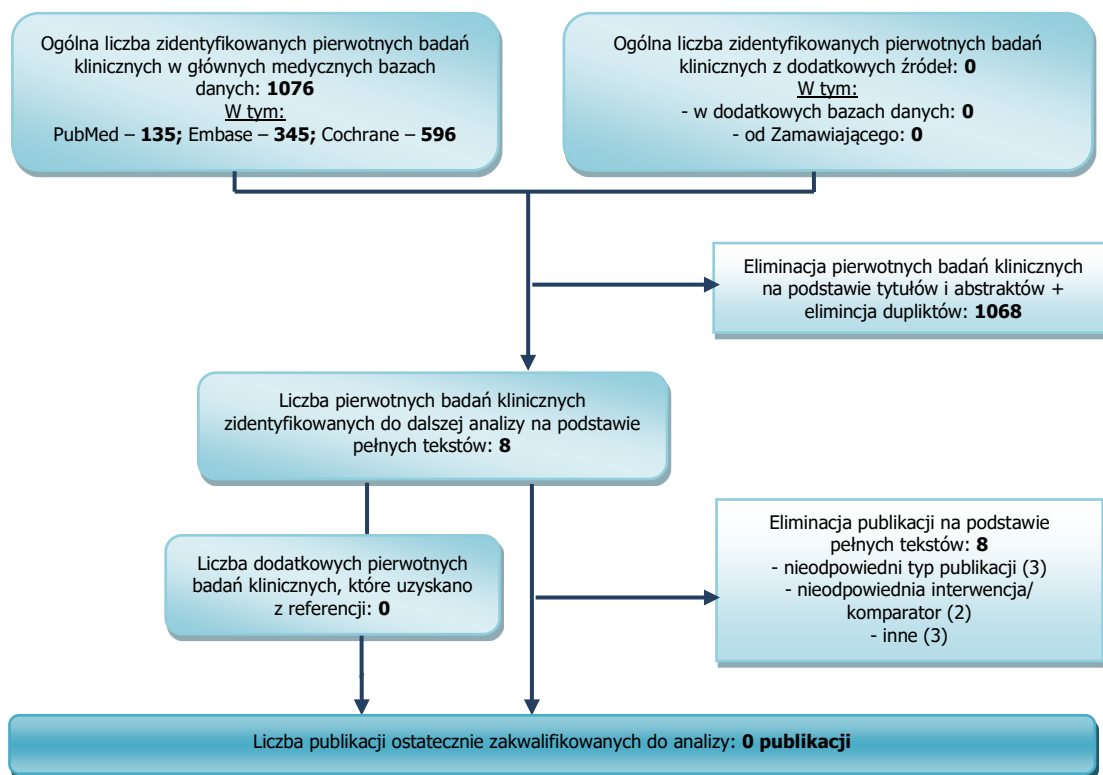
Diagram PRISMA dotyczący wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych dotyczących zastosowania komparatora – peginterferonu beta-1a (umożliwiających wykonanie porównania pośredniego).



Schemat 5. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) peginterferonu beta-1a w leczeniu pacjentów ze stwardnieniem rozsianym.

Po uwzględnieniu założonych kryteriów wyszukiwania i przeanalizowaniu tytułów oraz abstraktów pierwotnych badań klinicznych, odrzucono nieprzydatne pod względem tematycznym oraz powtarzające się referencje. Nie zidentyfikowano dodatkowych badań dotyczących skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa peginterferonu beta-1a, które nie zostałyby uwzględnione w ramach przeglądu systematycznego Giovannoni 2020 [85] lub zostały opublikowane po dacie przeprowadzenia wyszukiwania w ramach raportu (czerwiec 2018) i spełniałyby kryteria włączenia do przeprowadzonej meta-analizy sieciowej.

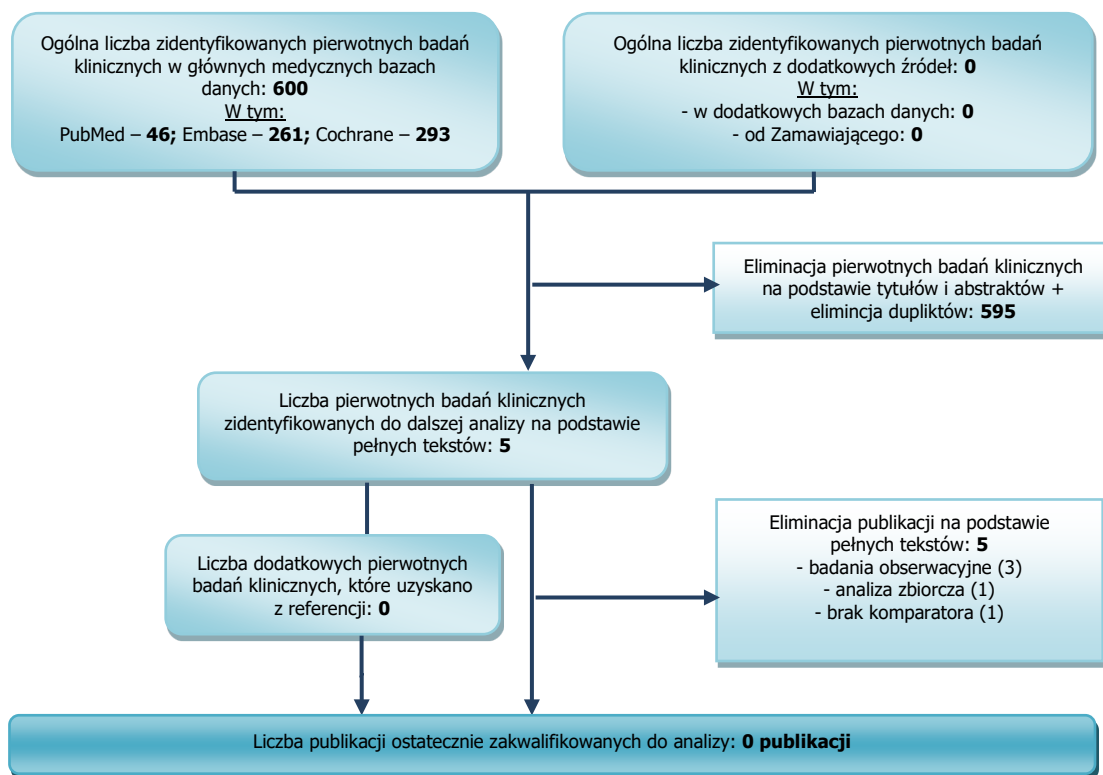
Diagram PRISMA dotyczący wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych dotyczących zastosowania komparatora – fumaranu dimetylu (umożliwiających wykonanie porównania pośredniego).



Schemat 6. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) fumaranu dimetylu w leczeniu pacjentów ze stwardnieniem rozsianym.

Po uwzględnieniu założonych kryteriów wyszukiwania i przeanalizowaniu tytułów oraz abstraktów pierwotnych badań klinicznych, odrzucono nieprzydatne pod względem tematycznym oraz powtarzające się referencje. Nie zidentyfikowano dodatkowych badań dotyczących skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa fumaranu dimetylu, które nie zostałyby uwzględnione w ramach przeglądu systematycznego Giovannoni 2020 [85] lub zostały opublikowane po dacie przeprowadzenia wyszukiwania w ramach raportu (czerwiec 2018) i spełniałyby kryteria włączenia do przeprowadzonej meta-analizy sieciowej.

Diagram PRISMA dotyczący wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych dotyczących zastosowania komparatora – teryflunomidu (umożliwiających wykonanie porównania pośredniego).



Schemat 7. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) teryflunomidu w leczeniu pacjentów ze stwardnieniem rozsianym.

Po uwzględnieniu założonych kryteriów wyszukiwania i przeanalizowaniu tytułów oraz abstraktów pierwotnych badań klinicznych, odrzucono nieprzydatne pod względem tematycznym oraz powtarzające się referencje. Nie zidentyfikowano dodatkowych badań dotyczących skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa teryflunomidu, które nie zostałyby uwzględnione w ramach przeglądu systematycznego Giovannoni 2020 [85] lub zostały opublikowane po dacie przeprowadzenia wyszukiwania w ramach raportu (czerwiec 2018) i spełniałyby kryteria włączenia do przeprowadzonej meta-analizy sieciowej.

14.2. TABELARYCZNE ZESTAWIENIE PUBLIKACJI WYKLUCZONYCH Z ANALIZY KLINICZNEJ

W analizie klinicznej uwzględniono wszystkie zidentyfikowane publikacje dotyczące zastosowania natalizumabu oraz jego komparatorów tj. interferonu beta-1a, interferonu beta-1b, peginterferonu beta-1a, octanu glatirameru, fumaranu dimetylu oraz teryflunomidu w leczeniu pacjentów ze rzutowo-remisyjnym stwardnieniem rozsianym w populacji SOT a także w populacji RES, zgodnej z rozszerzeniem definicji tych populacji w proponowanej modyfikacji programu lekowego B.46 dla natalizumabu, z wyjątkiem referencji:

- w których natalizumab lub jego komparatory podawano:
 - w leczeniu innych wskazań/ chorób niż analizowane,
 - w innej postaci stwardnienia rozsianego niż postać rzutowo-remisyjna (RRMS),
 - w połączeniu z innymi lekami,
 - w których wszyscy pacjenci stosowali natalizumab przed rozpoczęciem przydzielonego leczenia w ramach badania randomizowanego lub badania z grupą kontrolną (w subpopulacji SOT podanie natalizumabu następuje po DMT z programu B.29);
 - w innej dawce niż zarejestrowana,
- które dotyczyły badań:
 - oceniających właściwości farmakokinetyczne lub farmakodynamiczne natalizumabu,
 - oceniających jedynie trzeciorzędowe punkty końcowe, nie mających istotnego znaczenia klinicznego; wykluczano badania odnoszące się jedynie do oceny przerwania terapii/czasu pozostania na terapii bez podania przyczyn przerwania terapii,
 - przeprowadzonych na zdrowych ochotnikach,
 - przeprowadzonych z zastosowaniem modeli zwierzęcych lub w warunkach *in vitro*,
 - oceniających efektywność kosztową,
- stanowiących kontynuację badań, subanalizy, analizy *post-hoc* i analizy dodatkowe dotyczące wybranych komparatorów,
- stanowiących abstrakty, materiały konferencyjne, wstępne analizy i dodatkowe referencje z rejestru badań klinicznych dotyczące interwencji wnioskowanej,
- stanowiących opracowania wtórne o charakterze artykułów poglądowych (spośród opracowań wtórnych wykluczono wszystkie publikacje, które nie miały formy: meta-analizy, raportu HTA lub przeglądu systematycznego).

Ponadto, w ramach aktualizacji przeglądu systematycznego Giovannoni 2020 [85], selekcję badań zidentyfikowanych w czasie przeszukiwania medycznych baz danych przeprowadzono w przypadku artykułów opublikowanych od czerwca 2018 roku, w trakcie której wykluczono badania dotyczące natalizumabu oraz jego komparatorów (interferonu beta-1a, interferonu beta-1b, peginterferonu beta-

1a, fumaranu dimetylu, teryflunomidu oraz octanu glatirameru) stosowanych w leczeniu pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnieniem rozsianym, które:

- dotyczyły innych leków niż interwencja wnioskowana i wybrane komparatory,
- dotyczyły dawek innych od dawek zarejestrowanych,
- nie dotyczyły pacjentów ze zdiagnozowaną postacią rzutowo-remisyjną stwardnienia rozsianego (lub chorzy z tą postacią stanowili <85% analizowanej populacji),
- dotyczyły krótkich okresów obserwacji,
- stanowiły referencje/abstrakty do badań/ publikacji głównych uwzględnionych w omawianym przeglądzie systematycznym z meta-analizą sieciową Giovannoni 2020 [85] (kontynuacja badań, subanalizy, analizy post-hoc i analizy dodatkowe), w których przedstawiono dane dla punktów końcowych, w przypadku których przeprowadzenie meta-analizy było przeciwwskazane ze względu na różnice w sposobach oceny/ definicjach tych punktów końcowych, pomiędzy włączonymi do przeglądu badaniami,
- dotyczyły analizy w subpopulacjach, niestanowiących przedmiotu analizy,
- stanowiły przedłużone fazy badań głównych, w ramach których wszyscy pacjenci otrzymywali tą samą interwencję (brak porównania względem komparatora),
- były nierandomizowane,
- stanowiły badania jednoramienne,
- nie były badaniami eksperymentalnymi,
- stanowiły analizy zbiorcze wyników z różnych badań,
- zostały opublikowane w innym języku niż angielski.

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

Tabela 92. Przyczyny wykluczenia z analizy klinicznej publikacji dotyczących zastosowania natalizumabu i jego komparatorów w leczeniu pacjentów ze stwardnieniem rozsianym.

Przyczyna wykluczenia publikacji z analizy klinicznej	Uwagi	Referencje
Wyszukiwanie dla opracowań wtórnych		
Typ publikacji	Opracowanie wtórne, niebędące przeglądem systematycznym/meta-analizą	Shirani 2017 [137], Singer 2017 [138], Wingerchuk 2016 [139], Ghandi 2016, [140], Outteryck 2016 [141], Delbue 2017 [142], Castro-Borrero 2012 [143], Cree 2006 [144], Mangas 2010 [145], Melzer 2014 [146], Knier 2014 [147], Meuth 2012 [148], Rosenzweig 2010 [149], Straus Farber 2016 [150], Deiß 2013 [151], McGinley 2017 [152], Li 2018 [153], Gross 2019 [154], Li 2018 [155], Almouzaïn 2020 [156], Almouzaïn 2020 [157], Al Jumah 2021 [158], Mohn 2020 [159], Goodin 2008 [160], Freedman 2008 [161], Johnson 2007 [162], Iaffaldano 2021 [163]
	Protokół do przygotowywanego przeglądu systematycznego; brak danych dotyczących skuteczności analizowanej interwencji;	Filippini 2016 [164], Tramacere 2016 [165], Sarmiento 2020 [166], Lopez-Leon 2020 [167]

Przyczyna wykluczenia publikacji z analizy klinicznej	Uwagi	Referencje
	abstrakt bez danych dla natalizumabu; porównanie z brakiem leczenia	
	Opracowanie faramakoekonomiczne; opracowanie dotyczące innego problemu decyzyjnego; przegląd meta-analiz	Gani 2008 [168], Edwards 2017 [169], Nishikawa 2013 [170], Navarro 2020 [171], Claflin 2019 [172]
Populacja	Połączone wyniki dla populacji SOT oraz RES; pacjenci, u których wystąpiły pierwsze objawy sugerujące SM; choroba Crohna; strategie po leczeniu natalizumabem;	Filippini 2017 [173], Nixon 2018 [174], Sellner 2019 [175]
Interwencja/komparatory	Nieadekwatny komparator w meta-analizach: placebo, alemtuzumab, fingolimod, kladrybina; wyniki dla DMT przedstawione łącznie	Pucci 2011 [176], Nikfar 2010 [177], Merkel 2017 [178], Hayes Inc 2009 [179], Clar 2008 [180], Mendes 2016 [181], Eagle 2017 [182], Kalincik 2018 [183], Lingohr-Smith 2021 [184]
Punkty końcowe	-	Nair 2017 [185], Lanza 2017 [186], Azimi 2020 [187], Lebrun 2018 [188], Khankhel 2020 [189], Ciotti 2020 [190], Landmeyer 2020 [191]
Inne	Przeglądy systematyczne z meta-analizą sieciową opublikowane ponad 5 lat wstecz (tj. przed 2016 rokiem)	Filippini 2013 [192], Hutchnison 2014 [193], Tramacere 2015 [194]
	Przegląd opublikowany jedynie w postaci abstraktu	Sultanov 2018 [195]
Szerokie wyszukiwanie dla natalizumabu		
Populacja	Piorunujące SM (Choroba Marburga); agresywna, nawracająca postać SM; wyniki wspólne dla RRMS i SPMS; SM i CD; populacja pediatryczna – brak wyodrębnienia wyników dla poszczególnych leków	Nakamura 2017 [199], Miravalle 2011 [206], Panzara 2007 [209], Woodworth 2013 [217], Abdel-Mannan 2019 [230]
	Publikacje do badania AFFIRM, nie zawierające danych wyodrębnionych dla subpopulacji RES	Lublin 2014 [235], Balcer 2012 [236], Calabresi 2007 [237], Rudick 2007 [238], Balcer 2007 [239], Weinstock-Guttman 2012 [240]
	Ocena wyników pacjentów którzy przerwali leczenia natalizumabem z różnych powodów (głównie z uwagi na ryzyko PML- 70%), i zaczęli stosowanie innych DMT (głównie fingolimodu i okrelizumabu)	Coerver 2021 [241]
	Badanie jednoramienne, brak porównania z komparatorami, wyniki podane ogólnie, większość pacjentów wcześniej leczona, ale brak danych jakimi lekami, wyniki podane łącznie dla leczonych i nieleczonych	Prosperini 2011 [242]
	wyjściowo mediana rzutów w poprzedzającym roku 1, średnio 1,5, brak danych jaki odsetek pacjentów stosował wcześniej DMT	Capra 2021 [243]
	Brak danych czy pacjenci byli wcześniej leczeni czy nieleczeni	Yildiz 2013 [249], Razmjou 2017 [254], Al-Hussain 2017 [263]
	Brak danych na temat wcześniej stosowanych bądź nie terapii, grupa quasi-kontrolna niedopasowana pod względem nasilenia choroby, a tylko wieku czy edukacji	Mattioli 2011 [250]
	Nieodpowiedni projekt badania/różne populacje w grupie badanej i kontrolnej, pacjenci niestabilni na DMT (głównie INF) przechodzący na natalizumab vs pacjenci stabilni na interferonie vs zdrowi pacjenci, ocena głównie punktów końcowych związanych ze zdolnościami poznawczymi	Sundgrena [251]

Przyczyna wykluczenia publikacji z analizy klinicznej	Uwagi	Referencje
	Brak jednoznacznego stwierdzenie, czy pacjenci stosujący natalizumab byli wcześniej leczeni czy nie), znaczne, istotne statystycznie dysproporcje pomiędzy grupą natalizumabu	Rinaldi 2012 [264], Rinaldi 2011 [265]
	Badanie uwzględniające porównanie natalizumabu z interferonem, ale każdy z leków był stosowany w nieco innej subpopulacji pacjentów (w zależności od wyjściowej aktywności choroby - natalizumab zapewne u bardziej obciążonych); stąd porównanie nie cechuje się wiarygodnością, niejasne informacja na temat liczby pacjentów wcześniej nieleczonych/leczonych	Portaccio 2013 [252]
	Pacjenci wcześniej nieleczeni, nieodpowiedni projekt badania, w przypadku natalizumabu średnia liczba rzutów przed rozpoczęciem terapii zbyt niska (średnio 1,1)	William 2019 [257]
	Różnice pomiędzy linią leczenia w grupie badanej a kontrolnej - w grupie pół-kontrolnej (quasi-Control) byli pacjenci stabilni na innych DMT	Rorsman 2018 [262]
	Badania obserwacyjne, ale nieodpowiednia populacja – pacjenci wcześniej leczeni, przestawieni z leczenia natalizumabem na interferon beta lub na fumaran dimetylu	Villaverde-Gonzalez 2017 [273], Cohan 2018 [274], Calabrese 2017 [275], Butzkueven 2021 [276]
	Badanie obserwacyjne, jednoramienne, jedynie 50% pacjentów wcześniej leczonych (co stanowi trudność w przydziale do RES lub SOT), większość bez zmian Gd+, brak rozgraniczenia wyników na wcześniej leczonych i nieleczonych	Perumal 2019 [277], Perumal 2021 [278]
	Badanie jednoramienne, brak danych na temat wcześniej stosowanych bądź nie terapii, brak danych na temat wyjściowych wyników MRI	O'Connor 2014 [281]
	Badanie jednoramienne, brak danych na temat wcześniej stosowanych bądź nie terapii, brak danych na temat wyjściowej liczby rzutów	Zivadinov 2016 [282]
	Badania randomizowane, ale nieodpowiednia populacja – przed rozpoczęciem badania pacjenci stosowali natalizumab	Gobbi 2013 [266], Zecca 2014 [267], Fox 2014 [268]
Interwencja/komparator	Leczenie skojarzone z interferonem beta lub octanem glatirameru	Rudick 2006 [196], Goodman 2009 [210]
	Zastosowanie nieadekwatnych dawek; podanie pojedynczej dawki; zmiana schematu dawkowania, porównanie dwóch schematów podania natalizumabu (standardowy vs z wydłużonymi odstępami między dawkami)	Miller 2003 [197], O'Connor 2004 [199], Chisari 2020 [216], van Kempen 2020 [223], Clerico 2020 [224], Costa-Frossard 2020 [225], Toorop 2020 [226], van Kempen 2019 [246]
	Brak wyników dla natalizumabu (abstrakt); przebieg choroby po przerwaniu terapii natalizumabem; wczesne vs późne rozpoczęcie leczenia	Edwards 2017 [208], Fiander 2019 [213], Kerbat 2011 [258], Manouchehrinia 2018 [231]
	Subanaliza badania RCT; porównanie z placebo	Bates 2012 [198]
	Porównanie octanu glatirameru z brakiem DMT po przerwaniu natalizumabu	Havla 2011 [207]

Przyczyna wykluczenia publikacji z analizy klinicznej	Uwagi	Referencje
	Brak możliwości porównania natalizumabu z teryflunomidem	Cohan 2019 [211]
	Brak możliwości porównania natalizumabu z interferonem beta	Kalincik 2017 [212], Bachelet 2016 [218], Lorscheider 2018 [229],
	Nieodpowiedni komparator - fingolimod	Butzkueven 2010 [244]
	Pacjenci nieleczeni wcześniej natalizumabem vs pacjenci leczeni natalizumabem w badaniu II fazy, nieodpowiedni komparator, nieodpowiedni typ SM - część pacjentów miała SPMS lub nie był zanany typ SM (<25%), spośród osób wcześniej leczonych	Ykokyama 2017 [259], Yokoyama 2019 [260]
	Wyniki przedstawiono łącznie dla DMT	Kalincik 2021 [215]
Punkty końcowe	-	Raffel 2017 [202], Cree 2012 [204], O'Connor 2011 [205], Gudesblatt 2018 [214], Oreja-Guevara 2012 [219], van Rossum 2019 [220], Petersen 2019 [221], Novotna 2019 [222], Foley 2019 [227], Button 2017 [232], Wiebenga 2015 [256], Kalincik 2017 [261], Duquette 2019 [279], Bonafede 2013 [280]
Typ publikacji	Subanaliza badania włączonego do dodatkowej oceny bezpieczeństwa [82]-[83]	Saida 2017 [201]
	Pełny tekst w języku francuskim	Ciron 2016 [203]
	Abstrakt/poster/materiały konferencyjne	Guger 2016 [253], Butzkueven 2016 [269], Prosperini 2015 [270], Spelman 2017 [271], Spelman 2016 [272]
Inne przyczyny	Badanie przedwcześnie zakończone, szcążkowe wyniki jedynie dla dwóch pacjentów	NCT02142192 [233]-[234]
	Badanie dotyczące reakcji związanych z infuzją podczas terapii natalizumabem, większość pacjentów wcześniej leczona innymi DMT, brak wyników z zakresu skuteczności, brak porównania z komparatorem	Sacco 2020 [245]
	Wyniki oparte na stworzonym modelu Markova, na podstawie wyników innych badań pierwotnych, brak danych na temat liczby rzutów, zmian GD+	Bargiela 2017 [247]
	Pierwotne badanie jednoramienne, brak danych na temat liczby rzutów, wcześniej stosowanych terapii, brak porównania z komparatorami	Ontaneda 2014 [248]
	Nieodpowiedni projekt badania – do oceny korzyści ze stosowania natalizumabu i komparatorów sporządzono model symulacyjny	Campbell 2013 [255]
Szerokie wyszukiwanie dla komparatora: interferon beta-1a/beta-1b		
Populacja	Pacjenci z wtórnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego; populacja mieszana pacjentów RRMS i klinicznie izolowanym zespołem (CIS)	Kuhle 2016 [284], Brown 2016 [285]
Interwencja/komparator	Publikacje dotyczące przedłużonych faz badań głównych, w ramach których nie przeprowadzono porównania z komparatorem, nieodpowiednia populacja (CIS)	Comi 2017 [286]

Przyczyna wykluczenia publikacji z analizy klinicznej	Uwagi	Referencje
	Wyniki raportowane łącznie dla obu dawek interferonu beta-1a	Saida 2016 [283]
Punkty końcowe	Analiza w subpopulacjach pacjentów z badania PRISMS, brak danych które mogłyby być wykorzystane w meta-analizie w Giovannoni 2020 [85]	Nelson 2017 [287]
Szerokie wyszukiwanie dla komparatora: peginterferon beta-1a		
Punkty końcowe	Dodatkowe publikacje do badania ADVANCE uwzględnionego w przeglądzie Giovannoni 2020 [85], w danej publikacji referencyjnej brak analiz w zakresie punktów końcowych umożliwiających włączenie do MTC	Hang 2016 [289], Scott 2016 [290], Newsome 2016 [288]
Inne	Dopasowane porównanie peginterferonu beta z teryflunomidem, badanie nierandomizowane	Newsome 2020 [291]
Szerokie wyszukiwanie dla komparatora: octan glatirameru		
Typ publikacji	Abstrakt; brak pełnego tekstu (brak możliwości oceny dla uwzględnienia Giovannoni 2020 [85]); analiza zbiorcza	Boyko 2016 [292], Boyko 2017 [294], Bovis 2021 [295]
Inne	Zbyt krótki okres obserwacji w badaniu, w porównaniu do pozostałych badań uwzględnionych w Giovannoni 2020 [85]	Popova 2017 [293]
Szerokie wyszukiwanie dla komparatora: fumaran dimetylu		
Typ publikacji	Badanie nierandomizowane, abstrakt	Sattarnehzad 2017 [299]
	Badania retrospektywne, kohortowe niekwalifikujące się do włączenia do meta-analizy sieciowej	Kalinick 2019 [302], Braune 2018 [303]
Interwencja/komparator	Publikacje dotyczące przedłużonych faz badań głównych, w ramach których nie przeprowadzono porównania z komparatorem	Gold 2017 [300], Pozzilli 2017 [301]
Inne	Zbyt krótki okres obserwacji w fazie RCT w badaniu APEX, w porównaniu do pozostałych badań uwzględnionych w Giovannoni 2020 [85], publikacje z wyniami nierandomizowanej fazy przedłużonej do badania APEX	Saida 2019 [296], Ochi 2018 [297], Kondo 2017 [298]
Szerokie wyszukiwanie dla komparatora: teryflunomid		
Typ publikacji	Badania obserwacyjne, kohortowe, niekwalifikujące się do włączenia do meta-analizy	Ontaneda 2019 [305], Boz 2019 [306], Laplaud 2019 [308]
	Analiza zbiorcza	Comi 2020 [307]
Interwencja/komparator	Publikacja dotycząca przedłużonej fazy badania głównego, w ramach którego nie przeprowadzono porównania z komparatorem	O'Connor 2016 [304]

Produkt leczniczy 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. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



14.3. CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

Charakterystyka Produktu Leczniczego Tysabri® (natalizumab 150 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce) została szczegółowo przedstawiona w Analizie Problemu Decyzyjnego (APD) opracowanej przez Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Spółka komandytowa [102].

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

Tabela 93. Charakterystyka badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania natalizumabu.

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie kończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
Badania randomizowane						
Badanie REFINE [1]-[4]	<p>Badanie eksperymentalne II fazy, wieloośrodkowe (64 ośrodki kliniczne w Europie), randomizowane, przeprowadzone w układzie grup równoległych (brak informacji o metodach randomizacji), podwójnie zamaskowane (pacjenci i badacze nie znali stosowanej dawki i częstości podawania natalizumabu, ale nie byli zaślepieni pod względem formy administracji leku), typu IIA[^] (brak informacji o zastosowanym podejściu do testowanej hipotezy: <i>superiority</i> czy <i>non-inferiority</i>).</p> <p><u>Badanie opublikowane.</u></p> <p>Czas trwania badania - rekrutacja pacjentów: grudzień 2010 – październik 2014.</p> <p>Sponsor: Biogen.</p> <p>Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego: niejasne.</p>	<p>Pacjenci z RRMS w wieku 18-55 lat, leczeni wcześniej natalizumabem przez co najmniej 12 miesięcy, bez rzutów choroby w ostatnim roku; N=290.</p> <p>W badaniu analizowano 6 różnych schematów i dawek natalizumabu. W niniejszym opracowaniu uwzględniono jedynie grupy w których zastosowano dawkowanie zgodne z ChPL Tysabri czyli 300 mg co 4 tygodnie.</p> <p><u>Grupa badana:</u> natalizumab SC; N=45</p> <p><u>Grupa kontrolna:</u> natalizumab IV; N=54</p> <p><u>Schemat leczenia:</u> Natalizumab podawano w dawce 300 mg co 4 tygodnie</p> <p>Pacjenci mogli otrzymać leczenie doraźne dużymi dawkami kortykosteroidów lub Natalizumab (bez zamaskowania), według uznania badacza, jeśli wystąpił którykolwiek z poniższych Kryteriów do rozpoczęcia leczenia ratunkowego:</p> <ul style="list-style-type: none"> - wystąpienie jednej nowej zmiany po wzmocnieniu gadolinem o wielkości > 0,8 	<p><u>Okres leczenia/ obserwacji:</u> 72 tygodnie, w tym 60 tygodni okresu randomizowanej, zaślepionej fazy leczenia oraz 12 tygodni okresu dalszej obserwacji, w której wszyscy pacjenci otrzymywali <u>natalizumab IV w dawce 300 mg co 4 tygodnie.</u></p>	<ul style="list-style-type: none"> - z 45 pacjentów z grupy badanej udział w randomizowanej fazie badania ukończyło 35 pacjentów (10 nie ukończyło udziału w fazie RCT: 3 z powodu zdarzeń niepożądanych, 2 wycofało zgodę na udział w badaniu, 2 zakończyło udział w wyniku decyzji badacza, 1 rozpoczął leczenie ratunkowe natalizumabem IV, a 2 pacjentów przerwało udział w badaniu z innych przyczyn). - z 54 pacjentów z grupy kontrolnej, udział w randomizowanej fazie badania ukończyło 43 pacjentów (11 nie ukończyło udziału w fazie RCT: 3 z powodu zdarzeń niepożądanych, 6 wycofało zgodę na udział w badaniu, 2 chorych przerwało udział w badaniu z innych przyczyn). 	<ul style="list-style-type: none"> - łączna liczba unikalnych aktywnych zmian w obrazie MRI (suma liczby nowych zmian po wzmocnieniu gadolinem oraz nowych lub nowo powiększonych zmian hiperintensywnych w obrazach T2-zależnych) [<u>pierwszorzędowy punkt końcowy</u>], - roczny wskaźnik rzutów, -odsetek pacjentów z nawrotem, - profil farmakokinetyczny (stężenie natalizumabu w surowicy oznaczone testem immunoenzymatycznym), - profil farmakodynamiczny (nasylenie receptora integryny α4), - immunogenność (obecność przeciwciał anty-natalizumab), - profil bezpieczeństwa. 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - potwierdzenie rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego, - wiek 18-55 lat włącznie w momencie wyrażenia zgody na udział w badaniu, - brak nawrotu w ciągu 12 miesięcy przed randomizacją, - otrzymanie wcześniej co najmniej 11 dawek natalizumabu w czasie 12 miesięcy przed randomizacją, bez pominięcia żadnej dawki leku w ciągu ostatnich 3 miesięcy przed randomizacją, - wystąpienie: co najmniej 2 udokumentowanych nawrotów choroby lub 1 nawrót i co najmniej 1 zmiana Gd+ widoczna w obrazie MRI, niezwiązana z nawrotem, w okresie 12 miesięcy przed rozpoczęciem podawania natalizumabu, - pisemna zgoda na udział w badaniu. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - zakażenie wirusem HIV lub wirusem zapalenia wątroby typu C lub B, - obecność przeciwciał anty-natalizumab na etapie skryningu do badania, - obecność zmian po wzmocnieniu gadolinem (Gd+) w obrazie MRI w momencie rekrutacji do badania, - przeciwwskazania do badania MRI (m.in. rozrusznik serca lub inne metalowe implanty),

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie kończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
		<p>cm³ lub ≥ 2 zmian po wzmocnieniu gadolinem o dowolnej wielkości;</p> <ul style="list-style-type: none"> - wystąpienie jednej nowej lub powiększającej się zmiany w obrazach T2 o wielkości $> 0,8$ cm³ lub ≥ 2 nowych lub powiększających się zmian w obrazie T2 dowolnego rozmiaru w porównaniu z poprzednim skanem wykonanym w ramach tego badania; - wystąpienie nawrotu klinicznego; - potwierdzona progresja w EDSS, zdefiniowana jako wzrost wyniku EDSS o $\geq 1,5$ punktu od wyjściowego wyniku 0,0 lub o $\geq 1,0$ punktu od wyjściowego wyniku 1,0–5,5 lub o $\geq 0,5$ punktu od wyjściowego wyniku $\geq 6,0$, potwierdzona co najmniej 12 tygodni po początkowym wzroście. <p>Pacjenci, którzy otrzymywali tylko kortykosteroidy, mogli kontynuować leczenie w randomizowanej fazie badania, podczas gdy pacjenci, którzy otrzymali leczenie natalizumabem bez zamaskowania, odbywali wizytę kontrolną w 60. tygodniu badania.</p>				<ul style="list-style-type: none"> - ryzyko działań niepożądanych po gadolinie lub klaustrofobia niemożliwa do opanowania za pomocą leczenia, - występowanie istotnych klinicznie chorób w wywiadzie (w ocenie badacza), które uniemożliwiałyby udział w badaniu klinicznym, <ul style="list-style-type: none"> - występowanie chorób nowotworowych, w tym guzów litych i nowotworów hematologicznych (z wyjątkiem wyleczonych raków podstawnomórkowych i płaskonabłonkowych skóry) w wywiadzie, - pacjenci po przeszczepie lub jakiegokolwiek terapii zapobiegającej odrzuceniu przeszczepu, - występowanie ciężkich reakcji alergicznych lub anafilaktycznych lub nadwrażliwości na jakikolwiek lek w wywiadzie, - przebycie klinicznie istotnej choroby zakaźnej w ciągu 30 dni przed badaniem przesiewowym (m.in.: zapalenia tkanki łącznej, ropnia, zapalenia płuc, posocznicy) lub postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia (PML) lub inne zakażenia oportunistyczne w dowolnym momencie przed włączeniem do badania, - występowanie oznak lub objawów wskazujących na jakąkolwiek poważną infekcję, na podstawie wywiadu medycznego, badania przedmiotowego lub badań laboratoryjnych, - wcześniejsze napromieniowanie całego układu limfoidalnego, - wcześniejsze leczeniu za pomocą: kładrybiny, mitoksantronu, fingolimodu, szczepionek z komórek T i receptorami komórek T, cyklofosfamidu, cyklosporyny, azatiopryny, metotreksatu,

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie kończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
						<p>mykofenolanu mofetylu lub jakichkolwiek preparatów z przeciwciałami monoklonalnymi innymi niż natalizumab w okresie 2 lat przed randomizacją,</p> <ul style="list-style-type: none"> - wcześniejsze leczenie za pomocą dożylnie podawanych immunoglobulin, plazmaferezy lub cytaferazy w okresie 12 miesięcy przed randomizacją, - leczenie kortykosteroidami podawanymi dożylnie lub doustnie lub podobnymi preparatami w okresie 3 miesięcy przed randomizacją (dozwolone było stosowanie miejscowych kortykosteroidów), - planowanie ciąży w czasie trwania badania, - ciąża lub okres karmienia piersią, - nadużywanie alkoholu lub leków w czasie 2 lat przed rozpoczęciem badania.
Badanie DELIVER [5]- [6]	<p>Badanie eksperymentalne I fazy, wieloośrodkowe (10 ośrodków klinicznych w Stanach Zjednoczonych), randomizowane, otwarte, przeprowadzone w układzie grup równoległych (randomizacja centralna; za pomocą interaktywnego systemu odpowiedzi głosowych, przeprowadzona w stosunku 1:1 [w przypadku pacjentów z RRMS]), typu IIA[^] (nie podano informacji o zastosowanym podejściu do testowanej hipotezy: <i>superiority</i> czy <i>non-inferiority</i>, jednak badanie nie zostało zaprojektowane w celu wykazania różnic pod względem skuteczności klinicznej pomiędzy analizowanymi grupami.</p>	<p>Pacjenci z RRMS lub SPMS, w wieku $\geq 18-65$ lat, nieleczeni wcześniej natalizumabu (N=76, z czego 24 pacjentów z RRMS).</p> <p><u>W niniejszym opracowaniu przedstawiono jedynie wyniki dla subpopulacji pacjentów z RRMS.</u></p> <p><u>Grupa badana:</u> natalizumab SC 300 mg; N=12 <u>Grupa kontrolna:</u> natalizumab IV 300 mg; N=12</p> <p><u>Schemat leczenia:</u> Natalizumab w dawce 300 mg co 4 tygodnie podawany dożylnie (koncentrat rozcieńczono w 100 ml soli fizjologicznej i podawano w infuzji przez 60 minut), Natalizumab w dawce 300 mg co 4 tygodnie, podskórnie</p>	<p><u>Okres leczenia:</u> W przypadku RRMS – 32 tygodnie: - I faza [pojedyncza dawka natalizumabu, analiza PK i PD] – 8 tygodni; - II faza – 24 tygodnie.</p>	<p>W przypadku subpopulacji pacjentów z RRMS: - w grupie badanej (natalizumab SC): 3/12 pacjentów przerwało udział w badaniu; - w grupie kontrolnej (natalizumab IV) 2/12 pacjentów przerwało udział w badaniu.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - profil farmakokinetyczny, - profil farmakodynamiczny, - stopień niepełnosprawności oceniany w skali EDSS oraz MSFC, - nieadjustowany roczny wskaźnik rzutów, - obecność nowych zmian po wzmocnieniu gadolinem, - zaburzenia funkcji poznawczych oceniane za pomocą testu SDMT, - zaburzenia widzenia oceniane za pomocą testu VFT, - ogólne samopoczucie oceniane za pomocą skali VAS, - immunogenność, - profil bezpieczeństwa. 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - pacjenci w wieku 18-65 lat z zdiagnozowanym RRMS lub SPMS, ze stopniem niepełnosprawności ocenionym w skali EDSS na odpowiednio 0,0,- 6,5 lub 2,5-6,5; - pacjenci z wskaźnikiem masy ciała pomiędzy 18 a 35 kg/m²; - pacjenci nieleczeni wcześniej natalizumabem, - pacjenci u których w obrazie MRI widoczne zmiany charakterystyczne dla stwardnienia rozsianego. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - pacjenci, u których zdiagnozowano inne choroby autoimmunologiczne, pacjenci z obniżoną odpornością lub niezdolni do przeprowadzenia oceny skuteczności leczenia, - pacjenci z nieprawidłowymi wynikami badań krwi (gdą jakikolwiek parametr dotyczący

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie kończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	<p><u>Badanie opublikowane.</u></p> <p>Czas trwania badania - Październik 2007 - listopad 2011.</p> <p>Sponsor: Biogen.</p> <p>Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego: niejasne.</p>	<p>(podawany w 2 wstrzyknięciach 1 ml po 150 mg każdy).</p>				<p>białych krwinek znajdował się poza laboratoryjnym zakresem referencyjnym lub liczba płytek krwi lub erytrocytów nie mieściła się w granicach \pm 10% laboratoryjnego zakresu referencyjnego),</p> <ul style="list-style-type: none"> - pacjenci leczeni lekami immunosupresyjnymi w ciągu 3 miesięcy, kortykosteroidami w ciągu 50 dni lub lekami immunomodulującymi w ciągu 2 tygodni przed randomizacją.
Mazdeh 2018 [8]	<p>Badanie z randomizacją, bez zamaskowania, jednoośrodkowe, typu IIA[^]</p> <p>Czas trwania badania: 2015-2016.</p> <p>Sponsor: grant z <i>Hamadan University of Medical Sciences</i>.</p> <p>Badanie opublikowane.</p> <p>Ocena w skali Cochrane: wysokie/niejasne ryzyko wystąpienia błędu systematycznego.</p>	<p>Pacjenci z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego.</p> <p>Schemat leczenia: <u>Grupa badana:</u> natalizumab w dawce 300 mg w infuzji dożylniej co 4 tygodnie, N=20; <u>Grupa kontrolna:</u> interferon beta-1a w dawce 20 µg/3x tydzień domięśniowo, N=30.</p>	<p><u>Okres leczenia:</u> 12 miesięcy.</p>	<p>Z badania wycofanych zostało 5 pacjentów (wycofanie zgody na udział w badaniu).</p>	<ul style="list-style-type: none"> - wskaźnik rzutów, - zmiany stopnia niepełnosprawności według skali EDSS. 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - wiek 18-50 lat, - rozpoznanie rzutowo-remisyjnej postaci SM, - wystąpienie 2 potwierdzonych nawrotów w czasie poprzedniego roku mimo leczenia interferonem beta, - prawidłowa odpowiedź na pulsacyjną, wysokodawkową terapię kortykosteroidami, - nasilenie niepełnosprawności <6,0 w skali EDSS. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - rozpoznanie pierwotnie lub wtórnie postępującej postaci SM, - inne przewlekłe choroby w wywiadzie, - nowotwór, - ciąża, - wcześniejsze stosowanie cyklofosfamidu, mitoksantronu, przeciwciał monoklonalnych, - przewlekłe schorzenia wątroby, - wzrost aktywności enzymów wątrobowych, bilirubiny, fosfatazy alkalicznej, kreatyniny, - ilość białych krwinek < 3500 lub limfocytów < 800.
SURPASS (NCT NCT01058005) [9]	<p>Badanie randomizowane, III fazy, otwarte, wieloośrodkowe, w układzie</p>	<p>Pacjenci z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego, wcześniej leczeni</p>	<p>Okres obserwacji - do 108 tygodni.</p>	<p>Żaden z pacjentów planowo nie ukończył badania, z uwagi na jedno</p>	<ul style="list-style-type: none"> - profil bezpieczeństwa (ocena zdarzeń niepożądanych zaistniałych) 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - pacjenci z wieku 18-60 lat, ze zdiagnozowanym rzutowo-

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie kończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	<p>grup równoległych (brak informacji na temat podejścia do testowanej hipotezy), typu IIA[^].</p> <p>Badanie częściowo opublikowane (wyniki na stronie rejestru badań klinicznych)</p> <p>Czas zbierania danych: marzec 2010-kwiecień 2012.</p> <p>Sponsor: Biogen.</p> <p>Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego: wysokie.</p>	<p>octanem glatirameru lub interferonem beta-1a.</p> <p>Grupa badana: natalizumab (Tysabri®) 300 mg dożylnie, co 4 tygodnie, N=38</p> <p>Grupa kontrolna I: interferon beta-1a (Rebif®), 44 mg podskórnie, 3x w tygodniu, N=25</p> <p>Grupa kontrolna II: octan glatirameru (Copaxone®) 20 mg podskórnie, 1x dobę, N=21.</p>	<p>Okres leczenia – do 96 tygodni.</p>	<p>przedwczesne przerwanie decyzja sponsora (głównie z uwagi na wolno przebiegającą rekrutację).</p> <p>Nie podano danych na temat pacjentów, którzy zostali utraceni z okresu obserwacji.</p>	<p>w trakcie terapii [TEAE], w tym ciężkich)</p>	<p>remisyjnym stwardnieniem rozsianym na podstawie zrewidowanych kryteriów McDonald'a (Polman 2005);</p> <ul style="list-style-type: none"> - pacjenci leczenia octanem glatirameru (20 mg, podskórnie 1x dobę) lub interferonem beta-1a (44 mg, podskórnie, 3x w tygodniu), w ramach terapii I linii przez 6-18 miesięcy przed randomizacją (dozwolone leczenie inną terapią na SM przez łącznie ≤30 dni); - aktywność choroby w ciągu 12 miesięcy przed fazą skryningową, w czasie terapii ww. lekami; aktywność choroby musiała być obserwowana przez minimum 6 miesięcy stosowania terapii; aktywność choroby definiowano jako ≥1 rzut kliniczny LUB ≥2 nowe zmiany w MRI (Gd+ i/lub w obrazach T2); - pacjenci niestosujący wcześniej natalizumabu, - udokumentowany wynik w skali EDSS pomiędzy 0 a 5,5. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - rozpoznanie pierwotnie postępującego, wtórnie postępującego lub postępującego nawracającego stwardnienia rozsianego (zgodnie z kryteriami Lublina i Reinholda, 1996) – ciągle, kliniczne pogarszanie się choroby przez okres co najmniej 3 miesięcy. Pacjenci z tymi stanami mogą również mieć nakładające się nawroty, ale różnią się od pacjentów z rzutami i remisjami brakiem klinicznie stabilnych okresów lub okresów poprawy klinicznej; - znana nietolerancja, przeciwwskazania lub nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących stosowania octanu glatirameru lub interferonu beta-1a;

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie kończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
						<ul style="list-style-type: none"> - zaostrzenie SM (rzut) w ciągu 30 dni przed randomizacją ORAZ/LUB stan pacjenta po poprzednim nawrocie, w opinii badacza, nie ustabilizował się przed randomizacją; - obniżona odporność na podstawie historii choroby, badania fizykalnego, badań laboratoryjnych lub z powodu wcześniejszego leczenia immunosupresyjnego lub immunomodulującego, w opinii badacza; - pacjenci z przeciwwskazaniami do wykonania MRI, tj. wszczepiony rozruszniki serca lub inne przeciwwskazane wszczepione metalowe urządzenia, cierpiący lub zagrożeni działaniami niepożądanymi gadolinu (Gd) lub mający klaustrofobię, której nie można leczyć medycznie; - historia jakichkolwiek klinicznie istotnych (zgodnie z ustaleniami badacza) chorób serca, endokrynologicznych, hematologicznych, hepatologicznych, immunologicznych, metabolicznych, urologicznych, płucnych, neurologicznych, dermatologicznych, psychiatrycznych, nefrologicznych lub innych poważnych schorzeń, które wykluczałyby udział w badaniu klinicznym; - historia choroby nowotworowej, w tym guzów litych i nowotworów hematologicznych (z wyjątkiem raka podstawnokomórkowego i płaskonabłonkowego skóry, które zostały całkowicie wycięte i uznane za wyleczone); - zakażenie wirusem niedoboru odporności (HIV); - dodatni wynik testu na wirusa zapalenia wątroby typu C (test na przeciwciała przeciwko wirusowi zapalenia wątroby typu C [HCVAb])

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie kończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
						<p>lub wirusa zapalenia wątroby typu B (test na antygen powierzchniowy wirusa zapalenia wątroby typu B [HBsAg] i/lub przeciwciała rdzeniowe wirusa zapalenia wątroby typu B [HBcAb]);</p> <ul style="list-style-type: none"> - w przeszłości przeszczep lub jakiegokolwiek terapia zapobiegająca jego odrzuceniu; - w przeszłości PML.
<p>Badanie AFFIRM [43]-[47]</p>	<p>Randomizowane, zaślepienie, wieloośrodkowe, badanie kliniczne w układzie grup równoległych; typu IIA[^], III fazy, podejście do testowanej hipotezy: <i>superiority</i> (dla porównania względem placebo).</p> <p>Czas trwania badania: rekrutacja w latach 6.11.2001 – 31.01.2005.</p> <p>Sponsor: Biogen.</p> <p>Badanie opublikowane.</p> <p>Ocena w skali Cochrane: niskie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego.</p>	<p>Pacjenci (18-50 lat) z nawracającą postacią stwardnienia rozsianego.</p> <p>Schemat leczenia:</p> <p><u>Grupa badana:</u> natalizumab (300 mg dożylnie, co 4 tygodnie, do 116 tygodni), N=627.</p> <p><u>Grupa kontrolna:</u> placebo, N=315.</p>	<p><u>Okres leczenia/obserwacji:</u> 2 lata (116 tygodni).</p>	<p>854/942 pacjentów (91%) ukończyło badanie; 83 pacjentów (łącznie 9%, w tym 8% w grupie natalizumabu i 10% w grupie placebo) wycofało się z badania;</p> <ul style="list-style-type: none"> - wśród 52 pacjentów z grupy natalizumabu, którzy wycofali się z badania: 15 miało zdarzenia niepożądane, 12 zażądało wycofania, 7 utracono z okresu obserwacji, 4 nie przestrzegano zaleceń, 2 zmarło, 12 miało inny powód; - wśród 31 pacjentów z grupy kontrolnej: 6 miało zdarzenia niepożądane, 13 zażądało wycofania, 5 utracono z okresu obserwacji, a 7 miało inny powód. <p>39 pacjentów przerwało terapię, ale ukończyło badanie (łącznie 4%, w tym 4% pacjentów w grupie natalizumabu i 5% w grupie placebo); 3 pacjentów przydzielonych do grupy placebo, nigdy nie było leczonych, zostali oni uwzględnieni w analizie skuteczności w analizie ITT,</p>	<ul style="list-style-type: none"> - liczba rzutów SM (główny punkt końcowy); rzuty definiowano jako nowe lub nawracające objawy neurologiczne niezwiązane z gorączką lub infekcją, które trwały co najmniej 24 godz. i którym towarzyszyły nowe objawy neurologiczne zdiagnozowane przez neurologa; - roczny wskaźnik rzutów (ARR); - potwierdzona 3-miesięczna progresja niepełnosprawności; - nowe lub powiększające się hipertensyjne zmiany T2 w MRI; - liczba zmian wzmocnionych gadolinem; - objętość zmian w T2 MRI; - liczba nowych hipointensywnych zmian wykrytych przez niewzmocnione T1 MRI; - proporcja pacjentów bez nawrotów; - EDSS po 2 latach; - profil bezpieczeństwa. 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - pacjenci (mężczyźni i kobiety) w wieku 18-50 lat, z nawracającą (rzutową) postacią stwardnienia rozsianego (zgodnie z kryteriami McDonald'a z 2001 roku); - wynik od 0 do 5,0 w skali EDSS, której ocena waha się od 0 do 10, przy czym wyższe wyniki wskazują na cięższą chorobę; - wykonane badanie MRI pokazujące zmiany wskazujące na SM; - co najmniej jeden medycznie udokumentowany nawrót choroby (rzut) w ciągu 12 miesięcy przed rozpoczęciem badania. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - pacjenci z chorobą zaklasyfikowaną jako pierwotnie postępująca, wtórnie postępująca lub postępująco-nawracająca; - rzut choroby w ciągu 50 dni przed podaniem pierwszej dawki badanego leku; - leczenie cyklofosfamidem lub mitoksantronem w poprzednim roku lub leczenie interferonem beta, octanem glatirameru, cyklosporyną, azatiopryną, metotreksatem lub dożylną immunoglobuliną w ciągu ostatnich 6 miesięcy; - leczenie interferonem beta, octanem glatirameru lub obydwojoma lekami przez ponad 6 miesięcy.

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie kończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
				ale zostali wykluczeni z analizy bezpieczeństwa.		
Badania bez randomizacji/ badania obserwacyjne						
Spelman 2016 [10]	<p>Badanie nierandomizowane, obserwacyjne, prawdopodobnie wielośrodkowe, retrospektywne, z grupą kontrolną, typu IIID[^].</p> <p>Czas trwania badania: nie podano.</p> <p>Sponsor: NHMRC Career Development Award (Clinical), NHMRC Early Career Fellowship, NHMRC Project Grants, NHMRC Center for Research Excellence, SMBase Foundation (organizacja non-profit, otrzymująca wsparcie finansowe od <i>Merck Serono, Biogen, Novartis Pharma, Bayer-Schering, Sanofi-Aventis, BioCSL</i>). Program obserwacyjny dla Tysabri jest w pełni finansowany przez Biogen; granty Czeskiego Ministerstwa Edukacji.</p> <p>Badanie opublikowane.</p> <p>Ocena w skali NOS: wysoka.</p>	<p>Pacjenci z nawracająco-ustępującą postacią stwardnienia rozsianego nie stosujący wcześniej leków modyfikujących przebieg choroby.</p> <p>Schemat leczenia: <u>Grupa badana:</u> natalizumab (Tysabri, brak danych dot. dawkowania); N=430, po dopasowaniu: N=366.</p> <p><u>Grupa kontrolna:</u> komparatory - interferon beta-1b (Betaferon/ Betaseron, Extavia), interferon beta-1a (Rebif, Avonex) lub octan glatirameru (Copaxone) – brak danych dot. dawkowania; N=2120; po dopasowaniu: N=366.</p>	<p><u>Okres leczenia/obserwacji:</u> średni czas leczenia i obserwacji wynosił 3,1 (SD±2,7) roku w grupie chorych stosujących komparatory w porównaniu do 2,0 (SD±1,4) lat w przypadku stosowania natalizumabu.</p>	Nie dotyczy.	<ul style="list-style-type: none"> - częstość występowania rzutów SM; - odsetek pacjentów, którzy przerwali leczenie; - roczny wskaźnik rzutów; - czas do wystąpienia pierwszego rzutu SM; - potwierdzona progresja niepełnosprawności trwająca 3 miesiące; - pole powierzchni pod krzywą zależności niepełnosprawności od czasu; - wynik w skali EDSS. 	<p>Dane dotyczące pacjentów poddanych leczeniu natalizumabem lub komparatorami zostały wyekstrahowane z odpowiednio: badania obserwacyjnego TOP oraz rejestru MSBase.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - pacjenci z ustępująco-nawracającą postacią stwardnienia rozsianego w stanie aktywnym (definiowanym jako ≥1 rzut w czasie ostatnich 12 miesięcy lub ≥1 zmiana po wzmocnieniu gadolinem w momencie rozpoczęcia badania (definiowany jako czas rozpoczęcia terapii DMT); - pacjenci nie stosujący wcześniej leków modyfikujących przebieg choroby. <p>Porównania wykonywane były między dobranymi/ dostosowanymi parami pacjentów, którzy stosowali natalizumab i chorymi, którzy stosowali wybrane komparatory w ramach I linii leczenia modyfikującego przebieg choroby.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - pacjenci z danymi tylko dla mniej niż 3 miesięcy obserwacji lub brakiem badania mózgu metodą MRI w czasie 6 miesięcy przed rozpoczęciem terapii DMT byli wykluczeni z analizy.
Lanzillo 2012 [11]	<p>Badanie nierandomizowane, wielośrodkowe, kohortowe, retrospektywne, z grupą kontrolną, typu IIID[^].</p> <p>Czas trwania badania: nie podano.</p>	<p>Pacjenci z nawracająco-ustępującą postacią stwardnienia rozsianego.</p> <p>Schemat leczenia:</p>	<p><u>Okres leczenia/obserwacji:</u> 12-24 miesięcy.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - w grupie otrzymującej natalizumab: po 24 miesiącach wyniki dostępne dla 25/42 (57%) pacjentów: 2 chore przerwały terapię z powodu ciąży; 1 pacjent zmienił ośrodek prowadzący 	<ul style="list-style-type: none"> - roczny wskaźnik rzutów; - odsetek pacjentów bez rzutów SM; - odsetek pacjentów z potwierdzoną progresją niepełnosprawności; - wynik w skali EDSS; 	<p>Dane zbierane retrospektywnie z dwóch baz danych pacjentów ze stwardnieniem rozsianym: University of Naples Federico II i Second University of Naples.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u></p>

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie kończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	Sponsor: brak sponsora. Badanie opublikowane. Ocena w skali NOS: wysoka.	<u>Grupa badana:</u> natalizumab (brak danych dot. dawkowania), N=42. <u>Grupa kontrolna:</u> interferon beta-1a (Rebif, 44 µg, podskórnie); N=42.		i został utracony z okresu obserwacji; 1 pacjent nie przestrzegał zaleceń; 6 pacjentów przerwało leczenie z powodu zaleceń neurologów a 7 kontynuowało terapię, ale nie zdążyło ukończyć planowanego 24 mies. okresu obserwacji w momencie analizy wyników; - w grupie otrzymującej interferon po 24 miesiącach wyniki dostępne były dla 37/42 pacjentów (88%); 2 pacjentów utraconych z powodu zmiany ośrodka prowadzącego terapię, a 3 kontynuowało terapię, ale nie zdążyło ukończyć planowanego 24 mies. okresu obserwacji w momencie analizy wyników.	- liczba zmian po podaniu kontrastu.	- potwierdzona diagnoza nawracająco-ustępującej postaci stwardnienia rozsianego na podstawie kryteriów Posera 1983 lub McDonald'a 2001; - stosowanie przez co najmniej 12 miesięcy natalizumabu lub interferonu beta-1a podskórnie (44 µg, Rebif); - z uwagi na retrospektywny charakter badania, pisemna zgoda na udział nie była wymagana. Grupy pacjentów były dopasowywane pod względem płci, wieku, częstości rzutów SM, czasu trwania choroby i wyniku w skali EDSS w momencie rozpoczęcia leczenia.
Spelman 2015 [12]	Wieloośrodkowe, międzynarodowe, retrospektywne badanie z kohortą kontrolną, typu IIID [^] . Czas badania: nie dotyczy. Sponsor: <i>NHMRC, MSBase Foundation; Biogen</i> . Badanie opublikowane. Ocena w skali NOS: wysoka.	Pacjenci z ustępująco-nawracającą postacią stwardnienia rozsianego, którzy doświadczyli nawrotu choroby w czasie 12 miesięcy przed zmianą terapii (ang. <i>switch</i>). Schemat leczenia: <u>Grupa badana:</u> natalizumab (Tysabri, pacjenci uczestniczący w badaniu o akronimie TOP [26]); N=869. <u>Grupa kontrolna:</u> interferon/octan glatirameru (pacjenci z rejestru MSBase dopasowani do chorych z kohorty badanej metodą ang. <i>propensity matched</i> ; N=869.	<u>Okres leczenia/ obserwacji:</u> rok przed oraz co najmniej 2 lata po zmianie terapii.	Nie dotyczy.	- roczny wskaźnik nawrotów, - przerwanie leczenia, - utrwalona progresja niesprawności, - ocena stopnia niepełnosprawności w skali EDSS.	<u>Kryteria włączenia:</u> - pacjenci z ustępująco-nawracającą postacią stwardnienia rozsianego z badania obserwacyjnego TOP lub rejestru MSBase, którzy doświadczyli nawrotu w czasie 12 miesięcy przed zmianą terapii (ang. <i>switch</i>) na natalizumab (TOP) lub interferon beta/ octan glatirameru (MSBase) i rozpoczęli nową terapię w okresie ≤6 miesięcy po przerwaniu leczenia I rzutu. <u>Kryteria wykluczenia:</u> -nie dotyczy.
Prosperini 2012 [13]	Wieloośrodkowe (2 ośrodki kliniczne we Włoszech), prospektywne badanie	Pacjenci z ustępująco-nawracającą postacią	<u>Okres leczenia/ obserwacji:</u> do 24 miesięcy.	Badania nie ukończyło 8/114 (7%) pacjentów z grupy natalizumabu oraz	- brak aktywności choroby po 12 i 24 miesiącach (brak nawrotu, progresji i	<u>Kryteria włączenia:</u> -pacjenci z ustępująco-nawracającą postacią stwardnienia rozsianego

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie kończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	<p>obserwacyjne z grupą kontrolną, typu IIIB[^].</p> <p>Czas badania: nie podano.</p> <p>Sponsor: brak sponsora.</p> <p>Badanie opublikowane.</p> <p>Ocena w skali NOS: wysoka.</p>	<p>stwardnienia rozsianego, leczeni II rzutem terapii.</p> <p>Schemat leczenia: <u>Grupa badana:</u> natalizumab (nie podano dawkowania) przez okres do 24 miesięcy; N=114. <u>Grupa kontrolna:</u> zmiana leczenia na inny lek immunomodulacyjny lub zmiana jego dawkowania (zamiana interferonu beta na octan glatirameru lub odwrotnie; zwiększenie dawki lub częstotliwości podań interferonu beta), przez okres do 24 miesięcy; N=171.</p>		<p>10/171 (6%) chorych z grupy kontrolnej (głównie z powodu słabej tolerancji lub działań/zdarzeń niepożądanych).</p>	<p>aktywności choroby ocenianej w badaniu MRI), - brak nawrotu, - brak progresji (utrwalony wzrost wyniku w skali EDSS o co najmniej 1 punkt od wartości początkowej wynoszącej <5,5 punktu lub o 0,5 punktu od wartości początkowej wynoszącej ≥5,5 punktu, potwierdzony w podczas dwóch wizyt w odstępie czasu wynoszącym 6 miesięcy), - brak aktywności choroby ocenianej w badaniu MRI brak nowych lub powiększenia zmian w obrazie T2-zależnym i brak zmian po wzmocnieniu gadolinem).</p>	<p>rozpoznaną na podstawie kryteriów McDonalda, -niepowodzenie co najmniej rocznego leczenia I linii z udziałem interferonu beta lub octanu glatirameru (definiowane jako wystąpienie ≥2 nawrotów lub jednego nawrotu związanego z utrwalonym pogorszeniem sprawności o ≥ 1 punkt w skali EDSS).</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> -wcześniejsze leczenie immunosupresyjne lub eksperymentalne, -zmiana leczenia na inny immunomodulator z przyczyn innych niż przełom choroby.</p>
<p>Castillo-Triviano 2011 [14]</p>	<p>Jednoośrodkowe (1 ośrodek kliniczny w Stanach Zjednoczonych), retrospektywne badanie obserwacyjne z równoczesną grupą kontrolną, typu IIID[^].</p> <p>Czas badania: listopad 2005- listopad 2008.</p> <p>Sponsor: <i>Partners MS Center and by the Foundation ILUNDAIN Fundazioa.</i></p> <p>Badanie opublikowane.</p> <p>Ocena w skali NOS: wysoka.</p>	<p>Pacjenci z ustępująco-nawracającą lub wtórnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego, leczeni II rzutem terapii.</p> <p>Schemat leczenia: <u>Grupa I:</u> natalizumab (4 dawki); N=60; <u>Grupa II:</u> immunosupresanty (nie podano dawkowania) przez co najmniej 3 miesiące; N=22; <u>Grupa III:</u> pacjenci, którzy odmówili leczenia II linii natalizumabem; N=13.</p>	<p><u>Okres leczenia/ obserwacji:</u> co najmniej 3 miesiące.</p>	<p>Badanie retrospektywne – nie podano informacji o utracie pacjentów.</p>	<p>- roczny wskaźnik nawrotów (ARR), nawrót definiowano jako nowo występujący objaw lub reaktywacja wcześniejszego deficytu przez minimum 24 godziny (przy braku gorączki i objawów infekcji), występujące co najmniej 30 dni po poprzednim epizodzie, - odsetek pacjentów z rzutem choroby; - analiza czynników wpływających na zmniejszenie wskaźnika nawrotów podczas terapii II linii.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> -pacjenci z ustępująco-nawracającą lub wtórnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego, -zalecenie do rozpoczęcia terapii II linii z powodu przełomu choroby pomimo co najmniej 6-miesięcznego leczenia I linii; - co najmniej 3-miesięczna obserwacja po zmianie terapii.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> -pacjenci rozpoczynający leczenie II linii z powodu nietolerancji terapii I rzutu, -brak istotnych danych koniecznych do oceny aktywności choroby.</p>
<p>Johnson 2015 [15]</p>	<p>Retrospektywne kohortowe badanie obserwacyjne, oparte na danych z rejestru osób objętych</p>	<p>Dorośli pacjenci z rozpoznaniem stwardnienia rozsianego poddani standardowej terapii interferonem beta/ octanem</p>	<p><u>Okres obserwacji:</u> 12 miesięcy.</p>	<p>Nie dotyczy.</p>	<p>- ryzyko nawrotu, - czas bez nawrotu - hospitalizacja z powodów związanych z przebiegiem SM,</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> - rozpoznanie stwardnienia rozsianego, - historia leczenia i realizowanych recept w bazie danych w czasie 12</p>

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie kończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	<p>ubezpieczeniem zdrowotnym w USA, typu IIID[^].</p> <p>Czas trwania badania/ zbierania danych: styczeń 2009 – kwiecień 2012.</p> <p>Sponsor: Biogen.</p> <p>Badanie opublikowane.</p> <p>Ocena w skali NOS: wysoka.</p>	<p>glatirameru (N=6605) lub otrzymujący natalizumab (N=897). Po dostosowaniu grup liczba pacjentów wynosiła 882 w każdej.</p> <p>Brak danych odnośnie dawkowania ww. DMT.</p>			<p>- długość hospitalizacji, - konieczność zastosowania jakichkolwiek, w tym dożylnych lub/ i doustnych kortykosteroidów.</p>	<p>miesiące przed i po rozpoczęciu badania.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - ciąża lub okres karmienia piersią, - stosowanie innych leków niż interferon beta/ octan glatirameru lub natalizumab w czasie 12 miesięcy przed i po rozpoczęciu badania
Prosperini 2017 [16]	<p>Retrospektywne kohortowe badanie obserwacyjne, wieloośrodkowe (8 ośrodków klinicznych we Włoszech), typu IIID[^].</p> <p>Czas trwania badania/ zbierania danych; brak informacji.</p> <p>Sponsor: brak.</p> <p>Badanie opublikowane.</p> <p>Ocena w skali NOS: wysoka.</p>	<p>(Subpopulacja A) Pacjenci z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego, którzy nie odpowiadali na interferon beta (N=352) lub octan glatirameru (N=215), po co najmniej 12 miesiącach ciągłego leczenia; z grupy tej:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 215 chorych rozpoczęło terapię natalizumabem, - 202 chorych rozpoczęło stosowanie fingolimodu, - 150 chorych zmieniło stosowany preparat w formie do wstrzyknięcia na inny (interferon beta na octan glatirameru i odwrotnie). <p>Brak danych odnośnie dawkowania ww. DMT.</p> <p>(Subpopulacja B) Pacjenci z wysoko aktywnym stwardnieniem rozsianym, wcześniej nieleczeni; uwzględniono łącznie 216 pacjentów z wysoko aktywnym RRMS, którzy rozpoczęli terapię I linii z zastosowaniem: interferonu beta-1b (w dawce 250 µg, co drugi dzień, n=42), interferon beta-1a (44 µg trzy razy w tygodniu, n=51), fingolimodu</p>	<p><u>Okres obserwacji:</u> 24 miesiące.</p>	<p>Nie dotyczy.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - brak objawów aktywności choroby (NEDA-3), - wystąpienie nawrotu, - czas do wystąpienia nawrotu, - progresja niepełnosprawności w skali EDSS, - radiologiczna aktywność choroby, - redukcja stopnia nasilenia niepełnosprawności w skali EDSS. 	<p><u>Kryteria włączenia dla populacji A:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - wystąpienie ≥ 2 nawrotów lub 1 nawrotu wraz z progresją niepełnosprawności według EDSS o $\geq 2,0$ punkty względem stanu w czasie wcześniejszej, rocznej terapii I linii interferonem beta lub octanem glatirameru. <p><u>Kryteria wykluczenia dla populacji A:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> -wcześniejsze stosowanie leków immunosupresyjnych. <p><u>Kryteria włączenia dla populacji B:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - pacjenci z wysoko aktywną rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego, wcześniej nieleczeni lekami modyfikującymi przebieg choroby, u których wystąpiły ≥ 2 rzuty w poprzednim roku i ≥ 1 zmiana Gd+ w badaniu MRI mózgu lub rdzenia kręgowego; - pacjenci kwalifikujący się do leczenia natalizumabem lub fingolimodem zgodnie z kryteriami obowiązującymi we Włoszech oraz pacjenci spełniający te same kryteria, ale którzy z uwagi na brak dostępności lub własne preferencje rozpoczęli terapię preparatami w formie do wstrzyknięcia (interferonami beta). <p><u>Kryteria wykluczenia dla populacji B:</u></p>

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie kończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
		(n=63) lub natalizumabu (n=60).				- nie podano.
Topczewska 2019 [17]	<p>Prospektywne kohortowe badanie obserwacyjne, wieloośrodkowe (128 oraz 59 ośrodków klinicznych w Polsce realizujących programy lekowe dla chorych na SM, odpowiednio leczenia I oraz II linii), typu IIIB[^].</p> <p>Czas trwania badania/ zbierania danych: 2014-2018.</p> <p>Sponsor: brak.</p> <p>Badanie opublikowane.</p> <p>Ocena w skali NOS: wysoka.</p>	<p>Pacjenci z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozlanego otrzymujący interferon beta lub octan glatirameru w I linii leczenia (N=10 764) lub natalizumab lub fingolimod w II linii leczenia (N= 1 042) w ramach programów lekowych.</p>	<p><u>Okres obserwacji:</u> 4 lata.</p>	<p>Nie dotyczy.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - czas do wystąpienia rzutu, - odsetek pacjentów bez nawrotu lub progresji niepełnosprawności, - czas do progresji niepełnosprawności według EDSS, - czas do wystąpienia aktywności radiologicznej choroby - czas bez objawów aktywności choroby (NEDA-3). 	<p><u>Kryteria włączenia/ wykluczenia:</u> zgodnie z obowiązującymi programami lekowymi realizowanymi w Polsce.</p>
Zivadinov 2012 [18]	<p>Prospektywne badanie kliniczno-kontrolne, otwarte, jednoośrodkowe, typu IIIE[^].</p> <p>Okres, w którym rekrutowano chorych: wrzesień 2006 – wrzesień 2007.</p> <p>Sponsor: Biogen Idec.</p> <p>Badanie opublikowane.</p> <p>Ocena w skali NOS: wysoka.</p>	<p>Pacjenci ze stwardnieniem rozlanym, postacią rzutowo-remisyjną lub rzutową, wtórnie postępującą, leczeni natalizumabem lub interferonem beta w monoterapii.</p> <p><u>Schemat leczenia:</u> Kohorta badana: natalizumab w dawce 300 mg dożylnie co 4 tygodnie, N=77. Kohorta kontrolna 1.: interferon beta-1a domięśniowo w dawce 30 µg na tydzień, N=26. Kohorta kontrolna 2.: zdrowe osoby, N=22.</p>	<p><u>Okres leczenia/ obserwacji:</u> 2 lata.</p>	<p>Spośród 125 chorych, 110 ukończyło 1. rok leczenia (81% oraz 100%, odpowiednio w kohorcie badanej oraz kontrolnej 1.) oraz 60 pacjentów ukończyło 2. rok leczenia (odpowiednio: 52% i 31%).</p>	<ul style="list-style-type: none"> -zmiany demielinizacyjne i remielinizacyjne w istocie białej mózgu, -objętość zmian T1, T2 I Gd+, - nawrót choroby, - progresja niepełnosprawności w skali EDSS. 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - wiek 18-65 lat, - rozpoznanie stwardnienia rozlanego zgodnie z kryteriami Polmana; postaci rzutowo-remisyjnej lub rzutowej, wtórnie postępującej, - nasilenie niepełnosprawności ≤6,5 punktu w skali EDSS, - czas trwania choroby >30 lat, - prawidłowa funkcja nerek, - rozpoczęcie leczenia natalizumabem lub interferonem beta-1a. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - klinicznie istotne choroby infekcyjne w czasie 30 dni przed rozpoczęciem badania, - jakiegokolwiek poważne choroby będące przeciwwskazaniem do stosowania natalizumabu, - nieprawidłowe wyniki badania krwi, - znana nadwrażliwość na lek, - stosowanie DMT w czasie 2 tygodni przed skryningiem do badania,

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie kończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
						<ul style="list-style-type: none"> - stosowanie leków immunosupresyjnych w czasie poprzednich 3 miesięcy, - ciąża i okres karmienia piersią, - planowanie ciąży przypadającej na czas trwania badania.
Vollmer 2019 [19]	<p>Retrospektywne kohortowe badanie obserwacyjne, jednoośrodkowe, typu IIID[^].</p> <p>Czas trwania badania/ zbierania danych: styczeń 2010 - 1 październik 2013.</p> <p>Sponsor: brak.</p> <p>Badanie opublikowane.</p> <p>Ocena w skali NOS: wysoka.</p>	<p>Pacjenci ze stwardnieniem rozsianym leczeni natalizumabem (N=451), fingolimodem (N=271) lub fumaranem dimetylu (N=342).</p> <p>Brak danych odnośnie dawkowania ww. DMT.</p>	<p><u>Okres leczenia/ obserwacji:</u> 2 lata.</p>	Nie dotyczy.	<p>-złożony punkt końcowy: kliniczny nawrót/ nowe zmiany w T2, zmiany Gd+,</p> <ul style="list-style-type: none"> - przerwanie leczenia, - czas do przerwania leczenia, - zakażenie wirusem JC, - profil bezpieczeństwa, - utrata z okresu obserwacji. 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - rozpoznanie SM, - negatywny wynik testu na obecność przeciwciała anti-JC (tylko w przypadku leczenia natalizumabem). <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - nie podano.
De Masi 2021 [20]	<p>Retrospektywne kohortowe badanie obserwacyjne, przekrojowe, wieloośrodkowe (3 ośrodki kliniczne we Włoszech), typu IIID[^].</p> <p>Czas trwania badania: maj 2017 – maj 2020.</p> <p>Sponsor: brak danych.</p> <p>Badanie opublikowane.</p> <p>Ocena w skali NOS: wysoka.</p>	<p>Pacjenci ze stwardnieniem rozsianym, którzy ukończyli co najmniej 3 miesiące leczenia natalizumabem (N=94) lub fumaranem dimetylu (N=173).</p> <p>Brak danych z zakresu dawkowania ww. DMT.</p>	<p><u>Okres obserwacji:</u> 36,0 miesięcy (zakres: 24,0–36,0).</p>	Nie dotyczy.	<ul style="list-style-type: none"> - zależność niepełnosprawności ruchowej od wieku pacjentów, wieku, w którym wystąpiła choroba, czasu trwania choroby, -odsetek chorych z pogorszeniem niesprawności w subpopulacji pacjentów z wyjściowym EDSS $\geq 3,5$ punktu. 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - rozpoznanie SM zgodnie z kryteriami McDonlada/ Polmana bez względu na czas trwania choroby, - wiek od 20 do 70 lat, - nasilenie niepełnosprawności: 1,0-7,0 w skali EDSS, - wyniki badania MRI mózgu i rdzenia kręgowego w okresie w okresie ≤ 3 miesięcy przed włączeniem do badania, - regularne badania neurologiczne. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> -współistniejące choroby metaboliczne, - choroby neuro-mięśniowe.
Sacca 2018 [21]	<p>Retrospektywne kohortowe badanie obserwacyjne, wieloośrodkowe (24 ośrodki we Włoszech), typu IIID[^].</p> <p>Czas trwania badania/ zbierania danych: styczeń 2010 – czerwiec 2017.</p>	<p>Pacjenci ze stwardnieniem rozsianym leczeni różnymi terapiami w ramach I linii leczenia (w tym natalizumabem, komparatorami), lub innymi lekami), N=2954</p>	<p><u>Okres leczenia/ obserwacji:</u> mediana 6,1 roku (zakres 0,1-7,3 roku) dla pacjentów zdiagnozowanych w 2010 roku i 0,13 roku (zakres 0-0,4) dla pacjentów zdiagnozowanych w 2017 roku.</p>	Nie dotyczy.	<ul style="list-style-type: none"> -zmiana terapii na inny lek z powodu braku skuteczności lub bezpieczeństwa/tolerancji. 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - pacjenci w wieku > 16 lat, z diagnozą RRMS (zgodnie z <i>International Panel Diagnostic Criteria</i> 2001, zrewidowanych w 2010 roku) - pisemna zgoda na udział w badaniu;

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie kończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	<p>Sponsor: brak (autorzy zaznaczyli, że Novartis Pharma nie była zaangażowana w projekt i nie miała dostępu do danych).</p> <p>Badanie opublikowane.</p> <p>Ocena w skali NOS: wysoka.</p>	<p>Pacjenci stosujący: natalizumab, (N=195), interferon (N=1575), octan glatirameru (N=548), fumaran dimetylu (N=314), teryflunomid (N=109),</p> <p>Brak danych odnośnie dawkowania natalizumabu i pozostałych DMT.</p>				<p>- pacjenci, którzy rozpoczęli terapię lekami modyfikującymi przebieg choroby [I linii] między styczniem 2010 roku a czerwcem 2017 roku.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> - brak.</p>
Putzki 2009 [22]	<p>Jednoośrodkowe (1 ośrodek kliniczny w Niemczech), prospektywne badanie opisowe bez grupy kontrolnej, typu IVA[^].</p> <p>Czas badania: lipiec 2006- lipiec 2007.</p> <p>Sponsor: nie podano.</p> <p>Badanie opublikowane.</p> <p>Ocena w skali NICE: 5 punktów.</p>	<p>Pacjenci z ustępująco-nawracającą postacią stwardnienia rozsianego, leczeni II rzutem terapii.</p> <p><u>Schemat leczenia:</u> natalizumab (nie podano dawki) podawany we wlewie dożylnym raz na 4 tygodnie przez okres 12 miesięcy; N=31.</p>	<p><u>Okres leczenia:</u> 12 miesięcy; <u>okres obserwacji:</u> 13 miesięcy.</p>	<p>Z badania nie utracono żadnego pacjenta, 2 chorych zakończyło leczenie po 9 miesiącach z powodu przejścia choroby w postać wtórnie postępującą.</p>	<p>- roczny wskaźnik nawrotów (ARR), nawrót definiowano jako nowo występujący objaw lub reaktywacja wcześniejszego deficytu przez minimum 24 godziny (przy braku gorączki i objawów infekcji), występujące co najmniej 30 dni po poprzednim epizodzie, - ocena aktywności choroby w skali EDSS, - ocena zmian w badaniu MRI, - profil bezpieczeństwa.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> -pacjenci w wieku >18 lat z ustępująco-nawracającą postacią stwardnienia rozsianego, -pacjenci, którzy rozpoczęli leczenie natalizumabem po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia interferonem beta lub octanem glatirameru.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> -nie podano.</p>
Putzki 2010 [23]	<p>Wieloośrodkowe (3 ośrodki kliniczne w Szwajcarii), retrospektywne badanie opisowe bez grupy kontrolnej, typu IVA[^].</p> <p>Czas badania: nie podano.</p> <p>Sponsor: <i>Biogen-Dompe AG</i>.</p> <p>Badanie opublikowane.</p> <p>Ocena w skali NICE: 5 punktów.</p>	<p>Pacjenci z ustępująco-nawracającą postacią stwardnienia rozsianego, leczeni II rzutem terapii.</p> <p><u>Schemat leczenia:</u> natalizumab (Tysabri w dawce 300 mg podawany we wlewie dożylnym raz na 4 tygodnie przez co najmniej 12 miesięcy); N=85.</p>	<p><u>Okres leczenia/ obserwacji:</u> co najmniej 12 miesięcy (średnia±SD okres leczenia wynosił 18,4 ± 2,6 miesiąca; mediana: 17,2 – zakres: 12-31,4 miesiąca).</p>	<p>Z badania nie utracono żadnego pacjenta, 10 chorych zakończyło leczenie po odpowiednio: 2, 4, 7 (2 pacjentów), 9, 12 (2 pacjentów) 13, 14 i 24 miesiącach.</p>	<p>- roczny wskaźnik nawrotów (ARR), nawrót definiowano jako nowo występujący objaw lub reaktywacja wcześniejszego deficytu przez minimum 24 godziny (przy braku gorączki i objawów infekcji), występujące co najmniej 30 dni po poprzednim epizodzie, - ocena aktywności choroby w skali EDSS, - ocena zmian w badaniu MRI, - przyczyny przerwania leczenia, - profil bezpieczeństwa.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> -mężczyźni i kobiety w wieku 18-65 lat, -pacjenci z ustępująco-nawracającą postacią stwardnienia rozsianego rozpoznaną na podstawie kryteriów Poser'a lub McDonald'a, -pacjenci, którzy rozpoczęli leczenie natalizumabem co najmniej 12 miesięcy przed rozpoczęciem badania.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> -nie podano.</p>
Putzki 2010 [24]	<p>Wieloośrodkowe (5 ośrodków klinicznych w</p>	<p>Pacjenci z ustępująco-nawracającą postacią</p>	<p><u>Okres leczenia/ obserwacji:</u> co najmniej 12 miesięcy</p>	<p>Z badania nie utracono żadnego pacjenta, 8 chorych</p>	<p>- roczny wskaźnik nawrotów (ARR), nawrót definiowano</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p>

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie kończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	<p>Niemczech i Szwajcarii), retrospektywne badanie opisowe bez grupy kontrolnej, typu IVA[^].</p> <p>Czas badania: nie podano.</p> <p>Sponsor: nie podano.</p> <p>Badanie opublikowane.</p> <p>Ocena w skali NICE: 5 punktów.</p>	<p>stwardnienia rozsianego, leczeni II rzutem terapii.</p> <p><u>Schemat leczenia:</u> natalizumab (Tysabri, w dawce 300 mg podawany we wlewie dożylnym raz na 4 tygodnie przez co najmniej 12 miesięcy); N=97.</p>	<p>(średnia±SD okres leczenia wynosił 19,3 ± 6,1 miesiąca; mediana: 20 – zakres: 2-30 miesięcy).</p>	<p>przerwało leczenie po: 2, 4, 5, 7 i 9 miesiącach obserwacji.</p>	<p>jako nowo występujący objaw lub reaktywacja wcześniejszego deficytu przez minimum 24 godziny (przy braku gorączki i objawów infekcji), występujące co najmniej 30 dni po poprzednim epizodzie,</p> <ul style="list-style-type: none"> - ocena aktywności choroby w skali EDSS, - ocena zmian w badaniu MRI, - przyczyny przerwania leczenia, - profil bezpieczeństwa. 	<p>-mężczyźni i kobiety w wieku 18-65 lat,</p> <p>-pacjenci z ustępująco-nawracającą postacią stwardnienia rozsianego rozpoznaną na podstawie kryteriów Poser'a lub McDonald'a,</p> <p>-pacjenci, którzy rozpoczęli leczenie natalizumabem co najmniej 12 miesięcy przed rozpoczęciem badania.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <p>-nie podano.</p>
<p>Belachew 2011 [25]</p>	<p>Wieloośrodkowe (2 ośrodki kliniczne w Belgii), retrospektywne badanie opisowe bez grupy kontrolnej, typu IVA[^].</p> <p>Czas badania: nie podano.</p> <p>Sponsor: nie podano.</p> <p>Badanie opublikowane.</p> <p>Ocena w skali NICE: 5 punktów.</p>	<p>Pacjenci z ustępująco-nawracającą postacią stwardnienia rozsianego, leczeni w ramach II rzutu.</p> <p><u>Schemat leczenia:</u> natalizumab w dawce 300 mg podawany we wlewie dożylnym raz na 4 tygodnie (co najmniej 12 podań), N=45.</p>	<p><u>Okres leczenia/ obserwacji:</u> 44 tygodnie.</p>	<p>Badanie retrospektywne – z badania nie utracono żadnego pacjenta.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - roczny wskaźnik nawrotów (ARR), nawrót definiowano jako nowo występujący objaw lub reaktywacja wcześniejszego deficytu przez minimum 24 godziny (przy braku gorączki i objawów infekcji), występujące co najmniej 30 dni po poprzednim epizodzie, - nasilenie niepełnosprawności w skali EDSS (dane zbierane prospektywnie), - aktywności choroby (brak nawrotu i brak potwierdzonego pogorszenia w skali EDSS w ciągu 3 miesięcy), - brak radiologicznej aktywności choroby w badaniu MRI, - brak aktywności choroby (w tym również radiologicznej), - analiza czynników predykcyjnych wystąpienia poprawy wyniku w skali EDSS, 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <p>- mężczyźni i kobiety w wieku 18-65 lat,</p> <p>- pacjenci z ustępująco-nawracającą postacią stwardnienia rozsianego rozpoznaną na podstawie kryteriów Poser'a lub McDonald'a,</p> <p>- pacjenci, którzy rozpoczęli leczenie natalizumabem co najmniej 44 tygodnie przed rozpoczęciem badania,</p> <p>- co najmniej jeden nawrót w ostatnim roku, pomimo prawidłowo stosowanego leczenia I rzutu (interferon beta lub octan glatirameru),</p> <p>- co najmniej dziewięć zmian w obrazie T2-zależnym i jedna Gd+ w obrazie T1-zależnym, w początkowym badaniu MRI.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <p>-nie podano.</p>

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie kończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
					- ocena chodu w testach T25FW oraz T100MWT (dane zbierane prospektywnie), - profil bezpieczeństwa.	
<p>Butzkueven 2014 [26]</p> <p>Butzkueven 2020 [27]</p>	<p>Wieloośrodkowe, międzynarodowe (16 ośrodków klinicznych w Europie, Australii, Kanadzie, Meksyku i Argentynie), prospektywne badanie opisowe bez grupy kontrolnej, typu IVA[^].</p> <p>Analiza wyników z okresu od lipca 2007 roku do 1 grudnia 2012 roku [26].</p> <p>Analiza wyników z okresu od lipca 2007 roku do 1 listopada 2017 roku [27].</p> <p>Sponsor: <i>Biogen Idec Inc.</i></p> <p>Badanie opublikowane.</p> <p>Ocena w skali NICE: 8 punktów.</p>	<p>Pacjenci z ustępująco-nawracającą postacią stwardnienia rozsianego leczeni natalizumabem. 84,5% chorych stosowało wcześniej DMT.</p> <p><u>Schemat leczenia:</u> natalizumab w dawce 300 mg podawany we wlewie dożylnym raz na 4 tygodnie przez okres co najmniej 2 miesiące (3 podania); N=4821 [26]/ N=6148 [27].</p>	<p><u>Okres leczenia:</u> 22 miesiące (mediana; zakres: 1-74); <u>okres obserwacji:</u> 26 miesięcy (mediana; zakres: 1-69) [26].</p> <p><u>Okres leczenia:</u> 3,3 lata (mediana; zakres: 0-11,6 lat); <u>okres obserwacji:</u> 5,2 lata (mediana; zakres: 0-10,8 lat) [27].</p>	<p>Spośród 4821 pacjentów, leczenie przerwało 1222 (25,3%) chorych, z badania utracono 121 chorych (2,5%) [26].</p> <p>Z grupy 6148 chorych, leczenie przerwało 52,2% pacjentów, a 34,4% wycofanych zostało w badania [27].</p>	<p>- profil bezpieczeństwa, - przerwanie leczenia, - roczny wskaźnik nawrotów (ARR); nawrót definiowano jako nowo występujący objaw lub reaktywacja wcześniejszego deficytu przez minimum 24 godziny (przy braku gorączki i objawów infekcji), występujące co najmniej 30 dni po poprzednim epizodzie, - ocena aktywności choroby w zakresie częstości rzutów i zmian nasilenia niepełnosprawności według skali EDSS.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - pacjenci z ustępująco-nawracającą postacią SM spełniający kryteria rozpoczęcia terapii natalizumabem, - brak wcześniejszego leczenia natalizumabem lub przyjęcie ≤3 dawek leku, - kobiety w wieku postmenopauzalnym, po zabiegu sterylizacji chirurgicznej lub stosujące skuteczne metody zapobiegania ciąży. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - nie podano.
<p>van Pesch 2014 [28]</p>	<p>Subanaliza pacjentów belgijskich uczestniczących w badaniu o akronimie TOP [26], prospektywne badanie opisowe bez grupy kontrolnej, typu IVA[^].</p> <p>Analiza wyników z okresu od grudnia 2007 roku do grudnia 2012 roku.</p> <p>Sponsor: <i>Biogen Idec Inc.</i></p> <p>Badanie opublikowane.</p> <p>Ocena w skali NICE: nie dotyczy.</p>	<p>Pacjenci z ustępująco-nawracającą postacią stwardnienia rozsianego, leczeni II rzutem terapii.</p> <p><u>Schemat leczenia:</u> natalizumab (nie podano dawki) podawany we wlewie dożylnym raz na 4 tygodnie przez okres do 60 miesięcy, N=563.</p>	<p><u>Okres leczenia/ obserwacji:</u> do 60 miesięcy.</p>	<p>Spośród 563 pacjentów, leczenie przerwało 96 (17,1%) chorych, z badania wycofano 7 chorych (1,2%).</p>	<p>- profil bezpieczeństwa, - przyczyny przerwania leczenia, - ocena aktywności choroby w skali EDSS, - roczny wskaźnik nawrotów (ARR), - czas do utrwalonej progresji niesprawności (wzrost o co najmniej 1 punkt w skali EDSS względem wartości początkowej, utrzymujący się przez 24 tygodnie) i czas do utrwalonej poprawy w zakresie niesprawności (spadek o co najmniej 1 punkt w skali EDSS)</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - pacjenci z ustępująco-nawracającą postacią SM spełniający kryteria rozpoczęcia leczenia natalizumabem, - brak wcześniejszego leczenia natalizumabem lub przyjęcie ≤3 dawek leku. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - nie podano.

Produkt leczniczy 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. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie kończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
					względem wartości początkowej, utrzymujący się przez 24 tygodnie).	
Wiendl 2016 [29]	<p>Analiza <i>post-hoc</i> z badania o akronimie TOP [26] obejmująca pacjentów, którzy ukończyli 4-letni okres nieprzerwanego leczenia natalizumabem.</p> <p>Sponsor: <i>Biogen Idec Inc.</i></p> <p>Badanie opublikowane.</p> <p>Ocena w skali NICE: nie dotyczy.</p>	<p>Pacjenci z ustępująco-nawracającą postacią stwardnienia rozsianego.</p> <p><u>Schemat leczenia:</u> natalizumab 300 mg podawany we wlewie dożylnym raz na 4 tygodnie, N=469.</p>	<p><u>Okres leczenia/ obserwacji:</u> 4 lata.</p>	<p>Z 501 chorych poddanych ≥ 4-letniej terapii natalizumabem, u 5 brakowało wyników wyjściowych lub kolejnych wartości EDSS. Do analizy włączono 469 chorych.</p>	<p>- zmiany stopnia niepełnosprawności w skali EDSS (potwierdzonej po 6 oraz 12 miesiącach).</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - pacjenci z ustępująco-nawracającą postacią SM spełniający kryteria rozpoczęcia terapii natalizumabem, - brak wcześniejszego leczenia natalizumabem lub przyjęcie ≤ 3 dawek leku. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - nie podano.
Trojano 2018 [30]	<p>Subanaliza pacjentów uczestniczących w badaniu o akronimie TOP [26], prospektywne badanie opisowe bez grupy kontrolnej, typu IVA[^].</p> <p>Czas trwania badania: brak danych.</p> <p>Sponsor: <i>Biogen Idec Inc.</i></p> <p>Badanie opublikowane.</p> <p>Ocena w skali NICE: nie dotyczy.</p>	<p>Pacjenci z ustępująco-nawracającą postacią stwardnienia rozsianego.</p> <p><u>Schemat leczenia:</u> natalizumab 300 mg podawany we wlewie dożylnym raz na 4 tygodnie, N=3253.</p>	<p><u>Okres leczenia:</u> ≥ 24 miesięcy.</p>	<p>Spośród 908 pacjentów, 685 chorych przerwało leczenie z powodów innych niż brak skuteczności, a 223 – z powodu braku skuteczności terapii.</p>	<p>- skumulowane prawdopodobieństwo potwierdzonego pogorszenia niepełnosprawności o graniczne wartości w skali EDSS tj. ≥ 3.0, ≥ 4.0, or ≥ 6.0 punktów w 288. tygodniu.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - pacjenci z ustępująco-nawracającą postacią SM spełniający kryteria rozpoczęcia terapii natalizumabem, - brak wcześniejszego leczenia natalizumabem lub przyjęcie ≤ 3 dawek leku. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - nie podano.

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie kończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
Wiendl 2021 [31]	<p>Subanaliza pacjentów uczestniczących w badaniu o akronimie TOP [26], prospektywne badanie opisowe bez grupy kontrolnej, typu IVA[^].</p> <p>Analiza wyników z okresu od lipca 2007 do 1 listopada 2018 roku.</p> <p>Sponsor: <i>Biogen Idec Inc.</i></p> <p>Badanie opublikowane.</p> <p>Ocena w skali NICE: nie dotyczy.</p>	<p>Pacjenci z ustępująco-nawracającą postacią stwardnienia rozsianego oraz wyjściowym nasileniem niesprawności ruchowej ≥ 2 punkty w skali EDSS.</p> <p><u>Schemat leczenia:</u> natalizumab 300 mg podawany we wlewie dożylnym raz na 4 tygodnie, N=5384.</p>	Okres leczenia: do 8 lat.	Brak danych.	<p>- potwierdzoną poprawa stopnia niepełnosprawności; zmniejszenie o $\geq 1,0$ punkt w skali EDSS u chorych z wyjściowym $\geq 2,0$.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - pacjenci z ustępująco-nawracającą postacią SM spełniający kryteria rozpoczęcia terapii natalizumabem, - brak wcześniejszego leczenia natalizumabem lub przyjęcie ≤ 3 dawek leku. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - nie podano.
Outterryck 2014 [32]	<p>Wieloośrodkowe (18 ośrodków klinicznych we Francji), prospektywne badanie opisowe bez grupy kontrolnej, typu IVA[^].</p> <p>Czas badania: czerwiec 2007-2009, analiza danych przeprowadzona w maju 2012 roku.</p> <p>Sponsor: nie podano.</p> <p>Badanie opublikowane.</p> <p>Ocena w skali NICE: 7 punktów.</p>	<p>Pacjenci z ustępująco-nawracającą postacią stwardnienia rozsianego, leczeni II rzutem terapii.</p> <p><u>Schemat leczenia:</u> natalizumab (nie podano dawki) podawany we wlewie dożylnym raz na 4 tygodnie przez okres 2 lat; N=1204.</p>	<u>Okres leczenia/ obserwacji:</u> co najmniej 2 lata.	Spśród 1204 pacjentów włączonych do badania, 141 chorych przerwało leczenie, nie podano liczby chorych utraconych z badania.	<ul style="list-style-type: none"> - profil bezpieczeństwa, - przyczyny przerwania leczenia, - roczny wskaźnik nawrotów (ARR), - brak aktywności choroby (aktywność choroby definiowana jako nowy nawrót i/lub utrzymująca się progresja niesprawności; progresja definiowana jako wzrost wyniku w skali EDSS o $\leq 1,5$ punktu od wartości początkowej wynoszącej 0, o ≤ 1 punkt od wartości początkowej mieszczącej się w zakresie 1-5 punktów i co najmniej 0,5 od wartości początkowej $\geq 5,5$ punktów), - nasilenie niepełnosprawności w skali EDSS, - obecność przeciwciał anty-JCV. 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> -pacjenci z ustępująco-nawracającą postacią stwardnienia rozsianego spełniający kryteria rozpoczęcia leczenia natalizumabem (1. co najmniej jeden nawrót podczas prawidłowo prowadzonej terapii interferonem-beta oraz co najmniej jedna po wzmacnieniu gadolinem, w początkowym badaniu MRI; 2. dwa nawroty oraz zwiększenie zmian w obrazie T2-zależnym i/lub zmian po wzmacnieniu gadolinem). <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> -nie podano.
Clerico 2014 [33]	<p>Prospektywne, wieloośrodkowe, dwuramienne badanie kliniczne, typu IID[^].</p>	<p>Pacjenci (w wieku 18 lat i starsi) z nawracającą-ustępującą postacią stwardnienia rozsianego.</p>	<u>Okres leczenia/obserwacji:</u> 2 lata (24 dawki natalizumabu) + 1 rok obserwacji.	124/130 (95%) pacjentów ukończyło okres leczenia i okres obserwacji.	<ul style="list-style-type: none"> - wynik w skali EDSS; - ocena radiologiczna aktywności choroby na podstawie wyników MRI; 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - pacjenci w wieku 18 lat i starsi, z klinicznie potwierdzoną ustępująco-nawracającą postacią stwardnienia

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie kończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	<p>Czas trwania badania: październik 2010 – październik 2012 + 1 rok obserwacji.</p> <p>Sponsor: Biogen Idec.</p> <p>Badanie opublikowane.</p> <p>Ocena w skali NOS: wysoka</p>	<p>Schemat leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - natalizumab okresie badania - natalizumab (24 dawki, brak danych dot. dawkowania); N=130. <p>Po otrzymaniu 24 dawek natalizumabu pacjenci przez 12 miesięcy:</p> <ul style="list-style-type: none"> - kontynuowali terapię natalizumabem (300 mg, co 28 dni, dożylnie), N=43; - przerywali terapię natalizumabem, N=81. <p>Pacjenci, którzy przegrali terapię natalizumabem mogli:</p> <ul style="list-style-type: none"> - zaprzestać całkowicie leczenia; - rozpocząć leczenie innym lekiem modyfikującym przebieg choroby (interferonem beta-1a – dożylnie, 30 µg/tydzień lub podskórnie 22 lub 44 µg/3 razy w tygodniu; octanem glatirameru – 20 mg podskórnie/dzień; fingolimodem – 0,5 mg/dzień). - rozpocząć leczenie mitoksantronem (12 mg/m², co miesiąc lub co 3 miesiące). <p>Wybrane leczenie rozpoczynano bezpośrednio po zakończeniu terapii natalizumabem, za wyjątkiem fingolimodu, przed zastosowaniem którego wymagany był 3-miesięczny okres wymywania.</p>			<ul style="list-style-type: none"> - roczny wskaźnik rzutów choroby; - profil bezpieczeństwa. 	<p>rozszianego, którzy otrzymali 24 dawki natalizumabu;</p> <ul style="list-style-type: none"> - stabilna choroba potwierdzona klinicznie i za pomocą MRI (ustabilizowana choroba definiowana jako brak udokumentowanego rzutu i brak potwierdzonej 6-miesięcznej progresji niepełnosprawności w skali EDSS; w przypadku badania MRI – brak nowych lub powiększających się zmian w obrazach T2-zależnych, w porównaniu w wynikami MRI w ciągu roku przed włączeniem do badania; brak zmian po wzmocnieniu gadolinem); - co najmniej 1 wynik badania MRI w ciągu 10 dni po przyjęciu 24. dawki natalizumabu. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - ciąża; - ciężka depresja; - uzależnienie od alkoholu lub narkotyków lub inny stan kliniczny, poza SM.
Totaro 2014 [34]	<p>Wieloośrodkowe (12 ośrodków klinicznych we Włoszech), prospektywne badanie opisowe bez grupy kontrolnej, typu IVA[^].</p>	<p>Pacjenci z ustępująco-nawracającą postacią stwardnienia rozsianego, leczeni w ramach II rzutu terapii.</p>	<p>Okres leczenia: średnia±SD: 19,1±12,7 miesiące (zakres: 1-48); okres obserwacji: 42 miesiące.</p>	<p>Spośród 343 pacjentów włączonych do badania, 57 chorych (16,6%) przerwało leczenie, nie podano liczby</p>	<ul style="list-style-type: none"> - roczny wskaźnik nawrotów (ARR), - brak progresji (progresja definiowana jako wzrost wyniku w skali EDSS o co 	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - pacjenci z ustępująco-nawracającą postacią stwardnienia rozsianego rozpoznana na podstawie kryteriów McDonald,

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie kończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	<p>Czas badania: kwiecień 2007- listopad 2010.</p> <p>Sponsor: nie podano.</p> <p>Badanie opublikowane.</p> <p>Ocena w skali NICE: 7 punktów.</p>	<p><u>Schemat leczenia:</u> natalizumab (nie podano dawkowania) przez okres do 48 miesięcy; N=343.</p>		<p>chorych utraconych z badania.</p>	<p>najmniej 1 punkt od wartości początkowej wynoszącej ≥ 1 punkt lub co najmniej 1,5 od wartości początkowej wynoszącej 0 punktów, utrzymujące się przez 12 tygodni),</p> <ul style="list-style-type: none"> - brak aktywności choroby, - ocena aktywności choroby w skali EDSS, - profil bezpieczeństwa. 	<ul style="list-style-type: none"> - spełnienie kryteriów AIFA: - kryterium A: wcześniejsze leczenie immunomodulatorami przez co najmniej 12 miesięcy, podczas którego wystąpiły albo 2 nawroty w ostatnim roku albo jeden nawrót, który nie ustąpił całkowicie i po którym wystąpiła częściowa niesprawność (wynik w skali EDSS $\geq 2,0$) oraz co najmniej dziewięć zmian w obrazie T2-zależnym lub zwiększenie zmian lub co najmniej jedna zmiana po wzmocnieniu gadolinem, - kryterium B: pacjenci z szybko rozwijającą się ciężką postacią choroby, ≥ 2 rzuty wraz z postępującą niesprawnością podczas poprzedzającego roku (EDSS $\geq 2,0$) oraz nowymi zmianami w obrazie T2-zależnym lub po wzmocnieniu gadolinem względem zmian obserwowanych w badaniu MRI w poprzedzającym roku. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - nie podano.
<p>Algahtani 2018 [35]</p>	<p>Badanie retrospektywne, obserwacyjne, jedno-ośrodkowe (ośrodek kliniczny w Arabii Saudyjskiej), jednoramienne, typu IVC^.</p> <p>Czas zbierania danych: wrzesień 2016 – styczeń 2017.</p> <p>Sponsor: brak danych.</p> <p>Badanie nieopublikowane.</p> <p>Ocena w skali NICE: 4 punkty.</p>	<p>Pacjenci z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego leczeni natalizumabem przez co najmniej 6 miesięcy, N=32.</p> <p>Brak danych odnośnie dawkowania natalizumabu.</p>	<p><u>Okres</u> leczenia: 11,78 \pm 6,59 miesięcy (zakres: 6–30 miesięcy).</p>	<p>łącznie 15,6% chorych nie otrzymało co najmniej 1 infuzji leku.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - odsetek pacjentów wolnych od nawrotu choroby, - zmiana rocznego wskaźnika rzutów (ARR), - aktywność choroby w badaniu MRI. 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - rozpoznanie rzutowo-remisyjnej postaci SM zgodnie z kryteriami McDonalda, - aktualne lub wcześniejsze stosowanie natalizumabu przez co najmniej 6 miesięcy. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - pierwotnie postępująca postać SM, - brak kompletnych danych.

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie kończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
Evdoshenko 2019 [36]	<p>Badanie retrospektywne, obserwacyjne, przekrojowe, wieloośrodkowe (7 ośrodków klinicznych w Rosji), jednoramienne, typu IVC[^].</p> <p>Czas zbierania danych: 2018 rok.</p> <p>Sponsor: brak.</p> <p>Badanie opublikowane.</p> <p>Ocena w skali NICE: 5 punktów.</p>	<p>Pacjenci ze stwardnieniem rozsianym leczeni natalizumabem, N=334.</p>	<p><u>Okres leczenia:</u> 17.10 miesięcy (mediana; 5,00-24,23). <u>Okres obserwacji:</u> 24 miesiące.</p>	<p>Brak danych.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - wskaźnik rzutów, - aktywność radiologiczna w badaniu MRI, - brak aktywności choroby (NEDA-3), - status anty-JCV, - przerwanie leczenia i jego przyczyny. 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - przyjęcie co najmniej 1 infuzji natalizumabu. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - nie zastosowano.
Dekker 2019 [37]	<p>Badanie prospektywne, obserwacyjne, kohortowe, jednoośrodkowe (ośrodek kliniczny w Amsterdamie), typu IVC[^].</p> <p>Czas trwania badania: od 2006 roku.</p> <p>Sponsor: grant z <i>Dutch MS Research Foundation</i>.</p> <p>Badanie opublikowane.</p> <p>Ocena w skali NICE: 5 punktów.</p>	<p>Pacjenci z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego leczeni natalizumabem, N=135.</p> <p>Brak danych odnośnie dawkowania natalizumabu.</p>	<p><u>Okres obserwacji:</u> 4,9 lat (mediana; IQR: 3,6–6,0 lat).</p>	<ul style="list-style-type: none"> - przerwanie leczenia z powodu klinicznej progresji: 5 chorych, - inny powód przerwania leczenia: 1 chory. 	<ul style="list-style-type: none"> - progresja lub poprawa stopnia niepełnosprawności w skali EDSS, - brak objawów aktywności choroby (NEDA), - brak objawów progresji niepełnosprawności lub aktywności choroby (NEPAD). 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - rozpoznanie rzutowo-remisyjnej postaci SM, - wiek ≥ 18 lat w momencie rozpoczęcia terapii natalizumabem, - co najmniej 2 oceny badanych parametrów w okresie obserwacji, w tym kompletne badania w czasie jednej wizyty w okresie roku od rozpoczęcia udziału w badaniu. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - brak danych.
Deslandes 2020 [38]	<p>Badanie retrospektywne, obserwacyjne, wieloośrodkowe, jednoramienne, typu IVC[^].</p> <p>Czas trwania badania/ zbierania danych: styczeń 2011 – grudzień 2016.</p> <p>Sponsor: Biogen Brasil.</p> <p>Badanie opublikowane.</p>	<p>Pacjenci z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego leczeni natalizumabem, N=56.</p>	<p><u>Okres leczenia:</u> co najmniej 12 miesięcy.</p>	<p>Nie dotyczy.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - kliniczna i radiologiczna aktywność choroby, - utrzymująca się progresja niepełnosprawności w skali EDSS przez co najmniej 6 miesięcy, niezależnie od rzutów. 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - rozpoznanie rzutowo-remisyjnej postaci SM zgodnie z kryteriami McDonald 2005/2010, - leczenie natalizumabem przez co najmniej 12 miesięcy i regularna kontrola po leczeniu. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - wiek < 18 lat, - niekompletne dane z okresu obserwacji.

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie kończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	Ocena w skali NICE: 5 punktów.					
Bigaut 2021 [39]	<p>Badanie retrospektywne, obserwacyjne, jedno-ramienne, dwuśrodkowe (2 ośrodki we Francji) o akronimie TYSTEN (<i>TYSabri TEN years</i>), typu IVC[^].</p> <p>Czas trwania badania: kwiecień 2007 – grudzień 2012 (leczenie) – październik 2018 (obserwacja).</p> <p>Sponsor: brak.</p> <p>Badanie opublikowane.</p> <p>Ocena w skali NICE: 6 punktów.</p>	<p>Pacjenci z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego leczeni natalizumabem po niepowodzeniu terapii pierwszej linii.</p> <p><u>Schemat leczenia:</u> natalizumab w dawce 300 mg IVco 4 tygodnie, N=770.</p>	<p><u>Okres obserwacji:</u> 97,2 ± 28,1 miesiący. <u>Okres leczenia:</u> 66 miesięcy (średnia).</p>	Nie dotyczy.	<ul style="list-style-type: none"> - skumulowane ryzyko konwersji SM do postaci wtórnie postępującej, - czas do konwersji oraz czynniki predykcyjne, - czas do nieodwracalnego pogorszenia stopnia nieprawności 4,0 oraz 6,0 w skali EDSS, - niepowodzenie leczenia, - aktywność choroby (NEDA-3), - profil bezpieczeństwa. 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - rozpoznanie rzutowo-remisyjnej postaci SM zgodnie zobowiązującymi kryteriami, - wiek ≥18 lat, - stosowanie natalizumabu po niepowodzeniu leczenia pierwszej linii; nawrót w czasie poprzedniej terapii lub 2 ciężkie rzuty w czasie roku. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - przyjęcie mniej niż 3 infuzji natalizumabu.
Ghezzi 2010 [40]	<p>Prospektywne badanie obserwacyjne oparte na danych z włoskiego rejestru (<i>Agenzia Italiana del Farmaco Registry</i>, AIFA), IVC[^].</p> <p>Czas trwania badania: dane zbierane od 2007 roku.</p> <p>Sponsor: brak danych.</p> <p>Badanie opublikowane.</p> <p>Ocena w skali NICE: 6 punktów.</p>	<p>Dzieci i młodzież ze stwardnieniem rozsianym, N=19.</p> <p>Z uwagi na fakt, że wszyscy mieli masę ciała >50 kg, natalizumab stosowano co 28 dni (co 4 tygodnie) w dawkowaniu rekomendowanym dla dorosłych.</p>	<p>Okres leczenia natalizumabem: liczba infuzji natalizumabu 6-26 (mednaia 15), w czasie średnio 15,2 miesiący.</p>	Brak danych.	<ul style="list-style-type: none"> - ocena wskaźnika rzutów; - ocena stopnia niepełnosprawności w skali EDSS; - ocena liczby zmian w obrazach T2 i zmian Gd+; - <u>profil bezpieczeństwa.</u> 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - dzieci i młodzież z SM, których wyniki leczenia zbierano w włoskiej bazie danych AIFA; - spełnienie kryteriów włączenia do terapii natalizumabem: a) wystąpienie co najmniej 2 rzutów lub poważnego rzutu z niepełnym wyzdrowieniem w ciągu wcześniejszych 2 lat, w czasie leczenia interferonem beta lub octanem glatirameru lub b) aktywna SM, z co najmniej dwoma rzutami w poprzednim roku i obecnością nowych zmian w obrazach T2 lub Gd+, bez wcześniejszej terapii; - zgoda na leczenie natalizumabem i akceptacja ryzyka wynikającego z terapii tym lekiem. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - nie podano.

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie kończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
Voloshyna 2015 [41]	<p>Prospektywne, wieloośrodkowe badanie obserwacyjne (TIMER), jednoramienne, typu IVC[^].</p> <p>Czas trwania badania: brak danych.</p> <p>Sponsor: Biogen Idec Inc.</p> <p>Badanie opublikowane.</p> <p>Ocena w skali NICE: 7 punktów.</p>	<p>Pacjenci z RRMS [badanie TIMER], N=224 (N=215 uwzględnionych w analizie)</p> <p>Natalizumab stosowany w dawce 300 mg, dożylnie, co 4 tygodnie przez 48 tygodni.</p>	<p>Okres obserwacji/leczenia natalizumabem: 48 tygodni.</p>	<p>Z 224 pacjentów, 215 otrzymało co najmniej jedną dawkę leku i zostało poddanych co najmniej 1 ocenie.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - ocena wskaźnika rzutów; - ocena zdolności poruszania się w teście T25FW (teście 25 stóp – szybkość przejścia przez pacjenta odcinka 25 stóp), teście T100MW (teście 100 m marszu – szybkość przejścia przez pacjenta odcinka 100 m); - ocena maksymalnego, przebytego dystansu; - ocena stopnia niepełnosprawności w skali EDSS (potwierdzona progresja niepełnosprawności definiowana była jako wzrost o co najmniej 1 punkt w skali EDSS utrzymujący się przez 6 miesięcy). 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - udokumentowana diagnoza RRMS, zgodnie ze zrewidowanymi kryteriami McDonalda; - wykonane badanie MRI w ciągu ostatnich 3 miesięcy, ≥ 1 rzut w poprzednim roku i spełnienie lokalnych kryteriów do leczenia natalizumabem; - wcześniejsze niestosowanie natalizumabu, - pacjenci obu płci w wieku 18-60 lat, z wynikiem w skali EDSS $\leq 5,5$ punktu wyjściowo, zdolni do przejścia 100 m bez przyrządów wspomagających; - stabilne objawy choroby przez ≥ 30 dni przed rekrutacją. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - wystąpienia rzutu w ciągu 50 dni przed pierwszym podaniem natalizumabu i trudności z chodzeniem wynikające z innych przyczyn niż SM; - pacjenci z nowotworami złośliwymi w przeszłości, infekcją wirusem HIV, po transplantacji lub istotna klinicznie infekcją; - pacjenci leczeni lekami immunosupresyjnymi w ciągu 6 miesięcy przed skринingiem.
Ysraelit 2021 [42]	<p>Badanie wieloośrodkowe (18 ośrodków w Chile i Argentynie), obserwacyjne, retrospektywne, typu IVC[^].</p> <p>Czas zbierania danych: Maj 2017 – luty 2018.</p> <p>Sponsor: Biogen S.R.L. Argentina.</p> <p>Badanie opublikowane.</p> <p>Ocena w skali NICE: 5 punktów.</p>	<p>Pacjenci z rzutowym stwardnieniem rozsianym leczeni natalizumabem (większość wcześniej leczona innymi DMT), N=117.</p> <p>Brak danych odnośnie dawkowania natalizumabu.</p>	<p>Okres leczenia: co najmniej 1 rok terapii natalizumabem.</p>	<p>Nie dotyczy.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - roczny wskaźnik rzutów (ARR); - odsetek pacjentów wymagających hospitalizacji z powodu rzutu; - zmiana wyniku w skali EDSS; - wyniki badania MRI (zmiany w obrazach T1, T2 oraz zmiany Gd+); - pacjenci z brakiem aktywności choroby (NEDA). 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - pacjenci z rzutowym stwardnieniem rozsianym zdiagnozowanym na podstawie kryteriów McDonalda z 2010 roku, leczeni przez co najmniej rok natalizumabem, bez przerw trwających więcej niż 12 tygodni; - pacjenci pochodzący z 18 klinik w Argentynie i Chile; - pisemna zgoda na udział w badaniu. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - nie podano.

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie kończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
Ebrahimi 2015 [48]	<p>Badanie prospektywne, wieloośrodkowe, kohortowe, z grupą kontrolną; typu IIIB[^].</p> <p>Czas trwania badania: rekrutacja pacjentek z ustępująco-nawracającą postacią stwardnienia rozsianego: 2006-2013; rekrutacja pacjentek z grup kontrolnych: 1997-2013; 1997-2012.</p> <p>Sponsor: częściowe finansowanie przez: Biogen Idec, Bayer, Novartis Teva, Merck, Sanofi, Duchesnay Inc., Novartis Inc. Switzerland, Shoppers Drug, Mart Inc. Canada, Bayer Healthcare, Biogen Idec Germany, Teva, Sanofi Aventis, Genzyme, Novartis, Merck Serono.</p> <p>Badanie opublikowane.</p> <p>Ocena w skali NOS: wysoka.</p>	<p>Pacjentki w ciąży, z ustępująco-nawracającą postacią stwardnienia rozsianego stosujące natalizumab; pacjentki w ciąży z RRMS; zdrowe pacjentki w ciąży.</p> <p><u>Schemat leczenia:</u> - pacjentki stosujące natalizumab 8 tygodni przed ostatnią miesiączką i przypadkowo po tym okresie (brak danych dot. dawkowania), N=101; - pacjentki z SM nie stosujące natalizumabu, N=78; - zdrowe pacjentki – brak leczenia, N=97.</p>	<p><u>Okres leczenia/obserwacji:</u> nie podano/ do 6 miesięcy po porodzie.</p>	<p>Brak danych.</p>	<p>- profil bezpieczeństwa.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> - pacjentki z nawracająco-ustępującą postacią stwardnienia rozsianego stosujące natalizumab 8 tygodni przed ostatnią miesiączką i przypadkowo po tym okresie; z niemieckiego rejestru dla kobiet w ciąży z SM; - zdrowe pacjentki w ciąży/ z RRMS, uczestniczące w programie Motherisk, szpitala dziecięcego w Toronto, Kanadzie.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> - nie podano.</p>
Friend 2016 [49]	<p>Badanie prospektywne, obserwacyjne, wieloośrodkowe, jednoramienne (rejestr pacjentów); typu IVC[^].</p> <p>Czas trwania badania: luty 2007-kwiecień 2012; rekrutacja: luty 2007-kwiecień 2011.</p> <p>Sponsor: Biogen.</p> <p>Badanie opublikowane.</p> <p>Ocena w skali NICE: 7 punktów.</p>	<p>Pacjentki w ciąży ze stwardnieniem rozsianym lub chorobą Leśniowskiego-Crohna, stosujące natalizumab.</p> <p><u>Schemat leczenia:</u> stosowanie natalizumabu w dowolnym czasie w ciągu 3 miesięcy przed poczęciem lub w czasie ciąży (brak danych dot. dawkowania), N=376 (318 z USA, 58 z innych krajów).</p>	<p><u>Okres leczenia/obserwacji:</u> nie podano/w czasie ciąży i do 4 tygodni po porodzie (USA i inne kraje) i 8-12 tygodni po porodzie (USA).</p>	<p>355/376 pacjentek (94,4%) ukończyło badanie; - 6 pacjentek (1,6%) wycofało zgodę na udział w badaniu; - 15 pacjentek (4,0%) utracono z okresu obserwacji.</p>	<p>- profil bezpieczeństwa.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> - pacjentki z stwardnieniem rozsianym lub chorobą Crohna, które były eksponowane na natalizumab w czasie 3 miesięcy przed poczęciem lub w czasie ciąży i dla których były znane i dostępne dane dotyczące ciąży w momencie rekrutacji do badania; - pacjentki, dla których było możliwe prospektywne zbieranie danych dot. przebiegu ciąży; - pacjentki uczestniczące we wcześniejszych badaniach obserwacyjnych (TYGRIS lub CD INFORM) lub które otrzymywały</p>

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie kończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
						natalizumab w USA lub innych krajach; - pisemna zgoda na udział w badaniu. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - nie podano.
Giacoppo 2017 [50]	Badanie retrospektywne, wielośrodkowe, jednoramienne; typu IVC^. Czas trwania badania: rekrutacja: styczeń 2012-luty 2015. Sponsor: nie podano. Badanie opublikowane. Ocena w skali NICE: 5 punktów.	Pacjenci z nawracająco-ustępującą postacią stwardnienia rozsianego stosujący natalizumab. <u>Schemat leczenia:</u> natalizumab (co najmniej jedna dawka; 300 mg, dożylnie co 4 tygodnie), N=88.	<u>Okres leczenia/obserwacji:</u> 5-75 dawek natalizumabu/nie sprecyzowano - co najmniej 6 miesięcy.	Brak.	- roczny wskaźnik rzutów; - wynik w skali EDSS; - odsetek pacjentów z polepszeniem, pogorszeniem lub brakiem zmian w stanie zdrowia; - odsetek pacjentów JCV+; - profil bezpieczeństwa.	<u>Kryteria włączenia:</u> - pacjenci z ustępująco-nawracającą postacią stwardnienia rozsianego, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę natalizumabu; - pacjenci z dwóch szpitali na Sycylii, zidentyfikowani retrospektywnie na podstawie danych medycznych. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - nie podano.
Prosperini 2016 [51]	Badanie prospektywne (wyniki zabierane retrospektywnie), wielośrodkowe, jednoramienne; typu IVB^. Czas trwania badania: pacjenci zdiagnozowani z PML od stycznia 2009 do kwietnia 2016. Sponsor: brak sponsora. Badanie opublikowane. Ocena w skali NICE: 6 punktów.	Pacjenci ze stwardnieniem rozsianym leczeni natalizumabem, u których rozwinęła się postępująca, wieloogniskowa leukoencefalopatia (PML). <u>Schemat leczenia:</u> natalizumab (brak danych dot. dawkowania) średnia liczba infuzji natalizumabu 38,36; N=39.	<u>Okres leczenia/obserwacji:</u> nie podano/ do 12 miesięcy po rozpoznaniu PML.	Przeanalizowano dane dla 39/44 pacjentów (88,6%) z PLM (dla 3 nie było dokładnych danych; 1 odmówił zgody, 1 miał niepotwierdzoną diagnozę PML).	- wynik w skali EDSS; - zgony; - radiologiczna ocena zmian w mózgu przy zastosowaniu MRI; - profil bezpieczeństwa.	<u>Kryteria włączenia:</u> -pacjenci z stwardnieniem rozsianym, z 32 ośrodków ze Włoszech, z rozpoznaniem PML (zgodnie z kryteriami AAN) w czasie terapii natalizumabem. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - nie podano.

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie kończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
Krämer 2017 [52]	<p>Badanie prospektywne, obserwacyjne, wielośrodkowe, jednoramienne; typu IVB[^].</p> <p>Czas trwania badania: listopad 2011-sierpień 2014.</p> <p>Sponsor: Biogen Ismaning, Niemcy.</p> <p>Badanie opublikowane.</p> <p>Ocena w skali NICE: 8 punktów.</p>	<p>Pacjenci ze ustępująco-nawracającą postacią stwardnienia rozsianego leczeni natalizumabem.</p> <p><u>Schemat leczenia:</u> natalizumab (Tysabri; brak danych dot. dawkowania); N=699.</p> <p>W zależności od ryzyka wystąpienia PML pacjenci podzieleni na 5 grup: - A: JCV-, N=374; - B: JCV+, niestosowanie wcześniej immunosupresantów (IMS-), terapia natalizumabem przez ≤24 miesiące, N=162; - C: JCV+, IMS-, terapia natalizumabem przez >24 miesiące, N=133; - D: JCV+, IMS+, terapia natalizumabem przez ≤24 miesiące, N=9; - E: JCV+, IMS+, terapia natalizumabem przez >24 miesiące, N=21.</p> <p>Dodatkowo zabrano wyniki ankiety przeprowadzonej wśród 92 neurologów.</p>	<p><u>Okres leczenia/obserwacji:</u> nie podano/do 12 miesięcy (średnia 264,8±125,5 dni).</p>	<p>Nie sprecyzowano.</p>	<p>- przyczyny przerwania terapii natalizumabem; - ryzyko wystąpienia PML; - wynik w skali EDSS; - jakość życia; - ogólna ocena stanu zdrowia; - profil bezpieczeństwa.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> - pacjenci z nawracająco-ustępującą postacią stwardnienia rozsianego, w wieku ≥18 lat, leczeni lub zakwalifikowani do leczenia natalizumabem zgodnie z wytycznymi niemieckimi; - pisemna zgoda na udział w badaniu.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> - zgodne z przeciwwskazaniami do stosowania natalizumabu zawartymi w ChPL.</p>
Oshima 2019 [53]	<p>Badanie retrospektywne, obserwacyjne oparte na danych z bazy danych FAERS prowadzonej przez agencję FDA, typu IIID[^].</p> <p>Czas zbierania danych: lipiec 2015 – czerwiec 2017</p> <p>Sponsor: brak danych.</p> <p>Badanie opublikowane.</p> <p>Ocena w skali NOS: wysoka.</p>	<p>Pacjenci ze stwardnieniem rozsianym leczeni natalizumabem, interferonem beta, octanem glatirameru, fumanem dimetylu, fingolimodem, rytuksymabem lub daifamprydyną, u których wystąpiła postępująca, wieloogniskowa leukoencefalopatia (PML); łącznie N=100921 chorych leczonych w USA oraz Japonii.</p>	<p>Nie określono.</p>	<p>Nie dotyczy.</p>	<p>- ryzyko rozwoju PML.</p>	<p>Kryteria włączenia: - nie podano.</p> <p>Kryteria wykluczenia: - nie podano</p>

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie kończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
		Brak dawkowania odnośnie ww. leków.				
Dolladille 2021 [54]	Retrospektywne, międzynarodowe badanie obserwacyjne, przekrojowe kohortowe (dane z bazy danych WHO - VigiBase®), typu IIID^. Czas trwania badania: dane zbierane od stycznia 2020 do 1 września 2019 roku. Sponsor: brak, ale badanie dofinansowano z Caen Normandy University Hospital (CHU Caen Normandie) oraz z Normandy University (Universite de Caen Normandie) we Francji. Badanie opublikowane. Ocena w skali NOS: średnia.	Pacjenci z SM, N=240 933, w tym 15 966 przypadków pacjentów z rakiem (<i>cancer</i>) i 225 027 przypadków bez nowotworu, leczonych lekami modyfikującymi przebieg choroby. Pacjenci leczenia: - alemtuzumabem: N=7555; - fumaranem dimetylu, N=25 264; - fingolimodem: N=35 678; - octanem glatirameru: N=23 611; - interferonem beta: N=106 572; - natalizumabem: N=37 194; - okrelizumabem: N=3 548; - teryflunomidem: N=11 575. Dawkowanie: - fumaran dimetylu: 240 mg/2x dobę, - fingolimod: 0,5 mg/dobę; - interferon beta: 30 µg/tydzień; - natalizumab: 300 mg/co miesiąc.	<u>Okres leczenia:</u> brak dokładnych danych.	Nie dotyczy.	- ocena związku zastosowania poszczególnych leków modyfikujących przebieg choroby z wystąpieniem nowotworu złośliwego (ang. <i>cancer</i>) – obliczano raportowany iloraz szans (rOR); <u>- czas do wystąpienia nowotworu złośliwego.</u>	<u>Kryteria włączenia:</u> - pacjenci z SM, leczeni lekami modyfikującymi przebieg choroby (alemtuzumabem, fumaranem dimetylu, fingolimodem, octanem glatirameru, interferonem beta, natalizumabem, okrelizumabem lub teryflunomidem, dla których do bazy WHO zgłoszono działania niepożądane związane z tymi lekami, w tym raka (ang. <i>cancer</i>). <u>Kryteria wykluczenia:</u> - pacjenci leczeni innymi DMT: azatiopryną, kładrybiną, cyklofosfamidem, mitoksantronem, mykofenolanem mofetylu, rytuksymabem, (w tym pacjentów leczonych wcześniej tymi lekami); - uwzględniano jedynie raporty dotyczące ciężkich zdarzeń niepożądanych i wykluczano raporty dotyczące leków nieprzepisywanych z powodu SM, leków przeciwnowotworowych czy nieciężkich zdarzeń/działań niepożądanych.
Vukusic 2020 [55]	Badanie wieloośrodkowe, obserwacyjne oparte na danych z francuskiego rejestru chorych na stwardnienie rozsiane - OFSEP (<i>Observatoire Francais de la Sclerose en Plaques</i>), typu IVC^. Czas zbierania danych: 15 kwietnia 2007 – 31 grudzień 2016.	Pacjenci ze stwardnieniem rozsianym leczeni natalizumabem, u których wystąpiła postępująca, wieloogniskowa leukoencefalopatia (PML), N=6318 chorych eksponowanych; N=45 chorych z PML. Brak danych odnośnie dawkowania natalizumabu.	Nie określono. Leczenie natalizumabem od kwietnia 2007 roku.	Nie dotyczy.	- ryzyko rozwoju PML, - wystąpienie ciężkich zdarzeń niepożądanych.	<u>Kryteria włączenia:</u> - rozpoznanie stwardnienia rozsianego zgodnie z obowiązującymi kryteriami, bez względu na wiek chorych. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - stosowanie natalizumabu w ramach badań klinicznych przez kwietniem 2007 roku.

Produkt leczniczy 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. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie kończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	<p>Sponsor: grant z <i>French, EDMUS Foundation Against Multiple Sclerosis</i> oraz ARSEP Foundation.</p> <p>Badanie opublikowane.</p> <p>Ocena w skali NICE: 6 punktów.</p>					
Luna 2020 [56]	<p>Badanie prospektywne, obserwacyjne, kohortowe oparte na danych z narodowego rejestru uwzględniającego chorych na stwardnienie rozsiane w Szwecji, typu IVC[^].</p> <p>Czas zbierania danych: 1 styczeń 2011 – grudzień 2017.</p> <p>Sponsor: <i>Swedish Foundation for MS Research</i> oraz grant z <i>Patient-Centered Outcomes Research Institute</i>.</p> <p>Badanie opublikowane.</p> <p>Ocena w skali NICE: wysoka.</p>	<p>Pacjenci z rzutowo-remisyjną postacią stwardnieniem rozsianym, którzy rozpoczęli leczenie natalizumabem (N=1588), interferonem beta/octanem glatirameru (N=2217), fingolimodem (N=1535) lub rytuksymabem (N=3260).</p> <p>Brak informacji dotyczących dawkowania ww. DMT.</p>	<p>Nie określono: Okres obserwacji trwał do: 90 dni od zarejestrowania przerwania terapii, zgonu, emigracji ze Szwecji, do zakończenia badania w grudniu 2017 roku.</p>	<p>Nie dotyczy.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - wystąpienie infekcji, - wystąpienie ciężkich infekcji wymagających hospitalizacji, - konieczność antybiotykoterapii lub stosowania leków przeciwwirusowych na zakażenie wirusem <i>Herpes</i> - hospitalizacja z powodu zakażenia wirusem opryszczki / półpaśca, - hospitalizacja z powodu rozwoju PML. 	<p><u>Kryteria włączenia:</u> - nie podano.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> - nie podano</p>
Analizy zbiorcze uwzględnione w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa						
Bloomgren 2012 [73]	<p>Analiza zbiorcza wyników z badań i rejestrów, której celem było określenie ryzyka wystąpienia PML związanego z terapią natalizumabem oraz czynników zwiększających to ryzyko.</p> <p>Czas zbierania danych: do 29 lutego 2012.</p> <p>Ocena wiarygodności: nie dotyczy.</p>	<p>Pacjenci ze stwardnieniem rozsianym stosujący natalizumab.</p> <p><u>Schemat leczenia:</u> natalizumab (brak danych dot. dawkowania), N=99 571; pacjenci ze zdiagnozowanym PML: 212.</p>	<p><u>Okres leczenia/ obserwacji:</u> do 72 miesięcy; łączny czas ekspozycji na natalizumab 209 123 pacjento-lat.</p>	<p>Nie dotyczy.</p>	<p>- profil bezpieczeństwa: ryzyko wystąpienia PML.</p>	<p><u>Kryteria włączenia/metodyka:</u> - dane dotyczące pacjentów ze stwardnieniem rozsianym leczonych natalizumabem z różnych źródeł: postmarketingowe dane z globalnej bazy danych Biogenu dot. bezpieczeństwa i badań klinicznych, w tym AFFIRM, TYGRIS, STRATIFY-1 (zbierane do 29 lutego 2012); - dane z badań klinicznych oraz spontanicznych raportów; - pisemna zgoda na udział w badaniach, w których pierwotnie uczestniczyli pacjenci; zgoda na</p>

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie kończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
						wykorzystanie danych do niniejszej analizy nie była wymagana. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - nie podano.
Ho 2017 [74]	<p>Analiza zbiorcza wyników z dużych badań obserwacyjnych. Celem analizy było określenie ryzyka wystąpienia PML związanego z terapią natalizumabem oraz czynników zwiększających to ryzyko.</p> <p>Czas zbierania danych: przeszukanie bazy danych do lipca 2017.</p> <p>Ocena w skali AMSTAR: 4 punkty.</p>	<p>Pacjenci ze stwardnieniem rozsianym leczeni natalizumabem.</p> <p><u>Schemat leczenia:</u> natalizumab (infuzje co 4 tygodnie); łącznie: N=37 249.</p>	<u>Okres leczenia/obserwacji:</u> do 72 miesięcy.	Nie dotyczy.	- profil bezpieczeństwa: ryzyko wystąpienia PML.	<p><u>Kryteria włączenia/metodyka:</u> - pacjenci ze stwardnieniem rozsianym leczeni natalizumabem uczestniczący w badaniach zidentyfikowanych w czasie przeszukania bazy PUBMED (styczeń 1950-lipiec 2017); - pacjenci uczestniczący w dużych, otwartych badaniach obserwacyjnych (STRATA - NCT00306592, NCT00297232, STRATIFY-1 - NCT01070836; TOP – NCT00493298; TYGRIS – NCT00477113, NCT00483847; AFFIRM – NCT00027300, STRATIFY-1 – NCT01070823); - pacjenci z badań postmarketingowych, w dane ze spontanicznych raportów; - pisemna zgoda na udział w badaniach, w których pierwotnie uczestniczyli pacjenci.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> - nie podano.</p>
Badania randomizowane uwzględnione w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa						
Saida 2017 [82]	<p>Randomizowane, podwójnie zaślepienie (pacjenci, personel medyczny), wielośrodkowe badanie kliniczne w układzie grup równoległych; typu IIA[^], II fazy; rodzaj testowanej hipotezy - <i>superiority</i> względem placebo.</p> <p>Czas trwania badania: kwiecień 2010-sierpień 2012.</p>	<p>Pacjenci (18-65 lat) z nawracająco-ustępującą postacią stwardnienia rozsianego.</p> <p>Badanie złożone z dwóch etapów: - fazy otwartej, oceniającej farmakokinetykę, tolerancję i bezpieczeństwo stosowania natalizumabu; pacjenci otrzymywali natalizumab (300 mg, dożylnie, co 4 tygodnie, przed 24 tygodnie); N=12;</p>	<u>Okres leczenia/obserwacji:</u> faza otwarta – 24 tygodnie; faza randomizowana – 24 tygodnie.	Fazę randomizowaną badania ukończyło 89/94 pacjentów (95%); 43/47 w grupie kontrolnej (3 pacjentów wycofało zgodę na udział w badaniu, 1 pacjentka zaszła w ciążę) i 46/47 w grupie otrzymującej natalizumab (1 pacjent wycofał zgodę na udział w badaniu).	<ul style="list-style-type: none"> - roczny wskaźnik rzutów SM; - rzuty SM; - zmiana wyniku w skali EDSS; - liczba zmian w mózgu (hiperintensywnych zmian w obrazach T2-zależnych, zmian po wzmocnieniu gadolinem) oceniana w badaniu radiologicznym; - ocena ogólnego samopoczucia; - profil bezpieczeństwa; 	<p><u>Kryteria włączenia:</u> - Japończycy w wieku 18-65 lat z nawracająco-ustępującą postacią stwardnienia rozsianego, zgodnie z kryteriami McDonalda 2005; - co najmniej jeden potwierdzony klinicznie rzut (zaostrenie) SM w ciągu ostatniego roku i wynik w skali EDSS w granicach 0,0-6,0 punktu dla fazy otwartej badania oraz 0,0-5,5 punktu dla fazy randomizowanej badania; - pisemna zgoda na udział w badaniu. </p>

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie kończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	<p>Sponsor: Biogen.</p> <p>Badanie opublikowane.</p> <p>Ocena w skali Cochrane: niskie ryzyko wystąpienia błędów systematycznych.</p>	<p>- fazy randomizowanej podwójnie zaślepionej, N=94.</p> <p><u>Schemat leczenia w fazie randomizowanej:</u> Grupa badana: natalizumab (300 mg, dożylnie, co 4 tygodnie), N=47. Grupa kontrolna: placebo, N=47.</p>			- farmakokinetyka.	<p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - diagnoza innych niż RRMS schorzeń neurologicznych, w tym pierwotnie lub wtórnie postępującego SM, zespołu Devica (NMO) lub spektrum zaburzeń zespołu Devica (NMOSD); - pacjenci ze zmianami w obrębie rdzenia kręgowego (3 lub więcej kręgów) na podstawie badania MRI w przeszłości lub pozytywny test na obecność przeciwciał AQP4; - wcześniejsze stosowanie natalizumabu lub immunosupresantów; leków immunomodulujących (np. interferonu beta lub octanu glatirameru) w ciągu 2 tygodni poprzedzających rekrutację do badania; - stosowanie kortykosteroidów w ciągu 30 dni przed rekrutacją do badania lub w trakcie badania, za wyjątkiem krótkich cykli stosowanych w celu łagodzenia rzutów choroby; - wynik w skali EDSS powyżej 6 punktów dla fazy otwartej badania; powyżej 5,5 punktu dla fazy randomizowanej badania.
Saida 2017 [83]	<p>Prospektywne, jednoramiennie, wieloośrodkowe, otwarte badanie kliniczne (faza przedłużona badania Saida 2017 [82]); typu IID[^], II fazy.</p> <p>Czas trwania badania: nie podano.</p> <p>Sponsor: Biogen.</p> <p>Badanie opublikowane.</p>	<p>Pacjenci (18-65 lat) z nawracająco-ustępującą postacią stwardnienia rozsianego.</p> <p>Pacjenci uczestniczący wcześniej w badaniu Saida 2017 [82], którzy ukończyli 24-tygodniową randomizowaną fazę badania (54 leczonych natalizumabem i 43 z grupy placebo)</p> <p><u>Schemat leczenia:</u></p>	<p><u>Okres leczenia/obserwacji:</u> 2 lata.</p>	<p>39/97 pacjentów (40%) pacjentów ukończyło badanie (16 z grupy otrzymującej wcześniej placebo i 23 stosujących wcześniej natalizumab); 58 chorych przerwało terapię – 33 wycofało zgodę na udział w badaniu; 8 decyzją lekarza nadzorującego, 8 z powodu działań/zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - wskaźnik rzutów SM; - roczny wskaźnik rzutów SM; - odsetek pacjentów bez rzutów SM; - zmiana wyniku w skali EDSS; - obecność przeciwciał JCV+; - profil bezpieczeństwa. 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - uczestnictwo i ukończenie fazy otwartej i randomizowanej badania Saida 2017; - Japończycy w wieku 18-65 lat z nawracająco-ustępującą postacią stwardnienia rozsianego, zgodnie z kryteriami McDonalda 2005; - co najmniej jeden potwierdzony klinicznie rzut (zaostrzenie) SM w ciągu ostatniego roku i wynik w skali EDSS w granicach 0,0-6,0 punktu dla fazy otwartej badania Saida 2017 oraz 0,0-5,5 punktu dla fazy randomizowanej badania Saida 2017;

Produkt leczniczy 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. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie kończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	Ocena w skali NICE: 7 punktów.	natalizumab (300 mg, dożylnie, co 4 tygodnie), N=97.				- pisemna zgoda na udział w badaniu. Kryteria wykluczenia: - wcześniejsze stosowanie leków immunosupresyjnych, leków immunomodulujących (np. interferonu beta lub długo-działających ogólnoustrojowych kortykosteroidów) w czasie uczestnictwa w badaniu Saida 2017 [82] i fazie przedłużonej (stosowanie kortykosteroidów dozwolone tylko w celu łagodzenia rzutów choroby).

^ podtyp badania zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii; na podstawie: Undertaking systematic reviews of research on effectiveness: CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews. ARR – roczny wskaźnik nawrotów (ang. *annualized relapse rate*); EDSS - Rozszerzona Skala Niepełnosprawności Kurtzkego (ang. *Kurtzke's Expanded Disability Status Scale*); MRI – rezonans magnetyczny (ang. *magnetic resonance imaging*); T25FWT – ang. *Timed 25-Foot Walk Test*; T100MWT – ang. *Timed 100-Metre Walk Test*.

Tabela 94. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania REFINE [1]-[4], [7] (przedstawiono tylko dane dla natalizumabu podawanego w dawce zgodnej z ChPL Tysabri® – 300 mg co 4 tygodnie).

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

Produkt leczniczy 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. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Cecha		Grupa badana Natalizumab SC 300 mg co 4 tygodnie N=45	Grupa kontrolna Natalizumab IV 300 mg co 4 tygodnie N=54
Objętość zmian T2 [cm ³]	Średnia (SD)	8,7 (8,4)	11,3 (11,3)
Objętość zmian T1 nie-Gd+ [cm ³]	Średnia (SD)	3,3 (4,9)	4,7 (6,2)

SD-odchylenie standardowe

Tabela 95. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania DELIVER [5]-[6], [7] (przedstawiono tylko dane dla subpopulacji pacjentów z RRMS).

Cecha	Grupa badana Natalizumab SC 300 mg co 4 tygodnie N=12	Grupa kontrolna Natalizumab IV 300 mg co 4 tygodnie N=11
Wiek [lata]; średnia (SD)	40,6 (8,5)	48,1 (7,1)
Płeć żeńska; n (%)	7*(58)	9* (82)
Wskaźnik masy ciała (BMI); średnia (SD)	26,4 (4,3)	26,1 (4,2)
Czas od wystąpienia objawów [lata]; średnia (SD)	8,6 (9,57)	10,4 (4,0)
Pacjenci wcześniej leczeni z powodu MS; n (%)	10* (83)	11* (100)
Stopień niepełnosprawności w skali EDSS; średnia (SD)	3,2 (1,4)	4,0 (1,5)
Liczba rzutów w ciągu ostatnich 3 lat; średnia (SD)	2,1 (1,1)	1,6 (1,3)
Czas od ostatniego nawrotu [miesiące]; średnia (SD)	14,7 (19,8)	27,9 (34,4)
Liczba zmian po wzmocnieniu gadolinem; średnia (SD)	2,1 (3,89)	1,2 (2,25)

*obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

Tabela 96. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania Mazdeh 2018 [8].

Cecha	Natalizumab N=20	Interferon beta-1a N=30
Wiek; średnia ± SD [lata]	33 ± 6,03	36,83 ± 7,24
Płeć żeńska/ płeć męska; n	24/6	16/4
Czas trwania choroby; średnia ± SD [lata]	9,1 ± 4,79	8,77 ± 2,5

Tabela 97. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania SURPASS (NCT NCT01058005) [9] (dla pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę przydzielonego leku).

Cecha	Grupa badana: natalizumab, N=36	Grupa kontrolna I: interferon beta-1a, N=22	Grupa kontrolna II: octan glatirameru, N=17
Wiek, średnia (SD) [lata]	35,8 (9,51)	39,0 (10,0)	37,6 (13,16)
Płeć żeńska, n (%)	30 (83,3%)	16 (72,7%)	13 (76,5%)

Tabela 100. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania AFFIRM [43]-[47], na podstawie danych z publikacji głównej [44] (populacja ogólna wszystkich pacjentów włączonych do badania).

Charakterystyka		Grupa badana Natalizumab N=627	Grupa kontrolna Placebo N=315	Ogółem N=942	Wartość p
Wiek [lata]	Średnia	35,6±8,5	36,7±7,8	36,0±8,3	0,056
	Zakres	18-50	19-50	18-50	
Płeć n (%)	Mężczyźni	178 (28)	104 (33)	282 (30)	0,144
	Kobiety	449 (72)	211 (67)	660 (70)	
Rasa n (%)†	Biała	603 (96)	296 (94)	899 (95)	0,126
	Inna	24 (4)	19 (6)	43 (5)	
Kryteria McDonald'a n (%)‡	1 (≥ 2 ataków, ≥ 2 zmian)	528 (84)	261 (83)	789 (84)	0,938
	2 (≥ 2 ataków, 1 zmiana)	72 (11)	40 (13)	112 (12)	
	3 (1 atak, ≥ 2 zmian)	18 (3)	10 (3)	28 (3)	
	4 (1 atak, 1 zmiana)	9 (1)	4 (1)	13 (1)	
Czas trwania choroby [lata]	Mediana	5,0	6,0	5,0	0,511
	Zakres	0-34	0-33	0-34	
Liczba rzutów w minionym roku, n (%)	0	6 (<1)	6 (2)	12 (1)	
	1	368 (59)	180 (57)	548 (58)	
	2	197 (31)	102 (32)	299 (32)	
	≥3	56 (9)	27 (9)	83 (9)	
	Średnia	1,53 ± 0,91	1,50±0,77	1,52±0,86	0,640
	Zakres	0-12	0-5	0-12	
Wynik w skali EDSS, n (%)	0	31 (5)	18 (6)	49 (5)	
	1,0-1,5	179 (29)	94 (30)	273 (29)	
	2,0-2,5	208 (33)	103 (33)	311 (33)	
	3,0-3,5	130 (21)	63 (20)	193 (20)	
	4,0-4,5	60 (10)	28 (9)	88 (9)	
	5,0	17 (3)	7 (2)	24 (3)	
	≥5,5	2 (<1)	2 (<1)	4 (<1)	
	Średnia	2,3±1,2	2,3±1,2	2,3±1,2	0,784
	Zakres	0-6	0-6	0-6	
Liczba zmian po wzmocnieniu gadolinem MRI; n (%)	0	307 (49)	170 (54)	477 (51)	
	1	115 (18)	55 (17)	170 (18)	
	2	66 (11)	24 (8)	90 (10)	

Produkt leczniczy 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. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Charakterystyka		Grupa badana Natalizumab N=627	Grupa kontrolna Placebo N=315	Ogółem N=942	Wartość p
	3	38 (6)	18 (6)	56 (6)	
	≥4	100 (16)	46 (15)	146 (15)	
	Brak danych	1 (<1)	2 (<1)	3 (<1)	
	Średnia	2,2±4,7	2,0±4,8	2,2±4,7	0,511
	Zakres	0-36	0-39	0-39	
Liczba zmian w T2 MRI; n (%)	<9	29 (5)	15 (5)	44 (5)	0,921
	≥9	597 (95)	299 (95)	896 (95)	
	Brak danych	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	

Procenty mogą nie sumować się do 100 ze względu na zaokrąglenia.

† Rasa została określona w momencie rejestracji przez badacza prowadzącego leczenie.

‡ Kryteria wg McDonald i wsp. z 2001 r.

Tabela 98. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania Spelman 2016 (po dostosowaniu kohort; ang. propensity score–matched patients) [10].

Cecha	Natalizumab N=366	Komparatory: interferon beta-1a, interferon beta-1b, octan glatirameru, N=366	p
Wiek; średnia (IQR) [lata]	34 (23 – 42)	35 (29 – 43)	0,415
Płeć żeńska; %	69%	70%	0,673
Czas trwania choroby; średnia (SD) [lata]	4,7 (4,3)	5,6 (4,1)	0,329
Nasilenie niepełnosprawności w skali EDSS; mediana (IQR)	3,0 (2,0 – 4,0)	3,0 (2,0 – 4,0)	0,338
Nawroty w czasie poprzedniego roku; średnia (SD)	1,9 (0,8)	1,9 (1,0)	0,272
Nawroty w czasie poprzednich 2 lat; średnia (SD)	2,3 (1,0)	2,3 (1,2)	0,591
Nawroty leczone steroidami w czasie poprzedniego roku; średnia (SD)	1,3 (0,8)	1,3 (0,9)	0,810
Nawroty leczone steroidami w czasie w czasie poprzednich 2 lat; średnia (SD)	1,4 (0,9)	1,5 (1,1)	0,669

Tabela 99. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania Lanzillo 2012 [11].

Cecha	Grupa badana Natalizumab N=42	Grupa kontrolna Interferon beta-1a N=42	X ²
Płeć żeńska; n (%)	35* (83,3%)	35* (83,3%)	P=1,0000
Brak wcześniejszych terapii SM; n (%)	6* (14,3%)	22* (52,4%)	p=0,0005 (Test t-Studenta)
Wiek; średnia±SD [lata]	34,0±7,6	32,1±7,8	p=0,27 (Test Mann-Withney U)
Czas trwania choroby; średnia±SD [lata]	8,2±6,0	7,5±5,7	p=0,70
Łączna liczba rzutów choroby średnia±SD	7,8±6,5	5,5±3,7	p=0,08
Roczny wskaźnik rzutów (12 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia); średnia±SD	1,5±1,3	1,1±0,8	p=0,24

Produkt leczniczy 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. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Cecha	Grupa badana Natalizumab N=42	Grupa kontrolna Interferon beta-1a N=42	X ²
Liczba zmian wzmocnionych po podaniu kontrastu; średnia±SD	2,4±5,1	1,1±1,7	p=0,18
Nasilenie niepełnosprawności w skali EDSS; mediana (zakres)	3,5 (1,5-5,5)	3,5 (1,5-5,5)	P=0,70
Komentarz	Grupy dobrze zbalansowane pod względem wyjściowej charakterystyki, za wyjątkiem odsetka pacjentów otrzymujących wcześniejsze terapie SM (p=0,0005).		

*wartości obliczone przez Autorów analizy, na podstawie danych z publikacji referencyjnej.

Tabela 100. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania Spelman 2015 (po dostosowaniu kohort; ang. *propensity score-matched patients*) [12].

Cechy	Natalizumab N=869	Komparatory: interferon beta-1a, interferon beta-1b, octan glatirameru N=869	Wartość p
Wiek; mediana (IQR) [lata]	38 (31 - 45)	37 (31 - 45)	0,518
Płeć żeńska; %	77,2%	78,9%	0,412
Czas trwania choroby; mediana (IQR) [lata]	6,8 (3,4 - 12,0)	6,2 (3,0 - 11,6)	0,340
Nasilenie niepełnosprawności w skali EDSS; mediana (IQR)	3 (2 - 4)	3 (2 - 4)	0,138
Liczba terapii DMT; średnia (SD)	1,4 (0,7)	1,4 (0,7)	0,178
Liczba rozpoczętych terapii DMT/czas trwania choroby; średnia (SD)	0,4 (0,6)	0,4 (0,4)	0,533
Nawroty w czasie poprzedniego roku; średnia (SD)	1,6 (0,7)	1,6 (0,9)	0,670
Nawroty w czasie poprzednich 2 lat; średnia (SD)	2,4 (1,2)	2,4 (1,3)	0,407
Nawroty leczone steroidami w czasie poprzedniego roku; średnia (SD)	0,9 (0,8)	1,0 (0,9)	0,090
Nawroty leczone steroidami w czasie w czasie poprzednich 2 lat; średnia (SD)	1,3 (1,1)	1,4 (1,2)	0,198

Tabela 101. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania Prosperini i wsp. 2012 [13].

Cecha	Badanie Prosperini i wsp. 2012			
	Pacjenci leczeni natalizumabem w II linii; N=106	Zmiana leczenia na inny lub zmiana schematu dawkowania leku immunomodulującego; N=161	Ogółem; N=267	wartość p
Płeć męska; n %	42 (39,6)	49 (30,4)	91 (34,1)	0,19
Wiek; średnia±SD [lata]	35,1 ± 8,2	35,4 ± 8,5	35,3 ± 8,3	0,73
Czas trwania choroby; średnia±SD [lata]	8,7 ± 5,3	8,9 ± 6,2	8,8 ± 5,8	0,74
Liczba nawrotów w poprzedzającym roku; średnia±SD	1,80 ± 0,71	1,61 ± 0,65	1,68 ± 0,68	0,020
Nasilenie niepełnosprawności w skali EDSS; średnia±SD	2,8 ± 1,1	2,5 ± 1,1	2,6 ± 1,1	0,012
Obecność zmian wzmocnionych po podaniu kontrastu; n (%)	76 (71,7)	96 (59,6)	172 (64,4)	0,08
Czas trwania I linii leczenia modyfikującego przebieg choroby; średnia±SD [lata]	3,8 ± 2,6	2,9 ± 1,9	3,2 ± 2,2	0,005

Produkt leczniczy 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. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Cecha		Badanie Prosperini i wsp. 2012			
		Pacjenci leczeni natalizumabem w II linii; N=106	Zmiana leczenia na inny lub zmiana schematu dawkowania leku immunomodulującego; N=161	Ogółem; N=267	wartość p
I linia leczenia modyfikującego przebieg choroby; n (%)	niska dawka interferonu beta	16 (15,1)	119 (73,9)	135 (50,5)	0,0001
	wysoka dawka interferonu beta	83 (78,3)	36 (22,4)	119 (44,6)	
	octan glatirameru	7 (6,6)	6 (3,7)	13 (4,9)	

Tabela 102. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania Castillo-Trivino i wsp. 2011 [14].

Cecha	Badanie Castillo-Trivino i wsp. 2011			
	Pacjenci nieleczeni w ramach II linii; N=13	Zmiana leczenia na natalizumab; N=60	Zmiana leczenia na lek immunosupresyjny; N=22	wartość p
Wiek; średnia±SD [lata]	37,2 ± 10,8	40,5 ± 10	41,7 ± 10,4	0,44
Płeć żeńska; % (n)	53,8 (7)	66,7 (40)	63,6 (14)	0,68
Rasa kaukaska; % (n)	69,2 (9)	73,3 (44)	77,3 (17)	0,84
Choroba wtórnie postępująca (SPMS) w momencie zmiany leczenia; % (n)	15,4 (2)	20 (12)	52,4 (11)	0,014
Czas trwania choroby; średnia±SD [lata]	8,9 ± 7,9	11 ± 6,5	11,5 ± 6,4	0,5
Liczba terapii modyfikujących przebieg choroby przed zmianą leczenia; mediana (zakres)	2 (1–3)	2 (1–3)	1 (1–3)	0,07
Czas leczenia I linią terapii modyfikującej przebieg choroby przed zmianą leczenia; średnia±SD [lata]	3,4 ± 1,9	5,3 ± 3,3	4,1 ± 2,8	0,08
Czas okresu obserwacji po zmianie leczenia; średnia±SD [lata]	1,1 ± 0,6	1,1 ± 0,6	3,3 ± 2,4	<0,001
Nasilenie niepełnosprawności w skali EDSS w momencie zmiany leczenia; mediana (zakres)	2,5 (0–7,0)	3,0 (1,0–7,0)	4,0 (2,5–7,0)	0,01
Roczny wskaźnik nawrotów (ARR) w ostatnim roku terapii DMT; średnia±SD (zakres)	1,30 ± 0,9 (0–3)	1,32 ± 0,9 (0–5)	1,00 ± 0,9 (0–3)	0,4
Surowy, roczny wskaźnik nawrotów (ARR) podczas całego okresu poprzedniej terapii modyfikującej przebieg choroby; średnia±SD (zakres)	1,14 ± 0,6 (0,37–2,34)	1,04 ± 0,7 (0–3,23)	0,95 ± 0,6 (0–2,4)	0,7
Surowy, roczny wskaźnik nawrotów (ARR) po zmianie leczenia; średnia±SD (zakres)	0,61 ± 0,9 (0–2,72)	0,38 ± 0,8 (0–4,01)	0,62 ± 0,9 (0–3,44)	0,4

SPMS – ang. *secondary progressive multiple sclerosis*.

Tabela 103. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania Johnson i wsp., 2015 (po dopasowaniu grup) [15].

Cecha	Grupa badana Natalizumab N=882	Grupa kontrolna Interferon beta*/ octan glatirameru N= 882
Wiek; średnia ± SD [lata]	45,4 ± 10,0	45,3 ± 10,5

Produkt leczniczy 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. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Cecha	Grupa badana Natalizumab N=882	Grupa kontrolna Interferon beta*/ octan glatirameru N= 882
Płeć żeńska; n (%)	611 (69,3%)	618 (70,1%)
Schorzenia współistniejące; n (%)*	Dysfunkcja pęcherza	140 (15,9%)
	Depresja	132 (15,0%)
	Zmęczenie	127 (14,4%)
	Choroby/ objawy żołądkowo-jelitowe	98 (11,1%)
	Ból głowy	234 (26,5%)
	Wysokie ciśnienie tętnicze krwi	161 (18,3%)
	Ból neuropatyczny	72 (8,2%)
	Inny przewlekły ból	312 (35,4%)
Infekcje dróg moczowych	114 (12,9%)	115 (13,0%)
Stosowanie leków immunosupresyjnych; n (%)	17 (1,9%)	21 (2,4%)
Wyjściowe nasilenie objawów; średnia ± SD	0,7 ± 1,6	0,7 ± 1,7
Wcześniejszy nawrót choroby; n (%)	328 (37,2%)	358 (40,6%)

IFNb-1a: Avonex®, Rebif®; IFNb-1b: Betaseron®, Extavia®,

Tabela 104. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania Prosperini i wsp., 2017 [16] (po dopasowaniu grup, subpopulacja A – pacjenci wcześniej leczeni).

Cecha	Natalizumab N=110	Interferon beta/ octan glatirameru N=110
Wiek; średnia (SD) [lata]	37,2 (9,4)	36,7 (8,8)
Płeć męska; n (%)	27 (24,5%)	33 (30,0%)
Czas od wystąpienia pierwszych objawów choroby; średnia (SD) [lata]	8,5 (5,8)	8,5 (6,3)
Stopień niepełnosprawności w skali EDSS; średnia (SD)	2,7 (1,1)	2,7 (1,3)
Liczba nawrotów w czasie poprzedniego roku; średnia (SD)	1,4 (0,5)	1,4 (0,5)
Zmiany Gd+; n (%)	67 (60,9%)	69 (62,7%)

Tabela 105. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania Prosperini i wsp., 2017 [16] (po dopasowaniu grup, subpopulacja B - pacjentów wcześniej nieleczeni, z wysoce aktywną chorobą).

Cecha	Natalizumab N=40	Interferon beta1a lub 1b N=40
Wiek; średnia (SD) [lata]	30,4 (7,8)	32,2 (8,9)
Płeć męska; n (%)	16 (35%)	13 (32,5%)

Produkt leczniczy 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. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Cecha	Natalizumab N=40	Interferon beta1a lub 1b N=40
Czas od wystąpienia pierwszych objawów choroby; średnia (SD) [lata]	2,2 (2,2)	2,1 (1,7)
Stopień niepełnosprawności w skali EDSS; średnia (SD)	2,1 (0,9)	2,1 (0,8)
Liczba nawrotów w czasie poprzedniego roku; średnia (SD)	2,1 (0,7)	2,1 (0,5)

Tabela 106. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania Kapica-Topczewska i wsp., 2019 [17].

Cecha	Badanie Kapica-Topczewska i wsp. 2019			
	Natalizumab; N=358	Interferon beta; N=8464	Octan glatirameru; N= 2422	Fingolimod; N=682
Współczynnik płęć żeńska/ płęć męska	2,25	2,37	2,53	1,77
Wiek w momencie rozpoczęcia leczenia za pomocą DMT [lata]	33,00	35,00	37,00	35,00
Nasilenie niepełnosprawności w skali EDSS; mediana	3,5	1,5	2,0	3,0
Czas od wystąpienia pierwszych objawów do rozpoznania SM; mediana [miesiące]	5,5	7,2	8,2	5,0

Tabela 107. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania Zivadinov i wsp., 2012 [18].

Cecha	Natalizumab N=77	Interferon beta-1a N=26
Wiek; średnia (SD) [lata]	44,2 (9,4)	42,5 (10,5)
Płęć żeńska; n (%)	62 (80,5%)	21 (80,8%)
Postać rzutowo-remisyjna stwardnienia rozsianego; n (%)	56 (72,7%)	17 (65,4%)
Wiek, w którym rozwinęła się choroba; średnia (SD) [lata]	29,8 (8,5)	31,5 (11,3)
Czas trwania choroby; średnia (SD) [lata]	13,9 (8,3)	12,8 (9,2)
Stopień niepełnosprawności w skali EDSS; średnia (SD)	4,0 (2,0)	3,6 (1,9)
Wskaźnik rzutów w czasie 12 miesięcy przed rozpoczęciem badania; średnia (SD)	1,0 (1,0)	0,7 (0,9)
Liczba zmian Gd+; średnia (SD)	1,8 (5,3)	1,0 (1,7)
Objętość zmian Gd+; średnia (SD) [mm ³]	341,9 (1980,6)	104,4 (175,8)
Objętość zmian T2; średnia (SD) [mm ³]	19,759,6 (21,761,6)	14,428,3 (16,626,3)
Objętość zmian T1; średnia (SD) [mm ³]	6241 (8229,8)	3796,1 (6296,1)

Tabela 108. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania Vollmer i wsp., 2019 [19].

Cecha	Natalizumab N=451	Fumaran dimetylu N=342	Wartość p
Wiek; średnia (SD) [lata]	39,8 (12,1)	45,8 (12,2)	<0,001
Czas trwania choroby; średnia (SD) [lata]	11,4 (7,5)	11,1 (7,4)	0,303
Płęć żeńska; n (%)	346 (76,7%)	238 (69,6%)	0,024

Produkt leczniczy 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. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Cecha		Natalizumab N=451	Fumaran dimetylu N=342	Wartość p
Postać stwardnienia rozsianego; n (%)	Nawracająco-ustępująca (RRMS)	382 (84,7%)	265 (77,5%)	0,005
	Wtórnie postępująca	58 (12,9%)	54 (15,8%)	
	Pierwotnie postępująca	11 (2,4%)	23 (6,7%)	
Wcześniejsza terapia modyfikująca przebieg choroby*; n (%)	Interferony	107 (23,7%)	49 (14,3%)	<0,001
	Octan glatirameru	152 (33,7%)	106 (31,0%)	
	Natalizumab	0 (0,0%)	65 (19,0%)	
	Rytuksymab	1 (0,2%)	9 (2,6%)	
	Fingolimod	8 (1,8%)	24 (7,0%)	
	Fumaran dimetylu	2 (0,4%)	0 (0,0%)	
	Brak	170 (37,7%)	84 (24,6%)	
	Inne	11 (2,4%)	5 (1,5%)	
Zmiany Gd+ w obrazie MRI^		123 (33,1%)	44 (14,6%)	<0,001

*w okresie 6 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia w ramach badania. ^ w populacji chorych z wyjściowymi wynikami badania MRI: natalizumab, N=372; fumaran dimetylu, N=302.

Tabela 109. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania De Masi i wsp., 2021 [20].

Cecha	Natalizumab N=94	Fumaran dimetylu N=173	Wartość p
Wiek; średnia ± SD (95% CI) [lata]	40,0 ± 11,1 (37,8–42,5)	39,2 ± 9,3 (38,0–40,0)	0,482
Wiek w momencie rozpoznania choroby; średnia ± SD (95% CI) [lata]	28,4 ± 11,2 (26,1–30,7)	29,1 ± 8,9 (28,1–30,0)	0,413
Czas trwania choroby; średnia ± SD (95% CI) [lata]	13,7 ± 11,8 (10,0–13,6)	11,4 ± 7,6 (9,1–10,7)	0,095
Stopień nasilenia niepełnosprawności w skali EDSS; średnia ± SD (95% CI)	3,5 ± 1,6 (3,2–3,9)	2,5 ± 1,7 (2,3–2,6)	<0,001
Roczny wskaźnik rzutów; średnia ± SD (95% CI)	0,19 ± 0,02 (0,16–0,21)	0,21 ± 0,01 (0,19–0,23)	0,123

Tabela 110. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania Sacca 2018 [21] (supplement)*.

Cecha	Interferon, N=1575	Octan glatirameru, N=548	Natalizumab, N=195	Fumaran dimetylu, N=314	Teryflunomid, N=109	Wartość p
Wiek; średnia (SD) [lata]	34,6 (11)	39,8 (11,7)	31,2 (10,3)	35,9 (11,1)	46,4 (13)	<0,001
Płeć żeńska; n (%)	1039 (66%)	389 (71%)	121 (62,1%)	196 (62,4%)	57 (52,3%)	0,001
Wynik w skali EDSS, średnia (zakres)	2 (0-7)	1,5 (0-7,5)	2,5 (0-7)	1,5 (0-5)	2 (0-6,5)	<0,001
Rok diagnozy						
2010	267 (17%)	68 (12,4%)	19 (1,7%)	1 (0,3%)	5 (4,6%)	<0,001
2011	297 (18,9%)	55 (10,0%)	39 (20%)	1 (0,3%)	2 (1,8%)	
2012	254 (16,1%)	59 (10,8%)	23 (11,8%)	6 (1,9%)	3 (2,8%)	
2013	240 (15,2%)	84 (15,3%)	26 (13,3%)	5 (1,6%)	5 (4,6%)	
2014	239 (15,1%)	86 (15,7%)	31 (15,9%)	28 (8,9%)	20 (18,4%)	
2015	170 (10,8%)	98 (17,9%)	34 (17,5%)	133 (42,4%)	37 (33,9%)	
2016-2017	108 (6,9%)	98 (17,9%)	23 (11,8%)	140 (44,6%)	37 (33,9%)	

Produkt leczniczy 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. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Cecha	Interferon, N=1575	Octan glatirameru, N=548	Natalizumab, N=195	Fumarany dimetylu, N=314	Teryflunomid, N=109	Wartość p
Czas od wystąpienia objawów choroby, średnia (SD), mediana (SE) [lata]	2,7 (4,7), 0,74 (0-41,8)	4,1 (6,5), 1,3 (0-35,9)	2 (3,6), 0,5 (0,02-22)	2,4 (4,2), 0,6 (0,01-24,2)	6,2 (8,6), 2,3 (0,02-44,1)	<0,001
Czas od diagnozy do pierwszej terapii, średnia (SD), mediana (SE) [lata]	3,3 (8), 1,2 (0-73,8)	4,3 (9), 1,6 (0-74,3)	4,2 (7,6), 1,8 (0-59)	4 (8,4), 1,4 (0-70,4)	7,1 (13,8), 2,7 (0-83,4)	<0,001
Okres obserwacji od momentu diagnozy, mediana (zakres) [lata]	3,4 (0,1-7,3)	2,3 (0,1-7,1)	2,6 (0,1-7,2)	1,1 (0,1-6,4)	1,3 (0,1-7,3)	<0,001
Rzuty w ciągu roku przed <i>baseline</i> , mediana (zakres)	1 (0-4)	1 (0-3)	1 (0-4)	1 (0-3)	1 (0-3)	<0,001
Aktywne zmiany, n/N (%)	547/1348 (42,6%)	210/491 (42,8%)	117 /167 (70,1%)	157/286 (54,9%)	40/92 (43,5%)	<0,001
Zmiany w rdzeniu kręgowym, n/N (%)	801/1174 (68,2%)	299/465 (64,3%)	112/127 (88,2%)	201/266 (75,6%)	65/87 (74,7%)	<0,001
Liczba zmian w obrazach T2 >9, n/N (%)	948/1385 (71,1%)	331/476 (69,5%)	138/176 (78,4%)	218/285 (76,5%)	72/95 (75,8%)	0,098
Wyjściowo występowanie chorób współistniejących, n/N (%)	298/1207 (24,7%)	190/478 (39,8%)	40/130 (30,8%)	112/275 (40,7%)	39/83 (47%)	<0,001

*w badaniu wyodrębniono również grupę stosującą fingolimod, niemniej nie stanowi on komparatora w niniejszej Analizie, stąd pominięto dane odnoszące się do tego leku.

Tabela 111. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania Putzki i wsp. 2009 [22].

Cecha		Badanie Putzki i wsp. 2009
		Natalizumab; N=31
Płeć; n (%)	męska	17 (68)
	żeńską	14 (32)
Wiek; średnia±SD [lata]		35,2 ± 7,8
Czas trwania choroby; średnia±SD [miesiące]		94 ± 54,9
Nasilenie niepełnosprawności w skali EDSS; średnia±SD		3,4 ± 1,1
Wcześniejsze leczenie	interferon beta; n (%)	23 (74,2)
	czas leczenia interferonem beta; średnia±SD [miesiące]	45 ± 32,8
	octan glatirameru; n (%)	8 (25,8)
	czas leczenia octanem glatirameru; średnia±SD [miesiące]	28,3 ± 21,0
Roczny wskaźnik nawrotów w ostatnim roku; średnia±SD		2,1 ± 1,4
Zmiany wzmożone gadolinem w badaniu MRI; średnia±SD		3,4 ± 8,2

Tabela 112. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania Putzki i wsp. 2010 [23].

Cecha		Badanie Putzki i wsp. 2010
		Natalizumab; N=85
Płeć żeńska; n (%)		61 (71,8)
Wiek; średnia±SD [lata]		37,3 ± 5,3

Produkt leczniczy 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. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Cecha		Badanie Putzki i wsp. 2010
		Natalizumab; N=85
Czas trwania choroby	średnia±SD [lata]	7,4 ± 5,9
	≤6 lat; n (%)	44 (51,8)
	>6 lat; n (%)	41 (48,2)
Nasilenie niepełnosprawności w skali EDSS	średnia±SD	3,1 ± 0,9
	zakres	0–7,5
	0-3,5; n (%)	63 (74,1)
	≥4; n (%)	22 (25,9)
Wcześniejsza terapia modyfikująca przebieg choroby	brak; n (%)	10 (11,8)
	interferon beta; n (%)	57 (67)
	czas leczenia interferonem beta; średnia±SD [miesiące]	33,5 ± 14,0
	octan glatirameru; n (%)	11 (12,9)
	czas leczenia octanem glatirameru; średnia±SD [miesiące]	20,7 ± 8,5
	immunosupresanty; n (%)	7 (8,3)
	czas leczenia immunosupresantami; średnia±SD [miesiące]	12,4 ± 4,6
Roczny wskaźnik nawrotów; średnia±SD	w okresie 12 miesięcy poprzedzających leczenie natalizumabem	2,0 ± 0,6
	w okresie 24 miesięcy poprzedzających leczenie natalizumabem	1,35 ± 0,4
Wynik początkowego badania MRI; n (%)	co najmniej dziewięć zmian w obrazie T2-zależnym (N=82)	77 (93,9)
	zmiany po wzmocnieniu gadolinem (N=82)	36 (43,9)

Tabela 113. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania Putzki i wsp. 2010 [24].

Cecha		Badanie Putzki i wsp. 2010
		Natalizumab; N=97
Płeć żeńska; n (%)		67 (69,1)
Wiek; średnia±SD [lata]		36,5 ± 4,7
Czas trwania choroby*	średnia±SD [miesiące]	95,3 ± 30,8
	<12 miesięcy; n (%)	2 (2,1)
	13-23 miesięcy; n (%)	6 (6,2)
	24-35 miesięcy; n (%)	4 (4,1)
	36-47 miesięcy; n (%)	8 (8,2)
	48-59 miesięcy; n (%)	12 (12,4)
	60-71 miesięcy; n (%)	7 (7,2)
	72-83 miesięcy; n (%)	9 (9,3)

Produkt leczniczy 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. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Cecha		Badanie Putzki i wsp. 2010
		Natalizumab; N=97
	84-95 miesięcy; n (%)	15 (15,5)
	96-107 miesięcy; n (%)	4 (4,1)
	>107 miesięcy; n (%)	29 (29,9)
Nasilenie niepełnosprawności w skali EDSS*	średnia±SD	3,6 ± 0,8
	0-1,5; n (%)	13 (13,4)
	2-2,5; n (%)	12 (12,4)
	3-3,5; n (%)	26 (26,8)
	4-4,5; n (%)	24 (24,7)
	5-6; n (%)	16 (16,5)
	≥6,5; n (%)	4 (4,1)
Wcześniejsza terapia modyfikująca przebieg choroby	brak; n (%)	6 (6,2)
	interferon beta; n (%)	73 (75,3)
	czas leczenia interferonem beta; średnia±SD [miesiące]	90,3 ± 30,9
	octan glatirameru; n (%)	10 (10,3)
	czas leczenia octanem glatirameru; średnia±SD [miesiące]	113,2 ± 28,5
	leki immunosupresyjne; n (%)	7 (7,2)
	czas leczenia immunosupresantami; średnia±SD [miesiące]	89,6 ± 22,8
Roczny wskaźnik nawrotów; średnia±SD	brak danych; n (%)	1 (1,0)
	w okresie 12 miesięcy poprzedzających leczenie natalizumabem (N=97)	2,3 ± 0,6
Wynik początkowego badania MRI; n (%)	w okresie 24 miesięcy poprzedzających leczenie natalizumabem (N=75)	3,3 ± 1,0
	co najmniej dziewięć zmian w obrazie T2-zależnym (N=97)	92 (94,8)
	zmiany po wzmocnieniu gadolinem (N=95)	34 (35,8)

*W niektórych przypadkach łączna liczba pacjentów nie jest równa 97, z uwagi na brakujące dane dla niektórych chorych.

Tabela 114. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania o akronimie MYDREAM - Belachew i wsp. 2011 [25].

Cecha		Badanie o akronimie MYDREAM - Belachew i wsp. 2011
		Natalizumab, N=45
Wiek; średnia±SD [lata]		37,0 ± 10,13
Płeć żeńska; %		73%
Czas trwania choroby; mediana (zakres) [lata]		7,0 (1-24)
Roczny wskaźnik nawrotów w ostatnim roku; średnia±SD		1,87 ± 0,73
Nawrót definiowany jako pogorszenie wyniku w skali EDSS w ostatnim roku; %		91%

Produkt leczniczy 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. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Cecha	Badanie o akronimie MYDREAM - Belachew i wsp. 2011
	Natalizumab, N=45
Całkowita remisja definiowana jako poprawa w skali EDSS w ostatnim roku; %	29%
Nasilenie niepełnosprawności w skali EDSS; średnia±SD	3,5 ± 1,3
Pacjenci ze zmianami po wzmocnieniu gadolinem; %	100%
Zmiany w obrazach T1-zależnych po wzmocnieniu gadolinem – wartość początkowa; średnia±SD	1,7 ± 1,2
Octan glatirameru stosowany w ostatnim roku; %	27%
Interferon beta-1 stosowany w ostatnim roku; %	73%
Wcześniejsze leczenie immunosupresyjne (mitoksantron, azatiopryna)	28%

Tabela 115. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania o akronimie TOP - Butzkueven i wsp. 2014 [26].

Cecha	Badanie o akronimie TOP - Butzkueven i wsp. 2014	
	Natalizumab; N=4821	
Wiek; średnia±SD [lata]	37,2 ± 9,69	
Płeć żeńska; n (%)	3466 (72%)	
Wskaźnik nawrotów w poprzednim roku; średnia±SD	1,99 ± 1,03	
Liczba nawrotów w poprzednim roku; n (%)	≤1	1713 (36%)
	>1	3108 (64%)
Nasilenie niepełnosprawności w skali EDSS; średnia±SD; N=4728	3,5 ± 1,62	
Nasilenie niepełnosprawności w skali EDSS; n (%)	0,0-2,0	1297 (27%)
	2,5-4,0	2114 (44%)
	4,5-9,5	1386 (29%)
	<3,0; N=4797	1773 (37%)
	≥3,0; N=4797	3024 (63%)
Wynik w skali MSSS; średnia±SD; N=4728	4,97 ± 2,40	
Wcześniejsze leczenie; n (%)	4384 (90,9%)	
Liczba wcześniejszych terapii modyfikujących przebieg choroby; n (%)	0	437 (9%)
	1	2213 (46%)
	≥2	2171 (45%)
Wcześniejsze leczenie; n (%); N=4541	brak	437 (10%)
	tylko interferon	2131 (47%)
	tylko octan glatirameru	421 (9%)
	zmiana pomiędzy interferonem i octanem glatirameru	855 (19%)
	leczenie immunosupresantami	697 (15%)

Produkt leczniczy 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. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Cecha		Badanie o akronimie TOP - Butzkueven i wsp. 2014	
		Natalizumab; N=4821	
Wiek; średnia±SD [lata]		37,2 ± 9,69	
Czas trwania choroby; N=4799	mediana (zakres) [lata]	7,3 (0,0–43,9)	
	≥8 lat; n (%)	2203 (46)	
Czas trwania leczenia	mediana (zakres) [lata]	3,0 (0,0–26,5)	
	średnia±SD [lata]	4,1 ± 3,71	
	≥3 lat; n (%)	2435 (51%)	

MSSS – ang. *Multiple Sclerosis Severity Scale*.

Tabela 116. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania o akronimie TOP - Butzkueven i wsp. 2020 [27].

Cecha		Badanie o akronimie TOP - Butzkueven i wsp. 2020		
		Natalizumab – ogólna populacja; N=6148	Natalizumab – leczenie ≥8 lat; N=491	Natalizumab – leczenie <8 lat; N=1056
Wiek; średnia (SD) [lata]		37,1 (9,8)	35,9 (9,2)	38,7 (9,8)
Płeć żeńska; n (%)		4430 (72,1)	366 (74,5)	755 (71,5)
Liczba rzutów w okresie roku przed rozpoczęciem terapii natalizumabem; średnia±SD		2,0 (1,0)	2,0 (1,1)	2,0 (1,1)
Liczba rzutów w okresie roku przed rozpoczęciem terapii natalizumabem; n (%)	≤1	2094 (34,1)	164 (33,4)	395 (37,4)
	>1	4054 (65,9)	327 (66,6)	661 (62,6)
Nasilenie niepełnosprawności w skali EDSS; średnia (SD)		3,5 (1,6)	3,3 (1,5)	3,8 (1,8)
Nasilenie niepełnosprawności w skali EDSS; n (%)	≤3,0	2843 (46,2)	240 (48,9)	423 (40,1)
	>3,0	3245 (52,8)	250 (50,9)	625 (59,2)
	Brak danych	60 (1,0)	1 (0,2)	8 (0,8)
Czas trwania choroby w chwili rozpoczęcia badania; mediana (zakres) [lata]		7,8 (0 to 48)	7,6 (0 to 39)	8,8 (0 to 48)
Czas trwania leczenia przed rozpoczęciem terapii natalizumabem; średnia (SD) Mediana (zakres)[lata]		4,0 (3,9) 2,9 (0-22)	3,8 (3,5) 2,7 (0-16)	3,8 (3,5) 2,8 (0-17)
Liczba wcześniejszych terapii modyfikujących przebieg choroby - DMT; n (%)	0	952 (15,5)	65 (13,2)	152 (14,4)
	1	2897 (47,1)	241 (49,1)	514 (48,7)
	≥2	2299 (37,4)	185 (37,7)	390 (36,9)
Rodzaj wcześniejszego leczenia DMT; n (%)	Interferon beta 1a	4494 (73,1)	378 (77,0)	811 (76,8)
	Octan glatirameru	2034 (33,1)	154 (31,4)	322 (30,5)
	Fingolimod	233 (3,8)	1 (0,2)	3 (0,3)
	Fumaran dimetylu	44 (0,7)	0 (0)	2 (0,2)
	Teryflunomid	25 (0,4)	1 (0,2)	1 (0,1)

Produkt leczniczy Tysabri® (natalizumab 150 mg, roztwór do wstrzykiwań, do podania podskórnego) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozlanego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu oraz w szybko rozwijającej się, ciężkiej postaci choroby. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Cecha	Badanie o akronimie TOP - Butzkueven i wsp. 2020		
	Natalizumab – ogólna populacja; N=6148	Natalizumab – leczenie ≥8 lat; N=491	Natalizumab – leczenie <8 lat; N=1056
Wiek; średnia (SD) [lata]	37,1 (9,8)	35,9 (9,2)	38,7 (9,8)
	Alemtuzumab	2 (<0,1)	1 (0,2)
Wcześniejsze stosowanie leków immunosupresyjnych; n (%)	983 (16,0)	82 (16,7)	175 (16,6)
Liczba dawek natalizumabu przed włączeniem do badania; średnia (SD)	1,1 (1,1)	1,2 (1,2)	1,2 (1,2)
Pacjenci z pozytywnym wynikiem testu na obecność przeciwciał anty-JCV; n (%)	2102 (34,2)/ N=4339	170 (34,6)/ N=469	293 (27,7)/ N=440
Pacjenci z negatywnym wynikiem testu na obecność przeciwciał anty-JCV; n (%)	2230 (36,3)/ N=4339	294 (59,9)/ N=469	146 (13,8)/ N=440

Tabela 117. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania van Pesch i wsp. 2014 [28].

Cecha	Badanie van Pesch i wsp. 2014	
	Natalizumab; N=563	
Wiek [lata]	średnia±SD	37,4 ± 10,2
	mediana (zakres)	37 (17–70)
Płeć; %	kobiety	70,2%
	mężczyźni	29,8%
Czas trwania choroby [lata]	średnia±SD	8,3 ± 6,95
	mediana (zakres)	6,8 (0–40,2)
Liczba nawrotów w roku poprzedzającym leczenie natalizumabem	średnia±SD	1,94 ± 0,96
	mediana (zakres)	2 (1–8)
Liczba nawrotów w roku poprzedzającym leczenie natalizumabem, wymagających terapii steroidami	średnia±SD	1,46 ± 0,95
	mediana (zakres)	1 (0–8)
Liczba nawrotów w ciągu 2 lat poprzedzających leczenie natalizumabem	średnia±SD	2,7 ± 1,42
	mediana (zakres)	2 (1–10)
Nasilenie niepełnosprawności skali EDSS na początku badania	średnia±SD	3,4 ± 1,6
	mediana (zakres)	3,0 (0–8,5)
Jakiegokolwiek wcześniejsze leczenie; %		89%
Wcześniejsze leczenie immunosupresyjne; %		8,3%
Czas trwania terapii modyfikującej przebieg choroby	średnia (SD)	4,2 (3,9)
	mediana (zakres)	3 (0–15,8)
Co najmniej jedna zmiana po wzmocnieniu gadolinem; %		67,5%
Zmiany w obrazach T2-zależnych	<9	11,1
	≥9	84,2

Produkt leczniczy 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. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Tabela 118. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania Wiendl i wsp., 2016 [29].

Cechy		Natalizumab; ogólna populacja N=5122	Natalizumab; populacja chorych, którzy ukończyli 4-letni okres leczenia N=496
Wiek; średnia (SD) [lata]		37,1 (9,7)	37,0 (9,4)
Płeć żeńska; %		72%	76%
Nawroty w czasie poprzedniego roku; średnia (SD)		2,0 (1,0)	2,0 (1,1)
Nawroty w czasie poprzedniego roku; n (%)	≤1 [^]	1 807 (35%)	178 (36%)
	>1 [^]	3 310 (65%)	318 (64%)
Nasilenie niepełnosprawności w skali EDSS; średnia (SD)		3,5 (1,6)	3,4 (1,6)
Nasilenie niepełnosprawności w skali EDSS; n (%)	<3,0*	1 900 (37%)	184 (37%)
	≥3,0*	3 190 (63%)	312 (63%)
Czas trwania choroby; mediana (zakres) [lata] [#]		7,3 (0–43,9)	7,5 (0,2–42,7)
Liczba stosowanych wcześniej DMT; n (%)	0	473 (9%)	46 (9%)
	1	2 330 (45%)	261 (53%)
	≥2	2 319 (45%)	189 (38%)
Czas trwania leczenia przed rozpoczęciem terapii natalizumabem	średnia (SD)	4,1 (3,7)	3,7 (3,4)
	mediana (zakres)	3,0 (0–26,5)	2,9 (0–21,1)

[^] N=5117; * N=5090; [#] N=5097

Tabela 119. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania Trojano i wsp., 2018 [30].

Cecha	Natalizumab		
	Ukończenie ≥24 miesięcy leczenia; N= 3253	Przerwanie leczenia po <24 miesiącach z powodów innych niż brak skuteczności; N= 685	Przerwanie leczenia po <24 miesiącach z powodu braku skuteczności; N= 223
Wiek; średnia (SD) [lata]	36,9 (9,7)	38,6 (9,6)	38,8 (9,3)
Płeć żeńska; n (%)	2314 (71,1)	524 (76,5)	160 (71,7)
Liczba rzutów w okresie roku przed rozpoczęciem terapii natalizumabem; średnia (SD)	2,01 (1,03)	1,93 (1,00)	2,03 (1,04)
Liczba rzutów w okresie roku przed rozpoczęciem terapii natalizumabem; n (%)	≤1	1125 (34,6)	77 (34,5)
	>1	2128 (65,4)	146 (65,5)
	≥1	3216 (98,9)	681 (99,4)
Nasilenie niepełnosprawności w skali EDSS	średnia (SD)	3,4 (1,6)	4,4 (1,5)
	mediana (zakres)	3,5 (0,0–9,5)	4,5 (1,0–8,0)
Czas trwania choroby w chwili rozpoczęcia badania; mediana (zakres) [lata]	7,1 (0–43,9)	8,7 (0–40,2)	8,3 (0,3–31,9)

Produkt leczniczy 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. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Cecha	Natalizumab		
	Ukończenie ≥ 24 miesięcy leczenia; N= 3253	Przerwanie leczenia po < 24 miesiącach z powodów innych niż brak skuteczności; N= 685	Przerwanie leczenia po < 24 miesiącach z powodu braku skuteczności; N= 223
Wiek; średnia (SD) [lata]	36,9 (9,7)	38,6 (9,6)	38,8 (9,3)
Liczba stosowanych wcześniej terapii DMT; n (%)	0	280 (8,6)	15 (6,7)
	1	1554 (47,8)	82 (36,8)
	≥ 2	1419 (43,6)	126 (56,5)
Czas trwania leczenia przed rozpoczęciem terapii natalizumabem [lata]	średnia (SD)	4,1 (3,6)	4,1 (3,8)
	mediana (zakres)	3,1 (0–21,8)	2,8 (0–17,3)
Liczba dawek natalizumabu podanych do chwili analizy	średnia (SD)	42,1 (14,2)	12,1 (6,2)
	mediana (zakres)	40 (4–90)	11 (1–24)

Tabela 120. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania Wiendl i wsp. 2021 [31].

Cecha	Natalizumab		
	Wszyscy pacjenci z CDI; N= 1287	Pacjenci z CDI w okresie ≤ 1 roku od rozpoczęcia leczenia; N= 667	Pacjenci z CDI w okresie > 1 roku od rozpoczęcia leczenia; N= 620
Wiek; średnia (SD) [lata]	35,1 (9,36)	35,0 (9,40)	35,2 (9,32)
Płeć żeńska; n (%)	915 (71,1)	468 (70,2)	447 (72,1)
Czas od rozpoznania SM w momencie rozpoczęcia badania; średnia (SD) [lata]	7,7 (6,47)	7,6 (6,36)	7,7 (6,60)
Nasilenie niepełnosprawności w skali EDSS; n (%)	Mediana (min; max)	3,5 (2,0; 9,5)	3,5 (2,0; 8,0)
	2,0–2,5	328 (25,5)	189 (30,5)
	$> 3,0$	959 (74,5)	431 (69,5)
Liczba rzutów w okresie roku przed terapią natalizumabem; średnia (SD)	2,2 (1,05)	2,2 (1,06)	2,1 (1,04)
Zmiany Gd+ w momencie rozpoczęcia badania; n (%)	624 (67,5)	342 (69,4)	282 (65,3)
Liczba stosowanych wcześniej terapii DMT; n (%)	0	165 (12,8)	88 (14,2)
	1	609 (47,3)	283 (45,6)
	≥ 2	513 (39,9)	249 (40,2)

CDI: ang. *confirmed disability improvement*; potwierdzona poprawa sprawności.

Produkt leczniczy 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. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Tabela 121. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania o akronimie BIONAT - Outteryck i wsp. 2014 [32].

Cecha		Badanie o akronimie BIONAT - Outteryck i wsp. 2014		
		Natalizumab; N=1204	Natalizumab (pacjenci leczeni co najmniej 2 lata); N=793	Natalizumab (pacjenci leczeni co najmniej 2 lata z wysoką aktywnością choroby); N=328
Wiek w momencie rozpoczęcia leczenia natalizumabem [lata]	średnia±SD	36,67 ± 9,79	36,61 ± 9,71	34,45 ± 9,29
	mediana (zakres)	36 [15; 72]	36 [17; 72]	33 [17; 60]
Płeć; stosunek kobiet do mężczyzn		3,21	3,03	3,37
Czas trwania choroby [lata]	średnia±SD	11,57 ± 6,92	12,15 ± 6,87	11,06 ± 6,53
	mediana (zakres)	10 [1; 45]	11 [2; 45]	9 [2; 33]
Roczny wskaźnik nawrotów	średnia±SD	2,05 ± 1,1	2,1 ± 1,09	2,7 ± 0,95
	mediana (zakres)	2 [1; 8]	2 [1; 8]	2 [2; 8]
Nasilenie niepełnosprawności w skali EDSS	średnia±SD	3,35 ± 1,66	3,36 ± 1,67	3,26 ± 1,68
	mediana (zakres)	3,25 [0; 8]	3,5 [0; 8]	3 [0; 8]
Wynik początkowego badania MRI; liczba zmian po wzmocnieniu gadolinem	średnia±SD	1,18 ± 3,03	1,07 ± 2,52	3,07 ± 3,78
	%	63,8	64,4	100
Pacjenci leczeni immunomodulatorami > 6 miesięcy; %		88,9	90,5	84,2
Liczba stosowanych leków immunomodulujących	średnia±SD	1,3 ± 0,73	1,33 ± 0,72	1,23 ± 0,75
	mediana (zakres)	1 [0; 4]	1 [0; 4]	1 [0; 3]
Pacjenci leczeni immunosupresantami; %		20,09	21,4	22,7
Liczba stosowanych leków immunosupresyjnych	średnia±SD	0,26 ± 0,57	0,28 ± 0,6	0,3 ± 0,61
	mediana (zakres)	0 [0; 3]	0 [0; 3]	0 [0; 3]

Tabela 122. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania Clerico i wsp., 2014 [33].

Cecha	Wszyscy pacjenci N=124	Pacjenci kontynuujący terapię natalizumabem N=43	Pacjenci, którzy przegrali terapię natalizumabem N=81	p*
Płeć żeńska; n (%)	88 (71,0%)	32 (74,4%)	56 (69,1%)	p=0,94
Wiek; średnia±SD/ mediana (zakres) [lata]	38,71±9,69/ 38,00 (18,00-63,00)	37,36±9,46/ 37,00 (19,00-60,00)	32,82±9,79/ 39,00 (18,00-63,00)	p=0,22
Indeks masy ciała (BMI)^; średnia±SD/ mediana (zakres)	23,62±3,80/ 23,40 (17,40-37,30)	22,99±2,75/ 22,90 (17,60-30,70)	23,97±4,25/ 23,70 (17,40-37,30)	p=0,22
Wiek w momencie wystąpienia objawów choroby; średnia±SD, mediana (zakres) [lata]	26,60±8,58/ 26,00 (11,00-56,00)	26,85±9,46/ 25,00 (12,00-56,00)	26,45±8,09/ 26,00 (11,00-49,00)	p=0,80
Czas trwania choroby; średnia±SD/ mediana (zakres) [lata]	11,35±6,87/ 10,00 (0,00-31,00)	9,96±5,85/ 9,00 (2,00-24,00)	12,19±7,32/ 10,50 (0,00-31,00)	p=0,10
Nasilenie niepełnosprawności w skali EDSS; średnia±SD/ mediana (zakres)	3,38±1,69/ 3,50 (0,00-7,00)	3,31±1,65/ 3,50 (1,00-7,00)	3,42±1,73/ 3,50 (0,00-6,50)	p=0,67
Roczny wskaźnik rzutów choroby; średnia±SD/ mediana (zakres)	2,00±1,32/ 2,00 (0,00-7,00)	2,29±1,53/ 2,00 (0,00-7,00)	1,84±1,17/ 2,00 (0,00-6,00)	p=0,12

Produkt leczniczy 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. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Cecha		Wszyscy pacjenci N=124	Pacjenci kontynuujący terapię natalizumabem N=43	Pacjenci, którzy przegrali terapię natalizumabem N=81	p*
Aktywność choroby w badaniu MRI przed rozpoczęciem terapii natalizumabem; n (%)		73 (58,9%)	29 (67,4%)	44 (54,3%)	p=0,27
Wcześniejsze terapie; n (%)	Inne	7 (5,6%)	2 (4,7%)	5 (6,2%)	p=0,38
	Octan glatirameru	20 (16,1%)	11 (25,6%)	9 (11,1%)	
	Interferon beta-1a domięśniowo	17 (13,7%)	3 (7,0%)	14 (17,3%)	
	Interferon beta-1b	23 (18,5%)	7 (16,3%)	16 (19,8%)	
	Interferon beta-1a podskórnio 22 µg	13 (10,5%)	3 (7,0%)	10 (12,3%)	
	Interferon beta-1a podskórnio 44 µg	28 (22,6%)	9 (20,9%)	19 (23,5%)	
	Brak	16 (12,9%)	8 (18,6%)	8 (9,9%)	
Komentarz		Grupy dobrze zbalansowane pod względem cech demograficznych i przebiegu choroby.			

*wartość istotna statystycznie przy $p < 0,05$; ^obliczony jako masa ciała w kilogramach podzielona przez wzrost w metrach, podniesiony do kwadratu.

Tabela 123. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania Totaro i wsp., 2014 [34].

Cecha		Badanie Totaro i wsp. 2014	
		Natalizumab; N=343	
Wiek; średnia±SD [lata]		35,8±9,1	
Wiek; średnia±SD [lata]	kobiety	35,3±9,3	p między grupami = 0,053
	mężczyźni	37,4±8,6	
Płeć; n (%)	kobiety	247 (72)	
	mężczyźni	96 (28)	
Czas trwania choroby; średnia±SD [lata]		10,7±6,8	
Czas trwania choroby; średnia±SD [lata]	kobiety	10,4±6,2	p między grupami = 0,09
	mężczyźni	11,7±8,1	
Wiek, w którym wystąpiły pierwsze objawy choroby; średnia±SD [lata]		25,2±8,2	
Wiek, w którym wystąpiły pierwsze objawy choroby; średnia±SD [lata]	kobiety	25,0±8,3	p między grupami = 0,48
	mężczyźni	25,7±8,0	
Wcześniejsze terapie modyfikujące przebieg choroby	średnia liczba terapii	1,8	
	czas trwania terapii; średnia±SD [miesiące]	52,2±37,4	
	≥3 terapii; n (%)	71 (20,7)	
	2 terapii; n (%)	90 (26,2)	
	1 terapia; n (%)	169 (49,3)	
	brak terapii	13 (3,8)	

Produkt leczniczy Tysabri® (natalizumab 150 mg, roztwór do wstrzykiwań, do podania podskórnego) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozсіяnego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu oraz w szybko rozwijającej się, ciężkiej postaci choroby. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Cecha		Badanie Totaro i wsp. 2014
		Natalizumab; N=343
	stosowanie immunosupresantów	17 (20,4)
Co najmniej jeden rzut w poprzednim roku; n (%)		341 (99,4)
Zwiększenie liczby zmian w obrazach T2-zależnych; n (%)		290 (84,5)
Zmiany wzmocnione po podaniu kontrastu; n (%)		286 (83,4)
Liczba zmian; średnia±SD		2,7±3,0

Tabela 124. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania Algahtani i wsp., 2018 [35].

Cecha	Natalizumab, N=32
Wiek; średnia±SD (zakres) [lata]	35,16 ± 9,68 (23–65)
Płeć żeńska; n (%)	20 (62,5%)
Wiek chorych, w którym rozpoznano chorobę; średnia±SD (zakres) [lata]	22,69 ± 11,40 (16–46)
Czas trwania choroby; średnia±SD (zakres) [lata]	9,53 ± 7,73 (1–28)
Wcześniejsze leczenie za pomocą DMT, w tym:	27 (84,4%)
- interferonem beta; n (%)	19 (59,4%)
- fumaranem dimetylu; n (%)	1 (3,1%)
- fingolimodem; n (%)	7 (21,9%)
Czas trwania leczenia za pomocą DMT; średnia±SD [miesiące]	53,84 ± 62,99

Tabela 125. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania Evdoshenko i wsp. 2019 [36].

Cecha	Natalizumab, N=334
Wiek chorych w momencie włączenia do badania; średnia±SD [lata]	32,94 ± 8,80
Wskaźnik płeć męska/ płeć żeńska	1: 1,74
Wiek chorych, w którym rozpoznano chorobę; średnia±SD [lata]	25,25 ± 8,40
Czas trwania choroby; mediana (przedział międzykwartylowy; IQR) [lata]	6,30 (3,53–10,59)
Nasilenie niepełnosprawności w skali EDSS w momencie rozpoczęcia terapii natalizumabem; mediana (IQR)	3,5 (2,5–4,5)
Wcześniejsze stosowanie co najmniej 1 DMT lub leku immunosupresyjnego; n (%)	311 (93,11%)
Czas trwania wcześniejszego leczenia za pomocą DMT; mediana (IQR) [miesiące]	33,00 (15–60)
Liczba rzutów w okresie 12 miesięcy przed rozpoczęciem terapii natalizumabem; mediana (IQR)	2,0 (1,0–3,0)
Co najmniej 1 nowa zmiana w obrazie T2 w okresie 12 miesięcy przed rozpoczęciem terapii natalizumabem; n (%)	125/N=217 (57,6%)

Produkt leczniczy Tysabri® (natalizumab 150 mg, roztwór do wstrzykiwań, do podania podskórnego) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozlanego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu oraz w szybko rozwijającej się, ciężkiej postaci choroby. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Cecha	Natalizumab, N=334
Co najmniej 1 zmiana Gd+ w obrazie T1 w okresie 12 miesięcy przed rozpoczęciem terapii natalizumabem; n (%)	177/N=217 (81,57%)

Tabela 126. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania Dekker i wsp.2019 [37].

Cecha	Natalizumab, N=135	
Wiek chorych w momencie rozpoczęcia terapii natalizumabem; średnia±SD [lata]	36,6 (8,7)	
Czas trwania choroby; mediana (przedział międzykwartylowy; IQR) [lata]	7,6 (4,2–11,8)	
Płeć żeńska; n (%)	91 (67,4%)	
Nasilenie niepełnosprawności w skali EDSS w momencie rozpoczęcia badania; mediana (IQR)	3,5 (2,5–5,1)	
Wskaźnik ARR w czasie 2 lat przed terapią natalizumabem; średnia (SD)	1,24 (0,70)	
Liczba stosowanych wcześniej DMT; mediana (zakres)	1 (1–2)	
Liczba wcześniej stosowanych DMT; n (%)	0	5 (3,7%)
	1	85 (63,0%)
	2	37 (27,4%)
	≥3	8 (5,9%)
Rodzaj terapii DMT przed rozpoczęciem leczenia natalizumabem; n (%)	Brak terapii DMT	5 (3,7)
	Tylko DMT w pierwszej linii	115 (85,2)
	Tylko DMT w drugiej linii	1 (0,7%)
	Różne eksperymentalne DMT	4 (3,0%)
	DMT pierwszej i drugiej linii	7 (5,2%)
	DMT pierwszej linii oraz eksperymentalne	3 (2,2%)
Zmiana Gd+ w obrazie T1 przed rozpoczęciem terapii natalizumabem; n (%)	72 (67,3%)	
Zmiana hipointensywna w obrazie T1 przed rozpoczęciem terapii natalizumabem; n (%)	87 (73,1%)	
Zmiana hiperintensywna w obrazie T2 przed rozpoczęciem terapii natalizumabem: 0–30 zmian; n (%)	47 (37,9%)	
Zmiana hiperintensywna w obrazie T2 przed rozpoczęciem terapii natalizumabem: >30 zmian; n (%)	77 (62,1%)	

Tabela 127. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania Deslandes i wsp.2020 [38].

Cecha	Natalizumab, N=56
Wiek chorych w momencie rozpoczęcia terapii natalizumabem; mediana (zakres) [lata]	38,0 (19,0–63,0)
Wiek chorych, w którym rozwinęła się choroba; mediana [lata]	28,0
Czas trwania choroby; mediana (zakres) [lata]	10,0 (3,0–24,0)

Produkt leczniczy 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. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Cecha	Natalizumab, N=56
Płeć żeńska; n (%)	36 (64,0%)
Wcześniejsze stosowanie DMT; n (%)	44 (78,6%)

Tabela 128. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania Bigaut i wsp.2021 [39].

Cecha	Natalizumab, N=770
Wiek chorych w momencie rozpoczęcia terapii natalizumabem; średnia (SD) [lata]	37,1 (10,3)
Wiek chorych, w którym rozwinęła się choroba; średnia (SD) [lata]	29,1 (9,1)
Czas trwania choroby; średnia (SD) [lata]	8,2 (6,8)
Płeć żeńska; n (%)	555 (72,1%)
Liczba nawrotów w czasie roku przed rozpoczęciem terapii natalizumabem; średnia (SD)	2,0 (1,1)
Nasilenie niepełnosprawności w skali EDSS; mediana (zakres)	3 (2–4,5)
Liczba pacjentów >9 zmianami w T2; n (%)	679 (91,9%)
Liczba pacjentów ze zmianami Gd+ w T1; n (%)	367 (49,7%)
Wcześniejsze stosowanie interferonu beta/ octanu glatirameru; n (%)	638 (83,6%)
Wcześniejsze stosowanie leków immunosupresyjnych; n (%)	35 (4,6%)
Brak wcześniejszego leczenia; n (%)	90 (11,8%)

Tabela 129. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania Ghezzi 2010 [40].

Pacjent	Płeć	Wcześniej stosowane leki immunomodulujące	Wiek w momencie wystąpienia objawów SM [lata]	Czas trwania SM przed terapią natalizumabem [miesiące]	Liczba rzutów przed natalizumabem (łącznie)	Liczba rzutów w roku przed natalizumabem	Liczba infuzji natalizumabu	Wynik w skali EDSS przed natalizumabem	Wynik w skali EDSS w momencie ostatniej obserwacji
1	K	Rebif 22 µg, Rebif 44 µg	14	12	6	6	16	2,5	1,5
2	K	Avonex, Rebif 22 µg	12	63	8	5	17	2,5	2,0
3	K	Mitoxantron, Rebif 22 µg, Copaxone	10	59	6	2	11	5,0	4,0
4	M	Mitoxantrone, Copaxone	13	19	6	3	10	2,0	1,0
5	K	Copaxone	14	15	6	5	15	1,0	0
6	K	Betaferon	14	15	5	4	14	2,0	1,5
7	K	Avonex	11	41	4	2	9	2,0	2,0
8	K	Rebif 22 µg, Betaferon, Copaxone	10	77	6	1	14	4,0	3,5
9	M	Avonex, Betaferon	14	29	6	2	13	1,5	1,5

Produkt leczniczy 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. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Pacjent	Płeć	Wcześniej stosowane leki immunomodulujące	Wiek w momencie wystąpienia objawów SM [lata]	Czas trwania SM przed terapia natalizumabem [miesiące]	Liczba rzutów przed natalizumabem (łącznie)	Liczba rzutów w roku przed natalizumabem	Liczba infuzji natalizumabu	Wynik w skali EDSS przed natalizumabem	Wynik w skali EDSS w momencie ostatniej obserwacji
10	K	Avonex, Rebif 22 µg	11	17	10	6	26	3,0	1,5
11	M	Avonex	6	36	6	2	11	3,5	3,0
12	M	Betaferon, Rebif 22 µg	16	14	6	5	26	3,5	2,0
13	M	Avonex, Rebif 22 µg	14	24	4	1	16	2,0	2,0
14	K	Rebif 22 µg	10	36	5	4	21	3,5	2,0
15	K	-	12	12	2	2	6	1,0	0
16	M	-	14	6	3	3	23	3,0	2,5
17	K	-	16	15	3	2	16	2,0	2,0
18	M	-	11	17	3	2	10	2,5	2,5
19	K	-	11	20	4	2	18	2,5	2,0

M-płeć męska, K – płeć żeńska.

Tabela 130. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania Ghezzi 2010 [40] (ogółem).

Cecha	Natalizumab, N=19
Wiek w momencie wystąpienia objawów choroby, średnia (SD) [lata]	12,4 (2,6)
Czas trwania choroby przed zastosowaniem natalizumabu, średnia (SD) [miesiące]	27,7 (19,7)
Wiek w momencie rozpoczęcia terapii natalizumabem, średnia (SD), [lata]	14,6 (2,2)
Masa ciała, średnia (SD) [kg]	63 (12)
Wzrost, średnia (SD), [cm]	166 (10)
Liczba rzutów, w tym pierwszy rzut, średnia (SD)	5,2 (1,9)
Liczba rzutów w roku poprzedzającym zastosowanie natalizumabu, średnia (SD)	3,1 (1,6)

Tabela 131. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania Voloshyna 2015 [41].

Cecha	Badanie TIMER, N=215
Płeć żeńska, n (%)	137 (63,7%)
Wiek, średnia (SD) [lata]	35,1 (9,56)
Czas od pierwszych objawów SM, średnia (SD) [lata]	9,1 (6,14)
Roczny wskaźnik rzutów, średnia [95% CI]	1,77 (1,60-1,96)
1 rzut w czasie ostatnich 12 miesięcy, n (%)	91 (42,3%)
≥2 rzuty w czasie ostatnich 12 miesięcy, n (%)	124 (57,7%)
Wynik w skali EDSS, średnia (SD), mediana (zakres)	Średnia: 3,7 (1,36), mediana: 4,0 (2,5-5,0)
Liczba wcześniej stosowanych DMT, n (%)	
0	83 (38,6%)
≥1	132 (61,4%)

Tabela 132. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania Ysraelit 2021 [42].

Cecha	Natalizumab, N=117
Płeć żeńska, n (%)	70 (59,8%)
Wiek, średnia (SD) [lata]	35,4 (10,4)
Czas trwania choroby przed diagnozą, mediana (zakres) [miesiące]	36 (11-84)
Stosowanie leków modyfikujących przebieg choroby przed natalizumabem, n (%)	87 (75%)
Stosowane wcześniej leki modyfikujące przebieg choroby, u pacjentów wcześniej leczonych, n (%)	Interferon beta-1a: 55,2% Octan glatirameru: 25,3% Interferon beta-1b: 11,5% Teryflunomid: 1,1% Fingolimod: 1,1%; Fumaran dimetylu: 1,1%; Inne: 4,6%
Stosowanie immunosupresantów przed natalizumabem, n (%)	7 (8,1%)
Wynik w skali EDSS, średnia (SD)	3,77 (1,84)
Rzuty w roku poprzedzającym zastosowanie natalizumabu, średnia (SD)	2,0 (1,2)
Hospitalizacje z powodu rzutu w roku poprzedzającym zastosowanie natalizumabu, średnia(SD)	1,54 (0,85)
Pacjenci ze zmianami T1, n (%)*	94 (83,2%)
Pacjenci ze zmianami T2, n (%)*	114 (99,1%)
Pacjenci ze zmianami Gd+, n (%)*	73 (63,5%)
Zmiany T1 w przeliczeniu na pacjenta, średnia (SD)	6,8 (3,3)
Zmiany T2 w przeliczeniu na pacjenta, średnia (SD)	18,5 (8,7)
Zmiany Gd+ w przeliczeniu na pacjenta, średnia (SD)	2,7 (3,3)

*dane dotyczące zmian T1, T2 i Gd+ dostępne dla odpowiednio: 113, 115 i 115 pacjentów.

Tabela 133. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania Ebrahimi i wsp., 2016 [48].

Cecha matczyna	Pacjentki w ciąży ekspozowane na natalizumab N=101	Pacjentki w ciąży dopasowane pod względem choroby N=78	Zdrowe pacjentki w ciąży N=97	p
Wiek matki; średnia±SD [lata]/ mediana	30,5±5,3 ^d /30,2	33,9±4,7 ^{c, d} / 33,3	30,6±4,9 ^f / 30,5	<0,0001
Indeks masy ciała (BMI) przed ciążą; średnia±SD/ mediana	N=61: 24,4±5,3/ 23,8	N=56: 24,9±4,6/ 24,2	N=69: 23,8±4,5/ 23,3	0,47
Wiek ciążowy w momencie rekrutacji średnia±SD/ mediana [tygodnie]	N=97: 12,5±9,5/ 8,7	N=79: 9,4±9,5/ 6,0	N=97: 12,2±9,1/ 8,9	0,07
Ciąża	1,0 (1,0-2,0)	1,0 (1,0-2,0)	2,0 (1,0-3,0)	1,0 ^a

Produkt leczniczy 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. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Cecha matczyzna	Pacjentki w ciąży eksponowane na natalizumab N=101	Pacjentki w ciąży dopasowane pod względem choroby N=78	Zdrowe pacjentki w ciąży N=97	p
Posiadane dzieci	0,0 (0,0-1,0)	0,0 (0,0-1,0)	1,0 (0,0-1,0)	
Poronienie	0,0 (0,0-0,0)	0,0 (0,0-1,0)	0,0 (0,0-0,0)	
Przedwczesne rozwiązanie	0,0 (0,0-0,0)	0,0 (0,0-0,0)	0,0 (0,0-0,0)	
Narażenia na alkohol; n (%)	1/90 (1,1%) ^c	4/94 (4,3%)	11/86 (12,8%) ^c	0,003 ^b
Narażenie na tytoń; n (%)	8/86 (9,3%)	8/94 (8,5%)	10/85 (11,8%)	0,75
Dodatkowe informacje	Jedna kobieta w ciąży bliźniaczej; Mediana czasu terapii natalizumabem przed ciążą: 18,9 miesięcy.	11 kobiet było 2 razy w ciąży; 2 kobiety były 3 razy w ciąży a jedna w ciąży bliźniaczej.	-	-
Komentarz	Pacjentki w ciąży dopasowane pod względem choroby były istotnie starsze od zdrowych pacjentek w ciąży; odsetek zdrowych kobiet w ciąży narażonych na alkohol był istotnie wyższy niż w pozostałych grupach. Pozostałe cechy były dobrze zbalansowane pomiędzy grupami.			

a) Obliczone testem Kruskal-Wallis; b) obliczone testem dokładnym Fishera; c, d) Dobrane pary różnią się istotnie na podstawie obliczeń za pomocą testu Tukey'a; c) Dobrane pary różnią się istotnie na podstawie obliczeń za pomocą testu Bonferonni.

Tabela 134. Charakterystyka wyjściowa pod względem przebiegu stwardnienia rozsianego pacjentów włączonych do badania Ebrahimi i wsp., 2016 [48].

Cecha	Pacjentki w ciąży eksponowane na natalizumab N=101	Pacjentki w ciąży dopasowane pod względem choroby N=78
Liczba analizowanych ciąży	102	95
Dane zebrane prospektywnie	89/102 (95%)	84/95 (88%)
Czas trwania choroby; mediana [lata]	5,8	5,6
Wiek w momencie diagnozy SM; średnia±SD [lata]	23,7±5,3	bd
Ekspozycja na leki modyfikujące przebieg choroby w czasie ciąży; n (%)	101 (100%)	25 (32%)
Rodzaj leku modyfikującego przebieg choroby w czasie ciąży; n	Natalizumab (101)	Octan glatirameru (2) Interferon beta-1a (17) Interferon beta-1 (6)

Tabela 135. Charakterystyka wyjściowa pacjentek włączonych do badania Friend i wsp., 2016 [49].

Cecha matczyzna	Pacjentki w ciąży eksponowane na natalizumab N=376	
Wiek; n (%) [lata]	≤20 lat	10 (2,7%)
	>20 do 30 lat	181 (48,1%)
	>30 do 40 lat	178 (47,3%)
	>40 do 50 lat	7 (1,9%)
	Średnia±SD; (zakres)	30,4±5,15 (16-45)

Produkt leczniczy 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. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Cecha matczyzna		Pacjentki w ciąży eksponowane na natalizumab N=376
Rasa (tylko dla pacjentów rekrutowanych w USA); n (%); N=318	Biała; czarna; hiszpańska, azjatycka; inna	73,3%; 16,4%; 6,6%; 0,9%; 2,8%
Wiek ciążowy w momencie rekrutacji; średnia (zakres) [tygodnie]		11,8 (3-39)
Pacjentki ze stwardnieniem rozsianym; n (%)		369^ (98%)
Pacjentki z chorobą Leśniowskiego-Crohna; n (%)		6 (2%)^
Zaprzestanie stosowania natalizumabu w momencie rekrutacji do badania; n (%)		366 (97,3%)
Dane położnicze, dotyczące wcześniejszych ciąż; n (%)	≥1 wcześniejsza ciąża	221 (58,8%)
	1 ciąża, zakończona martwym urodzeniem (≥22 tygodnia ciąży)	2 (0,5%)
	1 poronienie	53 (14,1%)
	2 poronienia	11 (2,9%)
	3 poronienia	4 (1,1%)
	4 poronienia	1 (0,3%)
	>4 poronienia	2 (0,5%)
	>4 wcześniejsze ciąża zakończone martwym urodzeniem (≥22 tygodnia ciąży)	1 (0,3%)
	1 aborcja planowana/ze względów terapeutycznych	28 (7,4%)
	2 aborcje planowane/ze względów terapeutycznych	4 (1,1%)
Dodatkowe leki stosowane w czasie ciąży; n (%)	1 ciąża pozamaciczna	3 (0,8%)
	Witaminy dla kobiet ciężarnych	168 (44,7%)
	Baklofen	29 (7,7%)
	Kwas foliowy	22 (5,9%)
	Modafinil	21 (5,6%)
Schorzenia/zaburzenia w wywiadzie; n (%)	Preparaty multiwitaminowe	19 (5,1%)
	Ospa wietrzna	294 (78,2%)
	Infekcje dróg moczowych	135 (35,9%)
	Nieprawidłowy wynik cytologii	109 (29,0%)
	Operacja ginekologiczna	55 (14,6%)
	Zaburzenia oddychania	46 (12,2%)
	Choroby przenoszone drogą płciową	39 (10,4%)
	Rak piersi	1 (0,3%)
	Rak szyjki macicy	1 (0,3%)
	Chłoniak	1 (0,3%)
Czerniak	1 (0,3%)	

Produkt leczniczy 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. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Cecha matczyzna		Pacjentki w ciąży ekspozowane na natalizumab N=376
Narażenia na socjalne czynniki ryzyka; n (%)*	Spożywanie kofeiny	235 (62,5%)
	Spożywanie alkoholu	70 (18,6%)
	Palenie tytoniu	59 (15,7%)
	Narkotyki	7 (1,2%)

*Spośród pacjentek spożywających kofeinę, alkohol, palących papierosy lub biorących narkotyki w momencie włączenia do badania odpowiednio 168/235 (71,5%), 7/70 (10,0%), 25/59 (42,4%) i 1/7 (14,3%) kontynuowało te zachowania w czasie ciąży; ^ wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych z publikacji referencyjnej.

Tabela 136. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania Giaccoppo i wsp., 2017, przed zastosowaniem natalizumabu [50].

Cecha	Łącznie wszyscy pacjenci stosujący natalizumab	Pacjenci stosujący natalizumab z wynikiem w skali EDSS 1-2,5	Pacjenci stosujący natalizumab z wynikiem w skali EDSS 3-4,5	Pacjenci stosujący natalizumab z wynikiem w skali EDSS ≥5
Wynik w skali EDSS przez rozpoczęciem terapii natalizumabem; mediana/n (%)	3 N=83	2 37 (44,4%)	3,5 23 (27,8%)	6 23 (27,8%)
Pacjenci JCV+ przed rozpoczęciem terapii natalizumabem; n (%)	N=41	21 (51,2%)	11 (26,9%)	9 (21,9%)
Płeć męska; n (%)	25 (30,1%)	11 (29,7%)	7 (30,4%)	7 (30,4%)
Płeć żeńska; n (%)	58 (69,9%)	26 (70,3%)	16 (69,6%)	16 (69,6%)
Wiek; średnia±SD (zakres) [lata]	38,4±10,5 (21-74)	8,3±8,2 (21-58)	14,9±11 (22-74)	14,1±8 (22-52)
Czas trwania choroby; średnia±SD (zakres) [lata]	11,9±7,3 (3-43)	33,0±4,5 (4-28)	45,5±10,3 (4-43)	39,8±5,2 (3-26)
Inne	Przed terapią natalizumabem pacjenci stosowali: Rebif 44 (około 48%), Rebif 22, Avonex, Betaferon, Copaxone, Extavia (około 2%).			

Tabela 137. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania Prosperini 2016; N=40 [51].

I.p.	Wiek w momencie wystąpienia PML [lata]	Płeć n (%)	Czas trwania choroby [lata]	Roczny wskaźnik rzutów przed terapią natalizumabem	Roczny wskaźnik rzutów w czasie terapii natalizumabem	Wynik w skali EDSS w momencie rozpoczęcia terapii natalizumabem	Wynik w skali EDSS w momencie wystąpienia PML	Liczba infuzji natalizumabu
Łącznie: średnia±SD (zakres)	41,8±8,5	11 mężczyzn (28%) 28 kobiet (72%)	13,6±7,2	2 (0-4)	0 (0-1)	3,9±1,9	4,8±2,1	38,6±18,2
Łącznie: 95% CI	39,1-44,6	Mężczyźni (7; 18) Kobiety (22-33)	11,3-15,9	1,54; 2,05	0,03; 0,23	3,3; 4,5	4,1; 5,5	32,7; 44,5
1	47	Żeńska	18	2	0	5,5	6,5	17
2	52	Męska	12	3	0	2,0	6,0	11
3	38	Żeńska	12	2	0	2,0	3,0	21
4	30	Żeńska	7	1	0	6,5	8,0	50
5	43	Żeńska	2	1	0	3,5	3,5	45
6	46	Męska	11	2	0	2,0	2,0	30
7	32	Żeńska	3	3	0	2,0	4,0	20

Produkt leczniczy 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. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



I.p.	Wiek w momencie wystąpienia PML [lata]	Płeć n (%)	Czas trwania choroby [lata]	Roczny wskaźnik rzutów przed terapią natalizumabem	Roczny wskaźnik rzutów w czasie terapii natalizumabem	Wynik w skali EDSS w momencie rozpoczęcia terapii natalizumabem	Wynik w skali EDSS w momencie wystąpienia PML	Liczba infuzji natalizumabu
8	43	Żeńska	Brak danych	1	0	6,5	7,0	34
9	54	Żeńska	22	2	0,05	5,0	6,0	42
10	23	Żeńska	11	1	0	2,5	2,0	44
11	51	Żeńska	Brak danych	3	0	6,5	6,5	21
12	46	Żeńska	16	2	0	5,5	4,5	39
13	46	Męska	20	1	0	6,0	7,0	17
14	46	Męska	8	1	0	3,0	3,5	29
15	51	Męska	22	1	1	3,5	5,0	34
16	28	Żeńska	4	3	1	1,0	3,5	25
17	41	Żeńska	20	2	1	6,5	8,5	31
18	60	Żeńska	36	2	0	6,0	7,5	13
19	47	Żeńska	19	1	0	5,5	7,5	21
20	48	Żeńska	14	2	0	3,5	3,5	16
21	56	Żeńska	14	2	0	4,0	4,0	48
22	22	Żeńska	5	3	0	2,0	2,5	51
23	47	Żeńska	24	2	0	7,0	6,5	37
24	43	Męska	25	1	0	6,5	6,5	63
25	38	Męska	11	2	0	1,5	2,5	27
26	39	Żeńska	10	2	0	2,0	2,0	45
27	45	Żeńska	9	1	0	1,5	3,0	45
28	37	Męska	7	1	0	4,0	6,5	52
29	29	Męska	6	1	0	2,5	3,0	24
30	38	Żeńska	16	1	0,5	4,5	8,0	37
31	36	Żeńska	17	2	0,17	3,5	5,5	78
32	46	Żeńska	11	4	0	2,0	2,0	64
33	34	Żeńska	6	2	1	4,0	5,0	58
34	38	Męska	18	1	0	3,0	7,5	67
35	42	Żeńska	10	1	0	2,5	3,5	28
36	49	Męska	11	2	0	3,5	3,5	86
37	44	Żeńska	21	2	0,3	6,5	7,5	27
38	38	Żeńska	17	Brak danych	0,01	0,0	0,0	55
39	38	Żeńska	9	2	0	6,0	3,5	55
Inne dane	13/39 (33,3%) pacjentów było leczonych wcześniej co najmniej jednym lekiem immunosupresyjnym przed rozpoczęciem terapii natalizumabem (mitoksantronem N=6; azatiopryną i mitoksantronem N=3; azatiopryną N=1; azatiopryną i metotreksatem N=1, cyklofosfamidem i mitoksantronem N=1, azatiopryną, cyklofosfamidem i mitoksantronem N=1)							

Produkt leczniczy 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. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Tabela 138. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania Krämer i wsp., 2017, N=669 [52].

Grupa	Płeć żeńska; n (%)	Jednostki	Wynik w skali EDSS w momencie włączenia do badania	Wynik w skali EDSS przed rozpoczęciem terapii natalizumabem	Roczny wskaźnik rzutów przed włączeniem do badania	Roczny wskaźnik rzutów przed rozpoczęciem terapii natalizumabem	Wiek [lata]	Czas trwania choroby [lata]	Czas terapii natalizumabem [miesiące]	Liczba infuzji natalizumabu
A: JCV-; N=374	262 (70%)*	Średnia	3,05	3,15	1,08	2,16	36,5	8,3	21,4	19,7
		Mediana	3	3	1	2	36	6,98	11,3	11
		Min.	0	0	0	0	18	0,08	0	0
		Max.	8	8,5	7	7	67	32,2	73,3	77
		SD	1,61	1,55	1,32	1,32	9,21	5,87	22,2	20,6
B: JCV+, niestosowanie wcześniej immunosupresantów (IMS-), terapia natalizumabem przez ≤24 miesiące; N=162	115 (71%)*	Średnia	2,94	3,16	1,47	2,19	38,8	6,63	7,05	7,01
		Mediana	3	3	1	2	39	5,22	4,75	5
		Min.	0	0	0	0	18	0,06	0	0
		Max.	7	6,5	6	12	70	25,9	23,9	26
		SD	1,46	1,47	1,41	1,46	10,5	5,52	7,14	7,05
C: JCV+, IMS-, terapia natalizumabem przez >24 miesiące; N=133	91 (68%)*	Średnia	3,12	3,25	0,3	2,41	42,9	11,5	51,7	46,4
		Mediana	3	3	0	2	44	10,2	54,3	47
		Min.	0	0	0	0	22	3,42	26,5	1
		Max.	7	7	4	10	70	32	77,7	77
		SD	1,46	1,35	0,67	1,53	9,47	5,65	13,2	13,6
D: JCV+, IMS+, terapia natalizumabem przez ≤24 miesiące; N=9	9 (100%)*	Średnia	4	4,44	1,11	2,22	41	15,5	9,45	9,11
		Mediana	3,5	5	1	2	40	14,4	8,03	9
		Min.	1,5	1,5	0	1	29	8,6	0	1
		Max.	6,5	6,5	5	5	55	25,5	23,9	19
		SD	1,68	1,72	1,62	1,3	8,9	5,18	8,54	7,62
E: JCV+, IMS+, terapia natalizumabem przez >24 miesiące; N=21	12 (57%)	Średnia	4,64	4,5	0,24	2,62	43,7	15,3	49,4	46,1
		Mediana	4	4,5	0	2	44	15,1	49,5	44
		Min.	2	1,5	0	0	23	7,9	25	26
		Max.	7,5	6,5	2	6	66	24,4	70,5	75
		SD	1,63	1,49	0,54	1,56	11,8	4,98	14,6	13,9

IMS – leki immunosupresyjne; *wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych z publikacji referencyjnej.

Tabela 139. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do Oshima i wsp., 2019 [53].

Cecha	N=100 921
Wiek; średnia (SD) Age	48,91 (12,76)
Płeć żeńska/ płeć męska/ nieznaną; n (%)	75,954 (75,3%)/ 21,138 (20,9%)/ 3829 (3,8%)
Natalizumab; n (%)	16 199 (16,1%)
Fumaran dimetylu; n (%)	23 757 (23,5%)
Octan glatirameru; n (%)	10 440 (10,3%)

Produkt leczniczy 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. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Cecha	N=100 921
Interferon beta; n (%)	25 508 (25,3%)

Tabela 140. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania Dolladille 2021 [54].

Cecha	Wszyscy uwzględnieni pacjenci, N= 240 993
Płeć żeńska (po imputacji danych), %	77%
Wiek (po imputacji danych), ≥45 lat, %	61%
Stosowane leki DMT, %	
Interferon beta	44%
Natalizumab	15%
Fingolimod	15%
Fumaran dimetylu	10%
Octan glatirameru	10%
Teryflunomid	5%
Alemtuzumab	3%
Okrelizumab	1%

Tabela 141. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania Luna i wsp. 2020 [55].

Cecha	Natalizumab, N=1 588	Interferon beta/ octan glatirameru, N=2 217
Wiek; średnia (SD) [lata]	35,0 (10,1)	40,1 (11,3)
Płeć żeńska; n (%)	1152 (72,5%)	1631 (73,6%)
Region urodzenia; n (%)	Nordycki	2004 (90,4)
	Inny	213 (9,6%)
Jakiegokolwiek zwolnienia lekarskie w ostatnim roku; n (%)	425 (29,5%)	486 (22,9%)
Jakiegokolwiek renta z tytułu niepełności w ostatnim roku; n (%)	166 (11,5%)	259 (12,2%)
Jakiegokolwiek infekcje wymagające hospitalizacji; n (%)	61 (3,8%)	79 (3,6%)
Stosowanie jakichkolwiek antybiotyków systemowych; n (%)	1031 (64,9%)	1452 (65,5%)
Przypadki zakażeń opryszczką wymagające hospitalizacji; n (%)	0 (0,0%)	2 (0,1%)
Stosowanie leków przeciwwirusowych na zakażenie opryszczką; n (%)	102 (6,4%)	120 (5,4%)
Choroby nowotworowe; n (%)	11 (0,8%)	25 (1,2%)
Choroby nowotworowe występujące >5 lat temu; n (%)	16 (1,0%)	40 (1,8%)
Stosowanie leków przeciwdepresyjnych; n (%)	411 (25,9%)	503 (22,7%)
Stosowanie leków antypsychotycznych; n (%)	34 (2,1%)	37 (1,7%)
Poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe; n (%)	13 (0,8%)	33 (1,5%)

Produkt leczniczy 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. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Cecha		Natalizumab, N=1 588	Interferon beta/ octan glatirameru, N=2 217
Arytmia; n (%)		16 (1,0%)	22 (1,0%)
Cukrzyca; n (%)		41 (2,6%)	60 (2,7%)
Przewlekła obturacyjna choroba płuc; n (%)		2 (0,1%)	4 (0,2%)
Wcześniejsze stosowanie DMT; n (%)	Brak terapii DMT	501 (31,5%)	2090 (94,3%)
	1-2 leki	1064 (67,0%)	125 (5,6%)
	≥3 leków	23 (1,4%)	2 (0,1%)
Czas trwania choroby; średnia (SD) [lata]		5,8 (6,2)	6,2 (7,4)
Jakikolwiek rzut choroby w ostatnim roku; n (%)		778 (49,0%)	789 (35,6%)
Multiple Sclerosis Impact Scale-29 – domena fizyczna; średnia (SD)		2,0 (0,9)	1,6 (0,7)
Multiple Sclerosis Impact Scale-29 – domena psychologiczna; średnia (SD)		2,5 (1,0)	2,1 (0,9)
Stopień niepełnosprawności w skali EDSS; średnia (SD)		2,3 (1,5)	1,6 (1,3)
Jakość życia w skali EuroQol-5D; średnia (SD)		0,7 (0,3)	0,8 (0,2)

Tabela 142. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do analizy zbiorczej Bloomgren i wsp., 2012 [73] – wcześniejsze stosowanie immunosupresantów przez pacjentów leczonych natalizumabem.

Cecha	Potwierdzone przypadki PML w badaniach postmarketingowych wśród pacjentów stosujących wcześniej immunosupresanty N=68	Pacjenci z badania TYGRIS stosujący wcześniej immunosupresanty N=792
Stosowane wcześniej leki immunosupresyjne; n (%)*		
Mitoksantron	38 (56%)	344 (43%)
Metotreksat	9 (13%)	45 (6%)
Azatiopryna	11 (16%)	133 (17%)
Cyklofosfamid	14 (21%)	71 (9%)
Mykofenolan mofetylu	6 (9%)	48 (6%)
Inne	8 (12%)	201 (25%)
Czas trwania leczenia za pomocą leków immunosupresyjnych [miesiące]		
Średnia	19,9	10,1
Mediana (zakres)	12,5 (0,03-204,0)	9 (<1-24)
Okres wymywania pomiędzy stosowaniem leków immunosupresyjnych a podaniem natalizumabu [miesiące]		
Średnia	25,8	8,5
Mediana (zakres)	17,2 (0,5-95,4)	7 (<1-24)

*Uwzględnione dane są przedstawione dla pacjentów leczonych natalizumabem z PML (postępująca, wieloogniskową leukoencefalopatią) zidentyfikowanych w badaniach postmarketingowych oraz wśród pacjentów zrekrutowanych do badania TYGRIS (*Tysabri Global Observational Program in Safety*). Dane dotyczące wcześniejszego stosowania immunosupresantów przed rozpoczęciem terapii natalizumabem były zbierane w ramach badania TYGRIS; daty związane z leczeniem natalizumabem (wykorzystane do obliczenia czasu stosowania immunosupresantu oraz okresu wymywania) były zbierane jedynie dla immunosupresantów stosowanych w okresie 24 miesięcy poprzedzających rozpoczęcie przyjmowania natalizumabu. Pacjenci mogli otrzymywać więcej niż jeden rodzaj immunosupresantu.

Produkt leczniczy 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. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Tabela 143. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do analizy zbiorczej Bloomgren i wsp., 2012 [73] – ogólna charakterystyka z uwzględnieniem statusu wirusa JCV.

Cecha	AFFIRM N=832		TYGRIS US N=1480		STRATIFY-1 N=1096		Pacjenci ze Szweji N=2497		Łącznie N=5896	
	JCV+	JCV-	JCV+	JCV-	JCV+	JCV-	JCV+	JCV-	JCV+	JCV-
Pacjenci; n (%) (95% CI)	449 (54,6%) 51,1-58,0	374 (45,5%) 42,0-48,9	704 (47,6%) 45,0-50,1	776 (25,4%) 49,9-55,0	614 (56,0%) 53,0-59,0	482 (44,0%) 41,0-47,0	1472 (59,0%) 57,0-60,9	1025 (41,0%) 39,0-43,0	3239 (54,9) 53,7-56,2	2657 (45,1%) 43,8-46,3
Wiek; średnia (zakres) [lata]	36,1 (18-50)	35,5 (18-50)	45,5 (18-75)	43,2 (20-73)	45,7 (16-75)	42,7 (12-73)	38,7 (13-75)	35,7 (12-67)	41,1 (13-75)	39,1 (12-73)
Płeć męska; %	34,3%	26,2%	26,2%	22,2%	27,9%	19,7%	30,1%	25,2%	29,4%	23,5%
Płeć żeńska; %	65,7%	73,8%	73,8%	77,8%	72,1%	80,3%	69,9%	74,8%	70,6%	76,5%
Wcześniejsze stosowanie leków immunosupresyjnych; %	4,5%	2,7%	9,6%	8,1%	3,6%	4,1%	Brak danych	Brak danych	6,3%	5,7%
Brak wcześniejszej terapii immunosupresantami; %	95,5%	97,3%	90,4%	91,9%	96,4%	95,9%	Brak danych	Brak danych	93,7%	94,3%

Tabela 144. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do analizy Ho i wsp., 2017 [74].

Cecha	STRATIFY-1 N=24 402	STRATA N=1094	TOP N=5691	TYGRIS N=6489	Łącznie* N=37 249	
Potwierdzony PML; n	65	18	29	44	156	
Wiek w momencie włączenia do badania; średnia±SD [lata]/ mediana (IQR)	44,1±11,1/ 44 (36-52)	41,4±8,1/ 42 (35-48)	37,1±9,7/ 37 (30-44)	40,1±10,4/ 40 (32-47)	42,3±11,1/ 42 (34-50)	
Płeć żeńska; n (%)	17 938 (74%)	755 (69%)	4099 (72%)	4738 (73%)	27209 (73%)	
Płeć męska; n (%)	6465 (26%)	339 (31%)	1592 (28%)	1751 (27%)	10040 (27%)	
Rejon geograficzny	USA; n (%)	24 402 (100%)	356 (33%)	0	2207 (34%)	26538 (71%)
	Reszta świata; n (%)	0	738 (67%)	5691 (100%)	4282 (66%)	10711 (29%)
Infuzje natalizumabu; średnia±SD/ mediana (IQR)	45,7±26,4/ 44 (24-64)	56,4±36,4/ 65 (13-92)	32,4±19,8/ 29 (17-47)	40,2±21,5/ 44 (21-61)	43,2±25,6/ 42 (23-61)	
Wcześniejsze stosowanie immunosupresantów; n (%)	Tak	21082 (88%)	1019 (93%)	4894 (86%)	5164 (80%)	31749 (86%)
	Nie	2776 (12%)	75 (7%)	797 (14%)	1321 (20%)	4956 (14%)
Status wirusa JCV; n (%)	JCV+	13716 (56%)	802 (74%)	2183 (58%)	2769 (63%)	19341 (58%)
	JCV-	10657 (44%)	288 (26%)	1608 (42%)	1615 (37%)	13 996 (42%)
Dane dostępne dla wszystkich trzech czynników ryzyka; n (%)	23 833 (98%)	1090 (>99%)	3791 (67%)	4384 (68%)	32 801 (88%)	

*Suma pacjentów z czterech badań przekracza liczbę pacjentów w kohorcie zbiorczej, ponieważ niektórzy pacjenci uczestniczyli w więcej niż jednym badaniu.

Tabela 145. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania Saida i wsp., 2017 [82].

Cecha	Pacjenci otrzymujący natalizumab w części otwartej badania N=12	Pacjenci otrzymujący natalizumab w części randomizowanej badania N=47	Grupa kontrolna – placebo N=47
Wiek; średnia±SD/ mediana (zakres) [lata]	41,6±9,9/ 39,0 (26-62)	37,7±8,6/ 37,0 (22-62)	35,1±8,2/ 35,0 (19-52)
Płeć żeńska; n (%)	7 (58%)	34 (72%)	32 (68%)
Masa ciała; średnia±SD/ mediana (zakres) [kg]	57,6±11,2/ 53,0 (46,0-84,0)	55,4±9,7/ 53,7 (38,0-82,0)	62,6±15,8/ 53,7 (38,3-96,0)

Produkt leczniczy 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. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Cecha	Pacjenci otrzymujący natalizumab w części otwartej badania N=12	Pacjenci otrzymujący natalizumab w części randomizowanej badania N=47	Grupa kontrolna – placebo N=47
Czas od pierwszych objawów SM do randomizacji; średnia±SD/ mediana (zakres) [lata]	11,3±5,8/ 12,0 (2-22)	8,7±5,7/ 7,0 (1-22)	6,8±5,5/ (6,0 (0-25)
Czas od diagnozy SM; średnia±SD/ mediana (zakres) [lata]	9,6±6,2/ 8,5 (1-22)	5,9±5,0/ 4,0 (0-18)	5,1±4,9/ 4,0 (0-19)
Wcześniejsza terapia SM*; n (%)	Ogólnie	11 (92%)	40 (85%)
	Interferon beta-1a	7 (58%)	23 (49%)
	Interferon beta-1b	9 (75%)	26 (55%)
	Azatiopryna	3 (25%)	1 (2%)
	Fingolimod	1 (8%)	2 (4%)
Liczba rzutów w ciągu ostatniego roku; średnia±SD/ mediana (zakres)	1,7±1,0/ 1,5 (1-3)	2,0±1,2/ 2 (1-5)	1,9±1,0/ 2 (1-4)
Wynik w skali EDSS; średnia±SD/ mediana (zakres)	3,7±1,0/ 3,5 (2,5-6,0)	2,5±1,6/ 2,5 (0,0-5,5)	2,1±1,5/ 2,0 (0,0-5,5)
Liczba zmian po wzmocnieniu gadolinem; średnia±SD/ mediana (zakres)	Bd/ bd	0,9±2,7/ 0 (0-13)	0,7±1,9/ 0 (0-9)

*Zaprezentowano dane uwzględniające co najmniej 2 pacjentów stosujących stale określoną terapię w danej grupie.

Tabela 146. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania Saida i wsp., 2017 [83].

Cecha	Pacjenci otrzymujący natalizumab w części otwartej badania Saida 2017 [83], N=10	Pacjenci otrzymujący natalizumab w części randomizowanej badania Saida 2017 [82], N=44	Grupa kontrolna – pacjenci otrzymujący placebo w badaniu Saida 2017 [82], N=43
Czas uczestnictwa w badaniu ^a ; średnia±SD	39,4±11,8	20,0 ±11,2	20,8±12,5
Czas uczestnictwa w badaniu; n (%)			
0-<6 miesięcy	0	6 (14%)	9 (21%)
6 do <12 miesięcy	0	3 (7%)	4 (9%)
12 do <18 miesięcy	1 (10%)	15 (34%)	2 (5%)
18 do <24 miesięcy	1 (10%)	3 (7%)	6 (14%)
24 do <30 miesięcy	0	5 (11%)	9 (21%)
30 do <36 miesięcy	0	8 (18%)	9 (21%)
36 do <42 miesięcy	0	4 (9%)	4 (9%)
42 do <48 miesięcy	8 (80%)	0	0
Otrzymane dawki natalizumabu; n (%)			
Otrzymane dawki natalizumabu; średnia±SD	43,3±12,7	22,5±12,0	23,1±13,2
≥1 dawka	10 (100%)	44 (100%)	43 (100%)
≥6 dawek	10 (100%)	41 (93%)	37 (86%)
≥12 dawek	10 (100%)	36 (82%)	32 (74%)
≥18 dawek	9 (90%)	25 (57%)	28 (65%)
≥24 dawki	9 (90%)	17 (39%)	24 (56%)
≥30 dawek	8 (80%)	15 (34%)	15 (35%)
≥36 dawek	8 (80%)	10 (23%)	11 (26%)
≥42 dawki	8 (80%)	1 (2%)	1 (2%)
≥48 dawek	8 (80%)	0 (0%)	0 (0%)
Dodatkowo stosowane leki^b; n (%)			

Produkt leczniczy 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. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Cecha	Pacjenci otrzymujący natalizumab w części otwartej badania Saida 2017 [83], N=10	Pacjenci otrzymujący natalizumab w części randomizowanej badania Saida 2017 [82], N=44	Grupa kontrolna – pacjenci otrzymujący placebo w badaniu Saida 2017 [82], N=43
Loxoprofen	6 (60%)	30 (68%)	26 (60%)
Dimeglumina gadopentetanu^c	0 (0%)	30 (68%)	27 (63%)
PL granulki^d	0 (0%)	21 (48%)	24 (56%)
Gadodiamid^c	4 (40%)	18 (41%)	16 (37%)
Rebamipid	3 (30%)	14 (32%)	16 (37%)
Metyloprednizolon^e	2 (20%)	12 (27%)	16 (37%)
Famotydyna	2 (20%)	11 (25%)	15 (35%)
Feksofenadyna	1 (10%)	8 (18%)	11 (26%)
Leki przeciw wirusowi grypy	4 (40%)	12 (27%)	10 (23%)
Fingolimod^f	1 (10%)	11 (25%)	11 (26%)
Karbocysteina	2 (20%)	7 (16%)	12 (28%)
Sennozyd	0 (0%)	11 (25%)	10 (23%)
Brotizolam	4 (40%)	9 (20%)	7 (16%)
Meglumine gadopentetate^e	9 (90%)	6 (14%)	5 (12%)

a) zdefiniowane jako 30 dni; b) uwzględnione leki stosowane przez $\geq 20\%$ pacjentów z ogólnej populacji; c) w ramach medium do kontrastu diagnostycznego do wzmocnienia gadolinem; d) kofeina, salicylamid, paracetamol, prometazyna; e) do leczenia rzutów SM; f) pierwsza dawka fingolimodu podana po ostatniej dawce natalizumabu.

14.5. ANALIZA WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z POZOSTAŁYCH BADAŃ DLA NATALIZUMABU

W wyniku przeszukiwania medycznych baz danych zidentyfikowano szereg badań obserwacyjnych, głównie jednoramiennych dotyczących zastosowania natalizumabu w leczeniu chorych z rzutowo-remisyjnym stwardnieniem rozsianym.

Charakterystyka, a także wyniki i wnioski z kohortowych lub kliniczno-kontrolnych badań obserwacyjnych, w których porównywano efekty kliniczne natalizumabu z wybranymi komparatorami przedstawiono w rozdziale 5.

Charakterystyka pozostałych badań obserwacyjnych oraz raportowane wyniki zostały zaprezentowane w tabeli poniżej. Podsumowanie analizy wyników i wniosków z części uwzględnionych badań obserwacyjnych (bez kohorty kontrolnej) zostało omówione w rozdziale 6. niniejszego opracowania.

Tabela 147. Charakterystyka i wyniki z pozostałych badań dla natalizumabu.

Ref./ Autor/ Rok	Wyniki	Wnioski
Badania obserwacyjne w populacji pacjentów wcześniej leczonych		
Putzki 2009 [22]	<p style="text-align: center;"><u>Metodyka</u></p> <p>Prospektywne, jednoośrodkowe badanie obserwacyjne, w którym oceniano efekty zmiany terapii z interferonu beta lub octanu glatirameru na natalizumab, u pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego.</p> <p>W badaniu uwzględniono 31 dorosłych pacjentów z RRMS, z jednego niemieckiego ośrodka klinicznego, którzy w okresie od lipca 2006 roku do lipca 2007 roku rozpoczęli terapię natalizumabem po niepowodzeniu wcześniejszej terapii za pomocą leków modyfikujących przebieg choroby (DMT; interferon beta, n=23; 74,2%, octan glatirameru, n=8; 25,8%). Niepowodzenie leczenia definiowano zgodnie z kryteriami EMA. Średni czas leczenia octanem glatirameru wynosił 28,3 (± 21,0) miesięcy, a czas leczenia interferonem beta – 45 (± 32,8) miesięcy. Roczny wskaźnik rzutów wynosił 2,1, a średnia liczba zmian Gd+ w przeliczeniu na pacjenta wynosiła 3,4. Chorzy przerwali stosowanie interferonu beta lub octanu glatirameru na 2 tygodnie przed pierwszą infuzją natalizumabu, który podawano co 4 tygodnie.</p> <p>Pierwszorzędownym punktem końcowym ocenianym w badaniu był roczny wskaźnik rzutów (ARR) w okresie 12 miesięcy przed zmianą leku (n=31) oraz w czasie 12 miesięcy po rozpoczęciu terapii natalizumabem (n=29). Dwóch pacjentów przerwało stosowanie natalizumabu po 9 miesiącach ze względu na wtórną progresję choroby i zostało wykluczonych z analizy.</p> <p style="text-align: center;"><u>Skuteczność kliniczna</u></p>	<p>Wyniki badania obserwacyjnego wskazują, że natalizumab zmniejsza ryzyko nawrotów poprawia stopień sprawności u pacjentów z RRMS, wcześniej leczonych DMT</p>

Ref./ Autor/ Rok	Wyniki	Wnioski																				
	<p>Tabela 148. Zestawienie skuteczności leczenia przed zmianą leku DMT na natalizumab oraz po leczeniu natalizumabem; średnia (SD) [22].</p> <table border="1" data-bbox="405 368 1626 539"> <thead> <tr> <th>Punkt końcowy</th> <th>Przed natalizumabem: interferon beta lub octan glatirameru, N=31</th> <th>Po leczeniu natalizumabem, N=29</th> <th>Średnia zmiana</th> <th>Wartość p</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ARR*</td> <td>2,1 (1,4)</td> <td>0,2 (0,5)</td> <td>90,5%</td> <td><0,05</td> </tr> <tr> <td>EDSS</td> <td>3,4 (1,1)</td> <td>2,7 (1,2)</td> <td>0,7</td> <td><0,05</td> </tr> <tr> <td>Zmiany Gd+</td> <td>3,4 (8,2)</td> <td>0,1 (0,2)</td> <td>94%</td> <td><0,05</td> </tr> </tbody> </table> <p>* w okresie 12 miesięcy stosowania DMT.</p> <p>Średni wskaźnik ARR w czasie terapii octanem glatirameru wynosił 1,9 (1,0), natomiast w okresie stosowania interferonu beta – 2,2 (1,5). Po zmianie leczenia na natalizumab średnia wartość wskaźnika ARR uległa istotnej statystycznie redukcji z 2,1 do 0,2 (o 90,5%); u 5 pacjentów nastąpił 1 nawrót, a 1 chory miał 2 rzuty choroby. Średnie wyniki w skali EDSS określający stopień niepełnosprawności również zmniejszyły się o 0,7 punktu w wyniku zmiany terapii na natalizumab. Raportowano także istotną statystycznie redukcję liczby zmian Gd+ (o 94%), natomiast średnia liczba zmian T2-zależnych w badaniu MRI nie uległa zmianie.</p> <p style="text-align: center;">Bezpieczeństwo</p> <p>Do działań/ zdarzeń niepożądanych najczęściej raportowych w ciągu 12 miesięcy w prospektywnym, jednośrodkowym badaniu obserwacyjnym należały bóle głowy oraz zmęczenie po infuzji natalizumabu (16%). U 1 chorego raportowano infekcję wirusem opryszczki, która została całkowicie wyleczona. U 2 (6,5%) pacjentów wystąpiła reakcja alergiczna w postaci pokrzywki. Ze względu na negatywny wynik testu na obecność przeciwciał neutralizujących, pacjenci ci kontynuowali terapię natalizumabem.</p>	Punkt końcowy	Przed natalizumabem: interferon beta lub octan glatirameru, N=31	Po leczeniu natalizumabem, N=29	Średnia zmiana	Wartość p	ARR*	2,1 (1,4)	0,2 (0,5)	90,5%	<0,05	EDSS	3,4 (1,1)	2,7 (1,2)	0,7	<0,05	Zmiany Gd+	3,4 (8,2)	0,1 (0,2)	94%	<0,05	
Punkt końcowy	Przed natalizumabem: interferon beta lub octan glatirameru, N=31	Po leczeniu natalizumabem, N=29	Średnia zmiana	Wartość p																		
ARR*	2,1 (1,4)	0,2 (0,5)	90,5%	<0,05																		
EDSS	3,4 (1,1)	2,7 (1,2)	0,7	<0,05																		
Zmiany Gd+	3,4 (8,2)	0,1 (0,2)	94%	<0,05																		
<p>Putzki 2010 [23]</p>	<p style="text-align: center;">Metodyka</p> <p>Wieloośrodkowe, retrospektywne badanie, które miało na celu ocenę skuteczności klinicznej natalizumabu po niepowodzeniu wcześniejszej terapii za pomocą DMT (głównie interferonu beta), u chorych z wysoko aktywną, rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozсіяnego. Roczny wskaźnik rzutów w ciągu 12 miesięcy przed badaniem wynosił 2,0, 93,9% chorych miało zmiany Gd+, a 43,9% pacjentów ponad 9 zmian w obrazach T2.</p> <p>Dane pacjentów, którzy rozpoczęli terapię natalizumabem co najmniej rok przed rozpoczęciem badania pochodziły z 3 ośrodków klinicznych w Szwajcarii. Uwzględniono pacjentów w wieku 18-65 lat i rozpoznaniem RRMS zgodnie z kryteriami Posera i McDonalda. Tylko chorzy, którzy rozpoczęli leczenie natalizumabem co najmniej 12 miesięcy przed przeprowadzeniem badania zostali włączeni do analizy.</p> <p style="text-align: center;">Skuteczność kliniczna</p> <p>Do analizy ITT włączono 85 pacjentów, z których wszyscy stosowali natalizumab w dawce 300 mg (Tysabri®) co 4 tygodnie. Tylko 10 pacjentów (11,8%) nie stosowało wcześniej terapii DMT. Z grupy 75 pacjentów, którym zmieniono stosowany wcześniej lek (interferon beta, n=57; 67%, octan glatirameru, n=11; 12,9%, immunosupresant, n=7; 8,3%) na natalizumab: 81,3% (n=61) chorych zmieniło terapię ze względu na niepowodzenie leczenia, a 13,3% (n=10) zmieniło terapię ze względu na nietolerancję leczenia, 2,7% - z innych przyczyn a dla 2,7% nie było danych. Przed rozpoczęciem terapii natalizumabem, większość tj. 65,9% pacjentów (n=56) stosowało 1 rodzaj leku DMT, a 22,4% (n=19) – 2 leki DMT. Średni czas leczenia natalizumabem wynosił 18,4 (±2,6) miesięcy. W czasie 24 miesięcy łącznie 10 pacjentów zrezygnowało z terapii.</p>	<p>Wyniki badania obserwacyjnego wskazują, że natalizumab zmniejsza ryzyko nawrotów poprawia stopień sprawności u pacjentów z RRMS, wcześniej leczonych DMT</p>																				

Ref./ Autor/ Rok	Wyniki	Wnioski																
	<p>Tabela 149. Zestawienie skuteczności leczenia przed zmianą leku DMT na natalizumab oraz po leczeniu natalizumabem; średnia (SD) [23].</p> <table border="1" data-bbox="405 368 1615 528"> <thead> <tr> <th>Punkt końcowy</th> <th>Przed natalizumabem: interferon beta lub octan glatirameru, N=85</th> <th>Po leczeniu natalizumabem, N=85</th> <th>Wartość p</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ARR</td> <td>2,0 (0,6)</td> <td>0,3 (0,3)</td> <td><0,001</td> </tr> <tr> <td>EDSS</td> <td>3,1 (0,79)</td> <td>2,9 (0,76)</td> <td>0,004</td> </tr> <tr> <td>Zmiany Gd+ *</td> <td>1,2 (1,2)</td> <td>0,1 (0,1)</td> <td><0,001</td> </tr> </tbody> </table> <p>Okres obserwacji po rozpoczęciu terapii natalizumabem – 17,3 miesiące; przed rozpoczęciem terapii natalizumabem – 12 miesięcy. * wyniki badania MRI dostępne były dla 80% chorych.</p> <p>Przed rozpoczęciem terapii natalizumabem, wskaźnik ARR w ogólnej populacji pacjentów włączonych do badania wynosił 2,0 (SD=0,6). Po 12 miesiącach leczenia natalizumabem wskaźnik ARR uległ istotnej statystycznie redukcji do wartości 0,3 (SD=0,3) (p<0,001). W okresie obserwacji wynoszącym 17,3 miesiąca, 67 pacjentów (78,8%) nie miało nawrotu choroby (ang. <i>relapse free</i>). U 1/3 chorych z nawrotem potwierdzono obecność przeciwciał skierowanych przeciwko natalizumabowi w surowicy krwi. Raportowano trend wskazujący wyższy wskaźnik ARR w przypadku trwania choroby >6 lat względem chorych, u których SM trwało krócej niż 6 lat (p=0,06). Wyjściowo 32,9% chorych miało ≥2 nawroty oraz ≥1 zmianę Gd+ (choroba określona jako wysoko aktywna). W tej grupie chorych wskaźnik ARR uległ istotnej statystycznie redukcji z wartości 2,9 (0,7) przed terapią natalizumabem do 0,4 (0,5) po zastosowaniu natalizumabu (p<0,001), a 82,1% chorych pozostawało wolnych od nawrotu.</p> <p>Średni wynik w skali EDSS określający stopień niepełnosprawności wynosił 3,1 (SD=0,79) po leczeniu DMT i uległ istotnej statystycznie redukcji do 2,9 (0,76) po 12 miesiącach od rozpoczęcia terapii natalizumabem (p=0,004). Co istotne, odsetek pacjentów wolnych od progresji niepełnosprawności (wzrost <1,0 punktu EDSS) po 12 miesiącach wynosił 92,9%; u 54,1% chorych wskaźnik EDSS pozostał bez zmian, a w przypadku 35,3% chorych raportowano poprawę o co najmniej 0,5 punktu EDSS, a 11,5% pacjentów wykazywało ≥1 punktową poprawę w skali EDSS.</p> <p>W wyniku terapii natalizumabem po 12 miesiącach średnia liczba zmian Gd+ zmniejszyła się z 1,2 (SD=1,2) do 0,1 (0,1), co wskazuje na 91,7% redukcję zmian Gd+ (p<0,001) względem okresu, w którym stosowano inne DMT. W 12. miesiącu obserwacji u 4 pacjentów (4,8%) obserwowano zmianę Gd+ (2 pacjentów miało 1 zmianę Gd+ a 2 pacjentów po dwie zmiany Gd+) w porównaniu do 43,9% pacjentów w momencie rozpoczęcia udziału w badaniu. 4 pacjentów (4,7%) miało co najmniej jedną nową zmianę w obrazach T2-zależnych po 1 roku terapii.</p> <p>Obserwowane wyniki z zakresu ARR (0,27) oraz odsetka chorych wolnych od nawrotu (79%) były porównywalne do wyników raportowanych po 12-miesięcznym leczeniu natalizumabem w badaniu RCT III fazy o akronimie AFFIRM, gdzie wynosiły odpowiednio: 0,26 oraz 80%.</p> <p style="text-align: center;"><u>Bezpieczeństwo</u></p> <p>Leczenie natalizumabem przerwało łącznie 10 pacjentów (11,8%). Dwóch chorych (2,4%) z obecnością przeciwciał neutralizujących doświadczyło reakcji nadwrażliwości; u 1 raportowano zmiany skórne o łagodnym nasileniu, a u drugiego pacjenta wystąpiła ciężka reakcja alergiczna wymagająca interwencji szpitalnej. Jedna pacjentka (1,2%) zaszła w ciążę w czasie leczenia; stosowanie natalizumabu zostało przerwane a chora urodziła zdrowe dziecko. Dodatkowo 1 chory przerwał leczenia z powodu przewlekłej biegunki.</p>	Punkt końcowy	Przed natalizumabem: interferon beta lub octan glatirameru, N=85	Po leczeniu natalizumabem, N=85	Wartość p	ARR	2,0 (0,6)	0,3 (0,3)	<0,001	EDSS	3,1 (0,79)	2,9 (0,76)	0,004	Zmiany Gd+ *	1,2 (1,2)	0,1 (0,1)	<0,001	
Punkt końcowy	Przed natalizumabem: interferon beta lub octan glatirameru, N=85	Po leczeniu natalizumabem, N=85	Wartość p															
ARR	2,0 (0,6)	0,3 (0,3)	<0,001															
EDSS	3,1 (0,79)	2,9 (0,76)	0,004															
Zmiany Gd+ *	1,2 (1,2)	0,1 (0,1)	<0,001															

Ref./ Autor/ Rok	Wyniki	Wnioski																
Putzky 2010 [24]	<p style="text-align: center;"><u>Metodyka</u></p> <p>Wieloośrodkowe, retrospektywne badanie, które miało na celu skuteczność kliniczną natalizumabu po niepowodzeniu wcześniejszej terapii za pomocą DMT (głównie interferonem beta) u chorych z wysoko aktywną, rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego. Roczny wskaźnik rzutów w ciągu 12 miesięcy przed badaniem wynosił 2,3, 94,8% chorych miało zmiany Gd+, a 35,8% pacjentów ponad 9 zmian w obrazach T2.</p> <p>Dane pacjentów, którzy rozpoczęli terapię natalizumabem co najmniej rok przed rozpoczęciem badania pochodziły z 4 ośrodków klinicznych w Niemczech i jednego z niemieckojęzycznej części Szwajcarii. We wszystkich ośrodkach leczono ponad 400 pacjentów z SM w ciągu roku. Kryteria kwalifikacji do badania obejmowały: wiek 18-65 lat i rozpoznanie RRMS zgodnie z kryteriami Posera lub McDonald. Tylko chorzy, którzy rozpoczęli leczenie natalizumabem co najmniej 12 miesięcy przed przeprowadzeniem badania zostali włączeni do analizy.</p> <p>W niniejszej analizie uwzględniono 97 chorych, którzy stosowali natalizumab w dawce 300 mg, co 4 tygodnie. Tylko 6 (9,2%) chorych nie stosowało wcześniej terapii DMT. Z grupy 93 pacjentów, którym zmieniono stosowany wcześniej lek (interferon beta, n=73; 75,3%, octan glatirameru, n=10; 10,3%, immunosupresant, n=7; 7,2%) na natalizumab: 91,4% (n=85) chorych zmieniło terapię ze względu na niepowodzenie leczenia, a 4,5% (n=4) zmieniło terapię ze względu na nietolerancję leczenia (pozostałe 2,2% z innych przyczyn; dla 2,2% - brak danych). Przed rozpoczęciem terapii natalizumabem, 78,4% pacjentów stosowało 1 rodzaj leku modyfikującego przebieg choroby, a 13,4% stosowało wcześniej 2 leki DMT. Średni czas leczenia natalizumabem wynosił 19,3 (±6,1) miesięcy. Odsetek chorych, którzy zrezygnowali z terapii wyniósł 8,2%, w tym u 4,1% wykryto przeciwciała przeciw natalizumabowi.</p> <p style="text-align: center;">Skuteczność kliniczna</p> <p>Tabela 150. Zestawienie skuteczności leczenia przed zmianą leku DMT na natalizumab oraz po leczeniu natalizumabem; średnia (SD) [24].</p> <table border="1" data-bbox="405 922 1615 1094"> <thead> <tr> <th>Punkt końcowy</th> <th>Przed natalizumabem: interferon beta lub octan glatirameru, N=97</th> <th>Po leczeniu natalizumabem, N=97</th> <th>Wartość p</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ARR</td> <td>2,3 (0,6)</td> <td>0,2 (0,1)</td> <td><0,001</td> </tr> <tr> <td>EDSS</td> <td>3,6 (0,7)</td> <td>3,2 (0,8)</td> <td><0,01</td> </tr> <tr> <td>Zmiany Gd+</td> <td>0,8 (0,9)</td> <td>0,1 (0,1)</td> <td><0,05</td> </tr> </tbody> </table>	Punkt końcowy	Przed natalizumabem: interferon beta lub octan glatirameru, N=97	Po leczeniu natalizumabem, N=97	Wartość p	ARR	2,3 (0,6)	0,2 (0,1)	<0,001	EDSS	3,6 (0,7)	3,2 (0,8)	<0,01	Zmiany Gd+	0,8 (0,9)	0,1 (0,1)	<0,05	<p style="text-align: center;">Wyniki badania obserwacyjnego wskazują, że natalizumab zmniejsza ryzyko nawrotów poprawia stopień sprawności u pacjentów z RRMS, wcześniej leczonych DMT</p>
	Punkt końcowy	Przed natalizumabem: interferon beta lub octan glatirameru, N=97	Po leczeniu natalizumabem, N=97	Wartość p														
ARR	2,3 (0,6)	0,2 (0,1)	<0,001															
EDSS	3,6 (0,7)	3,2 (0,8)	<0,01															
Zmiany Gd+	0,8 (0,9)	0,1 (0,1)	<0,05															
<p>W badaniu raportowano istotną statystycznie redukcję wskaźnika ARR z 2,3 (SD=0,6) do 0,2 (0,1) (p<0,001), a 80,4% chorych pozostawało wolnych od nawrotu.</p> <p>W subpopulacji 20 pacjentów (20,6%) z wyjściową, wysoko aktywną chorobą (≥2 nawroty oraz ≥1 zmiana Gd+) wskaźnik ARR uległ redukcji z 2,7 (SD=0,9) do 0,1 (0,1), a raportowana zmiana była statystycznie istotna (p<0,001). Ponadto, 85% chorych pozostawało wolnych od nawrotu choroby, co pozostawało zgodne z obserwacjami w populacji ogólnej.</p> <p>Wskaźnik ARR po rozpoczęciu terapii natalizumabem uległ redukcji niezależnie od czasu trwania choroby, niemniej najniższą wartość rocznego wskaźnika rzutów raportowano w przypadku pacjentów z SM trwającym ≤6 lat (średnia ARR – 0,09). U pacjentów z chorobą trwającą >6 lat wskaźnik ARR wynosił 0,23 (różnica między ww. kategoriami była statystycznie istotna, p=0,04).</p>																		

Ref./ Autor/ Rok	Wyniki	Wnioski
	<p>Średnia wartość EDSS uległa istotnej statystycznie redukcji z 3,6 (0,7) do 3,2 (0,8) w wyniku terapii natalizumabem ($p < 0,01$). Dodatkowo, odsetek pacjentów wolnych od progresji niepełnosprawności (wzrost $< 1,0$ punktu EDSS) wyniósł 89,7% w okresie obserwacji wynoszącym 12 miesięcy. Wynik w skali EDSS pozostał niezmienny u 53% pacjentów, u 29,9% chorych zaobserwowano $\geq 0,5$ punktową poprawę wyniku EDSS, a u 12,4% chorych – poprawę o ≥ 1 punkt.</p> <p>Po 12 miesiącach terapii natalizumabem średnia liczba zmian Gd+ uległa redukcji z 0,8 (SD=0,9) do 0,1 (0,1), co wskazuje na 87,5% redukcję zmian. Zmiany po wzmocnieniu gadolinem stwierdzono u 4 (4,1%) chorych, podczas gdy przed rozpoczęciem terapii liczba odsetek ten wyniósł 35,8%. U żadnego pacjenta nie wykazano nowej zmiany w projekcji T2.</p> <p>Po 12 miesiącach stosowania natalizumabu, 63,9% pacjentów było wolnych od klinicznej aktywności choroby (brak nawrotów, brak progresji niepełnosprawności w skali EDSS), 64,9% pozostawało wolnych od choroby w oparciu o badania radiologiczne (brak nowych zmian Gd+, brak nowych zmian T2), a u 48,5% pacjentów brak aktywności choroby potwierdzono zarówno klinicznie, jak i radiologicznie.</p> <p><u>Bezpieczeństwo</u></p> <p>Leczenie natalizumabem przerwało łącznie 8 pacjentów (8,2%). U 2 chorych (2,1%) raportowano wystąpienie reakcji nadwrażliwości, niemniej żaden z nich nie wymagał podania adrenaliny. Jedna pacjentka przerwała terapię z powodu ciąży.</p>	
Belachew 2011 [25]	<p><u>Metodyka</u></p> <p>Obserwacyjne badanie retrospektywne o akronimie MYDREAM przeprowadzone na podstawie danych z głównych ośrodków klinicznych specjalizujących się w leczeniu stwardnienia rozsianego we francuskojęzycznej części Belgii. Badana kohorta obejmowała 45 pacjentów. Do badania kwalifikowano pacjentów obu płci, w wieku od 18 do 65 lat, z rozpoznaniem rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego zgodnie z kryteriami Posera i McDonalda. Wszyscy pacjenci rozpoczęli leczenie natalizumabem po doświadczeniu ≥ 1 nawrotu choroby w czasie ostatniego roku terapii za pomocą interferonu beta lub octanu glatirameru. Pacjenci musieli wykazać również co najmniej 1 zmianę po wzmocnieniu gadolinem (Gd+) widoczną w badaniu MRI przed włączeniem do badania obserwacyjnego.</p> <p>Okres leczenia natalizumabem/ okres obserwacji wyniósł 44 tygodnie. Oceny stopnia niepełnosprawności za pomocą skali EDSS dokonywano co 4 tygodnie. Badania MRI wykonywano w 20. oraz 44. tygodniu leczenia.</p> <p><u>Skuteczność kliniczna</u></p> <p>W okresie obserwacji wynoszącym 44 tygodnie średnia wartość rocznego wskaźnika rzutów uległa redukcji z 1,87 (0,73) do 0,29 (0,69). Średnia wartość EDSS uległa redukcji z 3,5 (1,3) do 3,0 (1,3) punktu, co wskazuje na zmniejszenie progresji niesprawności w wyniku terapii natalizumabem.</p> <p>W okresie obserwacji wynoszącym 44 tygodnie łącznie 62% pacjentów (28/ 45) nie wykazało żadnych klinicznych ani radiologicznych cech aktywności choroby, a 29% wykazało szybką i potwierdzoną poprawę w zakresie niepełnosprawności ocenianej w skali EDSS. Brak nawrotu oraz progresji niepełnosprawności potwierdzonej po 3 miesiącach czyli klinicznej aktywności choroby raportowano u 82% chorych. Brak radiologicznej aktywności choroby (definiowanej jako brak nowych lub powiększonych zmian T2 oraz brak zmian Gd+ w projekcji T2) stwierdzono u 71% chorych.</p>	<p>Wyniki badania obserwacyjnego wskazują, że natalizumab zmniejsza ryzyko nawrotów oraz szybko poprawia stopień sprawności u pacjentów z RRMS, którzy wykazywali wysoką aktywność choroby w trakcie wcześniejszej terapii za pomocą interferonu beta lub octanu glatirameru.</p>

Ref./ Autor/ Rok	Wyniki	Wnioski
	<p>W wyniku zastosowanej terapii u około 30% pacjentów obserwowano istotną klinicznie poprawę w zakresie szybkości poruszania się, co oceniano w testach <i>Timed 25-Foot Walk Test</i> oraz <i>Timed 100-Metre Walk Test</i>.</p> <p><u>Profil bezpieczeństwa</u></p> <p>W badanej kohorcie pacjentów nie raportowano żadnych ciężkich (ang. <i>serious</i>) działań/zdarzeń niepożądanych w czasie 44 tygodni stosowania natalizumabu. U 19 (42%) chorych raportowano wystąpienie działań/zdarzeń niepożądanych, takich jak: zapalenie górnych dróg oddechowych (n=7), zmęczenie (n=3), reakcje związane z infuzją (n=2), biegunka (n=3), zapalenie dróg moczowych (n=1), inne infekcje o nieznacznym nasileniu (n=2), ból głowy (n=2), dusznica spastyczna (n=1), objawy grypopodobne (n=1), infekcja skórna wirusem półpaśca (n=2), świąd (n=1) oraz skurcze mięśni (n=1).</p>	
Butzkueven 2014 [26]	<p><u>Metodyka</u></p> <p>Otwarte, międzynarodowe, prospektywne badanie obserwacyjne o akronimie TOP (ang. <i>Tysabri Observational Program</i>) mające na celu ocenę bezpieczeństwa długotrwałego stosowania natalizumabu w monoterapii, a także określenie wpływu leczenia na aktywność choroby oraz progresję niepełnosprawności u pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego w praktyce klinicznej, przeprowadzone w ośrodkach klinicznych w Europie, Australii, Kanadzie oraz Argentynie (łącznie w 16 państwach).</p> <p>W niniejszej publikacji przedstawiono wyniki analizy przejściowej obejmującej dane z 5 lat terapii natalizumabem począwszy od rozpoczęcia badania TOP w lipcu 2007 roku do 1 grudnia 2012 roku, w której uwzględniono 4 821 pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego, spośród których 90% było wcześniej leczonych (głównie interferonem). Średnia liczba rzutów w poprzedni roku wynosiła 1,99. Wszyscy chorzy otrzymali co najmniej 1 dawkę natalizumabu. Natalizumab podawano w dawce 300 mg dożylnie w 60-minutowym wlewie, co 4 tygodnie. Mediana okresu leczenia wynosiła 22 miesiące (zakres: 1 – 74 miesiące). Mediana okresu obserwacji wynosiła 26 miesięcy (zakres: 1 – 69 miesięcy).</p> <p><u>Skuteczność kliniczna</u></p> <p>Średni wskaźnik ARR uległ istotnej statystycznie redukcji z 1,99 (raportowany w okresie 12 miesięcy przed rozpoczęciem terapii natalizumabem) do 0,03 w trakcie leczenia natalizumabem ($p < 0,0001$), i pozostawał niski przez cały okres obserwacji wynoszący 5 lat. Niższy roczny wskaźnik rzutów obserwowano u pacjentów, którzy stosowali natalizumab jako pierwszą terapię SM, u chorych z niższym wyjściowym nasileniem niesprawności w skali EDSS oraz u chorych z mniejszą ilością rzutów przed rozpoczęciem terapii natalizumabem. Stopień progresji niepełnosprawności oceniany w skali EDSS pozostawał stały przez 5 lat obserwacji.</p> <p><u>Profil bezpieczeństwa</u></p> <p>W trakcie badania TOP u 8,0% pacjentów raportowano wystąpienie ciężkich (ang. <i>serious</i>) zdarzeń/ działań niepożądanych, w tym 2,6% chorych doświadczyło ciężkich działań niepożądanych określonych jako związane lub potencjalnie związane z zastosowanym leczeniem. Do najczęściej obserwowanych działań niepożądanych należały infekcje (1,9%). Spośród 97 ciężkich infekcji raportowano 18 zakażeń wirusem opryszczki, 17 infekcji dróg moczowych oraz 16 przypadków zapalenia płuc. Dwanaście z 97 infekcji uznanych zostało za oportunistyczne i obejmowały: półpaśca (2 przypadki), opryszczkowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych (2) oraz zapalenie płuc (2), zapalenie dróg moczowych (1), odmiedniczkowe zapalenie nerek (1), streptokokowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych (1), posocznicy gronkowcową (1), zapalenie mózgu (1) oraz zakażenie <i>Mycobacterium kansasii</i>.</p> <p>Częstość występowania ciężkich reakcji nadwrażliwości wynosiła 0,5%, w tym reakcje anafilaktyczne obejmowały 0,2%.</p> <p>U 18 pacjentów zdiagnozowano postępującą, wielogniskową leukoencefalopatię (PML) po podaniu 29 dawek natalizumabu (mediana, zakres: 11 - 44). Spośród 18 chorych z PML, w 14 przypadkach zakażenie wystąpiło u pacjentów stosujących natalizumab przez okres ≥ 2 lat;</p>	<p>Podsumowując, wyniki przejściowej analizy na podstawie 5-letniej obserwacji w badaniu o akronimie TOP wskazały na akceptowalny profil bezpieczeństwa natalizumabu oraz niski wskaźnik nawrotów i ustabilizowany stopień niepełnosprawności u pacjentów z RRMS stosujących natalizumab w praktyce klinicznej.</p>

Ref./ Autor/ Rok	Wyniki	Wnioski
	<p>4 pacjentów stosowało wcześniej leki immunosupresyjne, takie jak mitoksantron lub azatiopryna; 13 chorych otrzymało co najmniej 1 lek modyfikujący przebieg choroby przed rozpoczęciem terapii natalizumabem. Ogólna częstość występowania PML wynosiła 0,4% (95% CI: 0,2; 0,6%) [3,73 przypadki na 1000 osób]. Siedem z 18 chorych na PML miało potwierdzoną obecność przeciwciał anti-JC w surowicy krwi w okresie co najmniej 6 miesięcy (6-15 miesięcy) przed rozwojem leukoencefalopatii. Status serologiczny pozostałych 11 pacjentów w czasie ≥ 6 miesięcy przed wystąpieniem PML nie był znany. W momencie wykonywania analizy w grudniu 2012 roku, 16 z 18 pacjentów (89%) z rozpoznaniem PML nadal żyło.</p> <p>U 24 pacjentów biorących udział w badaniu obserwacyjnym o akronimie TOP rozpoznano 12 typów nowotworów. Najczęściej raportowano raka piersi, którego zdiagnozowano u 7 pacjentek. Ponadto, u 3 chorych rozpoznano raka brodawkowego tarczycy, u 2 – czerniaka (u 1 chorego – <i>in situ</i>), 2 – raka szyjki macicy, 2 – białaczkę. Pozostałe rodzaje nowotworów, które zdiagnozowano w pojedynczych przypadkach obejmowały: raka odbytnicy, raka okrężnicy, glejaka, raka podstawnokomórkowego skóry, guza nerki, raka prostaty oraz nowotwór jąder.</p> <p>W czasie trwania badania nastąpiło 9 zgonów (0,2%), z przyczyn, takich jak: posocznica dróg moczowych u chorego na PML (1), próby samobójcze (3), zator tętnicy płucnej (2), utonięcie (1), zaburzenie funkcji autonomicznego układu nerwowego (1) oraz oparzenie termiczne (1).</p>	
<p>Butzkueven 2020 [27]</p>	<p><u>Metodyka</u></p> <p>Otwarte, międzynarodowe, prospektywne badanie obserwacyjne o akronimie TOP.</p> <p>W niniejszej publikacji przedstawiono wyniki analizy obejmującej dane raportowane w czasie 10 lat terapii natalizumabem począwszy od rozpoczęcia badania TOP w lipcu 2007 roku do 1 listopada 2017 roku, w której uwzględniono 6 148 pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego poddanych leczeniu w 17 państwach.</p> <p>W ogólnej populacji pacjentów, mediana czasu trwania choroby w momencie rozpoczęcia badania wynosiła 7,8 lat (zakres: 0-48 lat), a u 52,8% chorych nasilenie niepełnosprawności wynosiło $>3,0$ punktów w skali EDSS. Większość pacjentów tj. 84,5% stosowało inną terapię modyfikującą przebieg choroby przed rozpoczęciem leczenia natalizumabem. Średnia liczba rzutów w poprzedni roku wynosiła 2,00. Mediana czasu leczenia natalizumabem wynosiła 3,3 lata (zakres: 0-11,6 lat). Mediana okresu obserwacji wynosiła 5,2 lata (zakres: 0-10,8 lat). Do dnia 1 listopada 2017 roku, 52,2% chorych przerwało leczenie natalizumabem, a 34,4% zostało wycofanych z udziału w badaniu TOP.</p> <p><u>Skuteczność kliniczna</u></p> <p>W okresie obserwacji wynoszącym 10 lat, wskaźnik ARR w czasie terapii natalizumabem wyniósł 0,15 (95% CI : 0,14; 0,15), co oznacza redukcję o 92,5% względem wartości raportowanych w okresie 12 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia natalizumabem (1,99; 95% CI: 1,97; 2,02). Znamienna redukcja rocznego wskaźnika rzutów w wyniku stosowania natalizumabu była niezależna od wieku chorych, wyjściowego stopnia niepełnosprawności w skali EDSS lub liczby stosowanych wcześniej DMT. Skumulowane prawdopodobieństwo braku nawrotu choroby w czasie 10 lat wyniosło 45,8%. Wskaźnik ARR uległ zmniejszeniu z wyjściowego 1,99 do 0,24 w 1. roku stosowania natalizumabu, a w kolejnych latach tj. od 2. do 10. roku utrzymywał się na poziomie $\leq 0,20$.</p> <p>Skumulowane prawdopodobieństwo potwierdzonej 24-tygodniowej progresji niepełnosprawności w okresie 10 lat obserwacji wyniosło 27,8%. Z kolei, skumulowane prawdopodobieństwo potwierdzonej poprawy stopnia niepełnosprawności wyniosło 33,1%. Z grupy 5179 pacjentów z wyjściowym nasileniem stopnia niesprawności $\geq 2,0$ w skali EDSS, 1210 chorych (23,4%) doświadczyło potwierdzonej poprawy w tym zakresie.</p> <p><u>Profil bezpieczeństwa</u></p>	<p>Względem poprzedniej analizy wyników badania obserwacyjnego TOP obejmującej okres 5 lat od rozpoczęcia leczenia natalizumabem (do grudnia 2012 r.; Butzkueven 2014), w niniejszej analizie uwzględniono większą kohortę pacjentów (6148 vs 4821), poddanych dłuższej ekspozycji na natalizumab (3.3 vs 1.8 lat) i dłuższym okresie obserwacji (62 vs 26 miesięcy).</p> <p>Wyniki analizy przeprowadzonej po upływie 10 lat od rozpoczęcia badania potwierdziły znamienną skuteczność kliniczną natalizumabu stosowanego w rzeczywistej praktyce</p>

Ref./ Autor/ Rok	Wyniki	Wnioski
	<p>Łącznie 829 z 6148 pacjentów (13,5%) doświadczyło co najmniej 1 ciężkiego zdarzenia/ działania niepożądanego, a u 290 (4,7%) pacjentów raportowano ≥ 1 ciężkie działanie niepożądane związane lub potencjalnie związane z leczeniem natalizumabem. Do najczęściej obserwowanych ciężkich zdarzeń/ działań niepożądanych należały infekcje i zakażenia, które występowały z częstością 4,1%, z których najczęściej raportowano: PML, zapalenie płuc, infekcje dróg moczowych oraz zakażenie wirusem ospy wietrznej i półpaśca. Co istotne, ryzyko rozwoju nowotworu złośliwego oraz infekcji oportunistycznych, za wyjątkiem PML, pozostawało bardzo niskie. Łącznie u 11 chorych (0,2%) rozpoznano 11 zdarzeń określonych jako infekcje oportunistyczne, inne niż PML, takie jak: półpasiec, opryszczkowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, zapalenie mózgu, opryszczkowe zapalenie mózgu, rozsiany półpasiec, bakteryjne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych o etiologii Listeria (sepsa), zapalenie płuc oraz zakażenie płuc o etiologii <i>Mycobacterium kansasii</i>.</p> <p>Mediana czasu do wystąpienia infekcji oportunistycznych wynosiła 14 miesięcy od rozpoczęcia terapii natalizumabem (zakres: 3 miesiące – 5 lat). W całej kohorcie pacjentów, u 53 chorych (0,9%) potwierdzono wystąpienie postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML), a otrzymali oni 42 dawki/ miesiące terapii natalizumabu (mediana; zakres: 11-124). Z 53 przypadków PML, 36 (67,9%) wystąpiło u pacjentów stosujących natalizumab dłużej niż 3 lata. Ogólna częstość występowania PML na 1000 osobo-lat wyniosła 2,034 (95% CI: 1,554; 2,662). Wśród chorych z PML, 26,4% pacjentów stosowało wcześniej leki immunosupresyjne. Spośród 36 przypadków PML z dostępnym wynikiem testu na obecność przeciwciał anty-JCV w okresie 6 miesięcy przed wystąpieniem PML, 35 (97,2%) było seropozytywnych.</p> <p>W badaniu raportowano wystąpienie 39 typów nowotworów u 66 pacjentów (1,1%). Mediana czasu do wystąpienia nowotworu wynosiła 65 miesięcy (zakres: 2 miesiące – 8 lat). Najczęściej raportowano rozwój nowotworu piersi (u 19 chorych).</p> <p>Ogólnie, częstość występowania wszystkich trzech ciężkich zdarzeń niepożądanych (infekcji oportunistycznych, PML oraz nowotworów) na 1000 osobo-lat była relatywnie niska, a zdarzenia te raportowano u $\leq 1,02\%$ chorych.</p> <p>Inne ciężkie zdarzenia niepożądane obejmowały reakcje nadwrażliwości, które obserwowano łącznie u 40 (0,7%) pacjentów, w tym: 4 przypadki reakcji anafilaktycznej, 3 – reakcji anafilaktycznej, 5 – szoku anafilaktycznego, a u pozostałych 28 chorych wystąpiła nadwrażliwość. Połowa ww. zdarzeń (21 z 40; 53%) wystąpiła w czasie podania pierwszych 3 dawek leku.</p> <p>Zdarzenia/ działania niepożądane związane z funkcją wątroby raportowano u 12 (0,2%) pacjentów. Mediana czasu do wystąpienia wątrobowych zdarzeń niepożądanych wynosiła 7,6 miesięcy (zakres: 1-10 miesięcy). We wszystkich przypadkach stosowanie natalizumabu zostało przerwane.</p> <p>W czasie trwania badania raportowano 30 zgonów (0,5%), z których 8 przypadków zostało określonych przez lekarzy jako związane z zastosowanym leczeniem (PML u 4 chorych, zapalny zespół rekonstrukcji immunologicznej u 2 chorych, w tym u 1 pacjenta połączony z nawrotem SM, przerzutowy rak piersi u 1 chorej oraz zaburzenie czynności autonomicznego układu nerwowego u 1 pacjenta).</p>	<p>klinicznej, jak i ugruntowały wiedzę o bezpieczeństwie terapii.</p>
<p>van Pesch 2014 [28]</p>	<p style="text-align: center;"><u>Metodyka</u></p> <p>W niniejszej publikacji przedstawiono wyniki przejściowej analizy na podstawie danych z międzynarodowego, obserwacyjnego badania o akronimie TOP, w której uwzględniono subpopulację 563 pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego leczonych natalizumabem w belgijskich ośrodkach klinicznych w okresie między grudniem 2007 roku, a grudniem 2012 roku.</p> <p>Łącznie 501 pacjentów (89%) pacjentów stosowało wcześniej ≥ 1 lek modulujący przebieg choroby lub/i lek immunosupresyjny, w tym 47 (8,3%) chorych było poddanych terapii ≥ 1 lekiem immunosupresyjnym. Średnia liczba rzutów w roku poprzedzającym terapię natalizumabem wynosiła 1,94, 67,5% pacjentów miało co najmniej 1 zmianę Gd+, a 84,2% chorych co najmniej 9 zmian w obrazach T2. Okres obserwacji wynosił 24 miesiące.</p>	<p>Wyniki niniejszej analizy na podstawie danych z badania obserwacyjnego TOP potwierdziły skuteczność natalizumabu w odniesieniu do redukcji rocznego wskaźnika rzutów oraz poprawy stopnia niesprawności. W badaniu nie</p>

Ref./ Autor/ Rok	Wyniki	Wnioski
	<p style="text-align: center;"><u>Skuteczność kliniczna</u></p> <p>W grupie 208 pacjentów z dostępnymi danymi dla 2 lat leczenia/ obserwacji, średnia wartość EDSS uległa redukcji z 3,5 punktu do 3,0 w 6. miesiącu terapii i pozostawała stała w 12., 18. oraz 24. miesiącu stosowania natalizumabu ($p \leq 0,0005$). W 24. miesiącu terapii natalizumabem skumulowane prawdopodobieństwo utrzymania poprawy stopnia niepełnosprawności wyniosło 25,68, a prawdopodobieństwo progresji niepełnosprawności – 9,0%.</p> <p>W wyniku terapii natalizumabem wskaźnik ARR uległ istotnej statystycznie redukcji o 90,7% ($p < 0,0001$). W trakcie badania 23,6% pacjentów doświadczyło nawrotu choroby. Skumulowane ryzyko nawrotu wyniosło 26,87% w 24. miesiącu leczenia.</p> <p style="text-align: center;"><u>Profil bezpieczeństwa</u></p> <p>W okresie obserwacji wynoszącym 24 miesiące w analizowanej populacji chorych raportowano wystąpienie 78 ciężkich (ang. <i>serious</i>) działań/zdarzeń niepożądanych łącznie u 65 pacjentów (11,5%), w tym 2 przypadki postępującej, wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML). Pierwszy przypadek PML obserwowano u 45-letniej pacjentki, która nie przyjmowała wcześniej żadnych leków immunosupresyjnych; w czasie 27. infuzji leku zgłosiła odczucie większego roztargnienia, a badanie MRI wykazało nową zmianę w mózgu. Diagnozę potwierdził wynik badania płynu mózgowo-rdzeniowego na obecność wirusa JC z wykorzystaniem reakcji łańcuchowej polimerazy (ang. <i>polymerase chain reaction</i>; PCR). Pacjentka wyzdrowiała po serii 5 zabiegów plazmaferezy oraz 3-dniowej kuracji metyloprednizolonem podawanym dożylnie, a przez kolejne 2 miesiące – drogą doustną. Drugi przypadek rozpoznano w trakcie rutynowych badań MRI u bezobjawowego 27-letniego pacjenta, który otrzymał 38 infuzji natalizumabu. Zakażenie potwierdzono w badaniu PCR. Pacjent ten również wyzdrowiał po 5 zabiegach plazmaferezy oraz terapii glikokortykosteroidami. W czasie leczenia natalizumabem występowanie infekcji o ciężkim nasileniu (ang. <i>severe</i>) było rzadko obserwowane - obejmowały one izolowane przypadki: zapalenia płuc, zapalenia pęcherza moczowego, zapalenia okrężnicy, streptokokowego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych, zakażenia przestrzeni międzykręgowej w okolicy lędźwiowej, grypy oraz zakażenia wirusem cytomegalii. U 2 pacjentów rozpoznano nowotwory złośliwe: raka szyjki macicy oraz glejaka.</p>	<p>raportowano żadnych nowych, niespodziewanych działań/ zdarzeń niepożądanych w okresie obserwacji wynoszącym 2 lata.</p>
<p>Wiendl 2016 [29]</p>	<p style="text-align: center;"><u>Metodyka</u></p> <p style="text-align: center;">Analiza <i>post-hoc</i> z badania obserwacyjnego o akronimie TOP, w której oceniano wpływ natalizumabu na progresję niesprawności pacjentów po 2 latach terapii.</p> <p>W analizie uwzględniono 496 pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego (spośród 5122 chorych biorących udział w badaniu TOP), którzy ukończyli 4 lata ciągłej terapii natalizumabem i mieli wykonywane oceny stopnia niepełnosprawności w skali EDSS przed rozpoczęciem i w trakcie badania. W badaniu analizowano odsetek pacjentów z progresją niesprawności ($\geq 1,0$ punktu w skali EDSS) potwierdzonej po 6 i 12 miesiącach od rozpoczęcia terapii (ang. <i>baseline</i>) w czasie 1-24 miesięcy oraz 25-48 miesięcy leczenia. Wyjściowa charakterystyka pacjentów w ogólnej populacji z badania TOP ($n=5122$), pacjentów, którzy ukończyli 4 lata terapii natalizumabem ($n=469$) oraz pacjentów, którzy przerwali leczenie po 2 latach ($n=514$) była podobna. Ponad 90% pacjentów było wcześniej leczonych DMT, a mediana liczby rzutów w poprzedzającym roku wynosiła 2,0.</p>	<p>Wyniki analizy <i>post-hoc</i> na podstawie danych z obserwacyjnego badania o akronimie TOP wskazały na istotne zmniejszenie stopnia progresji niepełnosprawności w wyniku terapii natalizumabem przez okres 4 lat.</p>

Ref./ Autor/ Rok	Wyniki	Wnioski
	<p style="text-align: center;"><u>Skuteczność kliniczna</u></p> <p>W grupie 496 pacjentów z RRMS, istotnie statystycznie większy odsetek pacjentów doświadczył 6-miesięcznej potwierdzonej progresji niesprawności ruchowej w miesiącach 1-24 (10,9%) niż w czasie 25-48 miesięcy leczenia (6,3%), co wskazuje na 42% redukcję ryzyka potwierdzonej 6-miesięcznej progresji niepełnosprawności ocenianej w skali EDSS po pierwszych 2 latach stosowania natalizumabu (p=0,0097). Analogicznie, istotnie statystycznie większy odsetek pacjentów doświadczył 12-miesięcznej, potwierdzonej progresji niepełnosprawności w czasie 1-24 miesięcy leczenia (9,5%) niż w czasie 25-48 miesięcy terapii (4,6%), co koresponduje z 52% redukcją ryzyka 12-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności ruchowej w skali EDSS w czasie pierwszych 2 lat stosowania natalizumabu (p=0,0036).</p> <p>Zdecydowana większość pacjentów, którzy doświadczyli potwierdzonej progresji niepełnosprawności ruchowej w czasie pierwszych 2 lat terapii natalizumabem pozostawało wolnych od progresji w czasie kolejnych 2 lat leczenia.</p> <p style="text-align: center;"><u>Profil bezpieczeństwa</u> Nie oceniano.</p>	

<p>Trojano 2018 [30]</p>	<p style="text-align: center;"><u>Metodyka</u></p> <p>Analiza oparta na wynikach badania obserwacyjnego o akronimie TOP, w ramach której oszacowano prawdopodobieństwo 24- i 48-tygodniowej potwierdzonej progresji niepełnosprawności do określonych wartości granicznych tj. $\geq 3,0$; $\geq 4,0$ lub $\geq 6,0$ punktów w skali EDSS u pacjentów, którzy stosowali natalizumab przez ≥ 24 miesiące w okresie obserwacji wynoszącym do 288 tygodni (w przybliżeniu 5,5 lat) trwania badania TOP.</p> <p>Do 1 maja 2014 roku, w badaniu obserwacyjnym TOP uwzględniono 5623 pacjentów z RRMS, z których u 5587 (99,4%) oceniano wyjściowo stopień niepełnosprawności w skali EDSS; 3253 (58,2%) z tych pacjentów przyjmowało natalizumab przez okres ≥ 24 miesięcy, a 908 chorych przerwało terapię natalizumabem do 24. miesiąca od rozpoczęcia (5,4% z powodu braku skuteczności, 16,4% z innych przyczyn). Ponad 90% pacjentów było wcześniej leczonych DMT. Średnia liczba rzutów w poprzedzającym roku wynosiła około 2. Pacjenci, którzy ukończyli ≥ 24 miesiące terapii natalizumabem otrzymali średnio 42,1 dawek leku do momentu przeprowadzenia analizy, podczas gdy chorzy, którzy przerwali leczenie w czasie pierwszych 24 miesięcy z powodu braku skuteczności lub przyczyn innych niż brak skuteczności otrzymali średnio 12,6 oraz 12,1 dawek natalizumabu.</p> <p style="text-align: center;"><u>Skuteczność kliniczna</u></p> <p>W zakresie prawdopodobieństwa 24-tygodniowej potwierdzonej progresji niepełnosprawności w 96. tygodniu trwania badania nie obserwowano różnicy między grupą pacjentów, którzy ukończyli ≥ 24-miesięczny okres leczenia, a chorymi, którzy przerwali terapię z przyczyn innych niż brak skuteczności. W przypadku pacjentów, którzy przerwali leczenie z powodu braku jego skuteczności obserwowano wyższy stopień pogorszenia sprawności według EDSS.</p> <p>W pierwszym roku terapii natalizumabem, chorzy którzy ukończyli ≥ 24-miesięczny okres leczenia wykazywali istotnie statystycznie niższy średni adjustowany roczny wskaźnik rzutów (ARR) niż pacjenci, którzy przerwali leczenie z powodów innych niż brak skuteczności (0,23 vs 0,31; $p < 0,001$), a w obu podgrupach obserwowano niższą częstość rzutów niż wśród chorych, którzy przerwali leczenie z powodu braku (0,82; $p < 0,001$). Podobny trend obserwowano dla odsetka pacjentów bez nawrotu choroby w 1. roku leczenia (odpowiednio: 80,9% vs 82,9% vs 61,4%).</p> <p>Po około 5,5 latach leczenia, w grupie pacjentów, którzy przyjmowali natalizumab przez okres ≥ 24 miesięcy, skumulowane prawdopodobieństwo pogorszenia niesprawności o 1,0 oraz 2,0 punktów w skali EDSS wynosiło odpowiednio 18,5% i 7,9% (potwierdzone po 24 tygodniach) oraz 13,5% i 5,3% (potwierdzone po 48 tygodniach). Ryzyko 24- oraz 48-tygodniowej potwierdzonej progresji niepełnosprawności według EDSS było istotnie statystycznie wyższe u pacjentów z nawrotami choroby w czasie leczenia niż u chorych bez nawrotów.</p> <p>Analiza czasu do pogorszenia stopnia niepełnosprawności o określone wartości w skali EDSS wykazała, że prawdopodobieństwo 48-tygodniowej potwierdzonej progresji niesprawności w stopniu 1,0-2,0 do $\geq 3,0$, z 2,0-3,0 do $\geq 4,0$ oraz z 4,0-5,0 do $\geq 6,0$ punktów w skali EDSS w 288. tygodniu trwania badania TOP wynosiło odpowiednio: 11,1%; 11,8% oraz 9,5%, wraz z mniejszym prawdopodobieństwem pogorszenia wśród pacjentów bez nawrotów choroby w czasie terapii (8,1%; 8,4% oraz 5,7%). W grupie chorych z wyjściowym nasileniem niepełnosprawności wynoszącym 3,5 w skali EDSS (zakres: 0,0; 9,5), którzy ukończyli 24 miesiące terapii natalizumabem, wskaźnik 48-tygodniowej potwierdzonej progresji niepełnosprawności wynosił poniżej 15%; po upływie 5,5 lat leczenia, 86,5% oraz 94,7% pacjentów nie doświadczył wzrostu nasilenia niesprawności o odpowiednio $\geq 1,0$ oraz $\geq 2,0$ punktów w skali EDSS. Wystąpienie nawrotów choroby wiązało się z wyższym wskaźnikiem ogólnego pogorszenia stopnia niepełnosprawności.</p> <p style="text-align: center;"><u>Profil bezpieczeństwa</u></p> <p style="text-align: center;">Nie analizowano.</p>	<p>Wyniki raportowane w niniejszym badaniu stanowią potwierdzenie rezultatów uzyskanych w czasie 5 lat trwania badania TOP [26] w zakresie skuteczności natalizumabu udokumentowanej za pomocą redukcji wskaźnika nawrotów oraz prawdopodobieństwa pogorszenia stopnia sprawności.</p>
--	--	--

Ref./ Autor/ Rok	Wyniki	Wnioski
<p>Wiendl 2021 [31]</p>	<p style="text-align: center;"><u>Metodyka</u></p> <p>Celem niniejszej subanalizy wyników badania obserwacyjnego o akronimie TOP była charakterystyka poprawy stopnia niepełnosprawności u pacjentów z RRMS poddanych długotrwałemu leczeniu natalizumabem. Analizę oparto na danych zebranych w okresie od rozpoczęcia badania tj. lipca 2007 roku do 1 listopada 2018 roku. Potwierdzoną poprawę stopnia niepełnosprawności (ang. <i>confirmed disability improvement</i>; CDI) definiowano jako zmniejszenie o $\geq 1,0$ punktu w skali EDSS w przypadku wyjściowych wartości $\geq 2,0$. Obserwowana poprawa musiała być potwierdzona po 24 tygodniach. W analizie nie uwzględniono pacjentów z wyjściowym nasileniem niesprawności wynoszącym $< 2,0$ w skali EDSS. Ponad 85% pacjentów było wcześniej leczonych DMT. Średnia liczba rzutów w poprzedzającym roku wynosiła 2,2, a 67,5% chorych miało zmiany Gd+.</p> <p style="text-align: center;"><u>Skuteczność kliniczna</u></p> <p>Z grupy 5384 pacjentów z wyjściowym nasileniem niepełnosprawności $\geq 2,0$ punktów w skali EDSS, u 1287 (23,9%) chorych wystąpiła potwierdzona poprawa, a 51,8% pacjentów doświadczyło CDI w czasie pierwszego roku leczenia.</p> <p>Średni czas leczenia natalizumabem w tej grupie chorych wynosił 5,0 lat (SD=2,52). Pacjenci, którzy nie stosowali innych DMT przez rozpoczęciem terapii natalizumabem wykazywali większe prawdopodobieństwo CDI niż chorzy poddani wcześniej 1 terapii za pomocą DMT (HR=0,800; 95% CI: 0,675; 0,947; p=0,0094) lub ≥ 2 DMT (HR=0,592; 95% CI: 0,495; 0,707; p<0,0001). Do innych statystycznie istotnych czynników predysponujących do wystąpienia CDI należały: młodszy wiek (HR=0,970; 0,964; 0,977; p<0,0001), większa liczba nawrotów w czasie 12 miesięcy przed rozpoczęciem terapii natalizumabem (HR=1,097; 1,043; 1,154; p=0,0003), większe wyjściowe nasilenie niepełnosprawności w skali EDSS (HR=1,179; 1,139; 1,221; p<0,0001), a także krótszy czas od rozpoznania SM (HR=0,989; 0,979; 0,999; p=0,0377).</p> <p>Skumulowane prawdopodobieństwo wystąpienia CDI w 8. roku wyniosło 33,2%, a prawdopodobieństwo utrzymania poprawy (m.in. w sytuacji gdy EDSS pozostawało poniżej wartości wyjściowych) po upływie 8 lat od wystąpienia CDI wyniosło 52,6%, co oszacowano na podstawie krzywych Kaplan-Meiera. Łącznie 876 z 1287 pacjentów (68,%) utrzymało potwierdzoną poprawę stopnia niepełnosprawności w czasie okresu obserwacji.</p> <p style="text-align: center;"><u>Profil bezpieczeństwa</u></p> <p>Nie oceniano.</p>	<p>Wyniki subanalizy badania TOP wykazały, że chorzy z RRMS mogą doświadczyć poprawy stopnia niepełnosprawności po rozpoczęciu terapii natalizumabem; poprawę raportowano u blisko u jednej czwartej chorych.</p>
<p>Outterycyk 2014 [32]</p>	<p style="text-align: center;"><u>Metodyka</u></p> <p>Wieloośrodkowe, prospektywne badanie IV fazy o akronimie BIONAT miało na celu ocenę efektów klinicznych natalizumabu stosowanego przez okres 2 lat w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego.</p> <p>W badaniu uwzględniono 1204 pacjentów z RRMS, którzy rozpoczęli terapię natalizumabem w 18 francuskich ośrodkach klinicznych od czerwca 2007 roku. Populację tę określono jako reprezentatywną w odniesieniu do francuskich pacjentów z RRMS leczonych natalizumabem. Dobrą odpowiedź na leczenie natalizumabem definiowano jako brak klinicznej i radiologicznej aktywności choroby.</p> <p>Dane analizowane w niniejszym pierwszym raporcie z badania obejmowały chorych, którzy rozpoczęli stosowanie natalizumabu co najmniej 2 lata (populacja BIONAT_{2Y}). Wyodrębniono także subpopulację pacjentów z wysoko aktywną chorobą, którzy również stosowali natalizumab od co najmniej 2 lat (subpopulacja BIONAT_{HAZY}). Około 90% pacjentów stosowało wcześniej leki immunomodulujące. Roczny wskaźnik rzutów wynosił 2,2, a 51% chorych miało zmiany Gd+.</p> <p style="text-align: center;"><u>Skuteczność kliniczna</u></p>	<p>Obserwacje z prospektywnego badania BIONAT stanowią potwierdzenie wysokiej skuteczności natalizumabu stosowanego w praktyce klinicznej u pacjentów z RRMS.</p>

Ref./ Autor/ Rok	Wyniki	Wnioski
	<p>Z grupy 1204 pacjentów, w momencie analizy 793 (65,9%) pacjentów stosowało natalizumab od ≥ 2 lat (BIONAT_{2Y}); z grupy tej u 328 (41,4%) pacjentów chorobę sklasyfikowano jako bardzo aktywną.</p> <p>W głównej kohorcie pacjentów, z terapii natalizumabem zrezygnowało łącznie 17,8% pacjentów. Odsetek chorych wolnych od klinicznej oraz radiologicznej aktywności choroby wynosił 45,59% w czasie pierwszych 2 lat leczenia. W tym czasie raportowano także istotną statystycznie redukcję stężenia przeciwciał klasy IgG oraz IgM w surowicy krwi.</p> <p><u>Profil bezpieczeństwa</u></p> <p>Do ciężkich (ang. <i>serious</i>) działań/ zdarzeń niepożądanych raportowanych w badanej kohorcie należały: postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia (PML) u 1 pacjenta (po 19. infuzji leku), 5 przypadków nowotworów (2 – rak piersi, 1 – rak odbytnicy, 1 – rak pęcherza moczowego, 1 – rak podstawnomórkowy), 1 letalny przypadek ostrej encefalopatii Hurst'a (rozpoznany podczas sekcji), 1 – autoimmunologiczna anemia hemolityczna, 1 – zator płucny, 1 – zespół mielodysplastyczny, 1 - powtórne zapalenie płuc i oskrzeli, 1 – nasiloną cytoliza wątrobową. Pięć dodatkowych przypadków PML raportowano po upływie 2 lat terapii natalizumabem.</p> <p>Badania na obecność przeciwciał skierowanych przeciw natalizumabowi były wykonywane po 6 miesiącach leczenia zgodnie z zaleceniami, jeśli pacjent wykazywał kliniczne cechy nawrotu lub powtarzalne działania niepożądane. Neutralizujące przeciwciała wykryto u 1,1% (9 z 793) chorych z kohorty BIONAT_{2Y}, co stanowi 6,4% (9 z 141) przypadków zakończenia terapii. Przeciwciała wykrywano głównie w czasie pierwszego roku leczenia (77,8%) i najczęściej po nawrocie choroby.</p> <p>Badanie na obecność przeciwciał neutralizujących natalizumab przeprowadzono również po 1. roku leczenia, a pozytywne wyniki raportowano u 2,6% pacjentów z badanej kohorty (21 z 793). Różnica względem poprzedniej oceny (1,1% po 6 miesiącach) wynosząca 1,5% obejmowała 9 pacjentów ze skórą reakcją alergiczną w czasie pierwszej infuzji (związaną z przerwaniem leczenia), 2 chorych bez klinicznej i radiologicznej aktywności choroby zarówno w czasie pierwszego, jak i drugiego roku terapii oraz 1 pacjentkę w ciąży. Przyczyny oraz czas zakończenia terapii natalizumabem w subpopulacji BIONAT_{HA2Y} były w pełni porównywalne z kohortą główną.</p>	
<p>Clerico 2014 [33]</p>	<p><u>Metodyka</u></p> <p>Obserwacyjne badanie prospektywne o akronimie TY-STOP, w którym oceniano efekty kliniczne po 24 dawkach natalizumabu u pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego. Ponad 80% pacjentów stosowało wcześniej DMT. A roczny wskaźnik rzutów przed terapią wynosił 2,0.</p> <p>Pacjentów rekrutowano w okresie od października 2010 roku do października 2012 roku w 8 włoskich ośrodkach klinicznych, z grupy 124 chorych bez klinicznych oraz radiologicznych znamion aktywności choroby po podaniu 24 dawek natalizumabu.</p> <p>Spośród 130 pacjentów, do analizy włączono 124 chorych z pełnymi danymi dla założonego okresu obserwacji. Dla potrzeb analizy statystycznej pacjentów podzielono na 2 grupy: ITT oraz <i>as-treated</i> (AS). W populacji ITT uwzględniono chorych, którzy kontynuowali lub przegrali terapię natalizumabem po otrzymaniu 24 dawek. Populację AS tworzyli: pacjenci kontynuujący leczenie natalizumabem, pacjenci po przerwaniu terapii, którzy rozpoczęli stosowanie innego leku DMT (interferon beta-1a [domięśniowo lub podskórnym], interferon beta-1b, octan glatirameru oraz fingolimod) oraz pacjenci, którzy przegrali leczenie natalizumabem.</p> <p>W odniesieniu do wyjściowej charakterystyki pacjentów z zakresu parametrów demograficznych i klinicznych nie wykazano żadnych istotnych statystycznie różnic między grupami.</p> <p><u>Skuteczność kliniczna</u></p>	<p>Niniejsze badanie dostarczyło III klasy dowodów naukowych wskazujących na zwiększone ryzyko wznowienia aktywności choroby po przerwaniu leczenia natalizumabem. Autorzy badania wskazują, że zakończenie terapii powinno być rozważone tylko w przypadku rozpoznania wysokiego ryzyka wystąpienia PML i potencjalnych korzyści z przerwania leczenia.</p>

Ref./ Autor/ Rok	Wyniki	Wnioski
	<p>W populacji ITT (n=124) raportowano istotnie statystycznie niższą aktywność choroby, zarówno kliniczną (p=0,004), jak i radiologiczną (p=0,02) w grupie pacjentów kontynuujących leczenie natalizumabem (n=43) niż w grupie pacjentów, którzy przegrali stosowanie natalizumabu (n=81).</p> <p>W populacji AS (n=124), kliniczna, jak i radiologiczna aktywność choroby była istotnie statystycznie niższa (odpowiednio: p=0,003 oraz p=0,03) u chorych kontynuujących leczenie natalizumabem niż w grupie pacjentów, którzy zmienili lek na inny oraz tych, którzy przegrali leczenie.</p> <p>W czasie roku przed rozpoczęciem stosowania natalizumabu, a także w czasie 12 miesięcy po przerwaniu leczenia nie raportowano żadnych klinicznych ani radiologicznych objawów ostrego nawrotu w grupie chorych, którzy przegrali terapię natalizumabem.</p> <p><u>Profil bezpieczeństwa</u></p> <p>Po przerwaniu stosowania natalizumabu u 1 pacjenta stwierdzono postępującą, wieloogniskową leukoencefalopatię (PML), która została całkowicie wyleczona.</p>	
<p>Totaro 2014 [34]</p>	<p><u>Metodyka</u></p> <p>Post-marketingowe, wieloośrodkowe badanie obserwacyjne mające na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania natalizumabu w praktyce klinicznej, u pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego przez okres powyżej 42 miesięcy.</p> <p>W publikacji opisano wyniki leczenia raportowane u 343 pacjentów z RRMS rozpoznanych na podstawie kryteriów McDonalda, którzy rozpoczęli terapię natalizumabem w 12 ośrodkach klinicznych w środkowych i południowych Włoszech, i zostali włączeni do badania obserwacyjnego w okresie między kwietniem 2007 a listopadem 2010 roku. Średnia wieku pacjentów wynosiła 35,8 ± 9,1 lat, a średni czas trwania choroby – 10,7 ± 6,8 lat. Ponad 95% pacjentów stosowało wcześniej DMT. Przed rozpoczęciem stosowania natalizumabu roczny wskaźnik rzutów wynosił 2,1; u 290 pacjentów odnotowano wzrost liczby zmian w obrazach T2 w badaniu MRI; zmiany Gd+ obecne były u 286 pacjentów, a średnia±SD liczba zmian wyniosła 2,7±3,0. Średni czas leczenia za pomocą natalizumabu wynosił 19,1 ± 12,7 miesięcy (zakres: 1 – 48 miesięcy), a średnia liczba infuzji leku – 18,1 ± 12,1 (zakres: 1 – 48). Okres obserwacji wynosił 36 miesięcy.</p> <p><u>Skuteczność kliniczna</u></p> <p>Wartość rocznego wskaźnika rzutów (ARR) uległa istotnej statystycznie redukcji z 2,1 (0,9) w czasie roku przed rozpoczęciem terapii natalizumabem do 0,13 (0,4) w 36. miesiącu stosowania natalizumabu (p=0,00001).</p> <p>Na końcu okresu obserwacji, skumulowany odsetek pacjentów wolnych od nawrotu choroby wynosił 68%; odsetek pacjentów wolnych od progresji niepełnosprawności wynosił 93%, a odsetek pacjentów bez nowych zmian Gd+ oraz nowych zmian w projekcji T2 wynosił odpowiednio: 92% oraz 78%. Łączny odsetek chorych wolnych od aktywności choroby w badaniach MRI wynosił 77%. W 36. miesiącu po rozpoczęciu terapii natalizumabem, skumulowany odsetek pacjentów wolnych od jakiegokolwiek aktywności choroby wynosił 53%.</p> <p><u>Profil bezpieczeństwa</u></p> <p>Łącznie u 116 (33,8%) pacjentów raportowano wystąpienie co najmniej 1 działania/zdarzenia niepożądanego o umiarkowanym lub poważnym nasileniu. Do najczęściej raportowanych działań/zdarzeń niepożądanych należały: ból głowy (25,9%), infekcje o łagodnym nasileniu (21,6%), w tym infekcje górnych dróg oddechowych, infekcje dróg moczowych oraz opryszczka wargowa. Jeden pacjent został wycofany z udziału w badaniu ze względu na nawracające infekcje płuc, 1 – ze względu na zmęczenie o dużym nasileniu, a kolejny z powodu diagnozy zmiany nowotworowej na języku. Reakcje alergiczne, które wiązały się z przerwaniem (zawieszeniem) leczenia obserwowano u 12 (3,5%) chorych. W badaniu nie raportowano żadnego przypadku postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML).</p>	<p>Wyniki niniejszego badania obserwacyjnego potwierdziły skuteczność natalizumabu w zakresie redukcji klinicznej oraz radiologicznej aktywności choroby u pacjentów z RRMS. Co więcej, skuteczność leku wydawała się być większa w praktyce klinicznej niż w pierwotnych badaniach RCT.</p>

Ref./ Autor/ Rok	Wyniki	Wnioski
<p>Algahtani 2018 [35]</p>	<p style="text-align: center;"><u>Metodyka</u></p> <p>Retrospektywne, jednośrodkowe badanie obserwacyjne przeprowadzone w Arabii Saudyjskiej, w którym oceniano efekty kliniczne natalizumabu stosowanego u pacjentów z RRMS. Dane zbierano w okresie wrzesnia 2016 roku do stycznia 2017 roku, a w analizie uwzględniono 32 chorych którzy poddani byli leczeniu natalizumabem w dawce 300 mg/ miesiąc przez co najmniej 6 miesięcy. Łącznie 27 chorych (84,4%) stosowało wcześniej inną terapię DMT, w tym: interferon beta (59,4%), fingolimod (21,9%) lub fumaran dimetylu (3,1%). Wyjściowa liczba rzutów wynosiła 2,4. Średni czas trwania leczenia natalizumabem wynosił 11,78 ± 6,59 miesięcy (zakres: 6-30 miesięcy), a okres obserwacji od 6 do 30 miesięcy.</p> <p style="text-align: center;"><u>Skuteczność kliniczna</u></p> <p>Wyjściowe nasilenie stopnia niepełnosprawności w skali EDSS wynosiło 4,50 ± 1,80 (zakres: 1,5-6), natomiast w okresie obserwacji uległo zmianie do 4,02 ± 2,08 (zakres: 1-6) (p=0,3274). W wyniku terapii natalizumabem u 12 pacjentów (37,5%) raportowano poprawę stopnia niesprawności ocenianej według EDSS (przy czym 8 tych pacjentów rozpoczęło leczenie natalizumabem ze względu na nawrót choroby), a u 4 chorych (12,5%) obserwowano dalsze pogorszenie niepełnosprawności. W przypadku pozostałych 16 pacjentów (50%) stopień nasilenia niepełnosprawności w skali EDSS pozostawał bez zmian względem wartości wyjściowych.</p> <p>Średni roczny wskaźnik rzutów (ARR) uległ istotnej statystycznie redukcji z wyjściowego 2,41 ± 2,48 do 0,16 ± 0,37 w okresie obserwacji (p<0,0001). U 27 chorych (84,4%) nie raportowano żadnego nawrotu choroby od momentu rozpoczęcia terapii natalizumabem, podczas gdy u 5 pacjentów (15,6%) wystąpił tylko 1 nawrót. Poza poprawą parametrów klinicznych, leczenie natalizumabem wiązało się również z istotną poprawą wyników radiologicznych obserwowanych w badaniu MRI; udokumentowano redukcję lub całkowite ustąpienie zmian Gd+ i brak nowych zmian w projekcji T2.</p> <p style="text-align: center;"><u>Profil bezpieczeństwa</u></p> <p>Tylko u 1 pacjenta (3,1%) potwierdzoną zakażenie wirusem JC, niemniej chory też nadal otrzymywał natalizumab ze względu na udokumentowany brak odpowiedzi na leczenie innymi dostępnymi DMT. W badaniu nie raportowano żadnego przypadku PML.</p>	<p>Istotna redukcja wskaźnika nawrotów oraz progresji niepełnosprawności w wyniku rozpoczęcia terapii natalizumabem pozostawała zbieżna z wynikami innych badań obserwacyjnych przeprowadzonych w różnych państwach.</p> <p>Leczenie natalizumabem zostało określone jako satysfakcjonujące zarówno z perspektywy pacjentów, jak i lekarzy.</p>

Ref./ Autor/ Rok	Wyniki	Wnioski
<p>Evdoshenko 2019 [36]</p>	<p style="text-align: center;"><u>Metodyka</u></p> <p>Badanie obserwacyjne przeprowadzone w 7 rosyjskich ośrodkach klinicznych z retrospektywną analizą danych zbieranych w 2018 roku, którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania natalizumabu u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym w rzeczywistej praktyce klinicznej. W badaniu uwzględniono 334 pacjentów, którzy otrzymali co najmniej 1 infuzję natalizumabu.</p> <p>W okresie 12 miesięcy przed rozpoczęciem terapii natalizumabem, 7,19% chorych nie miało żadnego nawrotu choroby, 26,05% doświadczyło 1 nawrotu, 30,24% - 2 nawrotów, a 36,52% pacjentów miało ≥ 3 nawroty SM. Mediana nawrotów choroby w okresie 12 miesięcy przed rozpoczęciem stosowania natalizumabu wynosiła 2,0 (zakres: 1,0-3,0), podobnie jak w okresie 12-24 miesięcy przed terapią natalizumabem. W grupie 217 pacjentów, u których wykonano badanie MRI w czasie poprzednich 12 miesięcy, 57,6% chorych miało co najmniej 1 nową zmianę w obrazie T2, a 81,57% - jedną lub więcej zmianę Gd+ w obrazie T1. Łącznie, odsetek pacjentów z wyjściową aktywnością choroby manifestującą się zarówno nawrotami, jak i nowymi zmianami w T2 i/lub zmianami Gd+ w T1 wynosił 62,13%.</p> <p>Wcześniejsze leczenie za pomocą co najmniej 1 preparatu DMT i/lub leku immunosupresyjnego zastosowano u 93,11% chorych. Mediana czasu trwania wcześniejszych terapii DMT wynosiła 33,00 miesięcy (zakres: 15-60), a mediana czasu leczenia natalizumabem – 17,10 lat (zakres: 5,00-24,23).</p> <p style="text-align: center;"><u>Skuteczność kliniczna</u></p> <p>W badaniu obserwowano, że stosowanie natalizumabu wiązało się z istotnym statystycznie zmniejszeniem aktywności choroby, zarówno w zakresie częstości nawrotów, jak i aktywności w badaniu MRI.</p> <p>Wskaźnik nawrotów w czasie terapii natalizumabem analizowano w grupie 192 (57,49%) chorych po upływie 12 miesięcy oraz u 77 (23,05%) pacjentów, którzy otrzymywali natalizumab przez co najmniej 24 miesiące. Roczny wskaźnik rzutów (ARR) uległ istotnej statystycznie redukcji z 2 (mediana; zakres: 2-2) w okresie 12 miesięcy przed rozpoczęciem terapii natalizumabem do wartości 0 (mediana; zakres (0-0)), zarówno w czasie 12 miesięcy, jak i 24 miesięcy stosowania natalizumabu ($p < 0,0001$).</p> <p>W analizie zmian stopnia niesprawności według EDSS uwzględniono 98 chorych. W 24. miesiącu terapii u 8,16% chorych raportowano 6-miesięczną potwierdzoną progresję niepełnosprawności, która u 2,04% pacjentów wystąpiła w czasie pierwszych 12 miesięcy leczenia, a u 6,12% - w czasie 12-24 miesięcy od rozpoczęcia leczenia natalizumabem.</p> <p>Odsetek pacjentów z nowymi zmianami w obrazie T2 uległ istotnej statystycznie redukcji z 57,6% w okresie 12 miesięcy przed rozpoczęciem terapii natalizumabem do odpowiednio 15,19% oraz 8,0% w trakcie 12 i 24 miesięcy leczenia natalizumabem ($p < 0,0001$).</p> <p>Z kolei, odsetek pacjentów ze zmianami Gd+ uległ istotnej statystycznie redukcji z 81,57% w okresie 12 miesięcy przed rozpoczęciem terapii natalizumabem do odpowiednio 8,86% oraz 8,0% w trakcie 12 i 24 miesięcy leczenia natalizumabem ($p < 0,0001$).</p> <p>Terapię natalizumabem przerwało 24,85% chorych, którzy poddani byli dalszej obserwacji przez średnio $45,04 \pm 20,47$ miesięcy. W tym czasie u 31,33% z nich wystąpiły nawroty choroby. Średni czas do wystąpienia pierwszego nawrotu od przerwania terapii natalizumabem wynosił $7,37 \pm 11,16$ miesięcy.</p> <p style="text-align: center;"><u>Profil bezpieczeństwa</u></p> <p>Nie oceniano.</p>	<p>W ramach wieloośrodkowego badania potwierdzoną wysoką skuteczność natalizumabu w leczeniu aktywnego stwardnienia rozsianego. Autorzy badania wskazali jednocześnie, że ze względu na złożoność kwestii związanych z terapią natalizumabem, powinien być on podawany w specjalistycznych ośrodkach klinicznych.</p>

Ref./ Autor/ Rok	Wyniki	Wnioski
<p>Dekker 2019 [37]</p>	<p style="text-align: center;"><u>Metodyka</u></p> <p>Prospektywne badanie obserwacyjne przeprowadzone z holenderskim ośrodkiem klinicznym od 2006 roku, w ramach którego oceniano efekty kliniczne natalizumabu stosowanego w leczeniu pacjentów z RRMS. W niniejszej analizie uwzględniono kohortę 135 pacjentów, z których 96,3% stosowało wcześniej inną terapię DMT. Roczny wskaźnik rzutów choroby w okresie 2 lat przed rozpoczęciem terapii natalizumabem wynosił 1,24, 67,3% chorych miało zmiany Gd+, a 62,1% powyżej 30 zmian w obrazach T2. Mediana okresu obserwacji wynosiła 4,9 lat (IQR: 3,6-6,0 lat).</p> <p>W badaniu oceniano parametr NEDA (ang. <i>no evidence of disease activity</i>) definiowany jak brak klinicznej lub radiologicznej aktywności choroby lub potwierdzonej progresji niepełnosprawności w skali EDSS, a także NEPAD (ang. <i>no evidence of progression or active disease</i>) określany jako brak objawów progresji lub aktywności choroby i uwzględniający dodatkowo wyniki testów 25-FWT i 9-HPT (ang. <i>timed 25-foot walk test/ 9-hole peg test</i>).</p> <p style="text-align: center;"><u>Skuteczność kliniczna</u></p> <p>Kompletne dane dla NEDA dostępne były dla 84 pacjentów i u większości chorych tj. 58,3% (49/84) utrzymywał się stan braku aktywności choroby niezależnie od długości okresu obserwacji. W przypadku parametru NEPAD, spośród 65 analizowanych pacjentów, u 23 (35,4%) chorych utrzymywał się stan braku objawów progresji lub aktywności choroby niezależnie od okresu obserwacji.</p> <p>Po upływie pierwszego roku terapii natalizumabem progresję niepełnosprawności ocenianą w skali EDSS raportowano u 43,7% chorych, a poprawę u 17,8%. Czas do wystąpienia progresji był istotnie krótszy w przypadku dłuższego czasu trwania choroby w momencie rozpoczęcia leczenia natalizumabem (HR=1,05; CI 1,00; 1,09; p=0,037).</p> <p style="text-align: center;"><u>Profil bezpieczeństwa</u></p> <p>Nie oceniano.</p>	<p>Raportowane wyniki wskazują, że wczesne rozpoczęcie leczenia natalizumabem tj. w czasie dominowania aktywnego procesu zapalnego wiąże się z uzyskaniem większych korzyści klinicznych.</p>

Ref./ Autor/ Rok	Wyniki	Wnioski
Deslandes 2020 [38]	<p style="text-align: center;"><u>Metodyka</u></p> <p>Wieloośrodkowe badanie obserwacyjne przeprowadzone w Brazylii, w którym uwzględniono pacjentów z RRMS poddanych leczeniu natalizumabem w okresie od stycznia 2011 roku do grudnia 2016 roku. Do analizy włączono 56 chorych, którzy otrzymywali natalizumab przez co najmniej 12 tygodni i z których 78,6% stosowało wcześniej inną terapię DMT. Liczba rzutów przed terapią natalizumabem wynosiła 1,59 a 80% pacjentów miało zmiany radiologiczne.</p> <p style="text-align: center;"><u>Skuteczność kliniczna</u></p> <p>W badaniu wykazano istotną statystycznie redukcję średniej bezwzględnej liczby nawrotów po upływie roku od rozpoczęcia terapii natalizumabem w porównaniu ze stanem w czasie 12 miesięcy przed leczeniem (1,59 vs 0,36; p<0,001). Łącznie 51 chorych, którzy otrzymali pełnych 12 infuzji natalizumabu zostało włączonych do analizy rocznego wskaźnika rzutów, która wskazała istotną statystycznie redukcję ARR z 1,15 przed leczeniem natalizumabem do 0,11 po leczeniu (p<0,001). W okresie rocznej obserwacji po leczeniu natalizumabem 88% pacjentów nie doświadczyło nawrotu choroby.</p> <p>Raportowano także istotną statystycznie, 70-procentową redukcję odsetka chorych z radiologiczną aktywnością choroby (85% vs 17,0%; p<0,001). Ocena zmian parametru EDSS możliwa była u 47 z 51 pacjentów (92,1%); u 68,0% z nich nasilenie niepełnosprawności pozostawało stałe lub uległo pogorszeniu, u 36,0% pozostawało stałe, w przypadku 32,0% chorych stopień niesprawności uległ poprawie w wyniku stosowania natalizumabu, a u 27,6% - pogorszeniu. Po upływie 12 miesięcy leczenia, łącznie u 71% chorych wykazano brak pogorszenia stopnia niepełnosprawności w skali EDSS.</p> <p style="text-align: center;"><u>Profil bezpieczeństwa</u></p> <p>Wystąpienie zdarzeń/ działań niepożądanych raportowano u 36% pacjentów. Najczęściej obserwowano objawy żołądkowo-jelitowe (11,0%), zawroty głowy (9,0%), ból głowy (7,0%), zmęczenie/ złe samopoczucie (7,0%). Reakcje alergiczne wystąpiły u 5,0% chorych, spośród których 1 pacjent przerwał leczenie ze względu na ciężką reakcję immunologiczną po 6. infuzji leku.</p>	<p>Wyniki badania obserwacyjnego przeprowadzonego w zróżnicowanej populacji brazylijskiej wskazują na uzyskanie klinicznej oraz radiologicznej korzyści po rozpoczęciu terapii natalizumabem. Zgodnie z wynikami raportowanymi przez pacjentów oraz obserwacjami badaczy, leczenie było dobrze tolerowane.</p>

Ref./ Autor/ Rok	Wyniki	Wnioski
<p>Bigaut 2021 [39]</p>	<p style="text-align: center;"><u>Metodyka</u></p> <p>Retrospektywne badanie obserwacyjne o akronimie TYSTEN (ang. <i>TYSabri TEN years</i>) przeprowadzone w 2 francuskich ośrodkach klinicznych w okresie od kwietnia 2007 roku do września 2018 roku. Do badania włączono dorosłych pacjentów z RRMS, którzy w okresie między kwietniem 2007 a grudniem 2012 roku rozpoczęli terapię natalizumabem w dawce 300 mg co 4 tygodnie po niepowodzeniu leczenia pierwszej linii definiowanym jako nawrót choroby w czasie poprzedniej terapii lub 2 ciężkie rzuty choroby w czasie roku. U 91,9% pacjentów występowało co najmniej 9 zmian w obrazach T2, a u 49,7% zmiany Gd+. Chorzy którzy nie otrzymali co najmniej 3 infuzji leki byli wykluczeni z badania.</p> <p>W badaniu uwzględniono łącznie 770 pacjentów. Średni czas trwania okresu obserwacji 97,2 ± 28,1 miesięcy, a średni czas trwania terapii natalizumabem – 66 miesięcy (zakres liczby infuzji: 3-149). Leczenie przerwano u 60,3%, głównie z powodu pozytywnego testu na obecność wirusa JC.</p> <p style="text-align: center;"><u>Skuteczność kliniczna</u></p> <p>W czasie leczenia natalizumabem średni wskaźnik ARR uległ redukcji z wyjściowych 2,0 ± 1,1 do 0,39 ± 0,70 w 2. roku terapii, do 0,20 ± 0,46 w 5. roku, aż do 0,05 ± 0,23 w 10. roku od rozpoczęcia leczenia; roczny wskaźnik rzutów został zredukowany o odpowiednio 80,5%, 90% oraz 97,5% (p<0,0001). Mediana czasu bez nawrotu w trakcie terapii wynosiła 30 miesięcy (zakres: 10 - nie oszacowano). Stopień nasilenia niepełnosprawności w skali EDSS pozostawał stały w czasie okresu obserwacji.</p> <p>Na końcu okresu obserwacji, u 21,7% pacjentów doszło do konwersji do wtórnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego (SPMS). Mediana czasu do zmiany postaci/ przebiegu choroby wynosiła 28 miesięcy. W 10. roku od rozpoczęcia leczenia natalizumabem skumulowane ryzyko rozwoju SPMS wyniosło 27,7%.</p> <p style="text-align: center;"><u>Profil bezpieczeństwa</u></p> <p>W okresie leczenia wynoszącym 47 miesięcy (mediana; zakres: 44-75 miesięcy) raportowano 9 przypadków postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML). Jeden pacjent zmarł z powodu PML. Średnia wieku chorych z PML wynosiła 39 lat; u wszystkich wykazano zakażenie wirusem JC.</p>	<p>Natalizumab cechuje się wysoką skutecznością w zakresie zmniejszenia procesu zapalnego w przebiegu stwardnienia rozsianego.</p> <p>Skumulowane prawdopodobieństwo konwersji rzutowo-remisyjnej postaci choroby do wtórnie postępującej wynosiło 30%, a progresji niepełnosprawności do wartości 6,0 w skali EDSS – poniżej 20%.</p>
<p>Ghezzi 2010 [40]</p>	<p style="text-align: center;"><u>Metodyka</u></p> <p>Celem prospektywnego badania obserwacyjne opartego na danych z włoskiego rejestru (<i>Agenzia Italiana del Farmaco Registry</i>; AIFA), była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania natalizumabu w populacji pediatrycznej pacjentów z SM (N=19). Średnia liczba rzutów choroby w roku poprzedzającym zastosowanie natalizumabu wynosiła 3,1 (mediana: 2,0) a u 11 pacjentów obserwowano zmianę Gd+. Ogółem 14/19 pacjentów było wcześniej leczonych, w tym 12 interferonem beta, 4 octanem glatirameru, których stosowanie zostało przerwane średnio 38 dni przed rozpoczęciem terapii natalizumabem. Średni wiek pacjentów wynosił 12,4 roku w momencie wystąpienia objawów choroby, a liczba zastosowanych infuzji natalizumabu wynosiła 6-26. W pojedynczych przypadkach odstęp pomiędzy podaniami natalizumabu był dłuższy niż 28 dni (w przypadku wystąpienia gorączki lub problemów w szkole/wakacji).</p> <p style="text-align: center;"><u>Skuteczność kliniczna</u></p> <p>Rzuty choroby</p> <p>U żadnego z pacjentów nie wystąpiły żadne rzuty podczas leczenia natalizumabem, a tylko 1 chory doświadczył przejściowego pogorszenia wcześniej istniejących objawów podczas i bezpośrednio po pierwszym podaniu natalizumabu (leczenie nie było wymagane). Stosowanie</p>	<p>Terapia natalizumabem wiązała się z silną redukcją aktywności choroby i była dobrze tolerowana przez wszystkich pacjentów.</p>

Ref./ Autor/ Rok	Wyniki	Wnioski
	<p>natalizumabu zostało przerwane z powodów rodzinnych u 1 pacjenta po 12 miesiącach leczenia, ale zostało wznowione 9 miesięcy później, po pojawieniu się nowych zmian Gd+.</p> <p>Ocena niepełnosprawności</p> <p>Średni wynik w skali EDSS wynosił 2,6 (SD=1,0) przed leczeniem (mediana 2,5, zakres 1,0–5,0), a na ostatniej wizycie uległ istotnej statystycznie redukcji do 1,9 (SD=1,0; mediana 2,0, zakres 0–3,5) ($p < 0,001$). Wynik w skali EDSS pozostał stabilny w 5 przypadkach, zmniejszył się o co najmniej 0,5 punktu w 6 przypadkach i zmniejszył się o co najmniej 1 punkt w 8 przypadkach.</p> <p>Aktywność choroby w MRI</p> <p>Wyjściowo 11 pacjentów pediatrycznych ze stwardnieniem rozlanym miało zmiany Gd+ (średnia liczba zmian 4,1, zakres 1–20). Podczas obserwacji żaden z pacjentów nie wykazywał zmian po wzmocnieniu gadolinem ($p < 0,008$, sparowany test t); tylko u 3 pacjentów pojawiły się nowe zmiany widoczne w obrazie T2 w 6. miesiącu (1 zmiana u pacjenta z wyjściowo 7 zmianami Gd+, 4 zmiany u pacjenta z wyjściowo 7 zmianami Gd+ i 3 zmiany u pacjenta wyjściowo bez zmian Gd+). Po 12 miesiącach u 13 pacjentów z przeprowadzonym badaniem MRI oraz na kolejnych badaniach u 4 pacjentów z dłuższą obserwacją nie wykryto żadnych nowych zmian w obrazach T2 lub po zmian Gd+.</p> <p><u>Profil bezpieczeństwa</u></p> <p>Dziesięć zdarzeń niepożądanych (ból głowy u 3 pacjentów, zawroty głowy u 2 i zapalenie gardła, swędzenie, nudności, biegunka i zmęczenie u 1 pacjenta) zaobserwowano u 8 z 19 pacjentów (42,1%). Wszystkie zdarzenia niepożądane ustąpiły samoistnie i nie było wymagane żadne leczenie. W 3 przypadkach liczba leukocytów nieznacznie wzrosła, ale dwukrotnie przekroczyła górną granicę normy i nie stwierdzono żadnych innych nieprawidłowości hematologicznych.</p>	
<p>Voloshyna 2015 [41] (badanie TIMER)</p>	<p><u>Metodyka</u></p> <p>Celem prospektywnego, badania obserwacyjnego badania o akronimie TIMER była ocena wpływu terapii natalizumabem na chodzenie pacjentów z RRMS (N=224). Do badania włączano pacjentów, którzy doświadczyli ≥ 1 rzutu w poprzednim roku, z wynikiem w skali EDSS $\leq 5,5$ i którzy byli zdolni do przejścia bez przyrządów wspomagających 100 metrów. Ogółem 61,4% pacjentów stosowało wcześniej co najmniej 1 lek modyfikujący przebieg choroby, a 57,7% miało co najmniej 2 rzuty choroby w poprzednim roku. W analizie uwzględniono 215 pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku i zostało poddanych co najmniej 1 ocenie chodu.</p> <p>Rzuty choroby i aktywność kliniczna choroby</p> <p>Roczny odsetek nawrotów po 48 tygodniach leczenia natalizumabem wynosił 0,21. W 48. tygodniu 98,6% pacjentów było wolnych od trwałej progresji EDSS, 85,1% było wolnych od nawrotów, a 84,2% nie miało dowodów na kliniczną aktywność choroby. Większość pacjentów pozostała stabilna (zmiana $< 1,0$ punkt) lub wykazała poprawę (spadek o $\geq 1,0$ punkt) w punktacji EDSS względem wartości wyjściowych do 24. tygodnia (96,1%) i do 48. tygodnia (96,5%).</p> <p>Ocena szybkości chodu</p> <p>Wyniki T25FW (test w którym oceniana jest szybkość przejścia przez pacjenta odcinka 25 stóp [około 7,5 metra]) i T100MW (test w którym oceniana jest szybkość przejścia przez pacjenta odcinka 100 m) były istotnie skorelowane na początku badania oraz w 24 i 48 tygodniu (współczynniki korelacji Pearsona odpowiednio 0,924, 0,907 i 0,892; wszystkie $p < 0,0001$). Średnia prędkość w teście T100MW była znacząco zwiększona w czasie terapii natalizumabem w tygodniach 24 i 48 w stosunku do wartości wyjściowych (oba $p \leq 0,0001$). Wzrost średniej szybkości w T25FW w stosunku do wartości wyjściowej był statystycznie istotny w 24. tygodniu ($p = 0,0074$), ale nie w 48. tygodniu ($p = 0,1643$). Maksymalny przebyty dystans zgłaszany przez pacjentów wzrósł zarówno</p>	<p>Zastosowanie natalizumabu wiąże się ze zwiększeniem szybkości poruszania się (chodu) pacjentów z RRMS.</p>

Ref./ Autor/ Rok	Wyniki	Wnioski
	<p>w 24., jak i 48. Tygodniu terapii natalizumabem, ale różnice te nie były istotne. Prędkość chodzenia była stabilna (zmiana <20% w stosunku do wartości wyjściowej) lub poprawiła się (wzrost o $\geq 20\%$ w stosunku do wartości wyjściowej) u większości pacjentów w 24. i 48. tygodniu terapii.</p> <p>W 48. tygodniu większy odsetek pacjentów miał klinicznie znaczący ($\geq 20\%$) wzrost prędkości chodu w T100MW niż w T25FW (T100MW 24,6%; T25FW 13,1%; $p = 0,0032$). Dotyczyło to również poprawy utrzymującej się zarówno w 24., jak i 48. tygodniu (T100MW 15,7%; T25FW 6,6%; $p = 0,0040$). W analizach podgrup pacjentów stratyfikowanych według wyjściowego wyniku EDSS i wyjściowego czasu T25FW, odsetek pacjentów z $\geq 20\%$ poprawą prędkości chodu w 48. tygodniu lub utrzymującą się zarówno w 24., jak i 48. tygodniu był znacząco wyższy dla T100MW niż dla T25FW u pacjentów z wyższymi wynikami EDSS (4,5-5,5) na początku badania. Analizy podgrup wykazały również, że 17,3% pacjentów z niskimi wynikami EDSS (<3,0) i 16,9% pacjentów z przypuszczalnie normalnym wyjściowym wynikiem T25FW (<6 s) doświadczyło klinicznie znaczącej poprawy (wzrost $\geq 20\%$) prędkości w T100MW w 48. tygodniu. Pacjenci z klinicznie istotną poprawą (wzrost o $\geq 20\%$) szybkości w T25FW od wartości wyjściowej do 24. lub 48. tygodnia mieli podobny poziom poprawy szybkości w T100MW, z medianą wzrostu o 22,6% w 24. tygodniu ($p < 0,0001$) i 22,8% w 48. tygodniu ($p=0,0036$). Jednak wśród pacjentów z klinicznie istotną poprawą (wzrost o $\geq 20\%$) szybkości T100MW w stosunku do wartości wyjściowej w tygodniu 24. lub 48., obserwowano nieco mniejsze mediany wzrostów szybkości w T25FW: o 14,5% w 24. tygodniu ($p < 0,0001$) i 7,5% w 48. tygodniu ($p < 0,0001$).</p> <p>Wydajność w każdym teście chodzenia była istotnie skorelowane z wynikiem w skali EDSS na początku badania oraz w 24. i 48. tygodniu ($p < 0,0001$). Wśród pacjentów ze stabilnym wynikiem EDSS w 48. tygodniu (zmiana od wartości wyjściowej <1,0 punkt), większy odsetek wykazał $\geq 20\%$ poprawę w T100MW niż w T25FW (23,0% vs. 10,3%; $p = 0,0025$).</p>	
Ysraelit 2021 [42]	<p style="text-align: center;"><u>Metodyka</u></p> <p>Retrospektywne, jednoramienne badanie obserwacyjne przeprowadzone w 18 ośrodkach w Argentynie i Chile, w którym oceniano skuteczność natalizumabu, stosowanego przez co najmniej rok w populacji pacjentów z rzutowym stwardnieniem rozsianym (N=117). Dane dotyczące przebiegu choroby i wyników leczenia zbierano po 1 roku lub 2 latach leczenia natalizumabem, i porównywano względem okresu przed rozpoczęciem terapii natalizumabem (1 rok przed <i>baseline</i>). Głównym punktem końcowym był roczny wskaźnik rzutów (ARR), do pozostałych ocenianych punktów końcowych należały między innymi: ocena zmian w MRI, zmiana wyniku w skali EDSS, odsetek pacjentów z brakiem aktywności choroby (NEDA; definiowany jako spełnienie jednocześnie następujących warunków: brak wzrostu wyniku w skali EDSS, brak rzutów, brak nowych zmian Gd+ i/lub nowych/nowo powiększonych zmian T2 po 2 latach terapii natalizumabem a wartościami wyjściowymi).</p> <p>Ogółem 75% pacjentów stosowało wcześniej leki modyfikujące przebieg choroby (w tym: 55,2% interferon beta-1a, 25,3% octan glatirameru, 11,5% interferon beta-1b, 1,1% teryflunomid). U 63,5% pacjentów występowały zmiany Gd+, a u 99,1% - zmiany w obrazach T2. Średnia liczba zmian Gd+ w przeliczeniu na pacjenta wynosiła 2,7, a zmian w obrazach T2 18,5.</p> <p style="text-align: center;"><u>Skuteczność kliniczna</u></p> <p>Leczenie natalizumabem powodowało istotne statystycznie zmniejszenie ARR w stosunku do wartości wyjściowych po roku i dwóch latach leczenia (odpowiednio z 1,97 do 0,06 i 0,09; $p < 0,01$ w każdym punkcie czasowym). Odsetek pacjentów wolnych od nawrotów był istotnie wyższy po roku (93,9%; 95% CI, 87,9; 97,5; $p < 0,01$) i dwóch latach (92,9%; 95%CI, 86,0–97,1; $p < 0,01$) leczenia, w porównaniu z rokiem przed rozpoczęciem leczenia natalizumabem (7,7%; 95%CI, 3,6; 14,1). W roku przed rozpoczęciem stosowania natalizumabu 83 ze 117 pacjentów doświadczyło hospitalizacji związanych z nawrotem. Leczenie natalizumabem zmniejszyło liczbę związanych z nawrotami</p>	<p>Natalizumab zmniejsza aktywność rzutowej postaci stwardnienia rozsianego oraz redukuje częstość hospitalizacji związanych z rzutem choroby.</p>

Ref./ Autor/ Rok	Wyniki	Wnioski
	<p>hospitalizacji do jednego zdarzenia po roku (N=114) i trzech po dwóch latach (N=98), co w każdym przypadku stanowiło istotne zmniejszenie ($p < 0,01$). Nie zaobserwowano związku między zmiennymi predykcyjnymi a wskaźnikiem częstości nawrotów po dwóch latach.</p> <p>W porównaniu z wartościami wyjściowymi, średnie wyniki w skali EDSS zmniejszyły się istotnie o 0,71 punktu (95% CI 0,46–0,96, $p < 0,01$) po jednym roku i 0,73 punktu (95% CI 0,43–1,03, $p < 0,01$) po dwóch latach stosowania natalizumabu. Odsetek pacjentów z pogorszeniem niepełnosprawności wynosił 15,3% po roku i 18,9% po dwóch latach. Odsetek pacjentów z poprawą niepełnosprawności wyniósł 46,8% po roku i 48,4% po dwóch latach.</p> <p>Po roku i po dwóch latach odsetek pacjentów leczonych natalizumabem, u których nadal występowały zmiany Gd+, był istotnie statystycznie niższy w porównaniu z wartościami wyjściowymi (wyjściowo: 73 ze 115 [63,5%]; po 1 roku: 7 z 114 [6,1%]; po 2 latach: 8 z 98 [8,2%]; $p < 0,01$ w każdym punkcie czasowym). Po roku leczenia natalizumabem nowe zmiany w obrazach T1 i T2 zaobserwowano odpowiednio u 2,9 i 10,0% pacjentów. Po dwóch latach leczenia 2,2 i 6,3% chorych miało odpowiednio nowe zmiany w obrazach T1 i T2.</p> <p>Łącznie 65,5% pacjentów spełniło kryteria NEDA między punktem początkowym a dwoma latami terapii natalizumabem. Pomiedzy punktem początkowym a dwoma latami 81,1% pacjentów nie miało wzrostu wyniku w skali EDSS, a 87,9% pacjentów nie miało rzutów. W tym samym okresie 91,8% pacjentów nie miało nowych zmian Gd+, a 87,8% nie miało nowych lub nowo powiększających się zmian w obrazach T2.</p> <p><u>Profil bezpieczeństwa</u> Nie oceniano.</p>	
Pacjenci wcześniej nieleczeni		
<p>Polman 2006 (badanie o akronimie AFFIRM) [43]-[47]</p>	<p style="text-align: center;"><u>Metodyka</u></p> <p>Główne, międzynarodowe, randomizowane badanie kliniczne III fazy przeprowadzone w 99 ośrodkach klinicznych na świecie, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania natalizumabu u pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego w bezpośrednim porównaniu do placebo.</p> <p>Badanie zostało uwzględnione zidentyfikowanych w meta-analizach sieciowych, ale [REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>Pacjenci spełniający kryteria włączenia do badania zostali losowo przydzieleni do grupy badanej otrzymującej natalizumab w dawce 300 mg co 4 tygodnie (n=627) lub do grupy kontrolnej, w której podawano placebo (n=315). Okres leczenia wynosił co najmniej 2 lata.</p>	<p>W subpopulacji pacjentów z RES, natalizumab jest skuteczniejszy od placebo pod względem wszystkich ocenianych punktów końcowych z zakresu skuteczności (tj. rocznego wskaźnika rzutów, progresji niepełnosprawności czy zmian w MRI).</p>

Ref./ Autor/ Rok	Wyniki	Wnioski																																			
	<p>Zgodnie z kryteriami włączenia do badania w okresie co najmniej 6 wcześniejszych miesięcy pacjenci nie mogli stosować DMT (interferonu beta, octanu glatirameru – tj. DMT ówczasnie stosowanych, a także cyklosporyny, azatiopryny, metotreksatu lub dożylnych immunoglobulin). Pacjenci stosujący wcześniej przez ponad 6 miesięcy interferon beta lub octan glatirameru byli wykluczani.</p> <p style="text-align: center;">[REDACTED]</p> <p>Ogółem w badaniu AFFIRM w referencji [43] i [46] podano, że 148 pacjentów z grupy leczonej natalizumabem i 61 pacjentów z grupy placebo spełniało kryteria dla subpopulacji RES i było wcześniej nieleczonych. Charakterystyka wyjściowa pacjentów w grupie badanej i kontrolnej była porównywalna pod względem cech demograficznych i przebiegu choroby. Z kolei w referencji [45] podano, że liczba pacjentów z RES wynosiła 147 w grupie badanej i 59 w grupie kontrolnej.</p> <p>Wyjściowo na podstawie danych z referencji [43]-[47], w populacji RES w czasie roku przed rozpoczęciem uczestnictwa w badaniu, w grupie leczonej natalizumabem pacjenci mieli średnio 2,45 (SD=1,19, mediana =2) rzutu, a w grupie kontrolnej średnio 2,28 (SD=0,55, mediana=2) rzutu.</p> <p>Tabela 151. Skuteczność kliniczna natalizumabu w bezpośrednim porównaniu do placebo w subpopulacji pacjentów z RES, wcześniej nieleczonych [43].</p> <table border="1" data-bbox="389 842 1715 1366"> <thead> <tr> <th>Punkt końcowy</th> <th>Grupa badana natalizumab N=148</th> <th>Grupa kontrolna Placebo N=61</th> <th>HR [95% CI]</th> <th>Wartość p</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>2-letnie skumulowane prawdopodobieństwo potwierdzonej 12 tygodniowej progresji niepełnosprawności, (%)</td> <td>14%</td> <td>29%</td> <td>0,47 [0,24; 0,93]</td> <td>0,029</td> </tr> <tr> <td>2-letnie skumulowane prawdopodobieństwo potwierdzonej 24 tygodniowej progresji niepełnosprawności, (%)</td> <td>10%</td> <td>26%</td> <td>0,36 [0,17; 0,76]</td> <td>0,008</td> </tr> <tr> <td>2-letnie skumulowane prawdopodobieństwo wystąpienia rzutu, (%)</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>0,25 [0,16; 0,39]</td> <td><0,001</td> </tr> <tr> <td>ARR</td> <td>0,28</td> <td>1,16</td> <td>Redukcja względna: 81%</td> <td><0,001</td> </tr> <tr> <td>ARR dla rzutów wymagających leczenia steroidami</td> <td>0,15</td> <td>0,76</td> <td>Redukcja względna: 80%</td> <td><0,001</td> </tr> <tr> <td>Roczny wskaźnik hospitalizacji związanych z SM</td> <td>0,02</td> <td>0,14</td> <td>Redukcja względna: 86%</td> <td><0,001</td> </tr> </tbody> </table>	Punkt końcowy	Grupa badana natalizumab N=148	Grupa kontrolna Placebo N=61	HR [95% CI]	Wartość p	2-letnie skumulowane prawdopodobieństwo potwierdzonej 12 tygodniowej progresji niepełnosprawności, (%)	14%	29%	0,47 [0,24; 0,93]	0,029	2-letnie skumulowane prawdopodobieństwo potwierdzonej 24 tygodniowej progresji niepełnosprawności, (%)	10%	26%	0,36 [0,17; 0,76]	0,008	2-letnie skumulowane prawdopodobieństwo wystąpienia rzutu, (%)	-	-	0,25 [0,16; 0,39]	<0,001	ARR	0,28	1,16	Redukcja względna: 81%	<0,001	ARR dla rzutów wymagających leczenia steroidami	0,15	0,76	Redukcja względna: 80%	<0,001	Roczny wskaźnik hospitalizacji związanych z SM	0,02	0,14	Redukcja względna: 86%	<0,001	
Punkt końcowy	Grupa badana natalizumab N=148	Grupa kontrolna Placebo N=61	HR [95% CI]	Wartość p																																	
2-letnie skumulowane prawdopodobieństwo potwierdzonej 12 tygodniowej progresji niepełnosprawności, (%)	14%	29%	0,47 [0,24; 0,93]	0,029																																	
2-letnie skumulowane prawdopodobieństwo potwierdzonej 24 tygodniowej progresji niepełnosprawności, (%)	10%	26%	0,36 [0,17; 0,76]	0,008																																	
2-letnie skumulowane prawdopodobieństwo wystąpienia rzutu, (%)	-	-	0,25 [0,16; 0,39]	<0,001																																	
ARR	0,28	1,16	Redukcja względna: 81%	<0,001																																	
ARR dla rzutów wymagających leczenia steroidami	0,15	0,76	Redukcja względna: 80%	<0,001																																	
Roczny wskaźnik hospitalizacji związanych z SM	0,02	0,14	Redukcja względna: 86%	<0,001																																	

Ref./ Autor/ Rok	Wyniki					Wnioski																														
	Liczba nowych lub nowo powiększonych zmian w obrazach T2, średnia (SD)	4,2 (17,8)	19,1 (23,6)	Redukcja względna: 78%	<0,001																															
	Liczba zmian Gd+ po 2 latach, średnia (SD)	0,5 (2,8)	3,2 (7,4)	Redukcja względna: 84%	<0,001																															
	Liczba nowych zmian w obrazach T1, średnia (SD)	2,2 (6,1)	7,0 (8,8)	Redukcja względna: 69%	<0,001																															
<p>Przeprowadzona analiza wykazała, że zastosowanie natalizumabu w porównaniu z placebo, w populacji pacjentów z szybko postępującą, ciężką postacią RRMS wiąże się z istotnie statystycznie ($p < 0,05$):</p> <ul style="list-style-type: none"> • niższym prawdopodobieństwem wystąpienia potwierdzonej 12-miesięcznej oraz 24-miesięcznej progresji niepełnosprawności; <ul style="list-style-type: none"> • przedopodobaństwem wystąpienia rzutu w ciągu 2 lat; <ul style="list-style-type: none"> • niższym rocznym wskaźnikiem rzutów; • niższym rocznym wskaźnikiem rzutów, wymagających leczenia sterydami; <ul style="list-style-type: none"> • niższym rocznym wskaźnikiem hospitalizacji związanych z SM; • niższą liczbą nowych lub nowo powiększonych zmian w obrazach T2-zależnych, zmian Gd+ czy liczby nowych zmian w obrazach T1; w czasie 2 lat terapii. <p>Tabela 152. Skuteczność kliniczna natalizumabu w bezpośrednim porównaniu do placebo w subpopulacji pacjentów z RES, wcześniej nieleczonych [45].</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="background-color: #1a3d4d; color: white;">Punkt końcowy</th> <th style="background-color: #1a3d4d; color: white;">Grupa badana natalizumab</th> <th style="background-color: #1a3d4d; color: white;">Grupa kontrolna Placebo</th> <th style="background-color: #1a3d4d; color: white;">Bezwzględna różnica, 95% CI</th> <th style="background-color: #1a3d4d; color: white;">Wartość p</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Pacjenci wolni od klinicznych objawów choroby, n/N (%)</td> <td>98/146 (67%)</td> <td>11/59 (19%)</td> <td>48,5% [36,0; 60,0]</td> <td><0,0001</td> </tr> <tr> <td>Pacjenci wolni od radiologicznych objawów choroby, n/N (%)</td> <td>55/144 (38%)</td> <td>2/57 (4%)</td> <td>34,7% [25,4; 44,0]</td> <td><0,0001</td> </tr> <tr> <td>Pacjenci wolni od klinicznych i radiologicznych objawów choroby, n/N (%)</td> <td>40/146 (27,4%)*</td> <td>1/59 (1,7%)*</td> <td>25,7% [17,7; 33,7]</td> <td><0,05</td> </tr> <tr> <td>Pacjenci wolni od klinicznych i radiologicznych objawów choroby w 0-1 roku terapii, n/N (%)</td> <td>50/146 (34,2%)</td> <td>2/59 (3,4%)</td> <td>30,8%*</td> <td>bd</td> </tr> <tr> <td>Pacjenci wolni od klinicznych i radiologicznych objawów choroby w 1-2 roku terapii, n/N (%)</td> <td>89/137 (65%)</td> <td>2/56 (3,6%)</td> <td>61,4%*</td> <td>bd</td> </tr> </tbody> </table> <p style="font-size: small;">*wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych z referencji.</p>							Punkt końcowy	Grupa badana natalizumab	Grupa kontrolna Placebo	Bezwzględna różnica, 95% CI	Wartość p	Pacjenci wolni od klinicznych objawów choroby, n/N (%)	98/146 (67%)	11/59 (19%)	48,5% [36,0; 60,0]	<0,0001	Pacjenci wolni od radiologicznych objawów choroby, n/N (%)	55/144 (38%)	2/57 (4%)	34,7% [25,4; 44,0]	<0,0001	Pacjenci wolni od klinicznych i radiologicznych objawów choroby, n/N (%)	40/146 (27,4%)*	1/59 (1,7%)*	25,7% [17,7; 33,7]	<0,05	Pacjenci wolni od klinicznych i radiologicznych objawów choroby w 0-1 roku terapii, n/N (%)	50/146 (34,2%)	2/59 (3,4%)	30,8%*	bd	Pacjenci wolni od klinicznych i radiologicznych objawów choroby w 1-2 roku terapii, n/N (%)	89/137 (65%)	2/56 (3,6%)	61,4%*	bd
Punkt końcowy	Grupa badana natalizumab	Grupa kontrolna Placebo	Bezwzględna różnica, 95% CI	Wartość p																																
Pacjenci wolni od klinicznych objawów choroby, n/N (%)	98/146 (67%)	11/59 (19%)	48,5% [36,0; 60,0]	<0,0001																																
Pacjenci wolni od radiologicznych objawów choroby, n/N (%)	55/144 (38%)	2/57 (4%)	34,7% [25,4; 44,0]	<0,0001																																
Pacjenci wolni od klinicznych i radiologicznych objawów choroby, n/N (%)	40/146 (27,4%)*	1/59 (1,7%)*	25,7% [17,7; 33,7]	<0,05																																
Pacjenci wolni od klinicznych i radiologicznych objawów choroby w 0-1 roku terapii, n/N (%)	50/146 (34,2%)	2/59 (3,4%)	30,8%*	bd																																
Pacjenci wolni od klinicznych i radiologicznych objawów choroby w 1-2 roku terapii, n/N (%)	89/137 (65%)	2/56 (3,6%)	61,4%*	bd																																

Ref./ Autor/ Rok	Wyniki	Wnioski																																			
	<p>Przeprowadzona analiza wykazała, że zastosowanie natalizumabu w porównaniu z placebo, w populacji pacjentów z szybko postępującą, ciężką postacią RRMS wiąże się z istotnie statystycznie ($p < 0,05$):</p> <ul style="list-style-type: none"> • wyższym prawdopodobieństwem braku klinicznych objawów choroby; • wyższym prawdopodobieństwem braku radiologicznych objawów choroby; • wyższym prawdopodobieństwem braku klinicznych i radiologicznych objawów choroby; w czasie 2 lat terapii. <p>W 1-2 roku terapii odsetek pacjentów leczonych natalizumabem i wolnych od klinicznych i radiologicznych objawów choroby wzrósł względem odsetka w 0-1 roku terapii, podczas gdy w grupie stosującej placebo odsetek pacjentów w obu przedziałach czasowych utrzymywał się na stałym, niskim poziomie [45].</p> <p>W referencji [46] oceniano liczbę rzutów w zależności od czasu, jaki minął od rozpoczęcia terapii natalizumabem/placebo. Dodatkowo uzyskane wyniki porównano z wynikami z badania obserwacyjnego TOP, w którym 90% pacjentów było wcześniej leczonych innymi DMT, a średnia liczba rzutów w roku poprzedzającym terapię natalizumabem wynosiła średnio 1,99 (SD=1,03; mediana=2).</p> <p>Tabela 153. Skuteczność kliniczna natalizumabu w bezpośrednim porównaniu do placebo w subpopulacji pacjentów z RES, wcześniej nieleczonych [46].</p> <table border="1" data-bbox="389 842 1715 1295"> <thead> <tr> <th>Punkt końcowy</th> <th>Grupa badana natalizumab</th> <th>Grupa kontrolna Placebo</th> <th>HR [95% CI]</th> <th>Wartość p</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Skumulowane ryzyko rzutu w 4 tygodniu od rozpoczęcia terapii (%)</td> <td>6,1</td> <td>8,3</td> <td>0,72 [0,24; 2,16]</td> <td>0,5589</td> </tr> <tr> <td>Skumulowane ryzyko rzutu w 8 tygodniu od rozpoczęcia terapii (%)</td> <td>6,8</td> <td>16,6</td> <td>0,35 [0,14; 0,87]</td> <td>0,0243</td> </tr> <tr> <td>Skumulowane ryzyko rzutu w 12 tygodniu od rozpoczęcia terapii (%)</td> <td>7,4</td> <td>20,0</td> <td>0,33 [0,14; 0,76]</td> <td>0,0090</td> </tr> <tr> <td>Skumulowane ryzyko rzutu w 24 tygodniu od rozpoczęcia terapii (%)</td> <td>14,2</td> <td>33,3</td> <td>0,37 [0,20; 0,68]</td> <td>0,0015</td> </tr> <tr> <td>Skumulowane ryzyko rzutu w 48 tygodniu od rozpoczęcia terapii (%)</td> <td>21,7</td> <td>58,9</td> <td>0,28 [0,17; 0,45]</td> <td><0,0001</td> </tr> <tr> <td>Skumulowane ryzyko rzutu w 104 tygodniu od rozpoczęcia terapii (%)</td> <td>29,3</td> <td>76,0</td> <td>0,25 [0,17; 0,39]</td> <td><0,0001</td> </tr> </tbody> </table> <p>Przeprowadzona analiza wykazała, że zastosowanie natalizumabu w porównaniu z placebo, w populacji pacjentów z szybko postępującą, ciężką postacią RRMS wiąże się z istotnie statystycznie ($p < 0,05$) niższym prawdopodobieństwem wystąpienia rzutu w 8, 12, 24, 48 i 104</p>	Punkt końcowy	Grupa badana natalizumab	Grupa kontrolna Placebo	HR [95% CI]	Wartość p	Skumulowane ryzyko rzutu w 4 tygodniu od rozpoczęcia terapii (%)	6,1	8,3	0,72 [0,24; 2,16]	0,5589	Skumulowane ryzyko rzutu w 8 tygodniu od rozpoczęcia terapii (%)	6,8	16,6	0,35 [0,14; 0,87]	0,0243	Skumulowane ryzyko rzutu w 12 tygodniu od rozpoczęcia terapii (%)	7,4	20,0	0,33 [0,14; 0,76]	0,0090	Skumulowane ryzyko rzutu w 24 tygodniu od rozpoczęcia terapii (%)	14,2	33,3	0,37 [0,20; 0,68]	0,0015	Skumulowane ryzyko rzutu w 48 tygodniu od rozpoczęcia terapii (%)	21,7	58,9	0,28 [0,17; 0,45]	<0,0001	Skumulowane ryzyko rzutu w 104 tygodniu od rozpoczęcia terapii (%)	29,3	76,0	0,25 [0,17; 0,39]	<0,0001	
Punkt końcowy	Grupa badana natalizumab	Grupa kontrolna Placebo	HR [95% CI]	Wartość p																																	
Skumulowane ryzyko rzutu w 4 tygodniu od rozpoczęcia terapii (%)	6,1	8,3	0,72 [0,24; 2,16]	0,5589																																	
Skumulowane ryzyko rzutu w 8 tygodniu od rozpoczęcia terapii (%)	6,8	16,6	0,35 [0,14; 0,87]	0,0243																																	
Skumulowane ryzyko rzutu w 12 tygodniu od rozpoczęcia terapii (%)	7,4	20,0	0,33 [0,14; 0,76]	0,0090																																	
Skumulowane ryzyko rzutu w 24 tygodniu od rozpoczęcia terapii (%)	14,2	33,3	0,37 [0,20; 0,68]	0,0015																																	
Skumulowane ryzyko rzutu w 48 tygodniu od rozpoczęcia terapii (%)	21,7	58,9	0,28 [0,17; 0,45]	<0,0001																																	
Skumulowane ryzyko rzutu w 104 tygodniu od rozpoczęcia terapii (%)	29,3	76,0	0,25 [0,17; 0,39]	<0,0001																																	

Ref./ Autor/ Rok	Wyniki	Wnioski
	<p>tygodniu od rozpoczęcia terapii. Oznacza to, że efekt kliniczny wynikający ze stosowania natalizumabu ujawnia się szybko po rozpoczęciu terapii i utrzymuje w długim okresie obserwacji.</p> <p>Różnicę pomiędzy natalizumabem a placebo w skumulowanym prawdopodobieństwie wystąpienia rzutu w subpopulacji z RES, zaobserwowano już w 45 dniu terapii [6,8% dla natalizumabu vs 16,6% dla placebo, p=0,0243].</p> <p>W badaniu TOP roczny wskaźnik rzutów uległ obniżeniu z wyjściowo 1,99 [95% CI: 1,96 ; 2,03] do 0,26 [95% CI: 0,23; 0,30; p<0,0001] już w 3 miesiącu terapii i utrzymywał się w 4 toku leczenia.</p> <p>W 4, 8 i 12 tygodniu terapii w badaniu TOP, skumulowane ryzyko rzutu zostało oszacowane na odpowiednio 2,4%, 4,0% i 5,7%, a po 2 i 3 latach na odpowiednio 32% i 42%.</p> <p>W referencji [47] oceniano skuteczność kliniczną natalizumabu względem placebo między innymi w subpopulacji pacjentów z RES, z <u>wyjściowym wynikiem w skali EDSS wynoszącym $\geq 2,0$ punkty. W subpopulacji RES zaobserwowano istotną klinicznie i statystycznie redukcję wyniku w skali EDSS o ≥ 1 punkt, utrzymującą się przez 12 tygodni w wyniku stosowania natalizumabu względem placebo (HR =2,43; 95% CI: 1,02–5,77; p<0,045).</u></p>	
Badania w których oceniano jedynie bezpieczeństwo stosowania natalizumabu		

Ref./ Autor/ Rok	Wyniki	Wnioski
Ebrahimi 2015 [48]	<p style="text-align: center;"><u>Metodyka</u></p> <p>Celem niniejszego badania była ocena bezpieczeństwa stosowania natalizumabu w czasie pierwszego trymestru ciąży i jego wpływu na rozwój płodu u pacjentek z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego</p> <p>W 2006 roku w Bochum w Niemczech założono narodowy, niezależny rejestr ciężarnych pacjentek ze stwardnieniem rozsianym. Wszystkie chore uwzględnione w bazie były prospektywnie monitorowane, za pomocą wywiadu telefonicznego co 3 miesiące lub w trakcie wizyt w klinice.</p> <p>Do badania włączono kobiety z potwierdzoną diagnozą RRMS (rekrutowane między 2006 a 2013 rokiem), które stosowały natalizumab od 8 tygodni przed datą rozpoczęcia ostatniej miesiączki. Pacjentki były monitorowane do 6 miesiąca po porodzie.</p> <p>Jedną kohortę stanowiły ciężarne pacjentki z rozpoznaniem RRMS (rekrutowane między 1997 a 2013 rokiem), które nie stosowały natalizumabu (ang. <i>disease-matched</i>; DM), a drugą kohortę kontrolną stanowiły zdrowe ciężarne kobiety objęte programem <i>The Motherisk</i> w szpitalu w Toronto, którego celem było monitorowanie bezpieczeństwa farmakoterapii w czasie ciąży i laktacji (ang. <i>healthy control</i>; HC). W niniejszym badaniu uwzględniono 276 kobiet: 101 chorych poddanych leczeniu natalizumabem (eksponowanych), 78 chorych w grupie nieleczonej natalizumabem (DM) oraz 97 kobiet zdrowych (HC).</p> <p style="text-align: center;"><u>Skuteczność kliniczna</u></p> <p>Nie oceniano.</p> <p style="text-align: center;"><u>Profil bezpieczeństwa</u></p> <p>W grupie eksponowanej liczącej 101 chorych z RRMS raportowano 102 wyników położniczych. U 100 pacjentek stwierdzono ciążę pojedynczą, a u 1 pacjentki – ciążę bliźniaczą. Mediana czasu terapii natalizumabem przed ciążą wynosiła 18,9 miesięcy. Czas ekspozycji na lek w czasie ciąży podzielono na 4 okresy: 8 tygodni przed rozpoczęciem ostatniej miesiączki (n=20), od 0 do 9 tygodni od poczęcia (n=76), 10-13 tydzień ciąży (n=4); tylko 1 pacjentka eksponowana była do 31. tygodnia ciąży</p> <p>Łącznie 21 chorych doświadczyło nawrotu choroby w czasie ciąży, które wymagały co najmniej 1 cyklu sterydoterapii.</p> <p>W grupie pacjentek z RRMS nie leczonych natalizumabem liczącej 78 chorych raportowano 95 wyników położniczych. Przed zajściem w ciążę, 68 pacjentek otrzymywało leki modyfikujące przebieg choroby: 53 (56,4%) stosowało interferon beta-1a/1b, 11 (11,7%) – octan glatirameru, 3 (3,2%) – natalizumab oraz 1 chora przyjmowała fingolimod. Łącznie 22 pacjentki nie były wcześniej leczone.</p> <p>Wskaźnik żywych urodzeń był istotnie statystycznie wyższy w zdrowej kohorcie kontrolnej w porównaniu do grupy eksponowanej oraz grupy DM (p=0,0004). Wynik ten wiąże się z istotnie statystycznie wyższym wskaźnikiem poronień/ utraty ciąży w grupach pacjentek z RRMS, zarówno eksponowanej (17,3%), jak i nieeksponowanej (21,1%) na natalizumab względem kohorty kobiet zdrowych (4,1%); p=0,002.</p> <p>Spośród 20 przypadków poronień, 9 wystąpiło u kobiet starszych niż 35 lat; trzy z tych pacjentek doświadczyło 2 poronień.</p> <p>Średnia waga urodzeniowa dzieci była istotnie statystycznie niższa w grupie chorych eksponowanych (3159 ± 478,9 g) oraz grupie DM (3198 ± 515,3 g) w porównaniu do grupy HC (3436,7 ± 549,5 g); p=0,001. Po wykluczeniu pacjentek stosujących wysokie dawki glikokortykosteroidów w czasie rzutu choroby w kohorcie eksponowanej (n=21), różnica odnośnie wagi urodzeniowej dzieci pozostawała istotna tylko między grupą chorych nie stosujących natalizumabu a zdrową kohortą.</p> <p>Wskaźnik porodów naturalnych był istotnie statystycznie wyższy w grupie HC w porównaniu do grupy eksponowanej (p=0,006) ale nie w porównaniu do grupy DM. W grupie eksponowanej było istotnie więcej planowanych cięć cesarskich (31,5%) względem grupy DM (6,1%) oraz grupy HC (8,1%); p<0,0001. Wskaźnik nagłych cięć cesarskich był istotnie wyższy w grupie DM w porównaniu do grupy eksponowanej (p=0,02) ale nie w porównaniu do zdrowej kohorty.</p>	<p>Wyniki niniejszego badania wskazują na brak wyraźnego zwiększenia częstości występowania wad u dzieci urodzonych przez matki stosujące natalizumab w czasie pierwszego trymestru ciąży w porównaniu do kohorty kobiet chorych na SM ale nie leczonych natalizumabem, jak i względem kohorty zdrowych ciężarnych. Dodatkowo, ekspozycja na natalizumab nie wiązała się z mniejszą masą urodzeniową dzieci ani przedwczesnym porodem. Niemniej, w łącznej grupie chorych stosujących i nie stosujących natalizumab raportowano wyższe ryzyko poronienia i niższej masy urodzeniowej dzieci względem zdrowych kobiet, jednak różnica między chorymi poddanymi terapii natalizumabem, a chorymi, które nie otrzymywały natalizumabu nie była statystycznie istotna.</p>

Ref./ Autor/ Rok	Wyniki	Wnioski
	<p>Wady wrodzone raportowano w przypadku 3 z 77 (3,9%), 1 z 69 (1,4%) oraz 2 z 92 (2,2%) żywych urodzeń, odpowiednio w grupie eksponowanej, DM oraz HC, a między grupami nie wykazano istotnej statystycznie różnicy ($p=0,67$). W grupie pacjentek poddanych leczeniu natalizumabem raportowano ubytek przegrody przedsiolkowej u terminowo urodzonej dziewczynki, przepuklinę u przedwcześnie urodzonego chłopca oraz heksadaktylię u terminowo urodzonego chłopca. We wszystkich 3 przypadkach matki odstawiły natalizumab w czasie pierwszego tygodnia ciąży. Dodatkowo, u jednego urodzonego w terminie dziecka rozpoznano neuroblastomę, hepatomegalię, niewydolność nerek oraz wątroby, sepsę oraz zatrzymanie rozwoju krótko po urodzeniu. Spośród martwych urodzeń, raportowano anomalie genetyczne: trisomię chromosomu 16 ($n=1$), zespół heterotaksji z całkowitym ubytkiem przedsiolkowo-komorowym ($n=1$) oraz zespół Turnera ($n=1$). Wszystkie 3 matki odstawiły natalizumab w czasie pierwszych kilku tygodni ciąży.</p> <p>W grupie pacjentek z RRMS nie otrzymujących natalizumabu (DM) raportowano deformację stopy u przedwcześnie urodzonej dziewczynki, wymagającą 3 zabiegów chirurgicznych. Wywiad wskazał na rodzinne obciążenie tego typu zaburzeniami; pacjentka stosowała octan glatirameru przez cały okres ciąży. W grupie DM obserwowano ponadto pojedyncze przypadki: wnetrostwa, podwójnej przepukliny oraz spodziectwa. W kohorcie kobiet zdrowych raportowano zwiększenie połączenia miedniczkowo-moczowodowego u przedwcześnie urodzonej dziewczynki, a także ubytek przegrody międzykomorowej u przedwcześnie urodzonego chłopca.</p>	
<p>Friend 2016 [49]</p>	<p><u>Metodyka</u></p> <p>Prospektywne badanie, w którym oceniano efekty ekspozycji na natalizumab w czasie 3 miesięcy przed poczęciem oraz w czasie trwania ciąży u pacjentek z rozpoznaniem stwardnienia rozsianego lub choroby Crohna (ang. <i>Crohn Disease</i>, CD). Dane ekstrahowano z rejestru TPER (ang. <i>The Tysabri Pregnancy Exposure Registry</i>) będącym międzynarodowym, obserwacyjnym badaniem rejestrującym i monitorującym ciężarne pacjentki z SM lub CD.</p> <p>W okresie od lutego 2007 roku do kwietnia 2011 roku do badania prospektywne zakwalifikowano chore z SM lub CD eksponowane na natalizumab w jakimkolwiek momencie w okresie 3 miesięcy przed poczęciem lub w czasie ciąży. Pacjentki pochodziły z badań obserwacyjnych TYGRIS (<i>Tysabri Global Observational Program in Safety</i>, NCT00477113 oraz NCT00483847) oraz badania CD INFORM (<i>Crohn's Disease Investigating Natalizumab through Further Observational Research and Monitoring</i>, NCT00707512), w których pacjenci otrzymywali natalizumab (produkt leczniczy Tysabri®) w ośrodkach klinicznych w USA lub innych krajach (ang. <i>rest of world</i>, ROW). Pierwsza pacjentka została uwzględniona w rejestrze 14 lutego 2007 roku, a ostatnią ciążę zarejestrowano 24 kwietnia 2012 roku. Łącznie 376 pacjentek zostało prospektywnie włączonych do rejestru, z których większość miała stwardnienie rozsiane; tylko u 7 z 376 pacjentek rozpoznano CD. Z grupy 376 kobiet, 6 (1,6%) pacjentek wycofało zgodę, a 15 (4,0%) chorych zostało utraconych z okresu obserwacji; u 355 (94,4%) chorych raportowano parametry ciążowe. Więcej niż połowa pacjentek (58,8%) była wcześniej ≥ 1 ciąży, a wady u dzieci były rzadko raportowane.</p> <p>Większość pacjentek ($n=366$, 97,3%) zrezygnowała z dalszego stosowania natalizumabu w momencie włączenia do badania. Z grupy 376 chorych, 71 (18,9%) przerwało terapię w czasie 3 miesięcy przed poczęciem, 288 (76,6%) przerwało leczenie w czasie pierwszego trymestru, a 7 (1,9%) chorych przerwało leczenie w trakcie drugiego trymestru. Sześć pacjentek zrezygnowało z terapii po włączeniu do badania; 2 pacjentki, 3 pacjentki oraz 1 chora, odpowiednio w czasie pierwszego, drugiego oraz trzeciego trymestru.</p> <p><u>Skuteczność kliniczna</u> Nie oceniano.</p> <p><u>Profil bezpieczeństwa</u></p>	<p>W ramach rejestru <i>The Tysabri Pregnancy Exposure Registry</i> monitorowano parametry położnicze u pacjentek eksponowanych na natalizumab w czasie 3 miesięcy przed poczęciem oraz w trakcie ciąży. W wyniku analizy nie raportowano specyficznych wad wrodzonych mogących sugerować związek ze stosowaniem natalizumabu. Wskaźnik spontanicznych poronień pozostawał zgodny ze wskaźnikiem spodziewanym w ogólnej populacji. Jak podkreślono w publikacji, ulotka informacyjna dla natalizumabu zawiera informacje, że lek ten powinien być stosowany w</p>

Ref./ Autor/ Rok	Wyniki	Wnioski
	<p>Spośród 363 wyników położniczych u 355 pacjentek, 57 wad zostało potwierdzonych u 30 noworodków (włączając 3 przypadki bliźniąt), z których 29 urodziło się żywych. W 1 przypadku terminacji ciąży ze względu na wady płodu, chora stosowała natalizumab w czasie 3 miesięcy przed poczęciem. Spośród 29 żywych urodzeń z potwierdzonymi wadami, ekspozycja matek na natalizumab miała miejsce w czasie, przed poczęciem lub w trakcie pierwszego trymestru ciąży. Ponad połowa tych noworodków (n=17, 58,6%) po raz ostatni eksponowana była na natalizumab pomiędzy 1. a 4. tygodniem ciąży, natomiast w przypadku pozostałych noworodków (20,7%) ekspozycja miała miejsce w okresie 90 dni przed ostatnią miesiączką, między 5. a 8. tygodniem ciąży (17,2%) lub między 9. a 13. tygodniem ciąży (3,4%). Średnia wieku pacjentek w chwili porodu wynosiła 31,8 lat (zakres: 24 – 45 lat).</p> <p>Poza 57 potwierdzonymi wadami, te charakteryzujące się większymi strukturalnymi lub chromosomalnymi zaburzeniami zidentyfikowano u 25 noworodków żywo lub martwo urodzonych / terminowanych płodów spośród 317 przypadków (316 żywych urodzeń + 1 elektywna terminacja ciąży), co wskazuje na ogólny wskaźnik występowania dużych nieprawidłowości strukturalnych lub chromosomalnych wynoszący 7,9% (95% CI: 5,2; 11,4%). Adjustowany wskaźnik występowania dużych wad u noworodków/ płodów został ostatecznie ustalony na poziomie 5,05% (95% CI: 2,90; 8,11%) [16 z 317 noworodków].</p> <p>W badaniu przeprowadzono analizę zależności potwierdzonych wad (mniejszych lub większych) od ekspozycji na natalizumab; możliwą i przejściową zależność stwierdzono w przypadku 26 wad, w tym 16 dużych defektów u 12 noworodków oraz 10 mniejszych defektów u 7 noworodków.</p> <p>Spośród 355 ciąż i raportowanych 363 wyników położniczych, średni czas trwania ciąży w momencie włączenia do badania wynosił 11,8 tygodni (zakres: 3 - 39 tygodni). Obserwowano 32 spontaniczne poronienia, średnio w 5,5 tygodniu ciąży (zakres: 4 -13 tygodni). Wskaźnik spontanicznych poronień (definiowany jako utrata płodu przed 22 tygodniem ciąży) wśród potwierdzonych ciąż wyniósł 9,0% (95% CI: 6,3; 12,5%). Spośród 355 ciąż, 339 zostało włączonych do badania przed 22 tygodniem ich trwania; wskaźnik spontanicznych poronień w tej grupie wyniósł 9,4% (95% CI: 6,6; 13,1%). Raportowano jedno martwe urodzenie (0,3%), u 14 pacjentek terminowano ciążę, w tym w 1 przypadku z powodu wad wrodzonych. Nie stwierdzono żadnej ciąży ektopowej.</p> <p>Spośród 316 żywych urodzeń, 287 (90,8%) noworodków nie miało wad wrodzonych (46,8% chłopców, 51,6% dziewczynek). Poród następował średnio w 38,3 tygodniu ciąży (zakres: 26 - 43 tygodnie). Większość dzieci urodziła się terminowo (≥ 37. tygodnia ciąży), 15,2% urodziło się przedwcześnie. W chwili narodzin, średnia punktów w skali APGAR wynosiła 8,0 (zakres: 1-10) w pierwszej minucie, 8,9 (zakres: 2-10) w 5. minucie oraz 9,6 (zakres: 6-10) w 10. minucie po porodzie.</p>	<p>czasie ciąży tylko w przypadku spodziewanych korzyści przewyższających potencjalne działania niepożądane u płodu; mimo że rejestr zawiera pewne ograniczenia, raportowane wyniki mogą stanowić wskazówki dla lekarzy i pacjentów rozważających korzyści i ryzyko stosowania natalizumabu w czasie ciąży.</p>

Ref./ Autor/ Rok	Wyniki	Wnioski
<p>Giacoppo 2017 [50]</p>	<p style="text-align: center;"><u>Metodyka</u></p> <p>Obserwacyjne badanie retrospektywne, którego celem było oszacowanie częstości występowania działań niepożądanych u pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego leczonych natalizumabem w oparciu o dane z włoskiego systemu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii (ang. <i>regional pharmacovigilance program</i>).</p> <p>Badana kohorta obejmowała 88 pacjentów z RRMS (63 kobiety, 25 mężczyzn w wieku od 21 do 74 lat), którzy poddani zostali co najmniej 1 terapii za pomocą natalizumabu w 2 sycylijskich ośrodkach klinicznych. Chorzy monitorowani byli przez okres 3 lat.</p> <p>Łącznie 16 pacjentów miało choroby współistniejące, głównie zaburzenia funkcji tarczycy, takie jak choroba Hashimoto (n=5) oraz niedoczynność tarczycy (n=5); dodatkowo: talasemię (n=1), nadciśnienie (n=3), łuszczycę (n=1), depresję (n=1), cukrzycę typu I (n=1) oraz hipercholesterolemię (n=2). Wszystkie choroby były odpowiednio leczone.</p> <p>W momencie włączenia do badania, pacjenci byli 5-75 razy leczeni natalizumabem (1 infuzja/ miesiąc). Spośród 88 chorych, 45 otrzymywało natalizumab przez okres dłuższy niż 24 miesiące. U wszystkich pacjentów wykonano testy na obecność przeciwciał anty-JCV. Wykazano, że 46,60% chorych było seropozytywnych przed rozpoczęciem terapii natalizumabem, a 53,40% chorych nie miało wcześniej kontaktu z wirusem JC.</p> <p style="text-align: center;"><u>Skuteczność kliniczna</u></p> <p>Nie oceniano.</p> <p style="text-align: center;"><u>Profil bezpieczeństwa</u></p> <p>Łącznie u 55,68% pacjentów z RRMS poddanych leczeniu natalizumabem nie raportowano żadnych typów działań/ zdarzeń niepożądanych, a 35,22% chorych doświadczyło działań niepożądanych – spodziewanych i związanych z zastosowanym leczeniem (58,70% o nieznacznym nasileniu, 22,58% - umiarkowanym nasileniu oraz 19,35% - ciężkim nasileniu). Z kolei, u 9,10% pacjentów wystąpiły niespodziewane działania/ zdarzenia niepożądane (62,50% o nieznacznym nasileniu, 25,00% - umiarkowanym nasileniu oraz 12,50% - ciężkim nasileniu) w okresie obserwacji wynoszącym 3 lata.</p> <p>Większość obserwowanych działań/ zdarzeń niepożądanych była drugorzędna, a ich charakter i częstość występowania były porównywalne do wyników obserwowanych w poprzednich badaniach. Najczęściej raportowano: bakteryjne infekcje dróg moczowych (n=6); infekcje dróg oddechowych oraz jamy ustnej, w tym zapalenie gardła (n=2), ból gardła (n=1), zapalenie jamy ustnej (n=1) [niespodziewane], zapalenie strun głosowych (n=1) [niespodziewane] oraz zapalenie płuc (n=1) [niespodziewane]; drożdżakowe infekcje powodowane <i>Candida albicans</i> (n=2), a także infekcje wirusowe (1 chory – zakażenie wirusem opryszczki, 1 chorych – zakażenie wirusem półpaśca). U 1 pacjenta wystąpiła infekcja skórna o nieznanym przyczynie. Wszystkie powyższe działania niepożądane były leczone objawowo i nie prowadziły do przerwania terapii natalizumabem.</p> <p>Raportowano 1 przypadek PML, który został określony jako spodziewany, uwzględniając liczbę pacjentów ekspozowanych na natalizumab oraz czas trwania terapii.</p> <p>W okresie obserwacji wynoszącym 3 lata, łącznie 4,54% chorych definitywnie przerwało leczenie natalizumabem, 9,10% tymczasowo przerwało terapię, podczas gdy 86,36% pacjentów kontynuowało leczenie po ustąpieniu wszystkich zdarzeń niepożądanych.</p>	<p>Wyniki 3-letniej obserwacji wskazały, że większość działań niepożądanych raportowanych przez pacjentów z RRMS w czasie leczenia natalizumabem charakteryzuje się nieznacznym nasileniem.</p> <p>Raportowano tylko 1 przypadek PML, co pozostaje spójne z wynikami innych badań klinicznych. Odsetek chorych, którzy przerwali leczenie była mały i wynosił jedynie 4,54%.</p>
<p>Prosperini 2016 [51]</p>	<p style="text-align: center;"><u>Metodyka</u></p> <p>Obserwacyjne badanie retrospektywne, w którym analizowano 39 pacjentów ze stwardnieniem rozsianym, u których w okresie od 2009 do 2016 roku raportowano wystąpienie postępującej, wielogniskowej leukoencefalopatii (PML) w związku z terapią natalizumabem.</p>	<p>Wyniki niniejszego badania wskazują, że wczesne rozpoznanie PML, ograniczone zajęcie mózgu oraz wczesne</p>

Ref./ Autor/ Rok	Wyniki	Wnioski
	<p>Dane pacjentów pochodziły z rejestru nadzorowanego przez referencyjny włoski ośrodek kliniczny leczenia SM w ramach programu monitorującego powikłania u chorych z SM leczonych natalizumabem. W programie brało udział 32 włoskich ośrodków klinicznych. Chorych monitorowano przez 12 miesięcy od rozpoznania PML. Wszyscy wykazywali obecność przeciwciał anti-JCV w surowicy krwi, 33,3% pacjentów otrzymywało 1 lub więcej leków immunosupresyjnych przed rozpoczęciem terapii natalizumabem.</p> <p><u>Skuteczność kliniczna</u> Nie oceniano.</p> <p><u>Profil bezpieczeństwa</u></p> <p>Chorzy otrzymali średnio 38,6 (±18,2) infuzji natalizumabu (zakres:11-86) przez rozpoznaniem PML. U 1 pacjenta, diagnoza zakażenia została postawiona w czasie pierwszego roku leczenia po otrzymaniu 11 infuzji leku. Spośród 39 pacjentów z PML, 10 (25,6%) zostało zdiagnozowanych przed 24. infuzją leku. W 6 przypadkach (15,4%) podejrzenie PML nastąpiło w oparciu o sugestywny wynik badania MR przy jednoczesnym braku objawów klinicznych zakażenia (bezobjawowe PML). U pacjentów z objawowym zakażeniem, rozpoznanie było szybsze w przypadku chorych z symptomami zaburzeń poznawczych (n=12) niż u chorych z innymi zmianami neurologicznymi (n=21). Łącznie 3 (7,7%) pacjentów z PML zmarło w czasie 12 miesięcy obserwacji, co wskazuje na wskaźnik przeżywalności wynoszący 92,3%. Bezobjawowy PML, bardziej zlokalizowane/ ograniczone zajęcie mózgu oraz mniejszy stopień wiremii związane były z lepszymi parametrami w ocenie stopnia niepełnosprawności (p<0,01).</p>	<p>objawy odbudowy immunologicznej wiążą się z wyższą przeżywalnością chorych z zakażeniem mózgu oraz potwierdzają użyteczność badania MRI w monitorowaniu pacjentów poddanych leczeniu natalizumabem.</p>
<p>Krämer 2017 [52]</p>	<p><u>Metodyka</u></p> <p>Wieloośrodkowe, prospektywne badanie obserwacyjne będące częścią programu o akronimie PERCEPT (ang. <i>PERCEPTION of risk in patients on NTZ and physicians</i>) prowadzonego w niemieckich ośrodkach klinicznych między listopadem 2011 roku a sierpniem 2014 roku. Celem badania było określenie w jaki sposób pacjenci z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego oraz ich lekarze określają i radzą sobie z ryzykiem wystąpienia postępującej, wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML) w czasie terapii natalizumabem w rzeczywistej praktyce klinicznej.</p> <p>W badaniu uwzględniono 699 pacjentów z RRMS poddanych leczeniu natalizumabem oraz ich 99 lekarzy neurologów, którzy wypełniali odpowiedni kwestionariusz w 5 punktach czasowych. Pacjentów podzielono na 5 podgrup w zależności od czynników ryzyka PML, takich jak: wcześniejsza terapia lekami immunosupresyjnymi, obecność przeciwciał anti-JCV, czas trwania leczenia. Chorzy poddani wcześniejszej immunosupresji oraz ich lekarze (30 pacjentów leczonych przez 7 lekarzy) zostali jednak wykluczeni z analizy ze względu na małą liczebność. Indeks przeciwciał anti-JCV również nie był uwzględniony ponieważ rekrutacja chorych zakończyła się w 2014 roku. Za pomocą modelu <i>Bayesian network</i> oraz analizy metodą regresji badano korelację między czynnikami zależnymi od pacjenta, a zależnymi od lekarza, a także częstość przerywania terapii natalizumabem.</p> <p><u>Skuteczność kliniczna</u></p> <p>W czasie stosowania natalizumabu stopień niesprawności pacjentów oceniany w skali EDSS pozostawał stały lub uległ poprawie u 77% wszystkich pacjentów, tj. zarówno u chorych kontynuujących terapię, jak i u chorych, którzy przegrali stosowanie natalizumabu, a większość pacjentów (87%) pozostawała wolna od nawrotów choroby. Zarówno pacjenci, którzy przegrali leczenie natalizumabem, a także pacjenci kontynuujący terapię postrzegali SM jako ciężką chorobę oraz najbardziej obawiali się zależności od wózka inwalidzkiego. Większość chorych określiła swój stan zdrowia jako taki sam lub lepszy niż przed zastosowaniem natalizumabu.</p> <p><u>Profil bezpieczeństwa</u></p> <p>We wszystkich podgrupach pacjentów i lekarzy oszacowane ryzyko wystąpienia PML było niskie. Stopień stosowania się do wymogów terapii</p>	<p>Zgodnie z opracowanym w badaniu algorytmem stratyfikacji ryzyka, obiektywne ryzyko PML prawdopodobnie nie odgrywało dominującej roli w podejmowaniu decyzji o kontynuacji lub przerwaniu terapii natalizumabem. W procesie podejmowania decyzji kierowano się raczej subiektywnym zapatrywaniem pacjentów i doświadczeniem klinicznym neurologów.</p>

Ref./ Autor/ Rok	Wyniki	Wnioski
	<p>był wysoki (87%). Jedynie 13% chorych zrezygnowało z dalszego leczenia natalizumabem.</p> <p>Analiza regresji wykazała, że jedynie czynniki takie jak: personalne postrzeganie pacjenta odnośnie ryzyka PML, decyzja lekarza o kontynuacji/ przerwaniu leczenia natalizumabem oraz fakt pojawienia się lub nie przeciwciał anti-JCV w trakcie leczenia, były istotnie statystycznie związane z definitywnym przerwaniem dalszego leczenia natalizumabem.</p>	
<p>Oshima 2019 [53]</p>	<p><u>Metodyka</u></p> <p>Post-marketingowe badanie retrospektywne oparte na danych gromadzonych w bazie FAERS nadzorowanej przez agencję FDA (ang. <i>FDA Adverse Event Reporting System</i>) w ramach którego analizowano występowanie postępującej, wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML) u chorych na stwardnienie rozsiane. Z bazy FAERS wyekstrahowano dane pacjentów zarejestrowanych w okresie od lipca 2015 roku do czerwca 2017 roku, którzy stosowali natalizumab, fingolimod, fumaran dimetylu, rytuksymab, octan glatirameru lub interferon beta i u których wystąpiła PML.</p> <p><u>Skuteczność kliniczna</u></p> <p>Nie oceniano.</p> <p><u>Profil bezpieczeństwa</u></p> <p>Analizowana kohorta obejmowała łącznie 100 921 pacjentów. Odsetek pacjentów, u których raportowano rozwój PML wynosił: 4,3% (95% CI: 4,0; 4,7) w przypadku stosowania natalizumabu, 2,9% (95% CI: 1,5; 5,5) - rytuksymabu, 0,23% (95% CI: 0,15; 0,35) – octanu glatirameru, 0,20% (95% CI: 0,15; 0,27) – fumaranu dimetylu oraz 0,07% (95% CI: 0,04; 0,11) dla interferonu beta.</p> <p>Mediana czasu do wystąpienia PML wynosiła 1463 dni u chorych stosujących natalizumab (n=533 zdarzeń) oraz 178 dni w przypadku stosowania pozostałych DMT (n=65 zdarzeń).</p> <p>Spośród 65 przypadków PML w grupie pacjentów poddanych terapii DMT innej niż natalizumab, w 14 raportowano wcześniejszą ekspozycję na natalizumab.</p>	<p>Wartości p dla przeprowadzonego porównania wskazały, że ryzyko wystąpienia PML było najwyższe w czasie terapii natalizumabem i fingolimodem, a niższe w przypadku stosowania fumaranu dimetylu i rytuksymabu. Wykazano ponadto, że leczenie octanem glatirameru oraz interferonem beta nie wiąże się z ryzykiem rozwoju PML, jakkolwiek w czasie terapii raportowano takie przypadki</p>
<p>Dolladille 2021 [54]</p>	<p><u>Metodyka</u></p> <p>Celem retrospektywnego, międzynarodowego badania przekrojowego, opartego na danych zgłaszanych do WHO za pośrednictwem bazy VigiBase® (w które zbierane są dane dotyczące bezpieczeństwa farmakoterapii), była ocena ryzyka wystąpienia raka (cancer) u [pacjentów ze stwardnieniem rozsianym, stosujących leki modyfikujące przebieg choroby: alemtuzumab, fumaran dimetylu, fingolimod, octan glatirameru, interferon beta, natalizumab, okrelizumab lub teryflunomid. Pod uwagę rano raporty, w których wskazano, że pacjenci stosowali dany DMT w leczeniu SM. W celu oceny wpływu przepisanych DMT na występowanie raka przeprowadzono analizę nieproporcjonalności. Metoda ta stanowi odniesienie do oceny związku między lekiem a zdarzeniem niepożądanym (AE) w bazach danych nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii. Analiza nieproporcjonalności porównuje proporcję zgłoszenia konkretnego AE z podejrzanym lekiem z oczekiwanym odsetkiem, zakładając, że AE związane z tym lekiem są zgłaszane niezależnie. Iloraz szans zgłoszenia (r-OR) został wykorzystany do ilościowego określenia związku. rOR oszacowano za pomocą jednowymiarowych i wielowymiarowych modeli regresji logistycznej dla wyników dychotomicznych oraz modeli regresji politomicznej dla wyników kategoriowych (porównanie rozkładu wieku wśród przypadków raka). Brakujące dane dotyczące wieku i płci imputowano.</p> <p>Spośród 20 471 248 raportów w VigiBase® zidentyfikowano 240 993 raportów związanych z DMT przepisanych z powodu SM i dla których zgłoszono ciężkie zdarzenie niepożądane. Ogółem 44% zgłoszeń dotyczyło interferonu beta, 15% natalizumabu, 15% fingolimodu, 10% fumaranu dimetylu, 10% octanu glatirameru, 5% teryflunomidu, 3% alemtuzumabu i 1% okrelizumabu. W niektórych raportach przepisano więcej niż jeden DMT (31 845, 13%). W DMT przypisanych do kohorty z SM brakujące dane wpłynęły na wiek u 32% (N = 78 179) i płeć u 2% (N = 5516).</p> <p><u>Skuteczność kliniczna</u></p> <p>Nie oceniano.</p>	<p>Stosowanie natalizumabu, interferonu beta i fumaranu dimetylu u pacjentów z SM, wiązało się z większą częstością występowania raka (ang. <i>cancer</i>).</p>

Ref./ Autor/ Rok	Wyniki	Wnioski																																													
	<p style="text-align: center;"><u>Profil bezpieczeństwa</u></p> <p>W kohorcie 240 933 pacjentów z przepisaniem DMT odnotowano 15 966 przypadków raka. W analizie jednoczynnikowej, fumaran dimetylu, interferon-β i natalizumab były istotnie związane ze zgłaszaniem raka. Po dostosowaniu ze względu na wiek, płeć i region geograficzny, natalizumab (r-OR=1,74, 95% CI: 1,63; 1,87; p<0,0001), interferon-β (r-OR=1,39, 95% CI: 1,30; 1,49; p <0,0001), fumaran dimetylu (r-OR =1,35, 95% CI: 1,25; 1,46; p <0,0001) i fingolimod (r-OR=1,15, 95% CI: 1,06; 1,24; p<0,0001) były istotnie związane ze zgłaszaniem raka, podczas gdy takiego powiązania nie wykazano dla octanu glatirameru, okrelizumabu, alemtuzumabu i teryflunomidu.</p> <p>Tabela 154. Analiza nieproporcjonalności dla związku leków modyfikujących przebieg choroby przepisanych dla pacjentów ze stwardnieniem rozsianym z raportowanymi przypadkami raka [54].</p> <table border="1" data-bbox="389 587 1715 922"> <thead> <tr> <th>Lek</th> <th>N</th> <th>Liczba przypadków raka</th> <th>Skorygowany r-OR [95% Ci]</th> <th>Wartość p</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Alemtuzumab</td> <td>7 555</td> <td>329</td> <td>0,87 [0,77; 0,99]</td> <td>>0,05</td> </tr> <tr> <td>Fumaran dimetylu</td> <td>25 264</td> <td>1801</td> <td>1,35 [1,25; 1,46]</td> <td><0,05</td> </tr> <tr> <td>Fingolimod</td> <td>35 678</td> <td>2003</td> <td>1,15 [1,06; 1,24]</td> <td><0,05</td> </tr> <tr> <td>Octan glatirameru</td> <td>23 611</td> <td>1170</td> <td>0,93 [0,85; 1,01]</td> <td>>0,05</td> </tr> <tr> <td>Interferon beta</td> <td>106 572</td> <td>7744</td> <td>1,39 [1,30; 1,49]</td> <td><0,05</td> </tr> <tr> <td>Natalizumab</td> <td>37 194</td> <td>324</td> <td>1,74 [1,63; 1,87]</td> <td><0,05</td> </tr> <tr> <td>Okrelizumab</td> <td>3 548</td> <td>172</td> <td>0,93 [0,79; 1,10]</td> <td>>0,05</td> </tr> <tr> <td>Teryflunomid</td> <td>11 575</td> <td>384</td> <td>0,59 [0,52; 0,66]</td> <td><0,05</td> </tr> </tbody> </table> <p>Zmiany skorygowanych r-OR w czasie wykazały stale rosnącą liczbę sygnałów dla natalizumabu, stały sygnał dla interferonu-β oraz zmienny wzór dla fingolimodu i fumaranu dimetylu. Analizy eksploracyjne według typu raka dla poszczególnych DMT wykazały, że zgłaszanie nowotworów górnego odcinka przewodu pokarmowego, piersi, układu moczowego, w tym męskiego układu moczowo-płciowego oraz nowotwory układu nerwowego było związane z natalizumabem, interferonem-β i fumaranem dimetylu. Stosowanie fingolimodu było związane tylko z rakiem skóry. Natalizumab był również związany z raportowanymi nowotworami hematologicznymi. Włączenie do analizy nieciężkich zdarzeń niepożądanych spowodowało, że natalizumab był związany z występowaniem nowotworów, podczas gdy takiej zależności nie wykazano w przypadku innych DMT.</p> <p>W przypadku raków związanych z natalizumabem, interferonem-β, fumaranem dimetylu i fingolimodem, pacjenci byli znacznie młodsi niż wszystkie inne przypadki raka raportowane w VigiBase® (p <0,0001 dla wszystkich czterech leków). Czas do zachorowania na raka różnił się istotnie wśród DMT związanych z rakiem (p < 0,0001). Czas do wystąpienia raka był znacznie krótszy w przypadku natalizumabu w porównaniu z fingolimodem i interferonem-β (p <0,0001 dla obu) i nie różnił się w porównaniu do fumaranu dimetylu (p =0,07). Czas do wystąpienia raka był znacznie dłuższy dla interferonu-β w porównaniu z natalizumabem, fumaranem dimetylu i fingolimodem (p <0,0001 dla wszystkich). Najwyższy odsetek zgonów spowodowanych rakiem stwierdzono dla interferonu-β i natalizumabu (odpowiednio 12,7% i 10,4%), podczas gdy fumaran dimetylu i fingolimod miały najniższy wskaźnik zgonów (odpowiednio 5,9 i 3,7%). Odsetek zgonów w przypadkach raka związanych z natalizumabem, interferonem-β, fumaranem dimetylu i fingolimodem był znacznie niższy niż we wszystkich innych przypadkach raka w VigiBase® (25,5% z 350 347 przypadków raka, p<0,0001 dla wszystkich).</p>	Lek	N	Liczba przypadków raka	Skorygowany r-OR [95% Ci]	Wartość p	Alemtuzumab	7 555	329	0,87 [0,77; 0,99]	>0,05	Fumaran dimetylu	25 264	1801	1,35 [1,25; 1,46]	<0,05	Fingolimod	35 678	2003	1,15 [1,06; 1,24]	<0,05	Octan glatirameru	23 611	1170	0,93 [0,85; 1,01]	>0,05	Interferon beta	106 572	7744	1,39 [1,30; 1,49]	<0,05	Natalizumab	37 194	324	1,74 [1,63; 1,87]	<0,05	Okrelizumab	3 548	172	0,93 [0,79; 1,10]	>0,05	Teryflunomid	11 575	384	0,59 [0,52; 0,66]	<0,05	
Lek	N	Liczba przypadków raka	Skorygowany r-OR [95% Ci]	Wartość p																																											
Alemtuzumab	7 555	329	0,87 [0,77; 0,99]	>0,05																																											
Fumaran dimetylu	25 264	1801	1,35 [1,25; 1,46]	<0,05																																											
Fingolimod	35 678	2003	1,15 [1,06; 1,24]	<0,05																																											
Octan glatirameru	23 611	1170	0,93 [0,85; 1,01]	>0,05																																											
Interferon beta	106 572	7744	1,39 [1,30; 1,49]	<0,05																																											
Natalizumab	37 194	324	1,74 [1,63; 1,87]	<0,05																																											
Okrelizumab	3 548	172	0,93 [0,79; 1,10]	>0,05																																											
Teryflunomid	11 575	384	0,59 [0,52; 0,66]	<0,05																																											

Ref./ Autor/ Rok	Wyniki	Wnioski
<p>Vukusic 2020 [55]</p>	<p style="text-align: center;"><u>Metodyka</u></p> <p>Wieloośrodkowe badanie obserwacyjne oparte na danych z francuskiego rejestru chorych na stwardnienie rozsiane OFSEP (fr. <i>Observatoire Francais de la Sclerose en Plaques</i>). W analizie uwzględniono pacjentów z rozpoznaniem SM oraz postępującą wieloogniskową leukoencefalopatią (PML) związaną z leczeniem natalizumabem w okresie od kwietnia 2007 roku. Do czerwca 2018 roku, kohorta pacjentów uwzględniona w OFSEP obejmowała 59 876 chorych na SM (dane analizowano w lipcu 2018 roku). Łącznie 6352 (10,6%) pacjentów otrzymało co najmniej 1 infuzję natalizumabu, a do niniejszej analizy włączono 6318 chorych. Średni czas leczenia wynosił 39,6 miesięcy (zakres: 0,03-164,8 miesięcy), a 21,7% chorych było wcześniej eksponowanych na co najmniej 1 lek immunosupresyjny.</p> <p style="text-align: center;"><u>Skuteczność kliniczna</u></p> <p>Nie oceniano.</p> <p style="text-align: center;"><u>Profil bezpieczeństwa</u></p> <p>Pierwotnie zarejestrowano 61 przypadków PML, a 10 dodatkowych zdarzeń raportowano w czasie walidacji procedur. Po wykluczeniu 26 przypadków, w analizie uwzględniono 55 pacjentów z PML. Surowy współczynnik występowania PML w okresie od 2007 do 2016 roku wynosił 2,00 (95% CI: 1,46; 2,69) na 1000 osobo-lat, co koresponduje z 45 chorymi z PML i 22 414 osobo-latami ekspozycji na natalizumab. Wskaźnik występowania PML wzrastał do 2013 roku (3,54 na 1000 osobo-lat) i następnie ulegał zmniejszeniu do 1,66 w 2015 roku oraz 1,82 w 2016 roku. Częstość występowania PML wzrosła o 45,3% (IRR=1,45; 95% CI: 1,15; 1,83; p=0,001) każdego roku przed 2013 rokiem oraz zmniejszyła się o 23,0% (IRR=0,77; 95% CI: 0,61; 0,97; p=0,03) każdego roku od 2013 do 2016.</p> <p>Co istotne, mimo, że populacja chorych eksponowanych na natalizumab w 2017 i 2018 roku nie mogła być dokładnie oszacowana, autorzy badania wskazali na roczną liczbę rozpoznanych przypadków PML, która wynosiła jedynie 5 w 2017 roku oraz 2 w 2018 roku.</p>	<p>Raportowane wyniki sugerują, że zmniejszenie częstości występowania postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii od roku 2013 mogło być związane z rozpowszechnieniem wykonywania testów serologicznych na obecność wirusa JC, a także implementacją strategii minimalizacji ryzyka wdrożoną przez agencję EMA w przypadku stosowania terapii modyfikujących przebieg SM.</p>

Ref./ Autor/ Rok	Wyniki	Wnioski
<p>Luna 2020 [56]</p>	<p style="text-align: center;"><u>Metodyka</u></p> <p>Analiza oparta na danych ze szwedzkiego rejestru, której celem było oszacowanie ryzyka infekcji w czasie stosowania DMT u chorych na RRMS. W badaniu uwzględniono pacjentów, którzy rozpoczęli leczenie za pomocą natalizumabu, interferonu beta, octanu glatirameru, fingolimodu lub rytuksymabu w okresie od stycznia 2011 roku do grudnia 2017 roku. Pierwszorzędownym ocenianym punktem końcowym był czas do wystąpienia pierwszej ciężkiej infekcji tj. jakiegokolwiek udokumentowanej infekcji będącej główną przyczyną hospitalizacji. Całkowity czas stosowania natalizumabu wynosił 3969 osobo-lat (średnia: 2,5 roku), interferonu beta i octanu glatirameru – 4688 osobo-lat (średnia: 2,1 lat).</p> <p style="text-align: center;"><u>Skuteczność kliniczna</u></p> <p>Nie oceniano.</p> <p style="text-align: center;"><u>Profil bezpieczeństwa</u></p> <p>Surowy współczynnik występowania ciężkich infekcji był wyższy zarówno w przypadku stosowania interferonu beta/ octanu glatirameru (8,9 na 100 osobo-lat; 95% CI: 6,4-12,1), jak i natalizumabu (11,4 na 1000 osobo-lat; 95% CI: 8,3-15,3) w porównaniu do populacji generalnej (5,2 na 1000 osobo-lat; 95% CI: 4,8-5,5). Po adjustacji względem czynników zakłócających, różnica między interferonem beta/ octanem glatirameru a natalizumabem w zakresie ryzyka wystąpienia ciężkich infekcji nie była istotna statystycznie (HR=1,53; 95% CI: 0,99-2,35; adjustacja względem wieku i płci/ HR=1,12; 95% CI: 0,71-1,77; adjustacja względem szeregu czynników demograficznych i klinicznych).</p> <p>Przeprowadzone porównania, adjustowane względem czynnika zakłócającego jakim był wiek chorych, wskazały na istotną statystycznie różnicę między interferonem beta/ octanem glatirameru a natalizumabem w odniesieniu do:</p> <ul style="list-style-type: none"> - konieczności zastosowania jakichkolwiek antybiotyków (HR=1,21; 95% CI: 1,08-1,36), - konieczności zastosowania leków przeciw wirusom typu <i>Herpes</i> (HR=2,14; 95% CI: 1,62-2,84). <p>W przypadku oszacowanego ryzyka ciężkich infekcji raportowano istotną różnicę na korzyść natalizumabu względem rytuksymabu.</p>	<p>Chorzy na stwardnienie rozsiane mają ogólnie podwyższone ryzyko infekcji, które różni się w zależności od zastosowanego leczenia. Ryzyko ciężkich infekcji było najniższe w przypadku terapii interferonem beta i octanem glatirameru, a najwyższe w trakcie leczenia rytuksymabem.</p>

14.6. CHARAKTERYSTYKA ORAZ ANALIZA WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH

W wyniku przeszukiwania medycznych baz danych zidentyfikowano 9 przeglądów systematycznych z meta-analizą sieciową [84], [85], [86], [87], [88], [89], [90], [91], [92].

Charakterystyka opracowań (badań) wtórnych zaprezentowane zostały w tabeli poniżej.

W przypadku meta-analiz sieciowych, w których porównywano efekty kliniczne natalizumabu względem wybranych komparatorów, raportowane wyniki przedstawione zostały w rozdziale 5. w zasadniczej części analizy, podczas gdy wyniki starszych meta-analiz, w których skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania natalizumabu oraz komparatorów uszeregowano względem podawania placebo opisano w poniższej tabeli.

Podsumowanie analizy wyników i wniosków z opracowań (badań) wtórnych zostało omówione w rozdziale 8.2. niniejszego opracowania.

Tabela 155. Charakterystyka i wyniki opracowań (badań) wtórnych.

Ref./ Autor/ Rok	Cel opracowania/ analizowana populacja/ interwencja	Kryteria włączenia badań w ramach opracowania	Wyniki autorów opracowania wtórnego	Wnioski
Przeglądy systematyczne z meta-analizą				

Ref./ Autor/ Rok	Cel opracowania/ analizowana populacja/ interwencja	Kryteria włączenia badań w ramach opracowania	Wyniki autorów opracowania wtórnego	Wnioski
<p>Fogarty 2016 [84]</p> <p>Ocena w skali AMSTAR 2: NISKA</p>	<p><u>Cel opracowania:</u> Celem niniejszego przeglądu systematycznego z meta-analizą sieciową było oszacowanie i porównanie skuteczności klinicznej dostępnych terapii stosowanych w rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> Pacjenci z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego (RRMS).</p> <p><u>Interwencje:</u> natalizumab, interferon beta-1b (podawany</p>	<p><u>Przeszukano:</u> Przeprowadzono systematyczny przegląd medycznych baz danych EMBASE, MEDLINE (przez PubMed) oraz CENTRAL (przez Cochrane Library) w celu identyfikacji odpowiednich badań klinicznych opublikowanych do marca 2016 roku. Dodatkowo przeszukano strony internetowe agencji <i>European Medicines Agency</i> (EMA) oraz <i>Food and Drug Administration</i> (FDA) w celu identyfikacji przeglądów oraz raportów dotyczących oceny efektywności klinicznej analizowanych preparatów.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> Do przeglądu włączono randomizowane, kontrolowane badania kliniczne (RCT) przeprowadzone wśród dorosłych pacjentów z rzutowo-remisyjną</p>	<p>Do opracowania włączono ogółem 28 badań.</p> <p>W meta-analizie sieciowej wykorzystano wyniki badań porównujących DMT z placebo, jak i wyniki porównań bezpośrednich między DMT.</p> <p>Badania były szeroko porównywalne w odniesieniu do wieku pacjentów (21,8-40,4 lata), odsetka kobiet, a także średniej, wyjściowej punktacji w skali EDSS określającej stopień niepełnosprawności (1,9-3,2), średniego czasu trwania choroby przed włączeniem do badania (1,2-10,5) oraz odsetka chorych, którzy otrzymywali wcześniej leczenie za pomocą DMT (0-100%).</p> <p>Zastosowanie każdego z ocenianych leków DMT wiązało się z redukcją ARR względem placebo. Wielkość redukcji wskaźnika ARR wahała się od 15 do 36% dla wszystkich interferonów, octanu glatirameru oraz teryflunomidu, a także od 50 do 69% dla alemtuzumabu, fumaranu dimetylu, fingolimodu oraz natalizumabu. Ryzyko niepełnosprawności potwierdzonej po 3 miesiącach uległo zmniejszeniu o 19-28% w wyniku stosowania interferonów beta (IFN), octanu glatirameru, fingolimodu oraz teryflunomidu, a także o 38-45% po terapii pegylovanym interferonem beta, fumaranem dimetylu oraz natalizumabem, oraz o 68% w przypadku zastosowania alemtuzumabu. Przewaga skuteczności klinicznej względem placebo była najmniej zaznaczona w przypadku leczenia IFN beta-1a 30 µg, IFN beta-1a 22 µg, IFN beta-1b 250 mg oraz octanem glatirameru 20 mg w porównaniu do innych terapii.</p> <p>Wyniki dotyczące oceny postępu niepełnosprawności potwierdzonej po 6 miesiącach różniły się nieznacznie od wyników uzyskanych po 3 miesiącach leczenia dla każdego z analizowanych DMT, za wyjątkiem interferonu beta-1b 250 µg, który wykazywał dużo większą skuteczność w ocenie parametru po 6 miesiącach leczenia.</p> <p>Skumulowana analiza rankingowa wykazała, że alemtuzumab oraz natalizumab charakteryzują się największą skutecznością w zakresie redukcji wskaźnika ARR, zmniejszenia progresji niepełnosprawności potwierdzonej po 3 miesiącach, podczas gdy interferon beta-1a 30 µg znalazł się na ostatnim oraz przedostatnim miejscu w zestawieniu analizowanych DMT w odniesieniu do ocenianych parametrów.</p> <p>Alemtuzumab oraz natalizumab wykazały wysoką skuteczność w zakresie redukcji progresji niepełnosprawności potwierdzonej po 6 miesiącach. W przypadku fingolimodu, wykazał on wysoką skuteczność w zakresie redukcji wskaźnika ARR, ale o połowę mniejszą w zakresie redukcji progresji niepełnosprawności.</p>	<p>Wyniki przeglądu systematycznego wraz z meta-analizą sieciową wykazały, że natalizumab oraz alemtuzumab cechują się największą skutecznością spośród ocenianych leków modyfikujących przebieg choroby.</p>

Ref./ Autor/ Rok	Cel opracowania/ analizowana populacja/ interwencja	Kryteria włączenia badań w ramach opracowania	Wyniki autorów opracowania wtórnego	Wnioski
	<p>podskórnie), interferon beta-1a (podawany podskórnie), interferon beta-1a (podawany domięśniowo), peginterferon beta-1a, octan glatirameru, alemtuzumab, fingolimod, teryflunomid lub fumaran dimetylu.</p>	<p>postacią stwardnienia rozsianego, w których porównywano terapie modyfikujące przebieg choroby zarejestrowane w USA lub Europie do stosowania w leczeniu RRMS.</p> <p><u>Badania włączone:</u> W wyniku systematycznego przeglądu medycznych baz danych zidentyfikowano łącznie 6086 potencjalnie przydatnych publikacji, z których 28 spełniło kryteria włączenia do niniejszego opracowania. Badania opublikowane były między 1993 a 2014 rokiem i obejmowały 17 040 pacjentów. Wyniki parametru ARR uzyskano ze wszystkich 28 badań, podczas gdy dane z zakresu postępu niepełnosprawności potwierdzonej po 3 oraz po 6 miesiącach dostępne były w 16 badaniach.</p>		

<p>Giovannoni 2020 [85]</p> <p>Ocena w skali AMSTAR 2: NISKA</p>	<p><u>Cel opracowania:</u> Celem niniejszego przeglądu systematycznego z pośrednim porównaniem mieszanym (MTC) była ocena efektów klinicznych stosowania leków modyfikujących przebieg choroby (DMT) w dawkach zarejestrowanych w UE względem placebo w leczeniu remisyjno-rzutowej postaci stwardnienia rozlanego.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> Pacjenci z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozlanego (RRMS).</p> <p><u>Interwencje:</u> natalizumab, fumaran</p>	<p><u>Przeszukano:</u> Przeprowadzono wyszukiwanie w 14 bazach danych, w tym: MEDLINE, Embase, CENTRAL, CDSR oraz DARE, do czerwca 2018 roku. Nie stosowano ograniczeń do języka publikacji.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> W opracowaniu uwzględniono wyniki prospektywnych, randomizowanych badań klinicznych przeprowadzonych w populacji dorosłych chorych (tj. w wieku ≥ 18 lat) z potwierdzonym RRMS ($\geq 85\%$ badanej populacji) i poddanych leczeniu za pomocą DMT. Wykluczono badania przeprowadzone przez autorów opracowania.</p> <p><u>Badania włączone:</u> Do przeglądu włączono 51 badań RCT opisanych w 779 publikacjach, z których w ramach porównań pośrednich uwzględniono dane z 33 badań klinicznych (18 badań z grupą placebo oraz 15 badań z aktywną grupą kontrolną).</p>	<p>W ramach przeglądu przeprowadzono porównanie pośrednie z wykorzystaniem metody <i>Mixed treatment comparisons</i> (MTC).</p> <p>Punktami końcowymi poddanymi ocenie w ramach porównania były:</p> <ul style="list-style-type: none"> - roczny wskaźnik rzutów; ARR, - progresja niepełnosprawności potwierdzona po 3 miesiącach, - progresja niepełnosprawności potwierdzona po 6 miesiącach, - wystąpienie ciężkich (ang. <i>serious</i>) zdarzeń/ działań niepożądanych. <p>Okres obserwacji wynosił ≥ 12 miesięcy.</p> <p>W niniejszym opracowaniu uwzględniono wyniki przeprowadzonych porównań dla natalizumabu oraz innych DMT będących komparatorami dla ocenianej interwencji (nie uwzględniono danych dla alemtuzumabu, fingolimodu, okrelizumabu oraz kladrybiny). Mieszane porównanie pośrednie przeprowadzono metodą Bayesa.</p> <p>Wyniki porównania natalizumabu oraz interferonu beta, peginterferonu beta, octanu glatirameru, fumaranu dimetylu i teryflunomidu względem placebo przedstawiono w rozdziale 5.</p>	<p>-</p>
---	---	--	--	----------

Produkt leczniczy Tysabri® (natalizumab 150 mg, roztwór do wstrzykiwań, do podania podskórnego) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozсіяnego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu oraz w szybko rozwijającej się, ciężkiej postaci choroby. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Ref./ Autor/ Rok	Cel opracowania/ analizowana populacja/ interwencja	Kryteria włączenia badań w ramach opracowania	Wyniki autorów opracowania wtórnego	Wnioski
	dimetylu, interferon beta- 1a, peginterferon beta-1a, interferonu beta- 1b, octan glatirameru, fingolimod, teryflunomid, alemtuzumab, okrelizumab, kladrybina lub placebo.			

<p>Lucchetta 2018 [86]</p> <p>Ocena w skali AMSTAR 2: NISKA</p>	<p><u>Cel opracowania:</u> Celem niniejszego przeglądu systematycznego z meta-analizą sieciową było oszacowanie i porównanie skuteczności klinicznej dostępnych terapii stosowanych w rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozlanego.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> Pacjenci z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozlanego (RRMS).</p> <p><u>Interwencje:</u> natalizumab, alemtuzumab, azatiopryna, kladrybina, daklizumab, fumaran dimetylu, fingolimod,</p>	<p><u>Przeszukano:</u> Wyszukiwanie przeprowadzono w bazie PubMed oraz Scopus bez ograniczeń odnośnie języka publikacji. Data ostatniego wyszukiwania: maj 2017 rok. Przeszukano także rejestr badań klinicznych (ClinicalTrials) oraz bibliografię zidentyfikowanych przeglądów oraz badań pierwotnych.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> W opracowaniu uwzględniono wyniki randomizowanych badań klinicznych (II i dalszej fazy), w tym analizy <i>post-hoc</i>, w których analizowano efekty kliniczne DMT i leków immunosupresyjnych w monoterapii. Wykluczono badania z okresem obserwacji <12 tygodni oraz dotyczące innych niż RRMS postaci stwardnienia rozlanego.</p> <p><u>Badania włączone:</u> Do przeglądu włączono 40 badań RCT opisanych w 49 publikacjach, z których w ramach meta-analizy sieciowej</p>	<p>W ramach meta-analizy sieciowej ocenianymi punktami końcowymi były:</p> <ul style="list-style-type: none"> - roczny wskaźnik rzutów (ARR), - progresja niepełnosprawności potwierdzona po 3 miesiącach, - progresja niepełnosprawności potwierdzona po 6 miesiącach, - przerwanie leczenia z powodu zdarzeń/ działań niepożądanych. <p>Okres obserwacji w większości badań wynosił 96 tygodni (IQR: 48–96).</p> <p>Autorzy sugerują podział leków modyfikujących przebieg choroby na 3 kategorie, w zależności od skuteczności: wysoce skuteczne (do których zaliczono między innymi natalizumab), o średniej skuteczności (do których zaliczono między innymi fumaran dimetylu w dawce 240 mg/2x dobowo) oraz o niskiej skuteczności (do której zaliczono pozostałe komparatory dla natalizumabu zdefiniowane w niniejszej Analizie klinicznej)</p> <p>Wyniki pośredniego porównania natalizumabu z interferonem beta, peginterferonem beta, octanem glatirameru, fumaranem dimetylu i teryflunomidem przedstawiono w rozdziale 5.</p>	<p>-</p>
--	--	---	---	----------

Ref./ Autor/ Rok	Cel opracowania/ analizowana populacja/ interwencja	Kryteria włączenia badań w ramach opracowania	Wyniki autorów opracowania wtórnego	Wnioski
	interferon beta-1a, peginterferon beta-1a, interferon beta-1b, octan glatirameru, teryflunomid, okrelizumab, rytuksymab lub placebo.	uwzględniono dane z 37 badań klinicznych (10 badań z grupą placebo, 16 badań z aktywną grupą kontrolną oraz 14 badań porównujących różne schematy dawkowania DMT). Badania opublikowane zostały między 1995 a 2017 rokiem. W 8 badaniach uwzględniono tylko chorych uprzednio nieleczonych, w 1 badaniu – tylko chorych wcześniej poddanych leczeniu, do 16 badań włączono pacjentów zarówno wcześniej nieleczonych, jak i leczonych, a w 15 publikacjach nie podano informacji na ten temat.		

<p>Xu 2018 [87]</p> <p>Ocena w skali AMSTAR 2: NISKA</p>	<p><u>Cel opracowania:</u> W ramach niniejszego przeglądu systematycznego z meta-analizą sieciową porównywano efekty kliniczne stosowania leków będących przeciwciałami monoklonalnymi w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> Pacjenci dorośli z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego (RRMS).</p> <p><u>Interwencje:</u> natalizumab, alemtuzumab, daklizumab, okrelizumab, interferon beta-1a lub placebo.</p>	<p><u>Przeszukano:</u> Przeszukano elektroniczne bazy danych: Pubmed, Embase, oraz Cochrane Library do 15 września 2017 roku, a także ręcznie przeszukano bibliografie zidentyfikowanych publikacji.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> Do przeglądu kwalifikowano randomizowane badania kliniczne opublikowane w języku angielskim, w których analizowano DMT będące przeciwciałami monoklonalnymi. Grupę kontrolną mogły stanowić ww. przeciwciała monoklonalne, interferon beta-1a lub placebo.</p> <p><u>Badania włączone:</u> Ostatecznie w opracowaniu uwzględniono 14 badań RCT, w których uczestniczyło łącznie 9412 chorych na RRMS. W meta-analizie sieciowej najczęściej wykorzystanym wspólnym komparatorem był interferon beta.</p>	<p>Pierwszorzędownym punktem końcowym ocenianym w ramach meta-analizy sieciowej był:</p> <ul style="list-style-type: none"> - roczny wskaźnik rzutów (ARR), - wystąpienie ciężkich zdarzeń/ działań niepożądanych. <p>Dane z zakresu ARR raportowano w 12 badaniach RCT uwzględniających 8259 chorych, a wyniki dotyczące częstości ciężkich zdarzeń niepożądanych w 14 badaniach RCT obejmujących łącznie 9412 pacjentów.</p> <p>Wyniki pośredniego porównania natalizumabu z interferonem beta-1a przedstawiono w rozdziale 5.</p>	<p>-</p>
--	--	---	---	----------

<p>Li 2020 [88]</p> <p>Ocena w skali AMSTAR 2: NISKA</p>	<p><u>Cel opracowania:</u> W niniejszym przeglądzie systematycznym z meta-analizą sieciową oceniano efekty kliniczne 15 leków DMT zarejestrowanych przez agencję FDA w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozсіяnego.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> Pacjenci z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozсіяnego (RRMS).</p> <p><u>Interwencje:</u> interferon beta-1b (Betaseron), interferon beta-1a (Avonex), octan glatirameru, mitoksantron, interferon beta-1a (Rebif), natalizumab,</p>	<p><u>Przeszukano:</u> Wyszukiwanie przeprowadzono w bazach: Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), MEDLINE (PubMed), Embase (Embase.com), ClinicalTrials.gov oraz rejestrze <i>World Health Organization International Clinical Trials Registry Platform</i> (apps.who.int/trialsearch) do 31 października 2018 roku. Przeszukano także bibliografie w zidentyfikowanych artykułach.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> Do przeglądu włączono randomizowane badania kliniczne, w których porównywano DMT zarejestrowane przez FDA stosowane w monoterapii względem placebo lub <i>head-to-head</i> u chorych z rozpoznaniem RRMS, bez względu na wiek i płeć.</p> <p><u>Badania włączone:</u> Finalnie, do przeglądu włączono 23 badania RCT opublikowane w latach 1987-2018 uwzględniające łącznie 14 096 pacjentów z</p>	<p>Pierwszorzędowym punktem końcowym ocenianym w ramach meta-analizy było:</p> <ul style="list-style-type: none"> - wystąpienie co najmniej 1 nawrotu w czasie 24 miesięcy, - przerwanie leczenia z powodu zdarzeń/ działań niepożądanych w czasie 24 miesięcy. <p>W przypadku drugorzędowych punktów końcowych, również ekstrahowano dane dla okresu obserwacji wynoszącego 24 miesiące.</p> <p>Wyniki pośredniego porównania natalizumabu z interferonem beta, peginterferonem beta, octanem glatirameru, fumaranem dimetylu i teryflunomidem przedstawiono w rozdziale 5.</p>	<p>-</p>
---	--	---	---	----------

Produkt leczniczy 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. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Ref./ Autor/ Rok	Cel opracowania/ analizowana populacja/ interwencja	Kryteria włączenia badań w ramach opracowania	Wyniki autorów opracowania wtórnego	Wnioski
	fingolimod, teryflunomid, fumaran dimetylu, peginterferon beta-1a (Plegridy), alemtuzumab oraz okrelizumab.	RRMS. Większość z 12 analizowanych leków DMT zostało porównane z placebo w co najmniej 1 badaniu klinicznym, a 7 preparatów porównywano bezpośrednio względem siebie.		

<p>Lucchetta 2019 [89]</p> <p>Ocena w skali AMSTAR 2: NISKA</p>	<p><u>Cel opracowania:</u> Celem przeglądu systematycznego z meta-analizą sieciową była ocena bezpieczeństwa stosowania wszystkich dostępnych DMT.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> Pacjenci z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozlanego (RRMS).</p> <p><u>Interwencje:</u> natalizumab, alemtuzumab, kladrybina, fumaran dimetylu, fingolimod, interferon beta-1a, peginterferon beta-1a, interferon beta-1b, octan glatirameru, teryflunomid, okrelizumab lub placebo.</p>	<p><u>Przeszukano:</u> Przeprowadzono wyszukiwanie w bazach danych: PubMed oraz Scopus, bez ograniczeń czasowych oraz języka publikacji, do kwietnia 2018 roku. Przeszukano także rejestr badań klinicznych (ClinicalTrials) oraz bibliografie publikacji włączonych pierwotnie do opracowania.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> W opracowaniu uwzględniono wyniki randomizowanych badań klinicznych (II i dalszej fazy), w tym analizy <i>post-hoc</i> oraz badań obserwacyjnych (kohortowych, kliniczno-kontrolnych, retrospektywnych lub prospektywnych) w których analizowano bezpieczeństwo stosowania DMT w monoterapii. Wykluczono badania z okresem obserwacji <12 tygodni oraz dłuższym niż 162 tygodnie, dotyczące innych niż RRMS postaci stwardnienia rozlanego oraz obejmujące mniej niż 50 pacjentów.</p>	<p>W badaniach analizowano bezpieczeństwo stosowania 13 zarejestrowanych schematów dawkowania DMT, w tym w 28 badaniach bezpośrednio porównywano różne DMT, a pozostałe badania zawierały porównania DMT względem placebo.</p> <p>Uwzględniając wszystkie włączone badania randomizowane oraz obserwacyjne, 368 oraz 149 punktów końcowych z zakresu bezpieczeństwa terapii było raportowanych odpowiednio w co najmniej 1 oraz 2 badaniach.</p> <p>Wyniki pośredniego porównania natalizumabu z interferonem beta, peginterferonem beta, octanem glatirameru i fumaranem dimetylu przedstawiono w rozdziale 5.</p> <p>Nie zidentyfikowano badań dotyczących stosowania teryflunomidu w dawce 14 mg/dobę spełniających kryteria włączenia do meta-analizy sieciowej.</p>	<p>-</p>
--	--	---	---	----------

Ref./ Autor/ Rok	Cel opracowania/ analizowana populacja/ interwencja	Kryteria włączenia badań w ramach opracowania	Wyniki autorów opracowania wtórnego	Wnioski
		<p><u>Badania włączone:</u> Zidentyfikowano pierwotnie 3343 publikacje; do przeglądu włączono 53 publikacje dotyczące 33 badań RCT oraz 14 badań kohortowych, które opublikowane zostały między 1995 a 2018 rokiem. Spośród ww. badań, w 5 uwzględniano chorych wcześniej nieleczonych, w 5 kolejnych – tylko pacjentów poddanych wcześniejszemu leczeniu, a w 18 badaniach nie podano informacji na ten temat.</p>		

<p>Liu i wsp., 2021 [90]</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 chorobę (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, cyklofosfamid, lakwinimod, okrelizumab, kładrybina, azatiopryna,</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> - uczestnicy byli zdiagnozowani z jakimkolwiek innymi typami stwardnienia rozsianego z wyjątkiem RRMS; - czas obserwacji był krótszy niż 24 miesiące lub brak było wyników dla 24 miesięcy, gdy czas obserwacji był dłuższy niż ten okres; - badania przeprowadzone w układzie grup krzyżowych; - badany lek nie został jeszcze zatwierdzony do praktyki klinicznej lub został wycofany z rynku</p>	<p>W zakresie punktów końcowych skupiono 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>Roczny wskaźnik rzutów</p> <p>W poniższej tabeli przedstawiono wyniki meta-analizy sieciowej odnośnie rocznego wskaźnika rzutów dla porównania natalizumabu i rozpatrywanych w Analizie klinicznej komparatorów względem placebo.</p> <table border="1" data-bbox="831 536 1803 807"> <thead> <tr> <th>Interwencja</th> <th>HR [95% CrI]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Natalizumab, 300 mg</td> <td>0,32 [0,26; 0,38]</td> </tr> <tr> <td>Fumaran dimetylu, 240 mg bid</td> <td>0,50 [0,43; 0,59]</td> </tr> <tr> <td>Octan glatirameru, 20 mg</td> <td>0,67 [0,57; 0,78]</td> </tr> <tr> <td>Interferon beta-1a, 44 µg</td> <td>0,68 [0,58; 0,80]</td> </tr> <tr> <td>Interferon beta-1b, 250 µg</td> <td>0,68 [0,54; 0,83]</td> </tr> <tr> <td>Teryflunomid, 14 mg</td> <td>0,69 [0,57; 0,83]</td> </tr> <tr> <td>Teryflunomid 14 mg</td> <td>0,69 [0,57; 0,83]</td> </tr> <tr> <td>Interferon beta-1a, 22 µg</td> <td>0,71 [0,60; 0,85]</td> </tr> <tr> <td>Interferon beta-1a, 30 µg</td> <td>0,75 [0,65; 0,87]</td> </tr> </tbody> </table> <p>Przeprowadzona meta-analiza sieciowa wykazała, że stosowanie następujących zarówno natalizumabu jak i komparatorów wiąże się z istotną statystycznie (p<0,05) redukcją rocznego wskaźnika rzutów porównaniu do placebo. W przypadku natalizumabu redukcja ARR była najwyższa w zestawieniu z komparatorami.</p> <p>Wyniki badania metodą rezonansu magnetycznego</p> <p>W poniższej tabeli przedstawiono wyniki meta-analizy sieciowej odnośnie wyników badań metodą rezonansu magnetycznego dla porównania natalizumabu i rozpatrywanych w Analizie klinicznej komparatorów względem placebo.</p> <table border="1" data-bbox="831 1142 1803 1386"> <thead> <tr> <th>Interwencja alternatywna (komparator)</th> <th>MD [95% CrI]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2">Liczba zmian T2 (zmiana względem wartości wyjściowej)</td> </tr> <tr> <td>Natalizumab, 300 mg</td> <td>-9,1 [-11; -7]</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>Natalizumab, 300 mg</td> <td>-1,1 [-1,9; -0,27]</td> </tr> </tbody> </table>	Interwencja	HR [95% CrI]	Natalizumab, 300 mg	0,32 [0,26; 0,38]	Fumaran dimetylu, 240 mg bid	0,50 [0,43; 0,59]	Octan glatirameru, 20 mg	0,67 [0,57; 0,78]	Interferon beta-1a, 44 µg	0,68 [0,58; 0,80]	Interferon beta-1b, 250 µg	0,68 [0,54; 0,83]	Teryflunomid, 14 mg	0,69 [0,57; 0,83]	Teryflunomid 14 mg	0,69 [0,57; 0,83]	Interferon beta-1a, 22 µg	0,71 [0,60; 0,85]	Interferon beta-1a, 30 µg	0,75 [0,65; 0,87]	Interwencja alternatywna (komparator)	MD [95% CrI]	Liczba zmian T2 (zmiana względem wartości wyjściowej)		Natalizumab, 300 mg	-9,1 [-11; -7]	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)		Natalizumab, 300 mg	-1,1 [-1,9; -0,27]	<p>Spośród wszystkich leków uwzględnionych w przeglądzie natalizumab należał do najsukuczniejszych w zakresie redukcji rocznego wskaźnika rzutów oraz ograniczania postępu niepełnosprawności, także w porównaniu do komparatorów rozpatrywanych w ramach niniejszej analizy</p>
Interwencja	HR [95% CrI]																																									
Natalizumab, 300 mg	0,32 [0,26; 0,38]																																									
Fumaran dimetylu, 240 mg bid	0,50 [0,43; 0,59]																																									
Octan glatirameru, 20 mg	0,67 [0,57; 0,78]																																									
Interferon beta-1a, 44 µg	0,68 [0,58; 0,80]																																									
Interferon beta-1b, 250 µg	0,68 [0,54; 0,83]																																									
Teryflunomid, 14 mg	0,69 [0,57; 0,83]																																									
Teryflunomid 14 mg	0,69 [0,57; 0,83]																																									
Interferon beta-1a, 22 µg	0,71 [0,60; 0,85]																																									
Interferon beta-1a, 30 µg	0,75 [0,65; 0,87]																																									
Interwencja alternatywna (komparator)	MD [95% CrI]																																									
Liczba zmian T2 (zmiana względem wartości wyjściowej)																																										
Natalizumab, 300 mg	-9,1 [-11; -7]																																									
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)																																										
Natalizumab, 300 mg	-1,1 [-1,9; -0,27]																																									

	rytuksymab, ozanimod i ofatumumab	światowego (np. daklizumab); - badanie zostało ocenione jako „wysokiego ryzyka”. <u>Badania włączone:</u> Ostatecznie do opracowania włączono 21 badań z udziałem 22 226 dorosłych uczestników z RRMS. Przegląd systematyczny został zarejestrowany w PROSPERO (CRD42020219149).	<table border="1" data-bbox="831 225 1803 336"> <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> </table> <p>Przeprowadzona meta-analiza sieciowa wykazała, że stosowanie następujących interwencji wiąże się z istotną statystycznie (p<0,05) poprawą wyników badań metodą rezonansu magnetycznego (tj. zmniejszeniem liczby zmian T2 i GD+ względem wartości wyjściowej) w porównaniu do placebo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • natalizumabu; • fumaranu dimetylu dawce 240 mg przyjmowanego dwa razy na dobę; • octanu glatirameru w dawce 20 mg; • interferonu beta-1a w dawce 44 i 30 µg. <p>3-miesięczna progresja niepełnosprawności</p> <p>W poniższej tabeli przedstawiono wyniki meta-analizy sieciowej odnośnie 3-miesięcznej progresji niepełnosprawności dla porównania natalizumabu i rozpatrywanych w Analizie klinicznej komparatorów względem placebo.</p> <table border="1" data-bbox="831 724 1803 967"> <thead> <tr> <th>Interwencja</th> <th>Współczynnik częstości (RR) [95% CrI]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Natalizumab, 300 mg</td> <td>0,64 [0,48; 0,86]</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 mg</td> <td>0,70 [0,50; 0,99]</td> </tr> <tr> <td>Interferon beta-1b, 250 mg</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 mg</td> <td>0,81 [0,58; 1,1]</td> </tr> <tr> <td>Interferon beta-1a, 30 mg</td> <td>0,72 [0,53; 0,98]</td> </tr> </tbody> </table> <p>Przeprowadzona meta-analiza sieciowa wykazała, że stosowanie następujących interwencji wiąże się z istotną statystycznie (p<0,05) redukcją ryzyka 3-miesięcznej progresji niepełnosprawności w porównaniu do placebo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • natalizumabu; • fumaranu dimetylu 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; • teryflunomidu w dawce 14 mg. 	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]	Natalizumab, 300 mg	0,64 [0,48; 0,86]	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 mg	0,70 [0,50; 0,99]	Interferon beta-1b, 250 mg	0,90 [0,57; 1,4]	Teryflunomid, 14 mg	0,73 [0,53; 1,0]	Interferon beta-1a, 22 mg	0,81 [0,58; 1,1]	Interferon beta-1a, 30 mg	0,72 [0,53; 0,98]
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]																												
Natalizumab, 300 mg	0,64 [0,48; 0,86]																												
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 mg	0,70 [0,50; 0,99]																												
Interferon beta-1b, 250 mg	0,90 [0,57; 1,4]																												
Teryflunomid, 14 mg	0,73 [0,53; 1,0]																												
Interferon beta-1a, 22 mg	0,81 [0,58; 1,1]																												
Interferon beta-1a, 30 mg	0,72 [0,53; 0,98]																												

Ref./ Autor/ Rok	Cel opracowania/ analizowana populacja/ interwencja	Kryteria włączenia badań w ramach opracowania	Wyniki autorów opracowania wtórnego	Wnioski
			<p>Bazując na powyższych rezultatach (biorąc pod uwagę jedynie natalizumab i komparatory rozpatrywane w ramach niniejszej Analizy klinicznej) największą liczbową redukcję 3-miesięcznej progresji niepełnosprawności po zastosowaniu natalizumabu.</p> <p>Wyniki meta-analizy sieciowej dotyczące porównania natalizumabu z komparatorami rozważanymi w ramach niniejszej analizy klinicznej przedstawiono w rozdziale 5.</p>	

<p>ICER, 2017 [91]</p> <p>Ocena w skali AMSTAR 2: NISKA</p>	<p>Cel opracowania: Porównanie efektywności klinicznej daklizumabu, octanu glatirameru, interferonu β-1a, peginterferonu β-1a, interferonu β-1b, fumaranu dimetylu, fingolimodu, teryflunomidu, alemtuzumabu, natalizumabu, okrelizumabu i rytuksymabu stosowanych w leczeniu rzutowo-remisyjnej oraz pierwotnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego. Jako dodatkowy komparator w opracowaniu uwzględniono także najlepszą opiekę podtrzymującą (ang. <i>best supportive care</i>).</p> <p>Analizowana populacja: Pacjenci dorośli z rzutowo-remisyjną (RRMS) oraz pierwotnie postępującą</p>	<p>Przeszukano: elektroniczne bazy danych: MEDLINE, EMBASE, Cochrane Database of Systematic Reviews i Cochrane Central Register of Controlled Trials do 15 września 2016 roku. Przeprowadzono także ręczne przeszukiwanie referencji opracowań wtórnych oraz skontaktowano się z producentami leków uwzględnionych w raporcie. Badania, które początkowo były dostępne w formie abstraktu, zostały zaktualizowane po opublikowaniu w pełnych tekstów. Uwzględniono także dokumenty FDA odnoszące się do SM.</p> <p>Kryteria włączenia: Jako dane wejściowe do meta-analizy sieciowej uwzględniono: - dowody z randomizowanych badań klinicznych fazy II lub III, które bezpośrednio porównywały brane pod uwagę DMT lub obejmowały porównanie z placebo; - badania, w których raportowano wskaźniki rzutów lub trwałej progresji niepełnosprawności w</p>	<p>W zakresie punktów końcowych skupiono się przede wszystkim na korzyściach klinicznych, które mają znaczenie dla pacjentów (częstość rzutów, postęp niepełnosprawności) i potencjalnych zdarzeniach związanych z profilem bezpieczeństwa (zdarzenia niepożądane związane z lekiem). Wyniki zgłaszane przez pacjentów (jakość życia, zmęczenie, nastrój, funkcje poznawcze itp.) przedstawiane były w poszczególnych badaniach, ale sposób raportowania wyników nie był spójny, co utrudnia wyciągnięcie jednoznacznych wniosków. Podobnie wyniki badania MRI było niemożliwe ze względu na różnice w sposobie raportowania wyników w poszczególnych badaniach, a także rozbieżności wynikające z rozwoju technologii i metod przeprowadzania rezonansu magnetycznego.</p> <p>Istniały wystarczające dowody, aby przeprowadzić meta-analizę sieciową uwzględniającą trwałą progresję niepełnosprawności i ARR.</p> <p>W poniższej tabeli przedstawiono wyniki meta-analizy sieciowej odnośnie rocznego wskaźnika rzutów (ARR) dla porównania natalizumabu i rozpatrywanych w Analizie klinicznej komparatorów względem placebo.</p> <table border="1" data-bbox="831 646 1800 916"> <thead> <tr> <th>Interwencja alternatywna (komparator)</th> <th>Współczynnik częstości (RR) [95% CrI]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Natalizumab</td> <td>0,31 [0,25; 0,44]</td> </tr> <tr> <td>Fumaran dimetylu</td> <td>0,53 [0,43; 0,63]</td> </tr> <tr> <td>Octan glatirameru, 20 mg</td> <td>0,63 [0,55; 0,71]</td> </tr> <tr> <td>Peginterferon beta</td> <td>0,63 [0,47; 0,86]</td> </tr> <tr> <td>Interferon beta-1a, 44 µg</td> <td>0,64 [0,54; 0,73]</td> </tr> <tr> <td>Interferon beta-1b, 250 µg</td> <td>0,65 [0,55; 0,77]</td> </tr> <tr> <td>Teryflunomid, 14 mg</td> <td>0,67 [0,56; 0,79]</td> </tr> <tr> <td>Octan glatirameru, 40 mg</td> <td>0,67 [0,52; 0,86]</td> </tr> <tr> <td>Interferon beta-1a, 30 µg</td> <td>0,83 [0,74; 0,94]</td> </tr> </tbody> </table> <p>Przeprowadzona meta-analiza sieciowa wykazała, że stosowanie następujących interwencji wiąże się z istotną statystycznie (p<0,05) redukcją ryzyka wystąpienia nawrotu (rzutów) choroby w porównaniu do placebo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • natalizumabu; • fumaranu dimetylu; • octanu glatirameru w dawce 20 mg i 40 mg; • peginterferonu beta; • interferonu beta-1a w dawce 44 µg i 30 µg; • interferonu beta-1b w dawce 250 µg; • teryflunomidu w dawce 14 mg. <p>W meta-analizie podkreślono, iż natalizumab należał do leków, których zastosowanie wiązało się z największym, spośród wszystkich analizowanych interwencji, zmniejszeniem ARR (około 70% redukcja), w porównaniu z placebo. Dodatkowo, w meta-analizie wykazano wyższość natalizumabu nad substancjami rozważanymi w niniejszej analizie jako komparatory w zakresie omawianego punktu końcowego.</p>	Interwencja alternatywna (komparator)	Współczynnik częstości (RR) [95% CrI]	Natalizumab	0,31 [0,25; 0,44]	Fumaran dimetylu	0,53 [0,43; 0,63]	Octan glatirameru, 20 mg	0,63 [0,55; 0,71]	Peginterferon beta	0,63 [0,47; 0,86]	Interferon beta-1a, 44 µg	0,64 [0,54; 0,73]	Interferon beta-1b, 250 µg	0,65 [0,55; 0,77]	Teryflunomid, 14 mg	0,67 [0,56; 0,79]	Octan glatirameru, 40 mg	0,67 [0,52; 0,86]	Interferon beta-1a, 30 µg	0,83 [0,74; 0,94]	<p>Spośród wszystkich leków uwzględnionych w przeglądzie natalizumab należał do najskuteczniejszych w zakresie redukcji rocznego wskaźnika rzutów oraz ograniczania postępu niepełnosprawności, także w porównaniu do komparatorów rozpatrywanych w ramach niniejszej analizy.</p>
Interwencja alternatywna (komparator)	Współczynnik częstości (RR) [95% CrI]																							
Natalizumab	0,31 [0,25; 0,44]																							
Fumaran dimetylu	0,53 [0,43; 0,63]																							
Octan glatirameru, 20 mg	0,63 [0,55; 0,71]																							
Peginterferon beta	0,63 [0,47; 0,86]																							
Interferon beta-1a, 44 µg	0,64 [0,54; 0,73]																							
Interferon beta-1b, 250 µg	0,65 [0,55; 0,77]																							
Teryflunomid, 14 mg	0,67 [0,56; 0,79]																							
Octan glatirameru, 40 mg	0,67 [0,52; 0,86]																							
Interferon beta-1a, 30 µg	0,83 [0,74; 0,94]																							

	<p>(PPMS) postacią stwardnienia rozlanego.</p> <p><u>Interwencje:</u> Daklizumab, octan glatirameru, interferon β-1a, peginterferon β-1a, interferon β-1b, fumaran dimetylu, fingolimod, teryflunomid, alemtuzumab, natalizumab, okrelizumab i rytuksymab.</p>	<p>ciągu minimum 48-tygodniowej obserwacji; - badania z uwzględnieniem stosowania dawek leków zgodnych ze wskazaniem zatwierdzonym przez FDA, z wyjątkiem tych, które nie mają aktualnego wskazania FDA dla SM; w przypadku tych leków pod uwagę brano dawki podane w randomizowanych badaniach klinicznych.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> Wykluczono badania, w których nie porównywano co najmniej dwóch odpowiednich ramion leczenia lub jednego odpowiedniego ramienia leczenia z placebo.</p> <p><u>Badania włączone:</u> Ostatecznie w opracowaniu uwzględniono 35 badań RCT, z których 33 dotyczyły chorych z RRMS, a 2 pacjentów z PPMS. W badaniach przeprowadzonych w populacji RRMS uczestniczyło łącznie 21 768 chorych. Jedenaście badań obejmowało wyłącznie pacjentów wcześniej nieleczonych, jedno - wyłącznie pacjentów uprzednio leczonych, a pozostałe badania</p>	<p>W tabeli poniżej przedstawiono wyniki meta-analizy sieciowej odnośnie potwierdzonej progresji niepełnosprawności dla porównania natalizumabu i rozpatrywanych w Analizie klinicznej komparatorów względem placebo.</p> <table border="1" data-bbox="831 341 1803 584"> <thead> <tr> <th>Interwencja alternatywna (komparator)</th> <th>Współczynnik częstości (RR) [95% CrI]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Natalizumab</td> <td>0,56 [0,37; 0,84]</td> </tr> <tr> <td>Fumaran dimetylu</td> <td>0,62 [0,46; 0,84]</td> </tr> <tr> <td>Octan glatirameru, 20 mg</td> <td>0,74 [0,58; 0,94]</td> </tr> <tr> <td>Peginterferon beta</td> <td>0,63 [0,37; 1,02]</td> </tr> <tr> <td>Interferon beta-1a, 44 μg</td> <td>0,73 [0,52; 0,99]</td> </tr> <tr> <td>Interferon beta-1b, 250 μg</td> <td>0,66 [0,46; 0,89]</td> </tr> <tr> <td>Teryflunomid, 14 mg</td> <td>0,72 [0,52; 0,97]</td> </tr> <tr> <td>Interferon beta-1a, 30 μg</td> <td>0,79 [0,63; 1,23]</td> </tr> </tbody> </table> <p>Przeprowadzona meta-analiza sieciowa wykazała, że stosowanie następujących interwencji wiąże się z istotną statystycznie ($p < 0,05$) redukcją ryzyka wystąpienia potwierdzonej 12 lub 24 tygodniowej progresji niepełnosprawności w porównaniu do placebo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • natalizumabu; • fumaranu dimetylu; • octanu glatirameru w dawce 20 mg; • interferonu beta-1b w dawce 250 μg; • interferonu beta-1a w dawce 44 μg • teryflunomidu w dawce 14 mg. <p>Przeprowadzona meta-analiza sieciowa wykazała, że stosowanie następujących interwencji wiąże się z brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie ryzyka wystąpienia potwierdzonej 12 lub 24 tygodniowej progresji niepełnosprawności w porównaniu do placebo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • peginterferonu beta; • octanu glatirameru w dawce 40 μg; • interferonu beta-1a w dawce 30 μg. <p>Co ważne w meta-analizie podkreślono, iż natalizumab należał do leków, których zastosowanie wiązało się z największym, spośród wszystkich analizowanych interwencji, zmniejszeniem progresji niepełnosprawności (44% redukcja), w porównaniu z placebo.</p> <p>Wyniki meta-analizy sieciowej dotyczące porównania natalizumabu z komparatorami rozważanymi w ramach niniejszej analizy klinicznej przedstawiono w rozdziale 5.</p>	Interwencja alternatywna (komparator)	Współczynnik częstości (RR) [95% CrI]	Natalizumab	0,56 [0,37; 0,84]	Fumaran dimetylu	0,62 [0,46; 0,84]	Octan glatirameru, 20 mg	0,74 [0,58; 0,94]	Peginterferon beta	0,63 [0,37; 1,02]	Interferon beta-1a, 44 μg	0,73 [0,52; 0,99]	Interferon beta-1b, 250 μg	0,66 [0,46; 0,89]	Teryflunomid, 14 mg	0,72 [0,52; 0,97]	Interferon beta-1a, 30 μg	0,79 [0,63; 1,23]	
Interwencja alternatywna (komparator)	Współczynnik częstości (RR) [95% CrI]																					
Natalizumab	0,56 [0,37; 0,84]																					
Fumaran dimetylu	0,62 [0,46; 0,84]																					
Octan glatirameru, 20 mg	0,74 [0,58; 0,94]																					
Peginterferon beta	0,63 [0,37; 1,02]																					
Interferon beta-1a, 44 μg	0,73 [0,52; 0,99]																					
Interferon beta-1b, 250 μg	0,66 [0,46; 0,89]																					
Teryflunomid, 14 mg	0,72 [0,52; 0,97]																					
Interferon beta-1a, 30 μg	0,79 [0,63; 1,23]																					

Produkt leczniczy 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. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Ref./ Autor/ Rok	Cel opracowania/ analizowana populacja/ interwencja	Kryteria włączenia badań w ramach opracowania	Wyniki autorów opracowania wtórnego	Wnioski
		<p>obejmowały kombinację obu subpopulacji lub nie raportowano w nich wcześniejszego stanu leczenia.</p> <p>Przegląd systematyczny przeprowadzono zgodnie z wytycznymi <i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i> (PRISMA)</p>		

<p>Huisman i wsp., 2017 [92]</p> <p>Ocena w skali AMSTAR 2: KRYTYCZNIE NISKA</p>	<p>Cel opracowania: Przeprowadzenie przeglądu baz danych i ocena wykonalności przeprowadzenia meta-analizy sieciowej w modelu bayesowskim w celu oceny względnej skuteczności i bezpieczeństwa leków modyfikujących chorobę u pacjentów z postacią wysoko aktywną (HA) lub szybko rozwijającą się, ciężką postacią (RES) rzutowo-remisyjnego stwardnienia rozsianego.</p> <p>Przegląd przeprowadzony na potrzeby opisywanego opracowania stanowił uaktualnienie przeglądu z roku 2010.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> Pacjenci dorośli z rzutowo-remisyjną, wysoko aktywną lub agresywną</p>	<p>Przeszukano: bazy MEDLINE, EMBASE i Cochrane Library w dniu 14 listopada 2014 roku bez ograniczeń językowych. Przeszukano materiały posiedzeń naukowych (<i>American Academy of Neurology, European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis</i>) z lat 2013 i 2014. Ponadto przeszukano także dokumenty Europejskiej Agencji Leków, Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków oraz rejestr ClinicalTrials.gov.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> - randomizowane badania kliniczne; - badania, w których uwzględniono terapie zalecane do refundacji w Wielkiej Brytanii dla RRMS, z naciskiem na podgrupy HA i RES.</p> <p>Włączenie badań do NMA wymagało uwzględnienia w badaniu elementu, który mógłby stanowić połączenie z jednym lub większą liczbą innych badań w sieci; - do poszukiwanych punktów końcowych należały roczny wskaźnik nawrotów (ARR) po 12 i 24 miesiącach, ARR w dowolnym zgłoszonym punkcie czasowym, zmiana od wyjściowego</p>	<p>W opracowaniu uwzględniono: analizę w podgrupach z badań FREEDOMS i FREEDOMS II, EPAR DMF, podgrupę z badania AFFIRM.</p> <p>Z uwagi na cel niniejszej Analizy klinicznej poniżej przedstawiono jedynie wyniki odnoszące się do zastosowania natalizumabu w populacji RES. Ponadto, w przypadku postaci HA brak było możliwości przeprowadzenia meta-analizy sieciowej uwzględniającej natalizumab. W opracowaniu uwzględniono wyniki analizy post-hoc z badania AFFIRM (natalizumab vs placebo) dla subpopulacji RES.</p> <p>W opracowaniu:</p> <ul style="list-style-type: none"> - postać wysoko aktywną RRMS zdefiniowano jako niezmienny lub zwiększony odsetek rzutów lub trwające ciężkie nawroty (rzuty) w porównaniu z poprzednim rokiem pomimo leczenia co najmniej jednym DMT; - szybko rozwijającą się, ciężką postać RRMS zdefiniowano jako dwa lub więcej nawrotów związanych z progresją niesprawności w ciągu ostatniego roku i jedna lub więcej zmian GD+ w MRI lub wzrost obciążenia zmianami T2 w porównaniu z poprzednim MRI. <p>Wyniki meta-analizy sieciowej dla natalizumabu, w porównaniu z placebo stosowanych w leczeniu postaci RES rzutowo-remisyjnego stwardnienia rozsianego przedstawiono w poniższej tabeli.</p> <table border="1" data-bbox="831 855 1783 987"> <thead> <tr> <th>Punkt końcowy</th> <th>Hazard względny (HR) [95% CrI] Natalizumab vs placebo</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ARR po 24 miesiącach</td> <td>0,25 [0,16; 0,39]</td> </tr> <tr> <td>3-miesięczna progresja niepełnosprawności po 24 miesiącach</td> <td>0,47 [0,24; 0,93]</td> </tr> <tr> <td>6-miesięczna progresja niepełnosprawności po 24 miesiącach</td> <td>0,36 [0,17; 0,76]</td> </tr> </tbody> </table> <p>Przeprowadzona analiza wykazała, iż zastosowanie natalizumabu, w porównaniu z placebo, w populacji pacjentów z agresywną (RES) postacią rzutowo-remisyjnego stwardnienia rozsianego wiąże się ze statystycznie istotną ($p < 0,05$) redukcją:</p> <ul style="list-style-type: none"> - rocznego wskaźnika rzutów; - 3-miesięcznej progresji niepełnosprawności; - 6-miesięcznej progresji niepełnosprawności po 24 miesiącach terapii. 	Punkt końcowy	Hazard względny (HR) [95% CrI] Natalizumab vs placebo	ARR po 24 miesiącach	0,25 [0,16; 0,39]	3-miesięczna progresja niepełnosprawności po 24 miesiącach	0,47 [0,24; 0,93]	6-miesięczna progresja niepełnosprawności po 24 miesiącach	0,36 [0,17; 0,76]	<p>Uzyskane w opracowaniu wyniki wskazują, iż natalizumab cechuje się wysoką skutecznością w zakresie redukcji rocznego wskaźnika rzutów oraz ograniczania postępu niepełnosprawności, w populacji pacjentów z agresywną (RES) postacią rzutowo-remisyjnego stwardnienia rozsianego.</p>
Punkt końcowy	Hazard względny (HR) [95% CrI] Natalizumab vs placebo											
ARR po 24 miesiącach	0,25 [0,16; 0,39]											
3-miesięczna progresja niepełnosprawności po 24 miesiącach	0,47 [0,24; 0,93]											
6-miesięczna progresja niepełnosprawności po 24 miesiącach	0,36 [0,17; 0,76]											

	<p>postacią stwardnienia rozsianego.</p> <p><u>Interwencje:</u> Fumaran dimetylu, fingolimod, natalizumab (interwencje ostatecznie uwzględnione w opracowaniu).</p>	<p>wyniku EDSS po 12 lub 24 miesiącach, zmiana od wyjściowego wyniku EDSS w dowolnym momencie, oraz HR 3-miesięcznej i 6-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> Wykluczono badania, w których nie uwzględniano pacjentów z postaciami HA lub RES choroby.</p> <p><u>Badania włączone:</u> Ostatecznie w opracowaniu uwzględniono 8 badań RCT, z których 5 dotyczyło wysoko aktywnej postaci RRMS, a 4 – postaci RES, przy czym w jednym z włączonych badań raportowano wyniki dla obu analizowanych populacji. Wszystkie uwzględnione badania były analizami <i>post-hoc</i> podgrup pacjentów uczestniczących w podwójnie zaślepionych, wieloośrodkowych badaniach RCT III fazy.</p> <p>Przegląd systematyczny przeprowadzono zgodnie z wytycznymi <i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i> (PRISMA)</p>		
--	---	---	--	--

Produkt leczniczy Tysabri® (natalizumab 150 mg, roztwór do wstrzykiwań, do podania podskórnego) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozlanego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu oraz w szybko rozwijającej się, ciężkiej postaci choroby. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



SM – stwardnienie rozlane, RRMS – rzutowo-remisyjna postać stwardnienia rozlanego. Nie uwzględniono badań dotyczących opcji terapeutycznych nie będących przedmiotem niniejszej analizy klinicznej; ; RR – współczynnik częstości; MD –średnia różnica; tid – dwa razy na dobę; ^W kolumnie pogrubieniem zaznaczono wartości istotne statystycznie.

14.7. DODATKOWA OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA NATALIZUAMBU

W celu uzupełnienia oceny bezpieczeństwa stosowania natalizumabu, analizę profilu bezpieczeństwa poszerzono o dane dotyczące podawania leku w postaci infuzji dożylniej i przedstawiono wyniki dotyczące występowania działań/zdarzeń niepożądanych, zamieszczone w innych doniesieniach naukowych oraz w badaniach niespełniających kryteriów włączenia do głównej części analizy klinicznej.

Ponadto, w celu szerszego określenia profilu bezpieczeństwa natalizumabu w analizowanym wskazaniu, w niniejszym opracowaniu przedstawiono również dane z raportów o działaniach niepożądanych, zbieranych i publikowanych przez:

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

14.7.1. DANE Z CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO I RAPORTÓW O DZIAŁANIACH NIEPOŻĄDANYCH

Charakterystyka Produktu Leczniczego Tysabri® (natalizumab, do podania podskórnego) **[57]**

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia (PML)

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

Następujące czynniki ryzyka są związane z podwyższonym ryzykiem PML:

- obecność przeciwciał anti-JCV,
- czas trwania leczenia, szczególnie dłużej niż 2 lata. Po 2 latach wszystkich pacjentów należy ponownie poinformować o ryzyku wystąpienia PML związanym z leczeniem tym produktem leczniczym,

- stosowanie leków immunosupresyjnych przed rozpoczęciem leczenia tym produktem leczniczym.

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

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

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

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

Badanie na obecność przeciwciał anti-JCV

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

Test (ELISA) na obecność przeciwciał anti-JCV nie może posłużyć do zdiagnozowania PML. Plazmafereza (wymiana osocza, PLEX) oraz dożylna podanie immunoglobulin (iv. Ig) mogą znacząco wpływać na interpretację wyniku badania surowicy na obecność przeciwciał anti-JCV. Nie należy badać pacjenta na obecność przeciwciał anti-JCV przez 2 tygodnie od plazmaferezy ze względu na usunięcie przeciwciał z surowicy lub przez 6 miesięcy od dożylnego podania immunoglobulin (6 miesięcy = 5 okresów półtrwania immunoglobulin).

Przesiewowe badania MRI w kierunku PML

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

Do takich pacjentów należą:

- pacjenci z wszystkimi trzema czynnikami ryzyka PML (tj. z obecnością przeciwciał anti-JCV **oraz** stosujący leczenie tym produktem leczniczym od ponad 2 lat **oraz** wcześniej stosujący leki immunosupresyjne),
lub
- pacjenci z wysokim wskaźnikiem przeciwciał anti-JCV, leczeni tym produktem leczniczym od ponad 2 lat i którzy wcześniej nie otrzymywali leków immunosupresyjnych.

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

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

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

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

Lekarz powinien ocenić stan pacjenta i określić, czy objawy wskazują na dysfunkcję neurologiczną. W potwierdzonych przypadkach lekarz powinien stwierdzić, czy objawy są typowe dla stwardnienia rozsianego, czy wskazują na możliwe rozpoznanie PML lub JCV GCN. W razie wątpliwości należy rozważyć dalszą diagnostykę, w tym badanie MRI, najlepiej z podaniem kontrastu (dla porównania z wynikiem wyjściowego MRI sprzed leczenia), badanie płynu mózgowo-rdzeniowego w kierunku DNA wirusa JC oraz powtórne badanie neurologiczne, tak jak opisano w Informacjach dla lekarza. Po

wykluczeniu przez lekarza PML i (lub) JCV GCN (jeśli to konieczne, przez powtórzenie badań klinicznych, obrazowych i laboratoryjnych, gdy nadal istnieje podejrzenie kliniczne) można wznowić leczenie.

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

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

Jeśli u pacjenta rozwinie się PML, podawanie tego produktu leczniczego trzeba przerwać na stałe. Po normalizacji czynności układu immunologicznego u pacjentów z upośledzeniem odporności i z PML obserwowano poprawę stanu zdrowia.

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

PML i IRIS (zespół rekonstrukcji immunologicznej)

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

Zakażenia, w tym inne zakażenie oportunistyczne

Podczas stosowania tego produktu leczniczego występowały inne zakażenia oportunistyczne, głównie u pacjentów z chorobą Crohna i z upośledzeniem odporności lub z istotną chorobą współistniejącą. Aktualnie nie można jednak wykluczyć zwiększonego ryzyka wystąpienia innych zakażeń oportunistycznych podczas stosowania tego produktu leczniczego u pacjentów bez tych współistniejących chorób. Zakażenia oportunistyczne wykryto również u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym, u których stosowano ten produkt leczniczy w monoterapii.

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

lub zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, należy przerwać podawanie produktu i wdrożyć odpowiednie leczenie opryszczkowego zapalenia mózgu lub opon mózgowo-rdzeniowych.

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

Lekarze przepisujący lek powinni mieć świadomość możliwości wystąpienia innych zakażeń oportunistycznych podczas leczenia i powinni uwzględnić je w rozpoznaniu różnicowym zakażeń występujących u leczonych produktem Tysabri®. W razie podejrzenia zakażenia oportunistycznego należy wstrzymać podawanie produktu leczniczego do czasu przeprowadzenia dalszych badań i wykluczenia takiego zakażenia. Jeśli u pacjenta otrzymującego ten produkt leczniczy rozwinię się zakażenie oportunistyczne, podawanie tego produktu leczniczego musi zostać przerwane na stałe.

Wskazówki edukacyjne

Wszyscy lekarze, którzy zamierzają przepisywać ten produkt leczniczy muszą zapoznać się z Informacjami dla lekarza. Lekarze muszą przedyskutować z pacjentami korzyści i ryzyko związane z leczeniem natalizumabem i wydać pacjentom kartę ostrzegawczą pacjenta. Pacjentów należy poinstruować, że jeśli wystąpią zakażenia, powinni powiadomić lekarza, iż są leczeni tym produktem leczniczym. Pacjenci powinni zostać poinformowani przez lekarza, jak ważne jest nieprzerwanie przyjmowania leku, szczególnie w pierwszych miesiącach leczenia.

Nadwrażliwość

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

Reakcje te występowały zwykle w trakcie podawania lub do 1 godziny po jego zakończeniu. Ryzyko nadwrażliwości było większe podczas początkowych infuzji oraz u pacjentów, którzy zostali poddani powtórnemu leczeniu po początkowym krótkotrwałym podawaniu (jedna lub dwie infuzje) i dłuższym okresie bez leczenia (trzy miesiące lub więcej). Należy jednak uwzględniać możliwość wystąpienia reakcji nadwrażliwości podczas każdego podania.

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

Należy przerwać podawanie tego produktu leczniczego i rozpocząć odpowiednie leczenie, jeśli wystąpią pierwsze objawy przedmiotowe lub podmiotowe nadwrażliwości. Leczenie natalizumabem musi zostać przerwane na stałe u pacjentów, u których wystąpiła reakcja nadwrażliwości.

Dane dotyczące postaci leku podawanej podskórnie u pacjentów, którzy nie przyjmowali wcześniej produktu Tysabri®, są ograniczone.

Skojarzone podawanie leków immunosupresyjnych

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

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

Wcześniejsze leczenie immunosupresyjne lub immunomodulujące

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

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

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

Zmieniając leczenie z innego produktu leczniczego o działaniu immunosupresyjnym modyfikującego przebieg choroby na ten produkt leczniczy należy wziąć pod uwagę okres półtrwania oraz sposób działania stosowanego dotychczas produktu leczniczego, aby uniknąć addytywnych skutków działania na układ odpornościowy oraz jednocześnie zminimalizować ryzyko reaktywacji choroby. Przed rozpoczęciem leczenia zaleca się wykonanie pełnej morfologii krwi (w tym oznaczenia limfocytów), aby upewnić się, że działanie na układ odpornościowy poprzedniego leczenia (np. cytopenia) ustąpiło.

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

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

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

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

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

Immunogenność

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

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

Oddziaływania na wątrobę

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

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

Przerywanie leczenia

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

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

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

Zawartość sodu

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

Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Natalizumab jest przeciwwskazany w skojarzeniu z innymi lekami modyfikującymi przebieg choroby.

Szczepienia

W randomizowanym otwartym badaniu 60 pacjentów z nawracającym stwardnieniem rozsianym, którzy otrzymywali ten produkt leczniczy przez 6 miesięcy, nie było znaczącej różnicy w porównaniu do nieleczonej grupy kontrolnej w zakresie odpowiedzi humoralnej na antygen przypominający (szczepionka tężcowa) i obserwowano jedynie nieznacznie wolniejszą i zmniejszoną odpowiedź humoralną na neoantygen (*keyhole limpet haemocyanin*). Nie badano żywych szczepionek.

Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

Jeśli kobieta leczona tym produktem leczniczym zajdzie w ciążę, należy rozważyć przerwanie leczenia. Ocena stosunku korzyści do ryzyka stosowania tego produktu leczniczego w okresie ciąży powinna uwzględniać stan kliniczny pacjentki oraz możliwy nawrót aktywności choroby po odstawieniu tego produktu leczniczego.

Ciąża

Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję.

Dane pochodzące z badań klinicznych, prospektywnego rejestru ciąż, przypadków po wprowadzeniu produktu do obrotu oraz dostępnego piśmiennictwa nie wskazują, aby ekspozycja na ten produkt leczniczy miała wpływ na wynik ciąży.

Zamknięty prospektywny rejestr ciąż dotyczący produktu Tysabri® obejmował 355 przypadków ciąż z dostępnym wynikiem ciąży. Liczba żywych urodzeń wynosiła 316, z czego w 29 przypadkach zgłoszono zaburzenia rozwojowe. Szesnaście z tych 29 przypadków uznano za ciężkie zaburzenia rozwojowe. Częstość występowania zaburzeń odpowiada częstości występowania zgłaszanej w innych rejestrach ciąż u kobiet z SM. Nie ma dowodów wskazujących na konkretny wzorzec zaburzeń rozwojowych związanych z tym produktem leczniczym.

Przypadki przedstawione w opublikowanej literaturze obejmowały przejściową, łagodną do umiarkowanej małopłytkowość i niedokrwistość u niemowląt matek narażonych na działanie natalizumabu w trzecim trymestrze ciąży. Zaleca się zatem monitorowanie noworodków matek narażonych na działanie tego produktu leczniczego w trzecim trymestrze ciąży pod kątem możliwych nieprawidłowości hematologicznych.

Karmienie piersią

Natalizumab przenika do mleka ludzkiego. Wpływ natalizumabu na organizm noworodków/dzieci jest nieznany. Podczas leczenia natalizumabem należy przerwać karmienie piersią.

Płodność

W jednym badaniu wykazano zmniejszenie płodności samic świnek morskich, którym podawano dawki przekraczające dawki stosowane u ludzi; natalizumab nie wpływał na płodność samców. Przy stosowaniu zalecanej maksymalnej dawki leku mało prawdopodobne jest, aby natalizumab wpływał na płodność u ludzi.

Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie maszyn

Produkt Tysabri® wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Po podaniu natalizumabu mogą wystąpić zawroty głowy.

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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

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

W badaniach klinicznych obejmujących 6786 pacjentów leczonych natalizumabem (podawanym w infuzji dożylniej i wstrzyknięciu podskórnym) najczęstszymi działaniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem natalizumabu były: ból głowy (32%), zapalenie błony śluzowej nosa i gardła (27%),

zmęczenie (23%), zakażenie dróg moczowych (16%), nudności (15%), ból stawów (14%) oraz zawroty głowy (11%).

W tabeli poniżej przedstawiono działania niepożądane pochodzące z badań klinicznych, badań dotyczących bezpieczeństwa stosowania po dopuszczeniu do obrotu oraz zgłoszeń spontanicznych. Działania wymienione są pod następującymi nagłówkami w ramach systemu klasyfikacji układów i narządów:: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($> 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 156. Działania niepożądane zgłaszane podczas stosowania natalizumabu [57].

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Częstość nieznana
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zapalenie błony śluzowej nosa i gardła Zakażenie dróg moczowych	Zakażenie herpeswirusem	Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia	Półpasiec oczny	Zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu wywołane przez herpeswirusy Neuronopatia komórek ziarnistych wywołana JCV Martwicza herpetyczna retinopatia
Zaburzenia układu immunologicznego	-	Nadwrażliwość	Reakcja anafilaktyczna Zespół zapalnej rekonstrukcji immunologicznej	-	-
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	-	Niedokrwistość	Eozynofilia	Niedokrwistość hemolityczna Jądrzaste krwinki czerwone	-
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	-	-	-	Hiperbilirubinemia	Uszkodzenie wątroby
Badania diagnostyczne	-	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych Obecność przeciwciał swoistych dla leku	-	-	-
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Reakcja związana z infuzją	-	-	-	-
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	-	Duszność	-	-	-
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności	Wymioty	-	-	-

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo często	Często	Niezbędnie często	Rzadko	Częstość nieznaną
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>	Zmęczenie	Gorączka Dreszcze Reakcja w miejscu podania infuzji Reakcja w miejscu wstrzyknięcia	Obrzęk twarzy	-	-
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>	-	Świąd Wysypka Pokrzywka	-	Obrzęk naczynioruchowy	-
<i>Zaburzenia naczyniowe</i>	-	Uderzenia gorąca	-	-	-
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	Zawroty głowy	-	-	-	-
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</i>	Ból stawów	-	-	-	-

Opis wybranych działań niepożądanych

Reakcje nadwrażliwości

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

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

Immunogenność

U 10% pacjentów przeciwciała przeciw natalizumabowi wykryto w dwuletnich kontrolowanych badaniach klinicznych obejmujących pacjentów ze stwardnieniem rozsianym przyjmujących dożylnie natalizumab. Przetrwale przeciwciała przeciwko natalizumabowi (jeden dodatni wynik testu odtwarzalny podczas ponownego testu co najmniej 6 tygodni później) rozwinęły się u 6% pacjentów.

Przeciwciała wykryto w jednym tylko oznaczeniu dodatkowo u 4% pacjentów. Obecność przetrwałych przeciwciał wiązała się z istotnym zmniejszeniem skuteczności natalizumabu i zwiększoną ilością reakcji nadwrażliwości. Dodatkowe reakcje związane z infuzją u pacjentów z przetrwałymi przeciwciałami obejmowały drżenia, nudności, wymioty i uderzenia gorąca. W 32-tygodniowym badaniu DELIVER z

udziałem pacjentów z SM, którzy nie przyjmowali wcześniej natalizumabu, przetrwały przeciwciała przeciwko natalizumabowi rozwinęły się u jednego (4%) z 26 uczestników, którzy przyjmowali natalizumab podskórnie. Przeciwciała wykryto jednorazowo u kolejnych 5 uczestników (19%). W 60-tygodniowym badaniu REFINE z udziałem pacjentów z SM u żadnego z uczestników, którzy zmienili leczenie z dożylnego podawania natalizumabu na podawanie podskórne (136 uczestników), nie stwierdzono wykrywalnego stężenia przeciwciał przeciwko leкови (ADA) podczas badania.

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

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

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

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

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

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

Oddziaływania na wątrobę

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

Niedokrwistość i niedokrwistość hemolityczna

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

Nowotwory złośliwe

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

Wpływ na wyniki badań laboratoryjnych

W dwuletnim kontrolowanym badaniu klinicznym obejmującym pacjentów z SM, leczenie natalizumabem wiązało się ze zwiększeniem liczby krążących limfocytów, monocytów, eozynofiliów, bazofilów i jądrowych postaci krwinek czerwonych. Nie obserwowano zwiększenia liczby neutrofilów. Zwiększenie liczby limfocytów, monocytów, eozynofiliów i bazofilów, w porównaniu do stanu wyjściowego, mieściło się w zakresie od 35% do 140% dla poszczególnych rodzajów komórek, jednak średnie liczby komórek pozostały w zakresie prawidłowym po podaniu dożylnym. Podczas leczenia tym produktem leczniczym wykazano niewielkie zmniejszenie stężenia hemoglobiny (średnie zmniejszenie o 0,6 g/dl), hematokrytu (średnie zmniejszenie o 2%) i erytrocytów (średnie zmniejszenie o 0,1 x 10⁶/l). Wszystkie zmiany w parametrach hematologicznych powróciły do wartości sprzed leczenia zwykle w okresie 16 tygodni po zastosowaniu ostatniej dawki tego produktu leczniczego. Ponadto, zmianom nie towarzyszyły objawy kliniczne. Istnieją doniesienia z okresu po wprowadzeniu produktu do obrotu o wystąpieniu eozynofilii (liczba eozynofiliów >1500/m³) bez objawów klinicznych. W przypadkach, w których przerywano leczenie, liczba eozynofiliów powracała do normy.

Dzieci i młodzież

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

Przedawkowanie

Nie przeprowadzono odpowiednich badań dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku w dawkach większych niż 300 mg. Nie określono maksymalnej ilości natalizumabu, którą można bezpiecznie podać. Nie jest znane antidotum w przypadku przedawkowania natalizumabu. Leczenie obejmuje przerwanie stosowania produktu leczniczego i w razie potrzeby terapię wspomagającą [57].

Streszczenie EPAR dla ogółu społeczeństwa - Tysabri® [58]

Na stronach agencji EMA odnaleziono również Streszczenie Europejskiego Publicznego Sprawozdania Oceniającego dla ogółu społeczeństwa (EPAR) dotyczące produktu leczniczego Tysabri® [58]. W odniesieniu do bezpieczeństwa stosowania natalizumabu eksperci przede wszystkim zwracają uwagę, że stosowanie tego leku może zwiększyć ryzyko zakażeń, w tym zakażenia mózgu – postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML). PML jest bardzo ciężkim stanem, który może prowadzić do znacznej niepełnosprawności lub zgonu. Ryzyko wystąpienia PML jest tym wyższe, im dłużej pacjent przyjmuje lek Tysabri®, zwłaszcza u osób leczonych przez ponad dwa lata. Ryzyko wystąpienia PML jest także wyższe u pacjentów, którzy przed rozpoczęciem leczenia produktem Tysabri® przyjmowali leki immunosupresyjne, lub jeśli u pacjenta występują przeciwciała przeciwko wirusowi wywołującemu PML. W przypadku podejrzenia PML lekarz musi zaprzestać leczenia aż do uzyskania pewności, że pacjent nie ma zakażenia. Najczęstsze działania niepożądane związane ze stosowaniem produktu leczniczego Tysabri® odnotowane w badaniach i obserwowane u od 1 do 10 pacjentów na 100, obejmują: zakażenia dróg moczowych, zapalenie górnych dróg oddechowych (nosa i gardła), pokrzywkę (swędząca wysypka), ból głowy, zawroty głowy, wymioty, nudności (mdłości), bóle stawów, dreszcze, gorączka i zmęczenie.

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

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

Zalecenia agencji *European Medicines Agency* (EMA) mające na celu zminimalizowanie ryzyka wystąpienia PML w trakcie stosowania leku Tysabri® [59], [60], [64], [65]

Referencje dotyczące ww. zaleceń odnaleziono również na stronie polskiego **Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLWMiPB)** [64], [65].

W dniu 25 lutego 2016 roku agencja EMA zakończyła przegląd danych dotyczących znanego ryzyka wystąpienia postępującej encefalopatii wieloogniskowej (PML) w trakcie stosowania leku przeciwko

stwardnieniu rozsianemu – Tysabri® (natalizumab) – oraz potwierdziła wstępne zalecenia mające na celu jak największe ograniczenie tego ryzyka.

Zgodnie z wytycznymi agencji *European Medicines Agency* (EMA) u pacjentów z grupy zwiększonego ryzyka należy rozważyć częstsze wykonywanie badań metodą rezonansu magnetycznego [59], [60], [64], [65].

Ostatnio przeprowadzone badania sugerują, że wczesne wykrycie i leczenie PML, gdy choroba jest jeszcze bezobjawowa (we wczesnym etapie rozwoju, bez widocznych objawów), mogą mieć pozytywny wpływ na wyniki kliniczne pacjenta. Bezobjawowe przypadki PML można wykryć za pomocą badania rezonansem magnetycznym, a eksperci z dziedziny tych badań i stwardnienia rozsianego są zgodni, że uproszczone procedury badań metodą rezonansu magnetycznego (pozwalające na skrócenie czasu ich trwania i zmniejszenie obciążenia badanych pacjentów) pozwalają na wykrycie zmian patologicznych powodowanych przez PML. Wszyscy pacjenci przyjmujący Tysabri® powinni przechodzić pełne badanie metodą rezonansu magnetycznego przynajmniej raz w roku, jednak na podstawie nowych danych EMA obecnie zaleca częstsze badania pacjentów w grupie zwiększonego ryzyka (np. co 3 do 6 miesięcy), wykonywane według uproszczonych procedur. W razie wykrycia zmian wskazujących na PML procedury należy rozszerzyć o badanie z kontrastem w sekwencji T1 i należy rozważyć badanie płynu mózgowo-rdzeniowego na obecność wirusa JC.

Nowe dane pochodzące z dużych badań klinicznych sugerują również, że u pacjentów, którzy nie byli leczeni lekami immunosupresyjnymi (obniżającymi aktywność układu immunologicznego) przed rozpoczęciem stosowania leku Tysabri®, miano przeciwciał przeciw wirusowi JC we krwi („wskaźnik przeciwciał”) wykazuje związek z poziomem ryzyka PML. W świetle nowych danych naukowych uważa się, że u pacjentów istnieje zwiększone ryzyko rozwoju PML, jeśli:

- wykryto u nich obecność wirusa JC,
- są leczeni produktem Tysabri® od więcej niż 2 lat,
- stosowali lek immunosupresyjny przed rozpoczęciem przyjmowania leku Tysabri®, albo nie stosowali leków immunosupresyjnych i mają wysoki wskaźnik przeciwciał przeciw wirusowi JC.

U tych pacjentów leczenie Tysabri® należy kontynuować jedynie wtedy, gdy korzyści przeważają nad ryzykiem. Jeśli w jakimkolwiek momencie powstanie podejrzenie wystąpienia PML, stosowanie leku Tysabri® należy przerwać do czasu jego wykluczenia [59], [60], [64], [65].

Na podstawie danych z dużych badań klinicznych udostępniono zaktualizowane oszacowane wskaźniki ryzyka PML u pacjentów otrzymujących lek Tysabri®, u których wykryto przeciwciała przeciw wirusowi JC. Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli:

Tabela 157. Oszacowane wskaźniki ryzyka PML na 1 000 pacjentów z obecnością przeciwciał przeciw wirusowi JC [60], [64], [65].

Czas trwania stosowania leku Tysabri	Bez wcześniejszego stosowania leków immunosupresyjnych				Wcześniejsze stosowanie leków immunosupresyjnych
	Wartość nie-wskaźnikowa	Wskaźnik 0,9 lub mniej	Wskaźnik od 0,9 do 1,5	Wskaźnik powyżej 1,5	
1-12 miesięcy	0,1	0,1	0,1	0,2	0,3
13-24 miesiące	0,6	0,1	0,3	0,9	0,4
25-36 miesięcy	2	0,2	0,8	3	4
37-48 miesięcy	4	0,4	2	7	8
49-60 miesięcy	5	0,5	2	8	8
61-72 miesiące	6	0,6	3	10	6

Szacunkowe ryzyko rozwoju PML u pacjentów z obecnością przeciwciał przeciwko wirusowi JC określono z zastosowaniem tabeli przeżywalności w oparciu o połączoną kohortę 21 696 pacjentów uczestniczących w badaniach o akronimach STRATIFY-2, TOP, TYGRIS oraz STRATA. Dalszą stratyfikację ryzyka wystąpienia PML według przedziału wskaźnika przeciwciał anti-JCV dla pacjentów niestosujących wcześniej leków immunosupresyjnych ustalono przez połączenie całkowitego rocznego ryzyka z rozkładem wskaźnika przeciwciał. Ryzyko wystąpienia PML u pacjentów bez przeciwciał przeciwko JCV oceniono na podstawie danych pochodzących z badań porejestacyjnych, obejmujących około 125 000 pacjentów [65].

Zaktualizowane oszacowane wartości ryzyka przedstawione w powyższej tabeli pokazują, że ryzyko wystąpienia PML jest niewielkie i mniejsze, niż wcześniej zakładano, jeśli wskaźnik przeciwciał wynosi 0,9 lub mniej, jednak wzrasta znacznie u pacjentów ze wskaźnikiem powyżej 1,5 leczonych lekiem Tysabri® dłużej niż 2 lata. U pacjentów, u których nie wykryto przeciwciał przeciw wirusowi JC, oszacowany wskaźnik ryzyka PML pozostaje niezmienny i wynosi 0,1 na 1 000 pacjentów [60], [64], [65].

Zalecenia EMA dla pracowników ochrony zdrowia:

- przed rozpoczęciem leczenia lekiem Tysabri należy poinformować pacjentów i ich opiekunów o ryzyku wystąpienia PML. Pacjentów należy poinstruować o konieczności zwrócenia się o pomoc medyczną, jeśli zauważą, że ich stan się pogarsza, lub zaobserwują u siebie nowe lub nietypowe objawy,
- przed rozpoczęciem leczenia powinien być dostępny wyjściowy wynik badania metodą rezonansu magnetycznego (wykonanego zazwyczaj w okresie ostatnich 3 miesięcy) jako punkt odniesienia, należy też przeprowadzić badanie na obecność przeciwciał przeciw wirusowi JC w celu potwierdzenia stratyfikacji ryzyka PML,
- w trakcie leczenia lekiem Tysabri należy monitorować pacjentów w regularnych odstępach czasu pod kątem objawów podmiotowych i przedmiotowych nowych zaburzeń neurologicznych i należy wykonywać pełne badanie mózgu metodą rezonansu magnetycznego przynajmniej raz w roku w okresie leczenia,

- u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem PML należy rozważyć wykonywanie częstszych badań metodą rezonansu magnetycznego (np. co 3–6 miesięcy) według skróconej procedury (np. FLAIR, T2-zależnej i obrazowania zależnego od dyfuzji (DWI)), ponieważ wcześniejsze wykrycie PML u pacjentów bezobjawowych wiąże się z lepszą prognozą,
- należy brać pod uwagę możliwość istnienia PML w diagnostyce różnicowej pacjentów z objawami neurologicznymi i/lub z nowymi zmianami w mózgu widocznymi w badaniach rezonansem magnetycznym. Zgłaszano przypadki bezobjawowego PML rozpoznawanego na podstawie badań metodą rezonansu magnetycznego i wykrycia obecności DNA wirusa JC w płynie mózgowo-rdzeniowym,
- w razie podejrzenia PML procedury badań metodą rezonansu magnetycznego należy rozszerzyć o badanie z kontrastem w sekwencji T1 i należy rozważyć badanie płynu mózgowo-rdzeniowego na obecność DNA wirusa JC przy użyciu ultraczułej metody PCR,
- jeśli w jakimkolwiek momencie powstanie podejrzenie wystąpienia PML, stosowanie leku Tysabri należy przerwać do czasu jego wykluczenia,
- u pacjentów bez wykrytej obecności przeciwciał przeciw wirusowi JC badania na obecność tych przeciwciał należy przeprowadzać co 6 miesięcy. Po 2 latach od rozpoczęcia leczenia pacjenci z niskimi wartościami wskaźników, którzy nigdy nie przyjmowali leków immunosupresyjnych, powinni być ponownie badani co 6 miesięcy,
- po 2 latach leczenia należy ponownie poinformować pacjentów o ryzyku zachorowania na PML w trakcie stosowania leku Tysabri,
- pacjentów i ich opiekunów należy poinformować o konieczności uważnego obserwowania pacjenta pod kątem potencjalnych objawów PML, w związku z ryzykiem wystąpienia tego stanu, w okresie do 6 miesięcy po zakończeniu leczenia lekiem Tysabri [60], [64].

Zalecenia EMA opierają się na wstępnej ocenie przeprowadzonej przez jej Komitet ds. Oceny Ryzyka w Ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (ang. *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*; PRAC). Zalecenia PRAC przesłano do Komitetu ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP), który je potwierdził i przyjął swoje ostateczne stanowisko w tej sprawie. Opinia CHMP została następnie przesłana do Komisji Europejskiej, która w dniu 25 kwietnia 2016 roku wydała prawomocną decyzję ważną w całej Unii Europejskiej [59], [60], [64], [65].

Zalecenia Komitetu PRAC (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*) [66]

Informacje zidentyfikowane na stronie internetowej polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych [66] odnoszą się do dokumentu agencji EMA (EMA/PRAC/356529/2016) zatytułowanego „Zalecenia PRAC dotyczące zgłoszeń”, zawierającego pełną treść zaleceń PRAC przyjętych na posiedzeniu w dniach 10-13 kwietnia 2016 roku i dotyczących aktualizacji druków informacyjnych produktu leczniczego.

W Charakterystyce Produktu Leczniczego Tysabri® dodane zostaną fragmenty:

Punkt 4.4 – Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zakażenia, w tym inne zakażenia oportunistyczne

Ostra martwica siatkówkowa (ang. *acute retina necrosis* – ARN) jest rzadkim ciężkim wirusowym zapaleniem siatkówki wywoływanym przez wirusy z rodziny *Herpes* (np. wirus ospy wietrznej i półpaśca - *Herpes Varicella-Zoster*). Ostrą martwicę siatkówkową zaobserwowano u pacjentów, którym podawano Tysabri i może ona powodować utratę wzroku. Pacjentów, u których występują w obrębie oczu takie objawy, jak zmniejszenie ostrości widzenia, zaczerwienienie i ból oka, należy skierować na badanie siatkówki oka, w celu wykrycia ARN. Jeśli u pacjenta rozpozna się ARN, należy rozważyć zaprzestanie stosowania u niego produktu Tysabri.

Punkt 4.8 – Działania niepożądane

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

Po wprowadzeniu do obrotu produktu Tysabri u pacjentów przyjmujących ten lek obserwowano rzadko przypadki ostrej martwicy siatkówkowej. Niektóre z nich wystąpiły u pacjentów z zakażeniami układu nerwowego opryszczką (np. w opryszczkowym zapaleniu opon mózgowo-rdzeniowych i zapaleniu mózgu). Ostra martwica siatkówkowa o ciężkim przebiegu, dotycząca albo jednego oka, albo obu oczu, prowadziła u niektórych pacjentów do utraty wzroku. Leczenie zastosowane w tych przypadkach obejmowało leczenie przeciwwirusowe i niekiedy zabieg chirurgiczny.

W Ulotce dla pacjenta dodany zostanie fragment:

4. Możliwe działania niepożądane

Do objawów ciężkich zakażeń należą:

- zaburzenia widzenia
- ból lub zaczerwienienie oka(oczu) [66].

Raporty i informacje wydane przez agencje *Food and Drug Administration (FDA)* [61], [62], [63]

Na stronach FDA odnaleziono ulotkę informacyjną dla pacjentów (aktualizacja: sierpień 2019 r.) [61] oraz ostrzeżenia dotyczące ryzyka wystąpienia postępującej, wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML) [62]. W ulotce informacyjnej wyszczególniono najczęściej raportowane działania/ zdarzenia niepożądane w trakcie leczenia natalizumabem oraz dane dotyczące PML.

Do najczęściej obserwowanych (z częstością $\geq 10\%$) zdarzeń/ działań niepożądanych należały ból głowy oraz zmęczenie, zarówno u chorych ze stwardnieniem rozsianym oraz chorobą Crohna (CD). Do pozostałych zdarzeń niepożądanych raportowanych u pacjentów z SM należały: artralgia, infekcje dróg moczowych, infekcje dolnych dróg oddechowych, zapalenie żołądka i jelit, zapalenie pochwy, ból

kończyn, dyskomfort w obrębie jamy brzusznej, biegunka, wysypka skórna oraz depresja. Do innych zdarzeń/ działań niepożądanych raportowanych w częstością $\geq 10\%$ u pacjentów z CD należały: infekcje górnych dróg oddechowych oraz nudności.

W ostrzeżeniach wskazano na ryzyko wystąpienia:

- infekcji wirusem *Herpes* (raportowano zagrażające życiu i śmiertelne przypadki opryszczkowego zapalenia mózgu wywołane wirusem oraz meningokokowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych; w wyniku ostrej nekrozy siatkówki może wystąpić ślepotą),
- hepatotoksyczności (raportowano niewydolność wątroby wymagającą przeszczepu),
- ciężkich reakcji nadwrażliwości (np. anafilaksji),
- immunosupresji/ infekcji oportunistycznych (natalizumab zwiększa ryzyko rozwoju określonych infekcji).

Agencja FDA podkreśliła ryzyko wystąpienia postępującej, wielogniskowej leukoencefalopatii (PML), oportunistycznej wirusowej infekcji mózgu prowadzącej do ciężkiej niepełnosprawności lub zgonu. Czynniki ryzyka PML obejmują: czas trwania terapii, wcześniejsze stosowanie leków immunosupresyjnych oraz obecność przeciwciał anti-JCV w surowicy krwi. Czynniki te powinny być uwzględniane w kontekście spodziewanych korzyści z leczenia w momencie rozpoczęcia i kontynuacji leczenia produktem leczniczym Tysabri® [61].

Obserwacje postmarketingowe [61]

Po wprowadzeniu produktu leczniczego Tysabri® do obrotu raportowano przypadki anemii hemolitycznej.

Alerty wydane przez FDA [62], [63]

Agencja FDA wydała szereg ostrzeżeń dla lekarzy i pacjentów stosujących natalizumab dotyczących ryzyka wystąpienia PML (aktualizacje: 5 luty 2010 22 kwiecień 2011, 20 styczeń 2012).

W alercie z 2012 roku zaznaczono, że do czynników ryzyka PML należy obecność przeciwciał anti-JCV w surowicy krwi (co wskazuje na ekspozycję na wirusa JC w przeszłości), a także dłuższy czas leczenia natalizumabem, szczególnie powyżej 2 lat, a także wcześniejsze stosowanie leków immunosupresyjnych, takich jak: mitoksantron, azatiopryna, metotreksat, cyklofosfamid lub mykofenolan mofetylu.

W przypadku pacjentów z ww. czynnikami, potencjalne ryzyko oraz korzyści z kontynuacji terapii natalizumabem powinny być dokładnie rozważone.

Do 4 stycznia 2012 roku raportowano 201 przypadków PML z grupy 96 582 pacjentów leczonych natalizumabem na całym świecie. Według agencji FDA ryzyko wystąpienia PML u chorych, u których stwierdzono wszystkie 3 czynniki ryzyka wynosiło 11 na 1000 osób [62].

Tabela 158. Oszacowane ryzyko wystąpienia PML w zależności od czynników ryzyka* [62].

Ekspozycja na natalizumab	Obecność przeciwciał anti-JCV	
	Brak stosowania immunosupresantów	Stosowanie immunosupresantów
1-24 miesiące	<1/1000	2/1000
25-48 miesięcy	4/1000	11/1000

* obliczenia oparto na danych aktualnych we wrześniu 2012 roku.

Podkreślono, że ulotka informacyjna dla pacjentów została zaktualizowana o najnowsze dane dotyczące ryzyka wystąpienia PML.

Dodatkowo na stronach agencji FDA odnaleziono informację, przedstawioną w ramach raportu dotyczącego bezpieczeństwa stosowania leków zbieranych w systemie zgłaszania zdarzeń niepożądanych FAERS (ang. *FDA Adverse Event Reporting System*) w okresie od kwietnia do czerwca 2020 roku. W przypadku natalizumabu zostało zarejestrowane zgłoszenie wystąpienia trombocytopenii u noworodków [63].

Uppsala Monitoring Centre [67]

W alercie opublikowanym przez UMC w październiku 2017 roku opisano przypadki występowania chłoniaka ośrodkowego układu nerwowego (ang. *central nervous system lymphoma*; CNSL). Jest to rzadka choroba, której częstość występowania wzrasta wraz z wiekiem (szczególnie po 55. roku życia), a inne czynniki ryzyka obejmują immunosupresję oraz infekcję wirusem Epsteina-Barr (EBV).

Stwardnienie rozlane oraz CNSL mogą się nakładać na siebie, stąd też w celu diagnozy wykonuje się biopsję.

Jak podkreślono, 2-letnie stosowanie natalizumabu nie wpływa na częstość występowania chorób nowotworowych. Raporty o działaniach/ zdarzeniach niepożądanych w czasie terapii natalizumabem obejmujące CNSL zgłoszone do maja 2015 roku ekstrahowano z bazy danych VigiBase (należącej do WHO). Wyodrębniono 12 przypadków występowania CNSL; u 8 kobiet oraz 4 mężczyzn w wieku od 28 do 59 lat. W 11 przypadkach podejrzewano związek z natalizumabem, a w 1 – z innym lekiem immunosupresyjnym. Czas leczenia wahał się od 1 do 21 cykli (mediana: 3). W 6 przypadkach rozpoznanie potwierdzono w wyniku biopsji, 3 pacjentów nie było nosicielami EBV/ HIV, podczas gdy u reszty pacjentów status ten pozostawał nieznanym. W 2 przypadkach pierwotna diagnoza błędnie wskazała na SM.

Jak zaznaczono w publikacji, związek CNSL z terapią natalizumabem nie został ostatecznie potwierdzony. Dodano również, że do kwietnia 2017 roku w bazie VigiBase raportowano 13 kolejnych przypadków CNSL, które są jeszcze analizowane przez UMC.

Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb [68], [69], [70]

Na stronach *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb* odnaleziono publikacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania natalizumabu [68], [69] oraz podsumowanie raportów o zdarzeniach

niepożądanych zgłaszanych do Lareb oraz odniesienie do danych z bazy VigiBase® prowadzonej przez *World Health Organization* (WHO) [70].

Publikacje

Rolfes 2013 [68]

Do lipca 2013 roku, centrum Lareb otrzymało 4 raporty dotyczące wystąpienia dysplazji szyjki macicy u pacjentek, które stosowały natalizumab. Wyniki testu na obecność ludzkiego wirusa brodawczaka (ang. *human papilloma virus*; HPV) były pozytywne u wszystkich 4 chorych; wirus ten stanowi główną przyczynę śródbłonkowej neoplazji szyjki macicy (ang. *cervical intraepithelial neoplasia*; CIN), przednowotworowej zmiany mogącej prowadzić do raka szyjki macicy. Badanie histologiczne wykazało II klasę CIN (umiarkowana dysplazja) w przypadkach 1-3 oraz klasę III (ciężka dysplazja lub/i rak *in situ*) w 1 przypadku. Dwie pacjentki przerwały leczenie natalizumabem, trzecia kontynuowała leczenie, natomiast w przypadku czwartej chorej wiadome jest że stosowała natalizumab przez okres 9 miesięcy przed rozpoznaniem CIN.

Autorzy raportu sugerują możliwy związek między stosowaniem natalizumabu a dysplazją szyjki macicy, jakkolwiek na podstawie przedstawionych wyników nie można postulować konieczności częstszych badań przesiewowych u pacjentek z SM leczonych natalizumabem [68].

Sygnały [69]

W publikacji odnalezionej na stronie *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb* przedstawiono dane z zakresu występowania dysplazji szyjki macicy u chorych z SM i stosujących natalizumab, które uaktualnione zostały w publikacji [68]; do 7 lipca 2012 roku w bazie danych centrum Lareb znajdowały się 3 raporty dotyczące dysplazji szyjki macicy u pacjentek poddanych terapii.

W kolejnej publikacji z 2019 roku przedstawiono wyniki prospektywnego badania *The pilot Dutch Biologic Monitor*, w ramach którego agencja Lareb monitoruje zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem leków biologicznych. W okresie od 1 stycznia 2017 roku do 31 października 2019 z 9 holenderskich szpitali, w których 26 pacjentów stosowało natalizumab raportowano: 1 przypadek zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej; 1 – zaburzeń układu nerwowego oraz 1 przypadek zaburzeń psychiatrycznych.

Raporty [70]

Do bazy *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb* do dnia 20 lipca 2021 roku zgłoszono bezpośrednio 44 raporty o działaniach/ zdarzeniach niepożądanych w czasie stosowania natalizumabu, w tym 18 dotyczących ciężkich (ang. *serious*) działań/ zdarzeń niepożądanych, i które w 82% raportowano u kobiet.

Zestawienie zgłoszonych działań/ zdarzeń niepożądanych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 159. Działania/ zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem natalizumabu, zgłoszone bezpośrednio do bazy *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb* do dnia 20 lipca 2021 roku [70].

Działania/ zdarzenia niepożądane zgodnie z klasyfikacją układów i narządów	Liczba zgłoszonych przypadków
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	3
Zaburzenia kardiologiczne	2
Zaburzenia ze strony oczu	1
Zaburzenia układu pokarmowego	3
Zaburzenia ogólne i reakcje w miejscu podania	15
Zaburzenia układu immunologicznego	2
Infekcje i zakażenia	14
Urazy i zatrucia	2
Badania laboratoryjne	3
Zaburzenia metaboliczne i odżywiania	2
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe lub tkanki łącznej	7
Nowotwory	2
Zaburzenia układu nerwowego	8
Zaburzenia w okresie ciąży i okołoporodowym	2
Zaburzenia psychiatryczne	4
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	5
Zaburzenia układu oddechowego i w obrębie klatki piersiowej	4
Zaburzenia w obrębie skóry i tkanki podskórnej	5
Zaburzenia naczyniowe	1

Z kolei, do bazy VigiBase® prowadzonej przez *World Health Organization* (WHO) do lipca 2021 roku zgłoszono 158 005 raportów o działaniach/zdarzeniach niepożądanych w czasie stosowania natalizumabu.

Tabela 160. Działania/ zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem natalizumabu zgłoszone do WHO za pośrednictwem bazy VigiBase® (stan na lipiec 2021) [70].

Działania/zdarzenia niepożądane zgodnie z klasyfikacją układów i narządów	Liczba zgłoszonych przypadków
Krwi i układu limfatycznego	2 034
Kardiologiczne	2 300
Wady wrodzone i zaburzenia genetyczne	339
Ucha i błędnika	2 206
Układu endokrynnego	480
Okulistyczne	7 457
Żołądkowo-jelitowe	13 177
Stany ogólne i reakcje w miejscu podania	58 693
Wątroby i dróg żółciowych	1 219
Układu immunologicznego	5 564
Infekcje i zakażenia	30 185
Urazy i zatrucia	17 933
Związane z przeprowadzeniem badań u pacjenta	11 928

Działania/zdarzenia niepożądane zgodnie z klasyfikacją układów i narządów	Liczba zgłoszonych przypadków
Metabolizmu i odżywiania	3 223
Mięśniowo-szkieletowe oraz tkanki łącznej	23 571
Nowotwory	4 584
Układu nerwowego	61 915
W czasie ciąży i okresie okołoporodowym	1 555
Psychiatryczne	16 839
Nerek i dróg moczowych	4 405
Układu rozrodczego i piersi	1 740
Układu oddechowego i klatki piersiowej	8 144
Skóry i tkanki podskórnej	9 575
Związane z procedurami chirurgicznymi i medycznymi	4 120
Naczyniowe	6 768
Związane z okolicznościami socjalnymi	561
Związane z produktem leczniczym	343

***Health Canada* [71], [72]**

A alercie opublikowanym w czerwcu 2017 roku [71], agencja *Health Canada* przeprowadziła ocenę ryzyka wystąpienia zaburzeń krwi u noworodków, których matki stosowały natalizumab w czasie ciąży. Raport oparty został o dane dostarczone przez producenta, jak i wyniki opublikowanych badań. Zaburzenia krwi raportowane były już u pacjentów dorosłych poddanych leczeniu natalizumabem. W momencie analizy, *Health Canada* otrzymała od producenta 15 raportów dotyczących zaburzeń krwi u noworodków, których matki stosowały natalizumab w czasie ciąży; żadna z pacjentek nie była leczona w Kanadzie. Oszacowano, że 14 z 15 przypadków było potencjalnie związanych z natalizumabem. Zaburzenia te obejmowały: obniżoną liczbę czerwonych krwinek (anemia) oraz płytek krwi (trombocytopenia), a także zwiększoną liczbę białych krwinek (leukocytoza). W 3 przypadkach stwierdzono obecność leku w krwi pępowinowej, co sugeruje, że natalizumab przechodzi przez barierę łożyskową.

Agencja wskazuje na potencjalne ryzyko wystąpienia zaburzeń krwi u noworodków w przypadku stosowania natalizumabu w czasie ciąży. Odpowiednie ostrzeżenie zostało umieszczone w ulotce informacyjnej leku [71].

W czerwcu 2016 roku agencja *Health Canada* przeprowadziła próbę oceny ryzyka wystąpienia anemii hemolitycznej u pacjentów stosujących natalizumab [72]. Międzynarodowe dane postmarketingowe wskazywały na przypadki anemii hemolitycznej u pacjentów z SM poddanych terapii natalizumabem, niemniej w większości z nich brakowało szczegółowych informacji, głównie w zakresie rodzaju zaburzeń krwi. Dowody naukowe okazały się być niewystarczające do wiarygodnego oszacowania zależności między stosowaniem natalizumabu, a występowaniem anemii hemolitycznej [72].

Informacje przedstawione na stronie *American Academy of Neurology (AAN)* [80], [81]

Na stronie internetowej organizacji *American Academy of Neurology (AAN)* odnaleziono informacje dotyczące analizy, której wyniki wskazują, że wczesne wykrycie postępującej, wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML) wpływa na zwiększenie przeżywalności oraz poprawę stanu niesprawności ruchowej pacjentów [80]. W badaniu analizowano 319 pacjentów z SM poddanych terapii natalizumabem, u których zdiagnozowano PML. Porównywano pacjentów, którzy mieli kliniczne objawy PML w chwili rozpoznania zakażenia względem chorych bez typowych objawów zakażenia, ale których odpowiednio wcześniej zdiagnozowano dzięki badaniu MRI mózgu oraz potwierdzeniu obecności wirusa JC w płynie mózgowo-rdzeniowym.

Łącznie 21 pacjentów nie wykazywało żadnych objawów PML w momencie potwierdzenia zakażenia, podczas gdy 298 chorych miało kliniczne symptomy PML. Wstępne wyniki badania oparte m.in. na analizie zmian ogólnego stanu sprawności pacjentów ocenianej według *Karnofsky Performance Scale* sugerowały, że chorzy bez klinicznych objawów infekcji w chwili diagnozy wykazują większą przeżywalność i mniejszą progresję niepełnosprawności ruchowej niż ci, którzy mieli już pełnoobjawowy PML przed potwierdzeniem zakażenia. **Badacze podkreślili, że konsekwencje PML mogą być zminimalizowane dzięki wczesnej detekcji zakażenia m.in. za pomocą badania MRI [80].**

Druga informacja odnaleziona na stronie AAN [81] dotyczyła związku między obecnością przeciwciał anty-JCV w surowicy krwi, a zwiększonym ryzykiem rozwoju PML. Poziom przeciwciał anty-JCV jest markerem narażenia na wirusa JC, który normalnie unieczynniony zostaje przez układ immunologiczny. Zahamowanie funkcji układu odpornościowego (immunosupresja) przez leki zwiększa jednak ryzyko rozwoju zakażenia mózgu. Wyniki analizy zmian poziomu przeciwciał anty-JCV w okresie obserwacji wynoszącym 15 miesięcy u pacjentów leczonych natalizumabem w niemieckich oraz francuskich ośrodkach klinicznych wykazały, że zastosowana terapia może zwiększać poziom przeciwciał anty-JCV, co z kolei może wiązać się ze zwiększeniem ryzyka PML. Niemniej, jak **podkreślono w publikacji, nawet wysoki poziom przeciwciał anty-JCV nie oznacza, że u pacjenta wystąpi PML. Jeden z badaczy zaznaczył, że przeprowadzone badanie nie udowodniło, że natalizumab powoduje zwiększenie replikacji wirusa, jakkolwiek podkreślono, że terapia natalizumabem powinna być szczegółowo monitorowana.**

14.7.2. INNE PUBLIKACJE DOTYCZĄCE OCENY BEZPIECZEŃSTWA STOSOWANIA NATALIZUMABU

Zidentyfikowano i omówiono wyniki 2 zbiorczych analiz retrospektywnych, 4 przeglądów systematycznych a także badań RCT, które nie spełniły kryteriów włączenia do zasadniczej części analizy.

Tabela 161. Publikacje, w których przedstawiono wyniki oceny bezpieczeństwa stosowania natalizumabu, a które nie spełniały kryteriów włączenia do głównej części analizy klinicznej.

Randomizowane badania kliniczne	
Saida 2017 [82], [83]	
<p style="text-align: center;"><u>Metody</u></p> <p>Wieloośrodkowe badanie II fazy przeprowadzone wśród pacjentów narodowości japońskiej z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozlanego.</p> <p>W drugiej (B) części badania 94 chorych z RRMS poddano randomizacji do grupy badanej, w której podawano natalizumab w dawce 300 mg (n=47) oraz do grupy kontrolnej stosującej placebo (n=47), co 4 tygodnie. Okres leczenia wynosił 24 tygodnie [82]. Większość pacjentów tj. 83 z 94 (88%) stosowało wcześniej terapię modyfikującą przebieg choroby, najczęściej interferon beta-1b lub interferon beta-1a.</p>	<p style="text-align: center;"><u>Wyniki</u></p> <p>Większość działań/ zdarzeń niepożądanych raportowanych w czasie trwania badania charakteryzowała się łagodnym lub umiarkowanym nasileniem, łącznie z reakcjami związanymi z infuzją. Nie raportowano żadnych reakcji nadwrażliwości, a liczba infekcji była podobna w grupie badanej i w grupie kontrolnej. U 2 pacjentów leczonych natalizumabem raportowano infekcję wirusem opryszczki, z czego 1 przypadek został określony jako niezwiązany z zastosowanym leczeniem. W badaniu nie obserwowano żadnych przypadków mogących wskazywać na PML. Terapia natalizumabem wiązała się ze zwiększeniem liczby krążących leukocytów, co było przewidywane zgodnie z mechanizmem działania leku.</p> <p>Do najczęściej obserwowanych ciężkich (ang. <i>serious</i>) działań/ zdarzeń niepożądanych należał nawrót choroby (9% vs 21%, odpowiednio w grupie badanej oraz kontrolnej). Dodatkowo, u 3 chorych otrzymujących natalizumab stwierdzono ciężkie działania/ zdarzenia niepożądane, takie jak: syndrom Aspergera, biegunka, rak podstawnokomórkowy, a u 1 pacjenta z grupy kontrolnej stwierdzono ciężkie odmiedniczkowe zapalenie nerek oraz zaburzenia nerwicowe występujące pod postacią somatyczną. Żaden z pacjentów nie przerwał leczenia natalizumabem ze względu na działania/ zdarzenia niepożądane. Jeden pacjent otrzymujący placebo wycofał się z badania z powodu ww. zaburzeń nerwicowych.</p> <p>W trakcie trwania badania tj. przez 24 tygodnie, u 1 chorego raportowano permanentną obecność przeciwciał przeciw natalizumabowi. Z grupy 103 pacjentów włączonych pierwotnie do badania (do części A i randomizowanej części B), którzy poddani zostali testom na obecność przeciwciał anti-JCV, 65 963%) było seropozytywnych [82].</p> <p>Łącznie 97 pacjentów, w tym 43 stosujących wcześniej placebo oraz 54 stosujących natalizumab zostało włączonych do otwartej przedłużonej fazy badania, w której wszyscy chorzy poddani byli leczeniu natalizumabem przez okres wynoszący 2 lata [83]. Większość chorych doświadczyło ≥ 1 działania/ zdarzenia niepożądanego w trakcie leczenia. Do najczęściej raportowanych działań/ zdarzeń niepożądanych (raportowanych u >30% chorych w obu grupach) należały infekcje, a następnie zaburzenia układu nerwowego oraz zaburzenia żołądkowo-jelitowe. U 31% chorych leczonych wcześniej natalizumabem oraz 37% chorych otrzymujących uprzednio placebo potwierdzono wystąpienie działań niepożądanych, które zostały określone jako związane z leczeniem.</p>

Randomizowane badania kliniczne

Ciężkie (ang. *serious*) działania/ zdarzenia niepożądane raportowano u 31% chorych leczonych wcześniej natalizumabem oraz 28% chorych otrzymujących uprzednio placebo. Do najczęściej raportowanych ciężkich działań/ zdarzeń niepożądanych należał nawrót choroby. U 3 pacjentów (7%) stosujących wcześniej placebo obserwowano ciężkie działania niepożądane prawdopodobnie związane z leczeniem: meningokokowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, infekcję mykoplazmą, wysypkę skórą oraz ciężką ekotopową. U 4 pacjentów (7%) z grupy stosującej wcześniej natalizumab stwierdzono ciężkie działania niepożądane prawdopodobnie związane z leczeniem: wrzód w obrębie przełyku, eozynofilię, śródmiąższowe zapalenie płuc, meningokokowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych oraz niedoczynność tarczycy. W okresie obserwacji wynoszącym 2 lata nie raportowano żadnego przypadku PML ani zgonu [83].

Podsumowując, analiza profilu bezpieczeństwa natalizumabu ocenianego w niniejszym badaniu II fazy przeprowadzonym wśród pacjentów narodowości japońskiej była spójna z wynikami badań obejmujących kaukaską populację pacjentów z RRMS.

Polman 2006 (badanie o akronimie AFFIRM) [44]

Metody

Główne, międzynarodowe, randomizowane badanie kliniczne III fazy przeprowadzone w 99 ośrodkach klinicznych na świecie, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania natalizumabu u pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozlanego w bezpośrednim porównaniu do placebo.

Pacjenci spełniający kryteria włączenia do badania zostali losowo przydzieleni do grupy badanej otrzymującej natalizumab w dawce 300 mg co 4 tygodnie (n=627) lub do grupy kontrolnej, w której podawano placebo (n=315). Okres leczenia wynosił co najmniej 2 lata.

Wyniki

W okresie leczenia i obserwacji wynoszącym 2 lata, 95% chorych z grupy badanej oraz 96% pacjentów z grupy kontrolnej doświadczyło co najmniej 1 działania/ zdarzenia niepożądanego. Do działań niepożądanych raportowanych istotnie statystycznie częściej u chorych leczonych natalizumabem niż w grupie placebo należało tylko zmęczenie (27% vs 21%; p=0,048) oraz reakcje alergiczne (9% vs 4%; p=0,012). Obserwowane działania/ zdarzenia niepożądane cechowały się łagodnym, umiarkowanym lub dużym nasileniem, odpowiednio u 17%, 55% i 23% chorych stosujących natalizumab oraz u 13%, 56% oraz 27% pacjentów otrzymujących placebo.

Ciężkie (ang. *serious*) działania/ zdarzenia niepożądane wystąpiły u 19% chorych poddanych leczeniu natalizumabem oraz 24% pacjentów z grupy kontrolnej, w której podawano placebo. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie (p=0,06).

Infekcje obserwowane u pacjentów miały łagodne lub umiarkowane nasilenie i nie stanowiły przyczyny przerwania leczenia. Ogólna częstość infekcji wynosiła 79% w obu grupach, a najczęściej raportowano: zapalenie jamy nosowo-gardłowej, grypę, wirusowe zapalenie górnych dróg oddechowych, zapalenie dróg moczowych lub zapalenie gardła. Ciężkie infekcje obserwowano u 3,2% chorych w grupie badanej oraz 2,6% chorych w grupie kontrolnej, a raportowana różnica nie była statystycznie istotna.

Reakcje związane z infuzją natalizumabu, definiowane jako jakiegokolwiek działania/ zdarzenia niepożądane występujące w ciągu 2 godzin po rozpoczęciu godzinnej infuzji leku, raportowano u 24% pacjentów z grupy badanej oraz 18% pacjentów z grupy placebo, a różnica między grupami była statystycznie istotna (p=0,04). Do najczęściej obserwowanych reakcji związanych z infuzją leku należał ból głowy. Większość reakcji leczona była objawowo i nie wymagała przerwania leczenia.

Reakcje nadwrażliwości, alergiczne, anafilaktyczne oraz anafilaktoidalne raportowano u 4% chorych poddanych leczeniu natalizumabem (łącznie 27 reakcji). Ośiem reakcji nadwrażliwości (1,3%) określono jako ciężkie, a 5 z nich (0,8%) były ciężkimi,

Randomizowane badania kliniczne	
	<p>ogólnoustrojowymi reakcjami anafilaktycznymi lub anafilaktoidalnymi. Zgodnie z protokołem, pacjenci z reakcjami nadwrażliwości przerywali terapię natalizumabem; reakcje ustąpiły u wszystkich pacjentów.</p> <p>W badaniu raportowano 2 przypadki zgonu w grupie badanej; jeden pacjent zmarł z powodu zdiagnozowanego już wcześniej czerniaka skóry, a drugi chory zmarł z powodu zatrucia alkoholowego.</p> <p>W czasie trwania badania rozpoznano łącznie 6 przypadków nowotworów; 1 w grupie kontrolnej (rak podstawnokomórkowy), a 5 w grupie badanej leczonej natalizumabem (rak piersi, rak szyjki macicy w stadium 0, czerniak w stadium przerzutowym).</p> <p>Z powodu działań niepożądanych, 6% chorych z grupy badanej oraz 4% pacjentów z grupy kontrolnej przerwało leczenie, a odpowiednio 3% oraz 2% pacjentów zostało wycofanych z badania.</p>
<p>Podsumowując, w badaniu RCT o akronimie AFFIRM wykazano, że w okresie obserwacji wynoszącym 30 miesięcy, natalizumab stosowany w monoterapii odznacza się dobrym profilem bezpieczeństwa i dobrą tolerancją u pacjentów z RRMS.</p>	
Analizy zbiorcze	
Bloomgren 2012 [73]	
<p>Celem niniejszego badania (analizy zbiorczej) było zaktualizowanie i oszacowanie ryzyka wystąpienia postępującej, wielogniskowej leukoencefalopatii (PML) u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym poddanych leczeniu natalizumabem w oparciu o 3 czynniki ryzyka, takie jak: pozytywny test na obecność przeciwciał przeciw wirusowi JC (anty-JCV), wcześniejsze stosowanie leków immunosupresyjnych oraz wydłużenie czasu terapii natalizumabem.</p> <p style="text-align: center;"><u>Metody</u></p> <p>Ze względu na rzadkie występowanie PML, dane o pacjentach otrzymujących natalizumab, u których wystąpiła PML zbierane były z kilku źródeł, włączając dane postmarketingowe z bazy dotyczącej bezpieczeństwa terapii prowadzonej przez firmę Biogen Idec, a także wyniki badań klinicznych oraz spontaniczne zgłaszanie przypadków do końca lutego 2012 roku.</p> <p>Częstości występowania przeciwciał przeciw wirusowi JC w ogólnej populacji pacjentów ze stwardnieniem rozsianym oszacowano w oparciu o dane z 3 zakończonych lub trwających badań klinicznych o akronimach: AFFIRM,</p>	<p style="text-align: center;"><u>Wyniki</u></p> <p>Do 29 lutego 2012 roku potwierdzono 212 przypadków postępującej wielogniskowej leukoencefalopatii (PML) w grupie 99 571 pacjentów leczonych natalizumabem (2,1 przypadków na 1000 pacjentów); 46 (22%) pacjentów, u których wystąpiła infekcja zmarło. Dodatkowo, 23 z 58 (40%) pacjentów, którzy pokonali infekcję, po upływie >6 miesięcy od rozpoznania PML doświadczyli ciężkiej niepełnosprawności. Ryzyko wystąpienia PML wzrastało wraz z wydłużeniem czasu leczenia, a najwyższe ryzyko pojawiało się po 2 latach stosowania natalizumabu. Dane dla okresu leczenia >4 lat były ograniczone.</p> <p>Stosowanie leków immunosupresyjnych przed rozpoczęciem terapii natalizumabem było częstszą praktyką wśród pacjentów, u których następnie doszło do wystąpienia PML niż u pacjentów włączonych do badania obserwacyjnego o akronimie TYGRIS, reprezentujących ogólną populację pacjentów leczonych natalizumabem. Łącznie 34,5% pacjentów leczonych natalizumabem, u których wystąpiła PML oraz 20,3% wszystkich chorych otrzymujących natalizumab w ramach badania TYGRIS otrzymywało >1 lek immunosupresyjny przed rozpoczęciem terapii natalizumabem. Do najczęściej stosowanych leków należały: mitoksantron, metotreksat, cyklofosfamid, azatiopryna oraz mykofenolan mofetylu.</p> <p>Łącznie u 5896 pacjentów z badań AFFIRM, TYGRIS-U.S. oraz STRATIFY-1, a także szwedzkiego rejestru chorych, wykonywano oznaczenie poziomu przeciwciał przeciw wirusowi JC przed rozpoczęciem leczenia/ badania. Częstość występowania przeciwciał anty-JCV w powyższej ogólnej populacji pacjentów ze stwardnieniem rozsianym wynosiła 54,9% (95% CI: 53,7 – 56,2); zwiększała się wraz z wiekiem chorych i była niższa u kobiet niż u mężczyzn.</p> <p>U wszystkich 54 pacjentów leczonych natalizumabem w ramach pre- lub postmarketingowych badań klinicznych (N=31) lub uwzględnionych w spontanicznych zgłoszeniach (N=23), od których uzyskano >1 próbkę do oznaczeń w okresie od 6 do 187 miesięcy przed rozpoznaniem PML, potwierdzono obecność przeciwciał anty-JCV. Kliniczna charakterystyka tych 54 pacjentów z PML była zbliżona do charakterystyki 212 pacjentów z łącznej kohorty przypadków PML, co wskazuje na brak błędu selekcji.</p>

Randomizowane badania kliniczne

<p>STRATIFY-1 [NCT01070823] oraz TYGRIS-U.S. oraz na podstawie niezależnego rejestru pacjentów ze stwardnieniem rozsianym w Szwecji; oznaczenia wykonano z pojedynczej próbki osocza lub surowicy krwi pobranej od każdego pacjenta.</p> <p>Dane dotyczące wcześniejszego stosowania leków immunosupresyjnych nie były dostępne dla wszystkich pacjentów otrzymujących natalizumab, stąd też w analizie wykorzystano odsetek pacjentów stosujących oraz niestosujących wcześniej leków immunosupresyjnych z badania obserwacyjnego o akronimie TYGRIS (NCT00477113 [TYGRIS–U.S., przeprowadzonego w Ameryce Północnej] oraz badania NCT00483847 [TYGRIS–Rest of World]).</p>	<p>Stuprocentowa częstość występowania przeciwciał anti-JCV przed rozpoznaniem PML wśród pacjentów leczonych natalizumabem różniła się istotnie statystycznie od oszacowanej 54,9% częstości występowania przeciwciał anti-JC w ogólnej populacji pacjentów ze stwardnieniem rozsianym ($p < 0,001$), co wskazuje na użyteczność dwuetapowego oznaczania statusu przeciwciał anti-JCV.</p> <p>Oszacowana częstość występowania PML różniła się istotnie statystycznie pomiędzy pacjentami z obecnością przeciwciał anti-JCV w surowicy krwi, a chorymi z negatywnym wynikiem testu na obecność przeciwciał przeciw wirusowi JC ($p < 0,001$). Autorzy badania oszacowali, że wśród chorych z obecnością przeciwciał anti-JCV częstość PML wynosi 3,87 przypadków na 1000 leczonych pacjentów (95% CI: 2,91 – 5,05), natomiast u chorych bez przeciwciał anti-JCV – 0 przypadków na 1000 pacjentów (95% CI: 0 – 0,32).</p> <p>W przypadku oszacowania ryzyka PML w oparciu o obecność lub brak przeciwciał anti-JCV, wcześniejsze stosowanie lub nie - leków immunosupresyjnych oraz czas trwania terapii natalizumabem (od 1 do 24 miesięcy lub od 25 do 48 miesięcy), wyodrębniono 5 subpopulacji pacjentów. Ponieważ wystąpienie PML jest zależne od ekspozycji na wirusa JC, pacjenci bez przeciwciał anti-JCV prezentowali najniższe ryzyko rozwoju postępującej, wieloogniskowej leukoencefalopatii, a oszacowane ryzyko wystąpienia zakażenia wynosiło $\leq 0,09$ przypadków na 1000 pacjentów. W grupie najwyższego ryzyka wystąpienia zakażenia znajdowali się pacjenci, u których potwierdzono obecność wszystkich 3 czynników tj. pozytywny wynik testu na obecność przeciwciał anti-JCV, wcześniejsza terapia lekami immunosupresyjnymi oraz stosowanie natalizumabu przez okres od 25 do 48 miesięcy. Oszacowane ryzyko wystąpienia PML w powyższej grupie chorych wyniosło 11,1 przypadków na 1 000 pacjentów (95% CI: 8,3 – 14,5).</p>
--	--

Podsumowując, w przypadku oszacowania ryzyka PML w zależności od 3 czynników, ryzyko to było najniższe u pacjentów bez przeciwciał anti-JCV w surowicy krwi (0,09 przypadków na 1 000 osób), a najwyższe u pacjentów z obecnością przeciwciał anti-JCV, stosujących wcześniej leki immunosupresyjne, którzy otrzymali 25-48 infuzji natalizumabu (11,1 przypadków na 1 000 osób).

Ho 2017 [74]

<p>Celem niniejszej retrospektywnej analizy było oszacowanie ryzyka wystąpienia postępującej, wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML) u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym stosujących natalizumab w oparciu o 3 znane czynniki ryzyka.</p> <p><u>Metody</u></p> <p>Dane dotyczące pacjentów poddanych terapii natalizumabem ekstrahowano z otwartych badań obserwacyjnych o akronimach: STRATA, STRATIFY-2, TOP (Tysabri Observational Program), TYGRIS (Tysabri Global Observational Program in Safety). W celu stratyfikacji ryzyka w oparciu o indeks przeciwciał anti-JCV, kohortę obejmującą pacjentów z obecnością przeciwciał anti-JCV</p>	<p><u>Wyniki</u></p> <p>Zagregowana kohorta obejmowała 37 249 pacjentów leczonych natalizumabem. Wyjściowa charakterystyka pacjentów była porównywalna w zagregowanych badaniach, za wyjątkiem czasu ekspozycji na natalizumab (wahającego się od 29 [mediana] infuzji w badaniu TOP do 65 infuzji w badaniu STRATA) oraz wcześniejszego stosowania leków immunosupresyjnych (od 7% w badaniu STRATA do 20% w badaniu TYGRIS). Do stosowanych uprzednio immunosupresantów należały: mitoksantron, metotreksat, azatiopryna, cyklofosamid, mykofenolan lub inne.</p> <p>Dane analizowano z lub bez imputacji brakujących danych odnośnie statusu przeciwciał anti-JCV oraz wcześniejszego stosowania leków immunosupresyjnych. Dla pacjentów seropozytywnych w zagregowanej kohorcie, kumulatywne ryzyko wystąpienia PML, w zależności od stosowania lub niestosowania immunosupresantów, oszacowano za pomocą krzywej Kaplana-Meiera. Roczne ryzyko wystąpienia PML (na 12 infuzji natalizumabu) dla pacjentów bez PML w czasie ostatniego roku było oszacowane za pomocą warunkowego prawdopodobieństwa.</p> <p>Rozpoznanie PML potwierdzone zostało u 156 (0,4%) z 37 249 pacjentów w zagregowanej kohorcie chorych; u wszystkich tych osób stosowano wcześniej leki immunosupresyjne. Spośród 156 chorych, 120 (77%) miało wykonany test na obecność przeciwciał anti-</p>
---	---

Randomizowane badania kliniczne	
<p>w surowicy krwi wyekstrahowano z 3 badań klinicznych: AFFIRM, STRATIFY-1 oraz STRATIFY-2.</p>	<p>JCV: u 119 (99%) – pozytywny w czasie 6 miesięcy przed rozpoznaniem PML, natomiast u pozostałych chorych – negatywny. Pozostałych 36 pacjentów z PML nie miało wykonywanych testów na obecność przeciwciał anti-JCV, niemniej u wszystkich test wykonany w trakcie lub po rozpoznaniu PML wskazał na wynik pozytywny. Przyjmuje się że tych 36 chorych było seropozytywnych przed diagnozą PML.</p> <p>W przypadku pacjentów bez obecności przeciwciał anti-JCV w surowicy krwi (n=13 996) raportowano 1 przypadek PML w okresie 6 miesięcy od wykonania testu; oszacowane ryzyko PML wyniosło mniej niż 0,07 na 1 000 chorych (95% CI: 0,00; 0,40).</p> <p>U pacjentów seropozytywnych (n=21 696), oszacowane kumulatywne prawdopodobieństwo wystąpienia PML w czasie 6 lat terapii natalizumabem (72 infuzje leku) wyniosło 2,7% (95% CI: 1,8; 4,0) dla pacjentów stosujących uprzednio leki immunosupresyjne oraz 1,7% (95% CI: 1,4; 2,1) w przypadku chorych, którzy nie przyjmowali wcześniej immunosupresantów. U pacjentów seropozytywnych, nie przyjmujących wcześniej leków immunosupresyjnych (18 616 z 21 696, 86%), kumulatywne ryzyko wystąpienia PML zaczęło wzrastać po 2 latach leczenia (24 infuzjach natalizumabu), a następnie stabilnie przyrastało od końca 3. roku (36 infuzji) do 6. roku terapii (72 infuzje), co sugeruje linearną zależność między kumulatywnym ryzykiem PML, a ekspozycją na natalizumab po 3 latach terapii.</p> <p>W przypadku pacjentów, którzy nie przyjmowali wcześniej leków immunosupresyjnych (n=18 616), oszacowane roczne ryzyko PML na 1000 chorych, zakładając brak PML w czasie poprzedniego roku, wahało się od 0,01 (0,00; 0,03) w roku pierwszym (1-12 infuzji natalizumabu) do 0,6 (0,0; 1,5) w roku 6. (61-72 infuzji natalizumabu).</p>
<p>Algorytm oszacowania ryzyka PML u chorych leczonych natalizumabem zastosowany po raz pierwszy w analizie opublikowanej w 2012 roku [73] miał istotne kliniczne implikacje dla leczenia stwardnienia rozsianego oraz rozstrzygnięcia indywidualnych korzyści z leczenia względem ryzyka wystąpienia PML. W niniejszej analizie zastosowano udoskonalony algorytm umożliwiający zindywidualizowaną, roczną predykcję ryzyka PML u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym i leczonych natalizumabem oraz lepsze ilościowe określenie zmian ryzyka PML w czasie.</p>	
Przeglądy systematyczne	
van Pesch 2016 [75]	
<p>Celem niniejszego przeglądu systematycznego była ocena skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa długotrwałego stosowania natalizumabu w praktyce klinicznej na podstawie badań obserwacyjnych oraz narodowych rejestrów pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego.</p> <p style="text-align: center;"><u>Metody</u></p> <p>Przeprowadzono przeszukiwanie medycznej bazy PubMed w celu odnalezienia odpowiednich badań obserwacyjnych opublikowanych do 13 marca 2014 roku. Wykorzystano następujące słowa kluczowe: (natalizumab AND multiple sclerosis) AND (observational OR registry OR post-</p>	<p style="text-align: center;"><u>Badania włączone</u></p> <p>W wyniku przeszukiwania bazy PubMed zidentyfikowano 119 publikacji, z których w 18 przedstawiono wyniki badań obserwacyjnych lub dane z rejestrów pacjentów z nawrotową postacią stwardnienia rozsianego poddanych leczeniu natalizumabem w praktyce klinicznej. Badanie opisane w pozostałych 101 publikacjach nie spełniły kryteriów włączenia do przeglądu. Zidentyfikowano 5 dodatkowych badań.</p> <p style="text-align: center;"><u>Wyniki</u></p> <p>Oceniane populacje pacjentów różniły się wielkością (od 30 do 3 884 pacjentów w badaniu) i medianą wieku pacjentów (zakres: 29 – 41 lat); około 70% chorych we wszystkich badaniach stanowiły kobiety (zakres: 66-78%). Do 15 badań włączono pacjentów tylko z nawrotowym stwardnieniem rozsianym tj. nawrotowo-remisyjną postacią choroby, wtórnie postępującym stwardnieniem rozsianym z nawrotami lub „aktywną” chorobą. W pozostałych 3 badaniach uwzględniono chorych z ww. postaciami stwardnienia rozsianego, jak i mały odsetek pacjentów (6-21%) z nienawrotowym stwardnieniem rozsianym np. pierwotnie postępującą postacią choroby. Ogólnie, pacjenci uwzględnieni w przeglądzie charakteryzowali się średnio 2 nawrotami choroby w roku poprzedzającym rozpoczęcie terapii natalizumabem.</p>

Randomizowane badania kliniczne

<p>marketing OR clinical practice). W celu odnalezienia dodatkowych, potencjalnie przydatnych badań przeszukano ręcznie bibliografię w zidentyfikowanych wcześniej publikacjach.</p> <p><u>Kryteria włączenia</u></p> <p>W przeglądzie uwzględniono tylko badania opublikowane w języku angielskim, w których oceniano wpływ natalizumabu na nawroty choroby oraz progresję niepełnosprawności i zmiany w obrazie MRI, a także bezpieczeństwo zastosowanej terapii raportowane w badaniach obserwacyjnych lub rejestrach pacjentów z nawrotowym stwardnieniem rozsianym.</p> <p>Z przeglądu wykluczono zidentyfikowane badania obserwacyjne, w których analizowano tylko inne punkty końcowe, takie jak np.: zmiany funkcji poznawczych, obecność przeciwciał anty JC w surowicy krwi, obecność przeciwciał przeciw natalizumabowi w surowicy krwi, stopień przestrzegania wymogów terapii przez pacjentów, a także analizy kliniczno-kosztowe, opracowania przeglądowe i opinie ekspertów.</p>	<p>W 12 badaniach przedstawiono wyniki z zakresu bezpieczeństwa stosowania natalizumabu i jego tolerancji przez pacjentów. Wystąpienie ciężkich (ang. <i>serious</i>) działań niepożądanych obserwowano u 0% - 6% pacjentów. W 4 badaniach raportowano przypadki postępującej, wielogniskowej leukoencefalopatii (PML), której częstość występowania wynosiła od 0,03% do 0,4%. Liczba infuzji leku przed rozpoznaniem PML wahała się od 30 do 50 w przypadku 6 pacjentów oraz między 13, a 29 u 5 pacjentów. Odsetek pacjentów, u których wystąpiły reakcje nadwrażliwości w trakcie stosowania natalizumabu wahał się od 0% do 12%, a w 10 z 14 badań oceniających ten parametr, odsetek ten wynosił $\leq 5\%$. W 14 badaniach przedstawiono wyniki z zakresu oceny miana przeciwciał przeciw natalizumabowi, przy czym w ponad połowie z nich, oznaczenia przeciwciał dokonywano w kontekście klinicznej oceny wystąpienia nawrotu, aktywności choroby lub działań niepożądanych. Potwierdzenie obecności przeciwciał neutralizujących w surowicy krwi stanowiło przyczynę wycofania udziału w badaniu przez 1%-12% pacjentów. Odsetek chorych, u których zdiagnozowano łagodny lub złośliwy nowotwór wynosił $\leq 1\%$. Spośród badań, w których przedstawiono dane z zakresu występowania postępującej wielogniskowej leukoencefalopatii (PML), w 11 badaniach nie stwierdzono żadnego przypadku PML, a w 4 badaniach częstość PML wahała się od 0,03% do 0,4%. Odsetek pacjentów, którzy zostali wycofani z dalszego udziału w badaniu wynosił od 0% do 39%.</p>
<p>Podsumowując, raportowane wyniki były spójne z określonym dotychczas profilem bezpieczeństwa natalizumabu.</p>	
<p>Clerico 2017 [76]</p>	
<p>Celem przeglądu systematycznego była analiza aspektów związanych z bezpieczeństwem stosowania natalizumabu u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym.</p> <p><u>Metody</u></p> <p>W celu identyfikacji odpowiednich danych literaturowych przeszukano medyczną bazę PubMed za pomocą słów kluczowych "natalizumab", "natalizumab AND multiple sclerosis", "natalizumab AND PML", "natalizumab AND safety" oraz "natalizumab AND side effects". Nie stosowano żadnych ograniczeń.</p> <p><u>Kryteria włączenia</u></p>	<p><u>Wyniki</u></p> <p>Włączając rzuty (nawroty) stwardnienia rozsianego, globalna częstość występowania ciężkich (ang. <i>serious</i>) działań/zdarzeń niepożądanych w badaniach RCT III fazy o akronimie AFFIRM [44] oraz SENTINEL [196] wynosiła odpowiednio 19% oraz 18%. W badaniu AFFIRM, 6% chorych doświadczyło nawrotu choroby, u 3,2% chorych stwierdzono wystąpienie poważnych infekcji, 27% pacjentów raportowało zmęczenie, a u <1% chorych doszło do rozwoju nowotworów. Reakcje związane z infuzją natalizumabu definiowane jako jakiegokolwiek zdarzenia, które pojawiły się w czasie 2 godzin po rozpoczęciu godzinnej dożylnego wlewu leku wystąpiły u 24% pacjentów. Do najczęściej raportowanych reakcji związanych z infuzją leku należał ból głowy (5%), podczas gdy 4% chorych doświadczyło reakcji nadwrażliwości. Obserwowano 12 przypadków pokrzywki skórnej lub uogólnionej, 1 alergiczne zapalenie skóry; łącznie 8 zdarzeń określono jako reakcje nadwrażliwości, a 5 – jako reakcje anafilaktoidalnej. W badaniu AFFIRM, jedyne działania niepożądane, które występowały statystycznie istotnie częściej w czasie terapii natalizumabem niż w grupie kontrolnej stosującej placebo były: zmęczenie (27% vs 21%) oraz reakcje alergiczne (9% vs 4%).</p>

Randomizowane badania kliniczne

<p>W przeglądzie przedstawiono wszystkie dostępne dane z zakresu oceny bezpieczeństwa stosowania natalizumabu u chorych z SM, począwszy od wyników badań klinicznych, badań obserwacyjnych, danych post-marketingowych oraz specjalnych alertów.</p>	<p>W opracowaniu opisano również kwestię występowania postępującej, wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML) oraz zespołu zapalnej rekonstrukcji immunologicznej (IRIS). Podkreślono, że ryzyko wystąpienia PML zależy od: jednoczesnego lub wcześniejszego stosowania leków immunosupresyjnych, czasu ekspozycji na natalizumab oraz poziomu przeciwciał przeciw wirusowi JC. Przeżywalność w PML związanej z terapią natalizumabem wynosi średnio 77%; w celu maksymalnej redukcji zachorowalności i śmiertelności zidentyfikowano czynniki prognostyczne oraz wprowadzono metody wczesnej identyfikacji oraz leczenia zakażenia. Zespół rekonstrukcji immunologicznej stanowi zapalną odpowiedź na kliniczne lub subkliniczne patogeny, związaną z odzyskaniem funkcji układu immunologicznego po okresie immunosupresji.</p> <p>Badania kliniczne dotyczące zastosowania natalizumabu nie wykazały istotnej statystycznie różnicy między natalizumabem, a grupą kontrolną [197] w zakresie częstości występowania nowotworów, niemniej w badaniach post-marketingowych raportowano kilka przypadków pojawienia się chłoniaka, czerniaka oraz dysplazji szyjki macicy u chorych z SM leczonych natalizumabem. Należy podkreślić, że dotąd nie udokumentowano wyraźniej zależności między stosowaniem natalizumabu a występowaniem nowotworów.</p> <p>W badaniach post-marketingowych obserwowano także zaburzenia wątrobowo-żółciowe z różnym stopniem uszkodzenia wątroby związane z zastosowanym leczeniem za pomocą natalizumabu; 22 przypadki powiązano z niewydolnością wątroby a 12 – z autoimmunologicznym zapaleniem wątroby. Przed rozpoczęciem terapii natalizumabem należy ocenić funkcjonowanie wątroby.</p>
<p>W opracowaniu podkreślono, że terapia natalizumabem cechuje się wysoką efektywnością kliniczną w leczeniu SM, niemniej istotną kwestią pozostaje ściśle monitorowanie terapii w odniesieniu do ryzyka wystąpienia powikłań, takich jak m.in. PML.</p>	

Lu 2012 [77]

<p>Celem przeglądu systematycznego bez meta-analizy była ocena bezpieczeństwa stosowania leków modyfikujących przebieg choroby w terapii stwardnienia rozsianego u pacjentek w ciąży.</p> <p><u>Metody</u></p> <p>Przeprowadzono przeszukiwanie medycznych baz danych: PubMed oraz EMBASE do lutego 2012 roku. Przeszukano także materiały z konferencji organizowanych przez American Academy of Neurology oraz European and Americas Committees of Treatment and Research in Multiple Sclerosis w latach 2010-2011.</p> <p><u>Kryteria włączenia</u></p> <p>Do przeglądu włączono badania, w których analizowano wpływ stosowania DMT w trakcie ciąży na parametry okołoporodowe oraz rozwój dzieci. Oceniano stosowanie</p>	<p><u>Badania włączone</u></p> <p>Odnaleziono 237 publikacji w bazie PubMed oraz 278 publikacji w bazie EMBASE, z których wyselekcjonowano łącznie 15 badań: 4 prospektywne badania kohortowe, 5 – badań retrospektywnych oraz 6 raportów przypadków. W badaniach tych uwzględniono łącznie 761 ciąż eksponowanych na działanie interferonu beta, 97 ciąż eksponowanych na octan glatirameru oraz 35 ciąż eksponowanych na natalizumab.</p> <p><u>Wyniki</u></p> <p>Jakość badań wahała się od słabej do dobrej; żadne z badań nie cechowało się bardzo dobrą jakością. W większości badań głównym ograniczeniem była mała liczebność analizowanych populacji.</p> <p>Prospektywne badania obserwacyjne o umiarkowanej/ dobrej wiarygodności wskazały, że ekspozycja na interferon beta w czasie ciąży wiązała się z niższą średnią masą urodzeniową oraz przedterminowym porodem (<36 tygodni), ale nie wpływała na ryzyko: niskiej masy urodzeniowej (<2500g), wykonania cięcia cesarskiego, wystąpienia wad wrodzonych (włączając malformacje) lub spontanicznych poronień. Mniej badań o dostatecznym poziomie wiarygodności dostępnych było dla natalizumabu oraz octanu glatirameru. Ekspozycja na octan glatirameru nie wiązała się z ryzykiem niższej masy urodzeniowej, wystąpienia wad wrodzonych, przedwczesnego porodu lub spontanicznych poronień. <u>Ekspozycja na natalizumab nie wpływała na niższą masę urodzeniową ani na ryzyko przedwczesnego porodu.</u> W żadnym z badań nie oceniano stosowania mitoksantronu lub fingolimodu u ciężarnych pacjentek</p>
--	---

Randomizowane badania kliniczne	
interferonu beta-1a/1b, natalizumabu, octanu glatirameru, fingolimodu oraz mitoksantronu. Włączono tylko badania opublikowane w języku angielskim.	z SM. W jedynym badaniu dotyczącym stosowania DMT u ojca dziecka, nie stwierdzono wpływu terapii w czasie poczęcia na termin porodu lub masę urodzeniową.
<p>Autorzy opracowania podkreślili, że konieczne są dalsze badania w celu oszacowania potencjalnego ryzyka związanego z przedkoncepcyjną oraz wewnątrzmaciczną ekspozycją na DMT u pacjentów z SM. Niemniej, przerwanie leczenia modyfikującego przebieg choroby przed poczęciem/ podjęciem decyzji o ciąży jest nadal rekomendowane.</p>	
Peng 2019 [78]	
<p>Celem przeglądu systematycznego bez meta-analizy była ocena parametrów związanych z przebiegiem ciąży po ekspozycji na natalizumab u pacjentek ze stwardnieniem rozsianym.</p> <p style="text-align: center;"><u>Metody</u></p> <p>Przeprowadzono przegląd systematyczny baz danych: Medline, Embase oraz Web of Science do dnia 12 czerwca 2018 roku. Wykorzystano słowa kluczowe: "natalizumab", "Tysabri", "multiple sclerosis", "pregnancy", and "conception".</p> <p style="text-align: center;"><u>Kryteria włączenia</u></p> <p>Poszukiwano badań, w tym również raportów przypadków oceniających efekty stosowania natalizumabu w czasie ciąży lub w okresie 3 miesięcy przed poczęciem. Uwzględniano badania opublikowane w języku angielskim. Wykluczono publikacje o charakterze przeglądów oraz badania, w których natalizumab stosowano po porodzie.</p>	<p style="text-align: center;"><u>Badania włączone</u></p> <p>Spośród 518 zidentyfikowanych badań, do przeglądu włączono 17 badań.</p> <p style="text-align: center;"><u>Wyniki</u></p> <p>Częstość spontanicznych poronień u ciężarnych chorych na SM i eksponowanych na natalizumab oceniano w 3 badaniach, w których wskaźnik ten wynosił odpowiednio: 9,4%; 17,3% oraz 17,4%. Jeden przypadek spontanicznego poronienia raportowano u 15 dodatkowych pacjentek zidentyfikowanych w raportach przypadków.</p> <p>Wskaźnik występowania spontanicznych poronień był porównywalny do wartości obserwowanych w populacji ogólnej, które wahają się od 15 do 22%.</p> <p>Częstość występowania wad wrodzonych u dzieci, których matki leczone były natalizumabem wynosiła od 2,9% do 5,1%. Wartości te pozostają nieco wyższe niż w populacji ogólnej, dla której <i>Atlanta Congenital Defects Program</i> zarejestrował wartość 2,67%. Jednocześnie w żadnym w odnalezionych badań nie raportowano wad, które byłyby specyficzne dla narażenia na natalizumab w czasie ciąży. Wszystkich 10 noworodków eksponowanych wewnątrzmacicznie na natalizumab urodziło się bez poważnych defektów. Średnia waga urodzeniowa noworodków wahała się od 2916 gram do 3162 gram, i była nieznacznie niższa niż w zdrowiej kohorcie kontrolnej, niemniej pozostawała zbliżona do wartości obserwowanych w chorej ale nieeksponowanej grupie kontrolnej.</p>
<p>Ekspozycja na natalizumab w czasie ciąży nie wydaje się zwiększać ryzyka spontanicznego poronienia, niemniej może nieznacznie zwiększać częstość występowania wad wrodzonych. Obserwowano zaburzenia hematologiczne oraz niższą masę urodzeniową u noworodków narażonych na lek w późnych miesiącach ciąży.</p>	
Gasim 2018 [79]	
<p>W ramach niniejszego przeglądu systematycznego analizowano częstość występowania psychiatrycznych zdarzeń/ działań niepożądanych w trakcie leczenia natalizumabem, fingolimodem, fumaranem dimetylu, teryflunomidem lub alemtuzumabem u chorych na stwardnienie rozsiane.</p>	<p style="text-align: center;"><u>Badania włączone</u></p> <p>Do przeglądu włączono ostatecznie włączono 78 publikacji dotyczących 48 badań klinicznych, 28 badań obserwacyjnych oraz 2 raportów przypadków.</p> <p style="text-align: center;"><u>Wyniki</u></p> <p>Wyniki raportowane w ww. badaniach wskazały, że najczęściej obserwowanym psychiatrycznym zdarzeniem/ działaniem niepożądanym w czasie terapii za pomocą DMT była depresja, a częstość występowania wszystkich psychiatrycznych reakcji niepożądanych wynosiła od 0 do 24,7%.</p>

Randomizowane badania kliniczne

Metody

Przeszukano bazy danych: Medline, Embase, International Pharmaceutical Abstracts, PsychINFO, *Central Register of Controlled Trials & Cochrane database of systematic reviews for published studies*, rejestr *clinicaltrials.gov* oraz regulujące dokumenty z USA oraz Kanady w przypadku badań nieopublikowanych. Ostatnie przeszukiwanie przeprowadzono we wrześniu 2017 roku.

Kryteria włączenia

Poszukiwano badań, w których oceniano występowanie psychiatrycznych zdarzeń niepożądanych w czasie terapii DMT.

Przeprowadzona analiza wykazała, że żaden z badanych leków modyfikujących przebieg choroby, w tym natalizumab, fumaran dimetylu i teryflunomid nie powodował istotnego statystycznie zwiększenia ryzyka jakichkolwiek psychiatrycznych zdarzeń/ działań niepożądanych (zakres różnicy ryzyka: od 7,69% [95%CI: -16,06%; 5,56%] do 6,67 [-8,56; 15,59]).

W 10 badaniach, 8 obserwacyjnych oraz 2 RCT analizowano zmiany nasilenia objawów depresji w czasie przyjmowania natalizumabu. Meta-analiza uwzględniające dane z 5 ww. badań wykazała poprawę w zakresie objawów depresyjnych (SD=0,31; 95% CI: -0,06; 0,68), jakkolwiek raportowana różnica nie osiągnęła poziomu istotności statystycznej ($p=0,06$). W 2 badaniach analizowano zmiany nasilenia objawów niepokoju, a wyniki agregacji danych wskazały na zmniejszenie uczucia niepokoju w trakcie terapii natalizumabem choć raportowana różnica zmian nie była statystycznie istotna (SMD=0,36; 95% CI: -0,06; 0,78).

Wyniki przeprowadzonych meta-analiz wskazały, że w czasie stosowania DMT drugiej generacji nie ma zwiększonego ryzyka wystąpienia jakichkolwiek psychiatrycznych zdarzeń/ działań niepożądanych, a co więcej w przypadku terapii niektórymi lekami obserwowano poprawę w zakresie analizowanych objawów.

14.8. BADANIA NIEOPUBLIKOWANE

W wyniku przeszukiwania stron internetowych rejestrów badań klinicznych (www.clinicaltrials.gov oraz clinicaltrialsregister.eu) odnaleziono 1 badanie nieopublikowane, dotyczące zastosowania natalizumabu podawanego drogą podskórną (SC) w leczeniu chorych ze stwardnieniem rozlanym. Badanie to wydaje się stanowić istotny punkt odniesienia dla dalszej oceny klinicznej produktu leczniczego Tysabri® do podawania we wstrzyknięciu podskórnym w analizowanym wskazaniu, w związku z powyższym ich charakterystyka i metody jego przeprowadzenia zostały szczegółowo opisane w tabeli poniżej.

Tabela 162. Charakterystyka nieopublikowanych badań klinicznych dotyczących zastosowania natalizumabu podawanego drogą podskórną w leczeniu pacjentów ze stwardnieniem rozlanym.

Ref.	Identyfikator/ Tytuł/ Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Docelowa wielkość próby	Schemat leczenia	Data rozpoczęcia/ zakończenia badania
[93]- [94]	<p><u>Identyfikator badania:</u> NCT03689972</p> <p><u>Oficjalny tytuł badania:</u> <i>A Randomized, Controlled, Open-Label, Rater-Blinded, Phase 3b Study of the Efficacy, Safety, and Tolerability of 6-Week Extended Interval Dosing (EID) of Natalizumab (BG00002) in Subjects With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis Switching From Treatment With 4-Week Natalizumab Standard Interval Dosing (SID) in Relation to Continued SID Treatment - Followed by an Open-Label Crossover Extension Study Comprising Subcutaneous and Intravenous Natalizumab Administration.</i></p> <p><u>Sponsor badania:</u> Biogen</p>	<p>Interwencyjne, randomizowane, wieloośrodkowe, otwarte, w układzie grup równoległych, III fazy.</p> <p><u>Planowany okres leczenia/obserwacji:</u> 150 tygodni.</p> <p><u>Najważniejsze oceniane punkty końcowe:</u> - liczba nowych lub nowopowiększających się zmian hiperintensywnych w obrazach T2, - odsetek pacjentów preferujących stosowanie natalizumabu w formie podania podskórnego, - czas do pierwszego nawrotu, - liczba nowych zmian po wzmocnieniu gadolinem oraz nowych zmian hipointensywnych w obrazach T1, - roczny wskaźnik rzutów, - zdarzenia niepożądane i ciężkie zdarzenia niepożądane, - czas do pogorszenia stanu sprawności, - satysfakcja z leczenia, - odsetek pacjentów z przeciwciałami anty-natalizumab, - profil farmakodynamiczny.</p>	Badanie w toku.	<p><u>Najważniejsze kryteria włączenia:</u> - zrozumienie celów i ryzyka badania oraz pisemna zgoda na udział w badaniu, - zdiagnozowana RRMS zgodnie z kryteriami McDonald'a, - wcześniejsze leczenie natalizumabem przez co najmniej 12 miesięcy przed randomizacją, - stan sprawności $\leq 5,5$ punktów w skali EDSS, - brak nawrotów w ostatnich 12 miesiącach przed randomizacją.</p> <p><u>Najważniejsze kryteria wykluczenia:</u> - zdiagnozowanie PPMS lub SPMS, - obecność zmian po wzmocnieniu gadolinem w obrazie MRI, - przeciwwskazania do wykonywania MRI, - historia występowania wszelkich istotnych klinicznie chorób sercowych, endokrynologicznych, hematologicznych, dotyczących wątroby, immunologicznych,</p>	500 pacjentów	<p>Część I badania: - natalizumab 300 mg co 4 tygodnie (IV); - natalizumab 300 mg co 6 tygodni (IV);</p> <p>Część II badania: - natalizumab SC 300 mg co 6 tygodni przez 18 tygodni, a następnie natalizumab IV 300 mg co 6 tygodni przez 18 tygodni; - natalizumab IV 300 mg co 6 tygodni przez 18 tygodni, a następnie natalizumab SC 300 mg co 6 tygodni przez 18 tygodni.</p>	Grudzień 2018 - luty 2023

Produkt leczniczy 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. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Ref.	Identyfikator/ Tytuł/ Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Docelowa wielkość próby	Schemat leczenia	Data rozpoczęcia/ zakończenia badania
				metabolicznych (w tym cukrzycy), urologicznych, płucnych, neurologicznych (z wyjątkiem RRMS), dermatologicznych, psychiatrycznych, nerek lub innych poważnych chorób, które wykluczałyby udział w badaniu klinicznym w opinii badacza, -obecność przeciwciał anty-natalizumab.			

Produkt leczniczy 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. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



14.9. OCENA BADAŃ KLINICZNYCH (RCT) ZA POMOCĄ NARZĘDZIA ZALECANEGO PRZEZ COCHRANE COLLABORATION - OCENA OPARTA NA KATEGORIACH

Tabela 163. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania REFINE [1]-[4].

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

Tabela 164. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania DELIVER [5]-[6].

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

Produkt leczniczy 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. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Tabela 165. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania Mazdeh 2018 [8].

Kategoria	Decyzja	Komentarz
Zastosowana metoda randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Niejasne ryzyko	Brak opisu metody randomizacji; w publikacji podano informację, że pacjenci zostali zrandomizowani do 2 grup przez personel medyczny w szpitalu.
Zastosowany sposób randomizacji – utajnienie randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Wysokie ryzyko	Brak danych.
Zaślepienie uczestników i personelu medycznego (błąd systematyczny związany z odmiennym traktowaniem pacjentów)	Wysokie ryzyko	Brak zamaskowania.
Zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktów końcowych (błąd systematyczny z diagnozowania) (wyniki zgłaszane przez pacjentów)	Wysokie ryzyko	Brak zamaskowania.
Niekompletne dane (błąd systematyczny z wycofania)	Niskie ryzyko	Podano informację o wycofaniu pacjentów z badania.
Wybiórcze raportowanie wyników (błąd systematyczny związany z wybiórczym publikowaniem)	Niskie ryzyko	Podano wyniki dla wszystkich raportowanych punktów końcowych.
Inne źródło błędu systematycznego	Niejasne ryzyko	Niewielka liczba zrandomizowanych pacjentów. Jednośrodkowy charakter badania

Tabela 166. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania SURPASS (NCT NCT01058005)* [9]

Kategoria	Decyzja	Komentarz
Zastosowana metoda randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Niejasne ryzyko	Podano jedynie informację że badanie było randomizowane, brak danych na temat metody randomizacji,
Zastosowany sposób randomizacji – utajnienie randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Wysokie/niejasne ryzyko	Brak danych.
Zaślepienie uczestników i personelu medycznego (błąd systematyczny związany z odmiennym traktowaniem pacjentów)	Wysokie ryzyko	Badanie otwarte.
Zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktów końcowych (błąd systematyczny z diagnozowania) (wyniki zgłaszane przez pacjentów)	Wysokie ryzyko	Badanie otwarte.
Niekompletne dane (błąd systematyczny z wycofania)	Wysokie ryzyko	Żaden z pacjentów nie ukończył badania, głównie z uwagi na jego przedwczesne zakończenie, brak danych czy i ilu pacjentów zostało utraconych z okresu obserwacji.
Wybiórcze raportowanie wyników (błąd systematyczny związany z wybiórczym publikowaniem)	Niskie ryzyko	Zaraportowano wyniki dla wszystkich wymienionych punktów końcowych.
Inne źródło błędu systematycznego	Niejasne ryzyko	Niewielka liczba pacjentów w każdej z grup, badanie przedwczesnie zakończone.

*badanie częściowo opublikowane, na stronach rejestru badań klinicznych –dostęp do niewielu informacji o metodycie może zaniżyć rzeczywistą ocenę badania.

Tabela 9. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania AFFIRM [43]-[47].

Kategoria	Decyzja	Komentarz
Zastosowana metoda randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Niskie ryzyko	Randomizacja komputerowa, w stosunku 2:1 do grupy badanej i kontrolnej, ze stratyfikacją w zależności od ośrodka (stratyfikacja stanowi pewne ograniczenie randomizacji), blokowa (wielkość bloku: 3) – generowano wielocyfrowy numer identyfikacyjny, przekazywany przez interaktywny system zapowiedzi głosowych (IVRS).

Produkt leczniczy 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. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Kategoria	Decyzja	Komentarz
Zastosowany sposób randomizacji – utajnienie randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Niskie ryzyko	Tak, z zastosowaniem interaktywnego systemu zapowiedzi głosowych
Zaślepienie uczestników i personelu medycznego (błąd systematyczny związany z odmiennym traktowaniem pacjentów)	Niskie ryzyko	Zaślepienie pełne, brak wiedzy na temat przyporządkowania do końca badania.
Zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktów końcowych (błąd systematyczny z diagnozowania); (wyniki zgłaszane przez pacjentów)	Niskie ryzyko	Zaślepienie pełne, brak wiedzy na temat przyporządkowania do końca badania.
Niekompletne dane (błąd systematyczny z wycofania)	Niskie ryzyko	Komentarz: przedstawiono liczbę zrandomizowanych osób, które nie ukończyły badania wraz z podaniem powodów utraty/wykluczenia z badania.
Wybiórcze raportowanie wyników (błąd systematyczny związany z wybiórczym publikowaniem)	Niskie ryzyko	Podano wyniki dla wszystkich raportowanych punktów końcowych.
Inne źródło błędu systematycznego	Niskie ryzyko	Nie stwierdzono innych źródeł błędu systematycznego.

Tabela 167. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania Saida 2017 [82].

Kategoria	Decyzja	Komentarz
Zastosowana metoda randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Niskie ryzyko	Randomizacja przy zastosowaniu schematu generowanego komputerowo i wielocyfrowych numerów identyfikacyjnych; przydział do grupy badanej i kontrolnej w stosunku 1:1;
Zastosowany sposób randomizacji – utajnienie randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Niskie ryzyko	Zastosowanie interaktywnego systemu głosowego (ang. <i>interactive voice response system</i>) lub systemu internetowego.
Zaślepienie uczestników i personelu medycznego (błąd systematyczny związany z odmiennym traktowaniem pacjentów)	Niskie ryzyko	Zaślepienie pacjentów, personelu medycznego, personelu sponsora oraz komitetu oceniającego.
Zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktów końcowych (błąd systematyczny z diagnozowania) (wyniki zgłaszane przez pacjentów)	Niskie ryzyko	Zaślepienie komitetu oceniającego (ang. <i>investigator advisory committee</i>); skany MRI oceniane przez zaślepionych lekarzy.
Niekompletne dane (błąd systematyczny z wycofania)	Niskie ryzyko	Wysoki odsetek pacjentów ukończył badania, nie utracono żadnego pacjenta z okresu obserwacji.
Wybiórcze raportowanie wyników (błąd systematyczny związany z wybiórczym publikowaniem)	Niskie ryzyko	Zaraportowano wyniki dla wszystkich wymienionych punktów końcowych.
Inne źródło błędu systematycznego	Niskie ryzyko	-

14.10. OCENA BADAŃ NIERANDOMIZOWANYCH Z GRUPĄ KONTROLNĄ W SKALI NOS

Tabela 168. Formularz oceny wiarygodności badań kohortowych na podstawie NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE (część 1).

Pytanie		Referencja	Punkty							
			Spelman 2016 [10]	Lanzillo 2012 [11]	Spelman 2015 [12]	Prosperini 2012 [13]	Castillo-Triviano 2011 [14]	Johnson 2015 [15]	Prosperini 2017 [16]	Sacca 2018 [21]
Wybór badania	Reprezentatywność grupy (kohorty) poddanej ekspozycji na dany czynnik	W pełni reprezentatywna dla przeciętnej populacji	*	*	*	*		*	*	*
		Częściowo reprezentatywna dla przeciętnej populacji					*			
		Wybrana grupa ekspozycyjna np. pielęgniarki, zdrowi ochotnicy itp.								
		Brak charakterystyki grupy ekspozycyjnej								*
	Wybór grupy (kohorty) kontrolnej – nieekspozycyjnej na dany czynnik	Wybrana z tej samej populacji co grupa ekspozycyjna		*		*	*	*	*	
		Wybrana z odmiennej populacji	*		*					
		Brak charakterystyki grupy nieekspozycyjnej								
	Ustalenie ekspozycji	Pewna dokumentacja medyczna (np. rejestr chirurgiczny)	*	*	*	*	*	*	*	*
		Na podstawie wywiadu w przypadku zamaskowania grupy przypadków i grupy kontrolnej								
		Na podstawie wywiadu w przypadku braku zamaskowania grup								
		Raportowanie przez samego chorego								
	Wykazanie, że nie stwierdzono oczekiwanego punktu końcowego w momencie rozpoczęcia ekspozycji na badany czynnik (wywołujący ten punkt końcowy)	Tak	*	*	*	*	*	*	*	*
Nie										
Porównywalność	Jednorodność kohorty oraz kontroli na podstawie metod przeprowadzenia badania i analizy	Wybór kontroli ze względu na ----(podać najbardziej istotny czynnik)	rodzaj terapii I rzutu	rodzaj terapii II linii	rodzaj terapii II linii	rodzaj terapii II linii	rodzaj terapii II linii	rodzaj terapii	rodzaj terapii I rzutu	rodzaj terapii
		Wybór grupy kontrolnej ze względu na inne czynniki								
Wyniki	Ocena poszukiwanych punktów końcowych (skutków ekspozycji)	Niezależna, przeprowadzona w sposób wiarygodny	*	*	*	*	*	*	*	
		Tak, ale za pomocą mniej wiarygodnych metod oceny								*
		Niewiarygodne, raportowanie przez samego chorego								
		Brak opisu								
	Czy okres obserwacji był wystarczająco długi aby skutek ekspozycji mógł się pojawić	Tak	*	*	*	*	*	*	*	*
Nie										

Produkt leczniczy 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. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Pytanie		Punkty								
		Referencja	Spelman 2016 [10]	Lanzillo 2012 [11]	Spelman 2015 [12]	Prosperini 2012 [13]	Castillo-Triviano 2011 [14]	Johnson 2015 [15]	Prosperini 2017 [16]	Sacca 2018 [21]
Adekwatność okresu obserwacji dla wybranej grupy eksponowanej (kohorty)	Całkowita; żadna osoba z kohorty nie została utracona z okresu obserwacji		*		*			*	*	
	Utrata z okresu obserwacji niewielkiego odsetka osób bez generowania tzw. „błędu utraty”			*		*				
	Odsetek osób nieutraconych z okresu obserwacji <80 % oraz brak charakterystyki osób utraconych									
	Brak informacji						*			*

*według Wells GA i wsp. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. URL: <http://www.lri.ca/programs/ceu/oxford.htm>.

Tabela 169. Formularz oceny wiarygodności badań kohortowych na podstawie NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE (część 2).

Pytanie		Punkty							
		Referencja	Kapica 2019 [17]	Vollmer 2019 [19]	De Masi 2021 [20]	Oshima 2019 [53]	Luna 2020 [56]	Clerico 2014 [33]	Ebrahimi 2015 [48]
Wybór badania	Reprezentatywność grupy (kohorty) poddanej ekspozycji na dany czynnik	W pełni reprezentatywna dla przeciętnej populacji		*	*	*	*	*	
		Częściowo reprezentatywna dla przeciętnej populacji	*						
		Wybrana grupa eksponowana np. pielęgniarki, zdrowi ochotnicy itp.							*
		Brak charakterystyki grupy eksponowanej							
	Wybór grupy (kohorty) kontrolnej – nieeksponowanej na dany czynnik	Wybrana z tej samej populacji co grupa eksponowana	*	*	*	*	*	*	
		Wybrana z odmiennej populacji							*
		Brak charakterystyki grupy nieeksponowanej							
	Ustalenie ekspozycji	Pewna dokumentacja medyczna (np. rejestr chirurgiczny)	*	*	*	*	*	*	*
		Na podstawie wywiadu w przypadku zamaskowania grupy przypadków i grupy kontrolnej							
		Na podstawie wywiadu w przypadku braku zamaskowania grup							
		Raportowanie przez samego chorego							
	Wykazanie, że nie stwierdzono oczekiwanego punktu końcowego w momencie rozpoczęcia ekspozycji na badany czynnik (wywołujący ten punkt końcowy)	Tak	*	*	*	*	*	*	*
		Nie							

Produkt leczniczy 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. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Pytanie		Referencja	Punkty							
			Kapica 2019 [17]	Vollmer 2019 [19]	De Masi 2021 [20]	Oshima 2019 [53]	Luna 2020 [56]	Clerico 2014 [33]	Ebrahimi 2015 [48]	
Porównywalność	Jednorodność kohorty oraz kontroli na podstawie metod przeprowadzenia badania i analizy	Wybór kontroli ze względu na ----(podać najbardziej istotny czynnik)	rodzaj terapii I lub II rzutu	rodzaj terapii	rodzaj terapii	rodzaj terapii	rodzaj terapii	rodzaj terapii	rodzaj terapii II linii	leczenie w czasie ciąży
		Wybór grupy kontrolnej ze względu na inne czynniki								
Wyniki	Ocena poszukiwanych punktów końcowych (skutków ekspozycji)	Niezależna, przeprowadzona w sposób wiarygodny	*	*	*	*	*	*	*	*
		Tak, ale za pomocą mniej wiarygodnych metod oceny								
		Niewiarygodne, raportowanie przez samego chorego								
		Brak opisu								
	Czy okres obserwacji był wystarczająco długi aby skutek ekspozycji mógł się pojawić	Tak	*	*	*	*	*	*	*	*
		Nie								
	Adekwatność okresu obserwacji dla wybranej grupy ekspozowanej (kohorty)	Całkowita; żadna osoba z kohorty nie została utracona z okresu obserwacji	*	*			*			
		Utrata z okresu obserwacji niewielkiego odsetka osób bez generowania tzw. „błędu utraty”			*			*	*	*
		Odsetek osób nieutraconych z okresu obserwacji <80 % oraz brak charakterystyki osób utraconych								
		Brak informacji				*				

*według Wells GA i wsp. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. URL: <http://www.lri.ca/programs/ceu/oxford.htm>.

Tabela 170. Formularz oceny wiarygodności badań kliniczno-kontrolnych na podstawie NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE.

Pytanie		Referencja	Punkty	
			Zivadivov 2012 [18]	Dolladille 2021 [54]
Wybór badania	Czy kryteria włączenia do grupy klinicznej zostały zdefiniowane we właściwy sposób	Tak, niezależna walidacja kryteriów	*	*
		Tak, np. łączenie rekordów (ang. <i>rekord linkage</i>)^^ lub sposób bazujący na zgłoszeniach spontanicznych przez pacjentów		
		Brak opisu		
	Reprezentatywność grupy przypadków	Seria kolejnych przypadków/ reprezentatywna (w sposób oczywisty) seria przypadków	*	

		Pytanie	Punkty		
			Zivadinov 2012 [18]	Dolladille 2021 [54]	
		Referencja			
	Wybór grupy kontrolnej	Potencjalnie reprezentatywna (możliwy błąd selekcji) lub nieokreślona		*	
		Pacjenci z grupy kontrolnej dobrani z tej samej społeczności, co pacjenci w grupie badanej	*	*	
		Pacjenci z grupy kontrolnej dobrani z tego samego ośrodka, co pacjenci w grupie badanej			
		Brak opisu			
	Zdefiniowanie grupy kontrolnej	Spełnienie takich samych kryteriów kwalifikacji jak kohorta badana	*	*	
		Brak opisu			
	Porównywalność	Czy grupa kontrolna była pod względem innych czynników determinujących stan zdrowia identyczna, jak grupa, w której występował potencjalny czynnik szkodliwy?	Grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem <u>rozpoznania choroby</u>	*	*
			Grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników zakłócających		
Ekspozycja	Ustalenie ekspozycji	Wiarygodna dokumentacja medyczna	*		
		Ustrukturyzowany wywiad, z zamaskowaniem przynależności respondenta do grupy			
		Wywiad, bez zamaskowania			
		Raportowana przez pacjenta lub na podstawie niezwyfikowanej dokumentacji medycznej			
		Brak opisu		* (do bazy danych wyniki mogły być zgłaszane przez pracowników służby zdrowia lub pacjentów)	
	Czy zastosowano tę samą metodą oceny ekspozycji w grupie klinicznej i kontrolnej?	Tak	*	*	
		Nie			
	Taki sam/ zbliżony odsetek pacjentów w obu grupach	*			

Produkt leczniczy 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. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Pytanie		Punkty	
Referencja		Zivadinov 2012 [18]	Dolladille 2021 [54]
Odsetek pacjentów z brakiem informacji o ekspozycji na czynnik	Różne odsetki w obu grupach lub brak opisu		*

*według Wells GA i wsp. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. URL: <http://www.lri.ca/programs/ceu/oxford.htm>. ^^łączenie danych zawartych w różnych zbiorach np. historii choroby czy dokumentach statystyki ludności, umożliwiające powiązanie informacji istotnych, ale odległych w czasie lub przestrzeni. Procedura łączenia rekordów pochodzących z różnych zbiorów jest możliwa tylko w oparciu o jednoznaczny system identyfikujący poszczególne osoby.

14.11. OCENA BADAŃ JEDNORAMIENNYCH ZGODNIE Z KRYTERIAMI NICE

Tabela 171. Ocena badań zgodnie z kryteriami NICE [98] (część 1).

Oceniane kryterium	Putzki 2009 [22]	Putzki 2010 [23]	Putzki 2010 [24]	MYDREAM - Belachew 2011 [25]	TOP - Butzkueven [26], [27]
Seria przypadków pacjentów pochodzących z więcej niż jednego ośrodka klinicznego (badanie wieloośrodkowe).	NIE (0 punktów)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)
Czy hipoteza/założenia/cel badania zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)
Czy kryteria włączenia/wykluczenia (definicja przypadku) zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)
Czy podano dokładną definicję ocenianych punktów końcowych?	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)
Czy dane zbierane były prospektywnie?	TAK (1 punkt)	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)	TAK (1 punkt)
Czy wyraźnie zdefiniowano, że pacjenci byli kolejno włączani do badania?	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)	TAK (1 punkt)
Czy główne rezultaty/wyniki badania zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	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)?	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)	TAK (1 punkt)
Ocena	5 punktów	5 punktów	5 punktów	5 punktów	8 punktów

Produkt leczniczy 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. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Tabela 172. Ocena badań zgodnie z kryteriami NICE [98] (część 2).

Oceniane kryterium	van Pesch 2014 [28]	BIONAT - Outterryck 2014 [32]	Totaro 2014 [34]	Evdoshenko 2019 [36]	Algahtani 2018 [35]
Seria przypadków pacjentów pochodzących z więcej niż jednego ośrodka klinicznego (badanie wieloośrodkowe).	Brak możliwości oceny (0 punktów)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	NIE (0 punktów)
Czy hipoteza/założenia/cel badania zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)
Czy kryteria włączenia/wykluczenia (definicja przypadku) zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	NIE (0 punktów)	TAK (1 punkt)
Czy podano dokładną definicję ocenianych punktów końcowych?	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)
Czy dane zbierane były prospektywnie?	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)
Czy wyraźnie zdefiniowano, że pacjenci byli kolejno włączani do badania?	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)	TAK (1 punkt)	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)
Czy główne rezultaty/wyniki badania zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	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)?	NIE (0 punktów)	Tak (pacjenci z wysoką aktywnością choroby)	NIE (0 punktów)	TAK (1 punkt)	NIE (0 punktów)
Ocena	5 punktów	7 punktów	7 punktów	5 punktów	4 punkty

Tabela 173. Ocena badań zgodnie z kryteriami NICE [98] (część 3).

Oceniane kryterium	Dekker 2019 [37]	Deslandes 2020 [38]	Bigaut 2021 [39]	Ghezzi 2010 [40]	Voloshyna 2015 [41]
Seria przypadków pacjentów pochodzących z więcej niż jednego ośrodka klinicznego (badanie wieloośrodkowe).	NIE (0 punktów)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	Prawdopodobnie TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)
Czy hipoteza/założenia/cel badania zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)
Czy kryteria włączenia/wykluczenia (definicja przypadku) zostały jasno opisane?	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)
Czy podano dokładną definicję ocenianych punktów końcowych?	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)
Czy dane zbierane były prospektywnie?	TAK (1 punkt)	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)
Czy wyraźnie zdefiniowano, że pacjenci byli kolejno włączani do badania?	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)
Czy główne rezultaty/wyniki badania zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	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)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	NIE (0 punktów)	TAK (1 punkt)
Ocena	5 punktów	5 punktów	6 punktów	6 punktów	7 punktów

Tabela 174. Ocena badań zgodnie z kryteriami NICE [98] (część 4).

Oceniane kryterium	Vukusik 2020 [55]	Friend 2016 [49]	Giacoppo 2017 [50]	Prosperini 2016 [51]	Krämer 2017 [52]	Saida 2017 [83]	Ysraelit 2021 [42]
Seria przypadków pacjentów pochodzących z więcej niż jednego ośrodka klinicznego (badanie wieloośrodkowe).	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)
Czy hipoteza/założenia/cel badania zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)
Czy kryteria włączenia/wykluczenia (definicja przypadku) zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)
Czy podano dokładną definicję ocenianych punktów końcowych?	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	NIE (0 punktów)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)
Czy dane zbierane były prospektywnie?	NIE (0 punktów)	TAK (1 punkt)	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	NIE (0 punktów)
Czy wyraźnie zdefiniowano, że pacjenci byli kolejno włączani do badania?	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)	TAK (1 punkt)	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)
Czy główne rezultaty/wyniki badania zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	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)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	NIE (0 punktów)
Ocena	6 punktów	7 punktów	5 punktów	6 punktów	8 punktów	7 punktów	5 punktów

14.12. OCENA WŁĄCZONYCH PRZEGLĄDÓW SYSTEMATYCZNYCH W SKALI AMSTAR 2

Tabela 175. Ocena przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2 (część 1).

Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi	Giovannoni 2020 [85]	Lucchetta 2018 [86]	Xu 2018 [87]	Li 2020 [88]	Lucchetta 2019 [89]
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	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
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	Częściowo TAK	TAK	Częściowo TAK	Częściowo TAK	TAK
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	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
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>	TAK Częściowo TAK NIE	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK

Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi	Giovannoni 2020 [85]	Lucchetta 2018 [86]	Xu 2018 [87]	Li 2020 [88]	Lucchetta 2019 [89]
	<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. 						
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	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
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, - 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. 	TAK NIE	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
7. Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z przyczynami wykluczenia? [Kluczowa domena]	<p><u>Częściowo TAK, jeśli:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - 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> <ul style="list-style-type: none"> - podano uzasadnienie wykluczenia każdego badania potencjalnie kwalifikującego się do przeglądu. 	TAK Częściowo TAK NIE	TAK	TAK	NIE	NIE	TAK
8. Czy przedstawiono wystarczająco dokładną charakterystykę badań włączonych do przeglądu?	<p><u>Częściowo TAK, jeśli (wszystkie poniższe):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - opisano populację, - opisano interwencje, - opisano komparatory, - opisano punkty końcowe, - opisano projekt badania. <p><u>TAK, jeśli dodatkowo (wszystkie poniższe):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - szczegółowo opisano populację, - szczegółowo opisano interwencję (uwzględniając w uzasadnionych przypadkach dawki), - szczegółowo opisano komparator (uwzględniając w uzasadnionych przypadkach dawki), 	TAK Częściowo TAK NIE	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK

Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi	Giovannoni 2020 [85]	Lucchetta 2018 [86]	Xu 2018 [87]	Li 2020 [88]	Lucchetta 2019 [89]
	- opisano założenia/warunki w jakich przeprowadzono badania (ang. <i>study's setting</i>), - określono ramy czasowe okresu obserwacji.						
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]	Dla badań RCT: Dla „częściowego TAK” RoB powinno być ocenione na podstawie: - braku ukrycia kodu alokacji (ang. <i>unconcealed allocation</i>) ORAZ - braku zaślepienia pacjentów oraz osób oceniających wyniki (niewymagane w przypadku obiektywnych punktów końcowych, takich jak zgon z jakiegokolwiek przyczyny). TAK, jeśli dodatkowo oceniono RoB na podstawie: - nieprawidłowej techniki randomizacji (nie w pełni losowej) ORAZ - selektywnego raportowania wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla określonego punktu końcowego.	TAK Częściowo TAK NIE Uwzględniono jedynie badania nie-RCT	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
	Dla badań nie-RCT: Dla „częściowego TAK” RoB powinno być ocenione na podstawie: - czynników zakłócających ORAZ - błędów systematycznego doboru próby (ang. <i>selection bias</i>). TAK, jeśli dodatkowo oceniono RoB na podstawie: - metod zastosowanych w celu ustalenia pewności ekspozycji oraz punktów końcowych ORAZ - selekcji raportowanych wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla danego punktu końcowego.	TAK Częściowo TAK NIE Uwzględniono jedynie badania RCT	Uwzględniono jedynie badania RCT	Uwzględniono jedynie badania RCT	Uwzględniono jedynie badania RCT	Uwzględniono jedynie badania RCT	TAK
10. Czy przedstawiono informację na temat źródła finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu?	TAK, jeśli: - 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	NIE	TAK	NIE	TAK	TAK
11. Czy w przypadku przeprowadzenia meta-analizy zastosowano odpowiednią metodę syntezy wyników? [Kluczowa domena]	Dla badań RCT: Tak, jeśli: - uzasadniono syntezę danych w meta-analizie - ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu syntezy wyników badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka wystąpiła - ORAZ zbadano przyczyny jakiegokolwiek heterogeniczności.	TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK

Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi	Giovannoni 2020 [85]	Lucchetta 2018 [86]	Xu 2018 [87]	Li 2020 [88]	Lucchetta 2019 [89]
	<p><u>Dla badań nie-RCT:</u> <u>Tak, jeśli:</u> - uzasadniono syntezę danych w meta-analizie - ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu syntezy wyników badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka wystąpiła, - ORAZ wyniki łączne uzyskano na podstawie danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających zamiast na podstawie danych surowych; w przypadku braku danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających uzasadniono kumulację wyników na podstawie danych surowych, - ORAZ przedstawiono odrębne wyniki dla badań RCT i nie-RCT, w przypadku, gdy do przeglądu włączono oba typy badań.</p>	TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy	Uwzględniono jedynie badania RCT	Uwzględniono jedynie badania RCT	Uwzględniono jedynie badania RCT	Uwzględniono jedynie badania RCT	Uwzględniono jedynie badania RCT
12. Jeżeli przeprowadzono meta-analizę, to czy oceniono potencjalny wpływ RoB w poszczególnych badaniach na wyniki meta-analizy lub innej syntezy wyników?	<p><u>Tak, jeśli:</u> - uwzględniono jedynie badania RCT o niskim RoB, - LUB w przypadku kumulacji wyników przeprowadzonej z uwzględnieniem badań RCT i/lub nie-RCT o zróżnicowanym RoB, przeprowadzono odpowiednie analizy oceniające potencjalny wpływ RoB na uzyskane wyniki.</p>	TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
13. Czy wzięto pod uwagę RoB dla poszczególnych badań w przypadku interpretacji/omówienia wyników przeglądu? [Kluczowa domena]	<p><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.</p>	TAK NIE	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
14. Czy wyjaśniono w wystarczający sposób i przedyskutowano zaobserwowaną w przeglądzie heterogeniczność wyników?	<p><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.</p>	TAK NIE	TAK	TAK	TAK	TAK	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]	<p><u>Tak, jeśli:</u> - wyniki oceny błędu publikacji przedstawiono graficznie lub wykonano testy statystyczne i przedyskutowano jego wpływ na wyniki przeglądu.</p>	TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy	NIE	NIE	TAK	TAK	NIE

Produkt leczniczy 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. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi	Giovannoni 2020 [85]	Lucchetta 2018 [86]	Xu 2018 [87]	Li 2020 [88]	Lucchetta 2019 [89]
16. Czy przedstawiono informacje o źródłach potencjalnego konfliktu interesów, w tym finansowania jakie autorzy otrzymywali w trakcie przeprowadzania przeglądu?	<p><u>Tak, jeśli:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - autorzy przeglądu zaznaczyli brak konfliktu interesów, - LUB opisano źródła finansowania wraz z wyjaśnieniem sposobu postępowania w przypadku wystąpienia konfliktu interesów. 	TAK NIE	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
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>	WYSOKA UMIARKOWANA NISKA KRYTYCZNIE NISKA	NISKA	NISKA	NISKA	NISKA	NISKA

Tabela 176. Ocena przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2 (część 2).

Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi	Fogarty 2016 [84]	Liu i wsp., 2021 [90]	ICER 2017 [91]	Huisman i wsp., 2017 [92]
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, 	TAK NIE	TAK	TAK	TAK	TAK

Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi	Fogarty 2016 [84]	Liu i wsp., 2021 [90]	ICER 2017 [91]	Huisman i wsp., 2017 [92]
	- punkty końcowe. <u>Opcjonalnie (rekomendowane):</u> - ramy czasowe okresu obserwacji.					
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]	<u>Częściowo TAK, jeśli:</u> Autorzy przeglądu oświadczyli, że posiadają spisany protokół lub wytyczne, zawierające <u>wszystkie</u> poniższe elementy: - pytanie (pytania) badawcze, - strategię wyszukiwania, - kryteria włączenia/wykluczenia, - ocenę ryzyka wystąpienia błędu systematycznego. <u>TAK, jeśli:</u> Spełnione są wszystkie kryteria dla „częściowego TAK”, a dodatkowo protokół przeglądu został zarejestrowany i zawarto w nim: - plan meta-analizy/syntezy danych, jeśli będzie wykonana ORAZ - plan badania przyczyn heterogeniczności, - uzasadnienie jakichkolwiek odstępstw od protokołu.	TAK Częściowo TAK NIE	Częściowo TAK	TAK	TAK	TAK
3. Czy uzasadniono wybór rodzaju badań włączonych do przeglądu?	<u>TAK, jeśli uwzględniono jedno z poniższych:</u> - uzasadnienie włączenia jedynie badań randomizowanych (RCT), - LUB uzasadnienie włączenia jedynie badań nierandomizowanych (nie-RCT), - LUB uzasadnienie włączenia zarówno badań RCT jak i nie-RCT.	TAK NIE	TAK	TAK	TAK	TAK
4. Czy przeprowadzono kompleksową strategię wyszukiwania literatury? [Kluczowa domena]	<u>Częściowo TAK, jeśli (wszystkie z poniższych):</u> - przeszukano co najmniej 2 bazy informacji medycznej (istotne dla pytania badawczego), - przedstawiono słowa kluczowe i/lub strategię wyszukiwania, - w przypadku zastosowania ograniczeń (np. dla języka publikacji) uzasadniono takie postępowanie. <u>TAK, jeśli dodatkowo (wszystkie z poniższych):</u> - przeszukano referencje/bibliografie odnalezionych badań, - przeszukano rejestry badań klinicznych, - uwzględniono opinie ekspertów z danej dziedziny, - przeszukano w uzasadnionych przypadkach „szarą literaturę”, - przeszukanie przeprowadzono w ciągu 24 miesięcy przed zakończeniem tworzenia przeglądu.	TAK Częściowo TAK NIE	TAK	Częściowo TAK	Częściowo TAK	Częściowo TAK

Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi	Fogarty 2016 [84]	Liu i wsp., 2021 [90]	ICER 2017 [91]	Huisman i wsp., 2017 [92]
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	NIE (brak informacji)	TAK	NIE	TAK
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, - 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. 	TAK NIE	NIE (brak informacji)	TAK	TAK	TAK
7. Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z przyczynami wykluczenia? [Kluczowa domena]	<p><u>Częściowo TAK, jeśli:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - 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> <ul style="list-style-type: none"> - podano uzasadnienie wykluczenia każdego badania potencjalnie kwalifikującego się do przeglądu. 	TAK Częściowo TAK NIE	NIE	NIE	NIE	NIE
8. Czy przedstawiono wystarczająco dokładną charakterystykę badań włączonych do przeglądu?	<p><u>Częściowo TAK, jeśli (wszystkie poniższe):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - opisano populację, - opisano interwencje, - opisano komparatory, - opisano punkty końcowe, - opisano projekt badania. <p><u>TAK, jeśli dodatkowo (wszystkie poniższe):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - szczegółowo opisano populację, - szczegółowo opisano interwencję (uwzględniając w uzasadnionych przypadkach dawki), - szczegółowo opisano komparator (uwzględniając w uzasadnionych przypadkach dawki), - opisano założenia/warunki w jakich przeprowadzano badania (ang. <i>study's setting</i>), - określono ramy czasowe okresu obserwacji. 	TAK Częściowo TAK NIE	TAK	TAK	TAK	TAK
9. Czy zastosowano odpowiednie narzędzia do oceny ryzyka błędu systematycznego (ang. <i>risk</i>)	<p><u>Dla badań RCT:</u></p> <p><u>Dla „częściowego TAK” RoB powinno być ocenione na podstawie:</u></p>	TAK Częściowo TAK NIE	TAK	TAK	TAK	TAK

Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi	Fogarty 2016 [84]	Liu i wsp., 2021 [90]	ICER 2017 [91]	Huisman i wsp., 2017 [92]
of bias, RoB) dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu? [Kluczowa domena]	<ul style="list-style-type: none"> - 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> <ul style="list-style-type: none"> - nieprawidłowej techniki randomizacji (nie w pełni losowej) ORAZ - selektywnego raportowania wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla określonego punktu końcowego. 	Uwzględniono jedynie badania nie-RCT				
	<p><u>Dla badań nie-RCT:</u></p> <p><u>Dla „częściowego TAK” RoB powinno być ocenione na podstawie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - czynników zakłócających ORAZ - błędów systematycznego doboru próby (ang. <i>selection bias</i>). <p><u>TAK, jeśli dodatkowo oceniono RoB na podstawie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - metod zastosowanych w celu ustalenia pewności ekspozycji oraz punktów końcowych ORAZ - selekcji raportowanych wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla danego punktu końcowego. 	TAK Częściowo TAK NIE Uwzględniono jedynie badania RCT	Uwzględniono jedynie badania RCT	Uwzględniono jedynie badania RCT	Uwzględniono jedynie badania RCT	Uwzględniono jedynie badania RCT
10. Czy przedstawiono informację na temat źródła finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu?	<p><u>TAK, jeśli:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - 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	NIE	NIE	NIE	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> <ul style="list-style-type: none"> - uzasadniono syntezę danych w meta-analizie - ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu syntezy wyników badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka wystąpiła - ORAZ zbadano przyczyny jakiegokolwiek heterogeniczności. 	TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy	TAK	TAK	TAK	TAK
	<p><u>Dla badań nie-RCT:</u></p> <p><u>Tak, jeśli:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - uzasadniono syntezę danych w meta-analizie - ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu syntezy wyników badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka wystąpiła, 	TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy	Uwzględniono jedynie badania RCT	Uwzględniono jedynie badania RCT	Uwzględniono jedynie badania RCT

Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi	Fogarty 2016 [84]	Liu i wsp., 2021 [90]	ICER 2017 [91]	Huisman i wsp., 2017 [92]
	<ul style="list-style-type: none"> - 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.					
12. Jeżeli przeprowadzono meta-analizę, to czy oceniono potencjalny wpływ RoB w poszczególnych badaniach na wyniki meta-analizy lub innej syntezy wyników?	<p><u>Tak, jeśli:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - uwzględniono jedynie badania RCT o niskim RoB, - 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. 	TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy	TAK	TAK	TAK	TAK
13. Czy wzięto pod uwagę RoB dla poszczególnych badań w przypadku interpretacji/omówienia wyników przeglądu? [Kluczowa domena]	<p><u>Tak, jeśli:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - 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	TAK	TAK	TAK	TAK
14. Czy wyjaśniono w wystarczający sposób i przedyskutowano zaobserwowaną w przeglądzie heterogeniczność wyników?	<p><u>Tak, jeśli:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - 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	TAK	TAK	TAK	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]	<p><u>Tak, jeśli:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - wyniki oceny błędu publikacji przedstawiono graficznie lub wykonano testy statystyczne i przedyskutowano jego wpływ na wyniki przeglądu. 	TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy	NIE	TAK	TAK	NIE
16. Czy przedstawiono informacje o źródłach potencjalnego konfliktu interesów, w tym finansowania jakie autorzy otrzymywali w trakcie przeprowadzania przeglądu?	<p><u>Tak, jeśli:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - autorzy przeglądu zaznaczyli brak konfliktu interesów, - LUB opisano źródła finansowania wraz z wyjaśnieniem sposobu postępowania w przypadku wystąpienia konfliktu interesów. 	TAK NIE	TAK	TAK	TAK	TAK
Końcowa ocena jakości metodologicznej (wiarygodności) przeglądu systematycznego	WYSOKA - brak negatywnych odpowiedzi lub jedna negatywna odpowiedź w zakresie uznanej za niekluczową; przegląd systematyczny zapewnia dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań	WYSOKA UMIARKOWANA NISKA	NISKA	NISKA	NISKA	KRYTYCZNIE NISKA

Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi	Fogarty 2016 [84]	Liu i wsp., 2021 [90]	ICER 2017 [91]	Huisman i wsp., 2017 [92]
	<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>	KRYTYCZNIE NISKA				

14.13. OPIS SKAL/ KWESTIONARIUSZY WYKORZYSTANYCH W BADANIACH UWZGLĘDNIONYCH W ANALIZIE KLINICZNEJ

Tabela 177. Charakterystyka skal/testów/kwestionariuszy wykorzystanych w badaniach uwzględnionych w analizie klinicznej.

Nazwa skali/ kwestionariusza	Opis																																
EDSS (ang. <i>Expanded Disability Status Scale</i>); Skala niewydolności [niepełnosprawności]	Skala EDSS (ang. <i>Extended Disability Status Scale</i>) – skala oceny niepełnosprawności Kurtzkiego, opisana została szczegółowo w dokumencie APD opracowanym przez Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Spółka komandytowa [102].																																
	<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="443 577 579 607">Stopień</th> <th data-bbox="587 577 1372 607">Charakterystyka chorego</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="443 613 579 665">0</td> <td data-bbox="587 613 1372 665">Prawidłowe badanie neurologiczne (wszystkie stopnie 0 w skali czynności układów Kurtzkiego FS).</td> </tr> <tr> <td data-bbox="443 667 579 719">1,0</td> <td data-bbox="587 667 1372 719">Bez upośledzenia czynności; minimalne objawy w jednym punkcie FS, minimalne objawy w jednym punkcie FS.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="443 721 579 750">1,5</td> <td data-bbox="587 721 1372 750">Bez upośledzenia czynności, minimalne objawy w więcej niż jednym punkcie FS.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="443 752 579 804">2,0</td> <td data-bbox="587 752 1372 804">Minimalne upośledzenie czynności w jednym punkcie FS (jeden punkt FS o stopniu 2, pozostałe 0 lub 1).</td> </tr> <tr> <td data-bbox="443 806 579 857">2,5</td> <td data-bbox="587 806 1372 857">Minimalne upośledzenie czynności w dwóch punktach FS (dwa punkty FS o stopniu FS 2, pozostałe 0 lub 1).</td> </tr> <tr> <td data-bbox="443 860 579 943">3,0</td> <td data-bbox="587 860 1372 943">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="443 945 579 1028">3,5</td> <td data-bbox="587 945 1372 1028">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="443 1030 579 1158">4,0</td> <td data-bbox="587 1030 1372 1158">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="443 1160 579 1288">4,5</td> <td data-bbox="587 1160 1372 1288">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="443 1290 579 1395">5,0</td> <td data-bbox="587 1290 1372 1395">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="443 1397 579 1503">5,5</td> <td data-bbox="587 1397 1372 1503">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="443 1505 579 1588">6,0</td> <td data-bbox="587 1505 1372 1588">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="443 1590 579 1673">6,5</td> <td data-bbox="587 1590 1372 1673">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="443 1675 579 1780">7,0</td> <td data-bbox="587 1675 1372 1780">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="443 1783 579 1951">7,5</td> <td data-bbox="587 1783 1372 1951">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 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).</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 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).
	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 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).																																

Nazwa skali/ kwestionariusza	Opis	
	8,5	Przebywający jedynie w łóżku przez większość dnia. Potrafi efektywnie wykonywać niektóre czynności jedną lub obydwoma 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/połykać (zwykle odpowiednia punktacja FS jest kombinacją prawie wyłącznie stopni 4).
	10,0	Śmierć z powodu stwardnienia rozsianego.
FAMS (ang. Functional Assessment of Multiple Sclerosis)	<p>Kwestionariusza do Oceny Jakości Życia w Stwardnieniu Rozsianym zawiera 59 pozycji; 44 z nich wchodzi w skład 6 podskali: <i>Zdolność poruszania się, Objawy, Stan emocjonalny, Zadowolenie z życia, Myślenie i zmęczenie, Życie rodzinne i towarzyskie</i>. 15 pozostałych pozycji, których nie wlicza się do wyniku ogólnego, wchodzi w skład podskali <i>Inne dolegliwości</i>. Punktacja wynosi od 0 do 176, a wyższa oznacza lepszą jakość życia.</p> <p>Źródło: Kossakowska, M. Standaryzacja polskiej wersji Kwestionariusza do Oceny Jakości Życia w Stwardnieniu Rozsianym (FAMS). Psychologia Jakości Życia 2204; tom 3, nr 1, s. 61-80.</p>	
FSMC (ang. Fatigue Scale for Motor and Cognitive functions)	<p>Kwestionariusz służący do oceny nasilenia objawów zmęczenia w przebiegu stwardnienia rozsianego, który składa się z 20 pozycji pozwalających na określenie nasilenia zmęczenia oraz odrębną ocenę komponenty motorycznej oraz poznawczej. Każde z pytań oceniane jest w 5-punktowej skali Likerta. Łączna punktacja >43 wskazuje na występowanie zmęczenia, a jego nasilenie wzrasta proporcjonalnie do maksymalnej liczby 100 punktów.</p>	
Klasyfikacja działań niepożądanych NCI-CTCAE wersja 4.	<p>Skala oceny stopnia nasilenia działań niepożądanych (http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/ctcae3.pdf).</p> <p>1 stopień nasilenia: łagodne działania niepożądane. 2 stopień nasilenia: umiarkowane działania niepożądane. 3 stopień nasilenia: poważne działania niepożądane. 4 stopień nasilenia: działania niepożądane zagrażające życiu lub powodujące niezdolność do funkcjonowania. 5 stopień nasilenia: działania niepożądane zakończone śmiercią.</p>	
MSFC (ang. Multiple Sclerosis Functional Composite); Złożona skala stanu sprawności w stwardnieniu rozsianym	<p>Skala MSFC służy do oceny układu motorycznego i funkcji poznawczych pacjentów z SM. Jest to 3-stopniowa skala, która obejmuje ocenę trzech aspektów – sprawność kończyn dolnych wraz ze zdolnością do samodzielnego poruszania się, sprawność kończyn górnych (zwłaszcza rąk) oraz czynności poznawczych. Badanie kończyn dolnych przeprowadza się z użyciem testu szybkości chodzenia na odcinku 7,5 m (25 stóp) (ang. <i>Timed 25-Foot Walk</i>; T25FW). Badanie kończyn górnych polega na pomiarze szybkości ułożenia 9 patyczków w 9 odpowiadającym im otworach (ang. <i>9-Hole Peg Test</i>). Do oceny funkcji poznawczych służy test dodawania ze słuchu (ang. <i>Paced Auditory Serial Addition Test</i>; PASAT).</p> <p>Źródło: Analiza Problemu Decyzyjnego [102].</p>	
PASAT (ang. Paced Auditory Serial Addition Test, 3 sec)	<p>Test PASAT pozwala na oszacowanie upośledzenia w sferze poznawczej i polega na odtwarzaniu liczb w dwu- lub trzysekundowych odstępach. Pacjent jest proszony o dodawanie następujących po sobie liczb.</p> <p>Źródło: Neuropsychologia.org</p>	
SDMT (ang. Symbol Digit Modalities Test), Test do oceny zaburzeń funkcji poznawczych	<p>Test oceniający szybkość przetwarzania informacji, którego przeprowadzenie trwa około 2 minuty, a efekt powtarzalności jest niewielki. Test opiera się na powiązaniu określonych liczb z figurami geometrycznymi w oparciu o odpowiedni wzór (klucz referencyjny). Ponieważ uczestnicy mogą udzielać pisemnych lub ustnych odpowiedzi, test ten jest odpowiedni również dla osób z niepełnosprawnością ruchową lub zaburzeniami mowy. Wyższy wynik oznacza lepsze zdolności poznawcze.</p> <p>Źródło: https://podyplomie.pl/publish/system/articles/pdfarticles/000/013/568/original/21-32.pdf?1477054764 (lipiec 2021) oraz https://www.annarbor.co.uk/index.php?main_page=index&cPath=416_249_306 (lipiec 2021).</p>	
VAS (ang. Visual Analogue Scale); Wizualna skala analogowa	<p>Skala VAS to prosta metoda służąca do oceny jakiejś zmiennej subiektywnej cechy lub postawy (np. bólu), która może przybierać wartości w sposób ciągły i nie daje się precyzyjnie zmierzyć dostępnymi urządzeniami. Skala najczęściej ma postać linijki o długości 10 cm, ze skrajnymi określeniami na obu końcach. Pacjent wskazuje palcem lub suwakiem własną ocenę danej cechy lub postawy.</p> <p>Źródło: https://www.physio-pedia.com/Visual_Analogue_Scale (lipiec 2021).</p>	
VFT (ang. Visual Function Test), Test funkcji wzrokowych	<p>Test funkcji wzrokowych trwa 10 minut i jest bezbolesny. Przypomina okulistyczne badanie wzroku. VFT jest to czuły test wykrywający zaburzenia funkcji wzroku pacjenta. Polega na czytaniu zestawów liter z trzech tablic o różnym kontraście z tłem: 100%, 2,5% oraz 1,25% nasycenia. Zadaniem pacjenta jest czytanie kolejnych zestawów trzech liter, ustawionych w rzędy, od góry do dołu stojąc w dobrze oświetlonym pomieszczeniu 2 metry od tablicy. Możliwe jest używanie okularów lub soczewek korekcyjnych, z których pacjent korzysta na co dzień. Test trwa do momentu, gdy pacjent nie jest w stanie odczytać całego zestawu (trzech kolejnych liter w rzędzie). Ilość rozpoznanych liter w każdym rzędzie jest zliczana, a następnie wyniki są sumowane dla każdej tablicy. Im wyższy wynik tym lepsze funkcje wzrokowe pacjenta.</p> <p>Źródło: https://www.medbon.pl/tablica-do-badania-funkcji-wrazliwosci-na-kontrast-p-3397.html (lipiec 2021).</p>	

14.14. TABELE POMOCNICZE

Tabela 178. 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 metaanalizy.
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 179. Narzędzie *Cochrane Collaboration* do oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego [96].

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 (utażnienie 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		

Produkt leczniczy 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. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Kategoria	Opis	Komentarz
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 180. Formularz oceny wiarygodności badań kohortowych na podstawie NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE.

Pytanie		Referencja
Wybór badania	Reprezentatywność grupy (kohorty) poddanej ekspozycji na dany czynnik	W pełni reprezentatywna dla przeciętnej populacji
		Częściowo reprezentatywna dla przeciętnej populacji
		Wybrana grupa ekspozowana np. pielęgniarki, zdrowi ochotnicy itp.
		Brak charakterystyki grupy ekspozowanej
	Wybór grupy kontrolnej – nieekspozowanej na dany czynnik	Wybrana z tej samej populacji co grupa ekspozowana
		Wybrana z odmiennej populacji
		Brak charakterystyki grupy ekspozowanej
	Ustalenie ekspozycji	Pewna dokumentacja medyczna (np. rejestr chirurgiczny)
		Na podstawie wywiadu w przypadku zamaskowania grupy przypadków i grupy kontrolnej
		Na podstawie wywiadu w przypadku braku zamaskowania grup
		Raportowanie przez samego chorego
	Wykazanie, że nie stwierdzono oczekiwanego punktu końcowego w momencie rozpoczęcia ekspozycji na badany czynnik (wywołujący ten punkt końcowy)	Tak
Nie		
Porównywalność	Jednorodność kohorty oraz kontroli na podstawie metod przeprowadzenia badania i analizy	Wybór kontroli ze względu na _____ (podać najbardziej istotny czynnik)
		Wybór grupy kontrolnej ze względu na inne czynniki
Wyniki	Ocena poszukiwanych punktów końcowych (skutków ekspozycji)	Niezależna, przeprowadzona w sposób wiarygodny
		Tak, ale za pomocą mniej wiarygodnych metod oceny
		Niewiarygodne, raportowanie przez samego chorego
		Brak opisu
	Czy okres obserwacji był wystarczająco długi aby skutek ekspozycji mógł się pojawić	Tak
		Nie
	Adekwatność okresu obserwacji dla wybranej grupy ekspozowanej (kohorty)	Całkowita; żadna osoba z kohorty nie została utracona z okresu obserwacji
		Utrata z okresu obserwacji niewielkiego odsetka osób bez generowania tzw. „błędu utraty”
Odsetek osób nieutraconych z okresu obserwacji < 80 % oraz brak charakterystyki osób utraconych		
	Brak informacji	

*według Wells GA i wsp. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. URL: <http://www.lri.ca/programs/ceu/oxford.htm>. ^^Łączenie danych zawartych w różnych zbiorach np. historii choroby czy dokumentach statystyki ludności, umożliwiające powiązanie informacji istotnych, ale odległych w czasie lub przestrzeni. Procedura łączenia rekordów pochodzących z różnych zbiorów jest możliwa tylko w oparciu o jednoznaczny system identyfikujący poszczególne osoby.

Tabela 181. Formularz oceny wiarygodności badań kliniczno-kontrolnych na podstawie NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE.

Pytanie		Referencja
W	W	Tak, niezależna walidacja kryteriów

Pytanie		
Referencja		
	Czy kryteria włączenia do grupy klinicznej zostały zdefiniowane we właściwy sposób	Tak, np. łączenie rekordów (ang. <i>rekord linkage</i>) ^{^^} lub sposób bazujący na zgłoszeniach spontanicznych przez pacjentów
		Brak opisu
	Reprezentatywność grupy przypadków	Seria kolejnych przypadków/ reprezentatywna (w sposób oczywisty) seria przypadków
		Potencjalnie reprezentatywna (możliwy błąd selekcji) lub nieokreślona
	Wybór grupy kontrolnej	Pacjenci z grupy kontrolnej dobrani z tej samej społeczności, co pacjenci w grupie badanej
		Pacjenci z grupy kontrolnej dobrani z tego samego ośrodka, co pacjenci w grupie badanej
		Brak opisu
	Zdefiniowanie grupy kontrolnej	Spełnienie takich samych kryteriów kwalifikacji jak kohorta badana
Brak opisu		
Porównywalność	Czy grupa kontrolna była pod względem innych czynników determinujących stan zdrowia identyczna, jak grupa, w której występował potencjalny czynnik szkodliwy?	Grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem <u>rozpoznania choroby</u> Grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników zakłócających
	Ekspozycja	Ustalenie ekspozycji
Ustrukturyzowany wywiad, z zamaskowaniem przynależności respondenta do grupy		
Wywiad, bez zamaskowania		
Raportowana przez pacjenta lub na podstawie niezwyfikowanej dokumentacji medycznej		
Brak opisu		
Czy zastosowano tę samą metodą oceny ekspozycji w grupie klinicznej i kontrolnej?		Tak Nie
Odsetek pacjentów z brakiem informacji o ekspozycji na czynnik	Taki sam/ zbliżony odsetek pacjentów w obu grupach	
	Różne odsetki w obu grupach lub brak opisu	

*według Wells GA, i wsp. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. URL: <http://www.lri.ca/programs/ceu/oxford.htm>. ^^łączenie danych zawartych w różnych zbiorach np. historii choroby czy dokumentach statystyki ludności, umożliwiające powiązanie informacji istotnych, ale odległych w czasie lub przestrzeni. Procedura łączenia rekordów pochodzących z różnych zbiorów jest możliwa tylko w oparciu o jednoznaczny system identyfikujący poszczególne osoby.

Tabela 182. Opis arkusza do oceny badań prospektywnych jednoramiennych zgodnie z kryteriami NICE [98].

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 183. Opis arkusza do oceny metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR2* [99].

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

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

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

Produkt leczniczy 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. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi
	<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>**Liczba negatywnych odpowiedzi w domenach niekluczowych mogą obniżać jakość przeglądu – w takim przypadku należy rozważyć obniżenie oceny jego jakości do niskiej:</p>	<p>UMIARKOWANA</p> <p>NISKA</p> <p>KRYTYCZNIE NISKA</p>

Tabela 184. Ocena poziomu dowodów naukowych w ocenie trójklasowej (A-B-C)*.

Poziom dowodów	Opis poziomu dowodów
A	Dane z randomizowanych, wielośrodkowych badań klinicznych lub meta-analiz
B	Dane z randomizowanych badań jednośrodkowych lub badań nierandomizowanych
C	Tylko zgodne opinie ekspertów, przypadki lub standardy opieki

* na podstawie: Grabowski M, Filipiak KJ: Evidence Based Medicine na przykładzie badań z lekami hipolipemizującymi. 44 pytania i odpowiedzi. Wyd. Medical Education, 2008. ISBN 978-83-926656-2-5.

Tabela 185. Ocena jakości wyników naukowych zawartych w artykułach*.

Jakość metod przeprowadzenia badań lub wyników	Opis jakości	
	Metod przeprowadzenia badań	Wyników
Wysoka	Badanie randomizowane podwójnie zamaskowane.	Dalsze badania prawdopodobnie nie zmienią naszego przekonania o trafności oszacowania efektu interwencji.
Średnia	Badanie randomizowane pojedynczo zamaskowane.	Dalsze badania prawdopodobnie będą miały istotny wpływ na przekonanie o trafności oszacowania efektu i mogą również zmienić to oszacowanie.
Niska	Badania o niższej wiarygodności (nierandomizowane).	Dalsze badania najpewniej będą miały istotny wpływ na nasze przekonanie o trafności oszacowania efektu i najpewniej zmienią to oszacowanie
Bardzo niska	-	Jakiegokolwiek oszacowanie efektu jest bardzo niepewne

* na podstawie Guyatt GH i wsp. What is quality of evidence and why is it important to clinicians? BMJ, 2008; 336 (7651): 995-998.

Tabela 186. 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.		
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.)		

Produkt leczniczy 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. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Poszczególne cechy	Grupa badana	Grupa kontrolna
Wyniki		
Oceniany parametr	Grupa badana	Grupa kontrolna

Produkt leczniczy 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. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



14.15. 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:	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
Autor/ autorzy Analizy klinicznej:	[REDACTED]
Data wypełnienia ankiety (dd-mm-rr):	8.10.2021

Wyjaśnienie pojęć stosowanych w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku	
Badanie pierwotne	Badanie dostarczające oryginalnych danych, uzyskanych na podstawie pomiarów dokonanych w grupie osób badanych.
Badanie wtórne	Analiza danych pochodzących z badań pierwotnych.
Porównanie	Przedstawienie badań, których przedmiotem jest wykazanie lub opis różnic pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, a w przypadku braku takich badań – przedstawienie odrębnych badań odnoszących się do technologii wnioskowanej oraz technologii opcjonalnej lub naturalnego przebiegu choroby.
Przegląd systematyczny	Badanie wtórne przeprowadzone w oparciu o zestaw konsekwentnie stosowanych, jawnych, predefiniowanych kryteriów selekcji badań, zgodnie z opisanym schematem umożliwiającym powtórzenie, uwzględniające ocenę wiarygodności wyselekcjonowanych badań oraz zawierające systematyczny, obiektywny przegląd wyników wyselekcjonowanych badań.
Refundowana technologia opcjonalna	Technologia opcjonalna finansowana ze środków publicznych na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42a ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008r. Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.2) 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 oraz numery stron, na 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. 2.6., rozdz. 5., 6, i 14.4.
<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. oraz rozdz. 3.

Pytanie	Sprawdzenie (rozdział oraz numery stron, na których podano te informacje)
<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., 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. 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, EMABSE, Biblioteka Cochrane)?</i>	Tak, rozdz. 14.1.
<i>Czy w uzasadnionych przypadkach przeprowadzono również przeszukiwanie innych baz danych?</i>	Tak, rozdz. 14.1.
<i>Czy przeprowadzono przegląd rejestrów badań klinicznych (co najmniej rejestr clinicaltrials.gov i clinicaltrialsregister.eu)?</i>	Tak, rozdz. 14.1.
<p><i>Czy przeszukiwanie uzupełniono o inne źródła danych? (odpowiednie pogrubić):</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • przeszukano odniesienia bibliograficzne zawarte w publikacjach dotyczących efektywności klinicznej i praktycznej, • przeprowadzono konsultacje z ekspertami klinicznymi, • przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie danych publikowanych w 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 wyszukanie 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 (URPL), EMA, FDA, UMC, Lareb, Health Canada • przeszukano doniesienia i streszczenia z konferencji naukowych. 	Tak, rozdz. 2.3., rozdz. 14.1.
2.1.2. Strategia wyszukania	
<i>Czy opracowana strategia wyszukiwania jest strategią o możliwie najwyższej czułości?</i>	Tak, rozdz. 2.3., rozdz. 14.1.
<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.
<p><i>Czy przedstawienie wyników wyszukiwania uwzględnia następujące informacje:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • słowa kluczowe i deskryptory użyte w czasie wyszukiwania, • użyte operatory logiki Boole'a, • użyte filtry, • przedział czasowy objęty wyszukiwaniem/datę ostatniego wyszukiwania, • liczbę odnalezionych rekordów oddzielnie dla poszczególnych zapytań (kwerend) użytych w strategii wyszukiwania. 	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 rozróżniono doniesienia naukowe stanowiące podstawę oceny efektywności eksperymentalnej i praktycznej?</i>	Tak, rozdz. 14.4.
<i>Czy selekcja dotyczyła publikacji co najmniej w języku angielskim i polskim?</i>	Tak, rozdz. 14.1.
<i>Czy postępowanie w procesie selekcji i włączania badań było zgodne z algorytmem przedstawionym w „Wytucznych oceny technologii medycznych”, opublikowanych na stronach Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMIT) we wrześniu 2016 roku?</i>	Tak, rozdz. 14.1.

Pytanie	Sprawdzenie (rozdział oraz numery stron, na których podano te informacje)
<i>Czy selekcja badań klinicznych do przeglądu systematycznego była wykonywana przez co najmniej dwóch pracujących niezależnie analityków? (podać inicjały)</i>	Tak, rozdz. 14.1., 2.2. oraz 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. 2.6., rozdz. 14.1.
<i>Czy w analizie przejrzystość podano liczbę dostępnych doniesień naukowych na poszczególnych etapach wyszukiwania i selekcji badań?</i>	Tak, rozdz. 14.1.
<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. 14.13, rozdz. 14.14.
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 Handbook? Czy wyselekcjonowane badania prospektywne z grupą kontrolną i randomizacją oceniono za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration dla badań z randomizacją?</i>	Tak, rozdz. 14.9.
<i>Czy wyselekcjonowane badania bez randomizacji lub badania retrospektywne oceniono za pomocą kwestionariusza NOS?</i>	Tak, rozdz. 14.10.
<i>Czy wyselekcjonowane badania jednoramienne oceniono w skali NICE?</i>	Tak, rozdz. 14.11.
<i>Czy wyselekcjonowane przeglądy systematyczne oceniono zgodnie z aktualną skalą AMSTAR?</i>	Tak, rozdz. 14.12.
<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, 8, 10 oraz 14.6.
<i>Czy przedstawiono odrębne dane na temat efektywności eksperymentalnej i praktycznej ?</i>	Tak, 5 (efektywność eksperymentalna i praktyczna) oraz rozdz. 6. i 14.5 (efektywność praktyczna)
<i>Czy oceniono stopień zgodności efektywności eksperymentalnej i praktycznej?</i>	Tak, rozdz. 9.
<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.
<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. 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. 14.4 oraz 4.2.
<i>Czy w ostatecznej ocenie wykorzystano badania z najwyższego dostępnego poziomu w klasyfikacji?</i>	Tak, rozdz. 5. oraz 6.
<i>Czy w przypadku włączonych do analizy badań randomizowanych określono przyjęte podejście do testowania hipotezy (superiority, non-inferiority)?</i>	Tak, rozdz. 14.4.
<i>Czy plan postępowania w procesie ekstrakowania 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., rozdz. 14.14 (formularz ekstrakcji danych)

Pytanie	Sprawdzenie (rozdział oraz numery stron, na których podano te informacje)
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>Czy opracowanie wyników przedstawiono za pomocą metaanalizy, pod warunkiem niestwierdzenia istotnej heterogeniczności klinicznej, metodycznej i statystycznej badań?</i>	Tak, rozdz. 5.2 (przedstawiono wyniki meta-analiz przeprowadzonych w zidentyfikowanych opracowaniach wtórnych)
<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, streszczenie (zestawienie wyników z wszystkich badań) oraz rozdz. 5.1.4., 5.2.3., 5.3.3. oraz 5.4.5..
2.2.1. Synteza jakościowa	
<i>Czy w jakościowej syntezie wyników przeglądu systematycznego podano w formie tabelarycznej dane dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa rozpatrywanej technologii i komparatora/komparatorów, z uwzględnieniem dokonanej uprzednio oceny wiarygodności źródła i jakości danych?</i>	Tak, rozdz. 5. oraz 14.5.
<i>Czy zestawiono tabelarycznie wyniki wszystkich doniesień naukowych spełniających kryteria włączenia do przeglądu systematycznego?</i>	Tak, rozdz. 4.2.
<i>Czy przedstawiono lub oszacowano wyniki dla wszystkich analizowanych punktów końcowych każdego badania?</i>	Tak, rozdz. 5, 6 oraz 14.5.
<i>Czy w przypadku stwierdzenia heterogeniczności uzyskanych wyników, prześledzono i scharakteryzowano różnice?</i>	Tak, rozdz. 10.
<i>Czy przedstawiono zestawienie umożliwiające porównanie wyników poszczególnych badań dla określonego punktu końcowego?</i>	tabela w Streszczeniu
<i>Czy w jakościowej syntezie wyników przeglądu systematycznego dane przedstawiano w postaci:</i> <ul style="list-style-type: none"> • liczebności próby dla każdej interwencji, • wyniku w postaci miar centralnych i miar rozrzutu dla każdego punktu końcowego w przypadku zmiennych ciągłych, a w przypadku zmiennych dychotomicznych, liczby i odsetka pacjentów, u których stwierdzono wystąpienie punktu końcowego, • parametrów pozwalających na porównawczą ocenę efektywności klinicznej rozpatrywanej technologii medycznej względem komparatora (różnice między średnimi wynikami porównywanych interwencji dla danych ciągłych lub parametry względne i bezwzględne dla danych dychotomicznych wraz z przedziałami ufności i oceną istotności statystycznej zaobserwowanych różnic). 	Tak, rozdz. 5 oraz rozdz. 14.5.
2.2.2. Meta-analiza (synteza ilościowa)	
<i>Czy przed zastosowaniem statystycznych metod syntezy określono stopień i przyczyny niejednorodności (heterogeniczności) wyników badań zgodnie z Wytycznymi Cochrane Collaboration?</i>	Nie dotyczy
<i>Czy jeśli istnieją wątpliwości dotyczące jakości badań lub związku poszczególnych badań z tematem analizy, to czy w ramach analizy wrażliwości oddzielnie przedstawiono wyniki metaanaliz wykonanych z wyłączeniem wątpliwego badania lub badań i osobno przedstawiono wyniki badań o najwyższej wiarygodności?</i>	Nie dotyczy
<i>Czy podano dokładny opis kryteriów włączenia badań do metaanalizy, oraz kryteriów ich wykluczenia?</i>	Nie dotyczy
2.2.3. Porównanie pośrednie proste i sieciowe	
<i>Czy w przypadku braku badań, które bezpośrednio porównują technologię ocenianą i komparator (badań typu „head to head”), przeprowadzono porównanie pośrednie?</i>	Tak, rozdz. 5.2. (w analizie wykorzystano wyniki meta-analiz sieciowych przeprowadzonych w zidentyfikowanych przeglądach systematycznych)
<i>Czy przeprowadzono ocenę heterogeniczności metodycznej oraz klinicznej badań włączonych do analizy, w celu oceny czy przeprowadzenie porównania pośredniego jest uprawnione?</i>	W analizie wykorzystano wyniki meta-analiz sieciowych przeprowadzonych w zidentyfikowanych przeglądach systematycznych
<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>	jw.

Pytanie	Sprawdzenie (rozdział oraz numery stron, na których podano te informacje)
<i>Czy w przypadku porównania pośredniego przeprowadzono przegląd systematyczny medycznych baz danych oraz uzasadniono wybór wspólnego komparatora dla potrzeb tego porównania?</i>	jw.
<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"> • metodę Buchera, • porównanie mieszane/sieciowe (ang. mixed treatment comparison), • metodę Bayesa, • <i>metaanalizę sieciową metodą Lumley'a (ang. Lumley network metaanalysis),</i> • <i>metaregresję.</i> 	W analizie wykorzystano wyniki meta-analiz sieciowych przeprowadzonych w zidentyfikowanych przeglądach systematycznych
<i>Czy w przypadku braku możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego przez wspólne ramię referencyjne (badania bez grupy kontrolnej) wykorzystano inne metody odpowiednio pogrubić:</i> <ul style="list-style-type: none"> • <i>proste zestawienie badań bez dostosowania (ang. naive 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>	Uzasadnienie znajduje się poszczególnych w zidentyfikowanych przeglądach systematycznych z meta-analizami sieciowymi
<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. 10. (dyskusja) oraz poszczególne zidentyfikowane przeglądy systematyczne z meta-analizami sieciowymi
2.3. Ocena bezpieczeństwa	
<i>Czy zastosowano rozróżnienie na zdarzenia i działania niepożądane?</i>	Tak, rozdz. 5., 6 i 7.
<i>Czy zastosowano rozróżnienie na zdarzenia/działania nieciężkie i ciężkie (ang. non-serious i serious)?</i>	Tak, rozdz. 5., 6., 7., 14.5., 14.7.
<i>Czy zakres oceny bezpieczeństwa dostosowano do problemu decyzyjnego oraz specyfiki ocenianej technologii medycznej i uzasadniono ten wybór?</i>	Tak, rozdz. 2.5., 7 oraz 14.7.
<i>Czy ocenę bezpieczeństwa rozszerzono względem danych wcześniej włączonych do analizy skuteczności klinicznej?</i>	Tak, rozdz. 7.
<i>Jeśli strategia wyszukania doniesień naukowych do oceny bezpieczeństwa oraz kryteria ich włączania i wykluczania są odmiennie 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 zidentyfikowano PSUR dla analizowanej interwencji
<i>Czy przeprowadzona dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa obejmuje zarówno populację analizowaną, jak i grupę pacjentów znajdującą się poza wskazaniem podstawowym w ocenie skuteczności?</i>	Ocena dotyczy populacji ogólnej populacji pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego
<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>Czy w przypadku braku możliwości oceny porównawczej efektywności klinicznej rozpatrywanej technologii medycznej, wyniki badań włączonych do analizy zestawiono tabelarycznie?</i>	Tak, rozdz. 5.1.
<i>Czy wyniki metaanaliz zaprezentowano za pomocą odpowiednich wartości liczbowych oraz za pomocą wykresu typu drzewkowego (ang. forest plot)?</i>	Wykresy forest plot znajdują się w zidentyfikowanych opracowaniach wtórnych z meta-analizami sieciowymi
<i>Czy zapewniono dostęp do danych cząstkowych użytych do obliczenia skumulowanego wyniku przeprowadzonej metaanalizy?</i>	Dane znajdują się w zidentyfikowanych opracowaniach

Pytanie	Sprawdzenie (rozdział oraz numery stron, na których podano te informacje)
	wtórnych z meta-analizami sieciowymi
<i>Czy dla każdej metaanalizy przedstawiono wynik istotności statystycznej oraz wyniki testu heterogeniczności i rodzaj modelu statystycznego użytego do agregacji wyników?</i>	Dane znajdują się w zidentyfikowanych opracowaniach wtórnych z meta-analizami sieciowymi
<i>Czy dla każdej metaanalizy przedstawiono wyniki testu heterogeniczności i zgodnie z metodami Cochrane Handbook oraz rodzaj modelu statystycznego użytego do agregacji wyników?</i>	Dane znajdują się w zidentyfikowanych opracowaniach wtórnych z meta-analizami sieciowymi
<i>Czy opracowaną metaanalizę opisano zgodnie z wytycznymi PRISMA?</i>	Nie dotyczy
<i>Czy wyniki analizy efektywności eksperymentalnej i praktycznej zostały przedstawione oddzielnie?</i>	Tak, rozdz. 5.1., 5.2 i 5.3.(efektywność eksperymentalna), rozdz. 5.4, 7 i 14.5. (efektywność praktyczna)
<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., oraz rozdz. 6 i 14.5.
<i>Czy odnośnie wyników dla punktów końcowych dokładnie opisano sposoby postępowania z danymi utraconymi?</i>	Tak, rozdz. 5.
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 lub niejednoznacznych danych z włączonych badań w kontekście danego problemu zdrowotnego, w tym m.in. ograniczenia wynikające z metodyki/typu włączonych badań klinicznych (superiority, non-inferiority lub equivalence), ryzyka wystąpienia błędu systematycznego, rozbieżności wyników włączonych badań, braku oceny istotnych klinicznie punktów końcowych we włączonych badaniach, istotną utratę pacjentów z badań, brak informacji o weryfikacji skal wykorzystywanych do oceny punktów końcowych?</i>	Tak, rozdz. 10. i rozdz. 9 (Dyskusja)
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>	Nie dotyczy
<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>	W opracowaniu uwzględniono również badania dotyczące efektywności praktycznej oraz poszerzoną ocenę bezpieczeństwa
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.

14.16. 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:	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 – Analiza problemu decyzyjnego
Autor/autorzy Analizy Problemu Decyzyjnego:	[REDAKTOWANE]
Tytuł Analizy klinicznej:	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 – Analiza kliniczna
Autor/autorzy Analizy klinicznej:	[REDAKTOWANE]
Data wypełnienia ankiety (dd-mm-rr):	Analiza problemu decyzyjnego: 8.10.2021 Analiza kliniczna: 8.10.2021

Pytanie	Sprawdzenie (rozdział oraz numery stron, na których podano te informacje)
1. Czy informacje zawarte w analizie problemu decyzyjnego (część kliniczna)/ analizie klinicznej są aktualne na dzień złożenia wniosku?	Analiza Problemu Decyzyjnego: 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: lipiec 2021) Analiza kliniczna: Tak; (data ostatniego przeszukiwania medycznych baz danych w celu identyfikacji opracowań (badań) wtórnych, pierwotnych badań klinicznych: 28.07.2021)
2. Czy analiza kliniczna zawiera:	
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?	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.
2.2. opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania?	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. 4.1
2.3. przegląd systematyczny badań pierwotnych?	Tak; <u>Analiza kliniczna</u> , rozdz. 14.1.
2.4. kryteria selekcji badań pierwotnych w zakresie	Tak; <u>Analiza kliniczna</u> <ul style="list-style-type: none"> • charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania: rozdz. 2.4, rozdz. 3, • charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach: rozdz. 2.4, rozdz. 3.,

Pytanie	Sprawdzenie (rozdział oraz numery stron, na których podano te informacje)
	<ul style="list-style-type: none"> parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań: rozdz. 2.4, rozdz. 3, metodyki badań: rozdz. 2.4.
<p>2.5. wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria: charakterystyki populacji oraz charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach uwzględnionych w analizie</p>	Tak; Analiza kliniczna rozdz. 4.2. i rozdz. 8.
<p>3. Czy opracowany przegląd systematyczny badań pierwotnych spełnia następujące kryteria?</p>	Tak; Analiza kliniczna <ul style="list-style-type: none"> zgodność kryterium charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania z populacją docelową wskazaną we wniosku: rozdz. 5 oraz rozdz. 9 (Dyskusja) zgodność kryterium charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach z charakterystyką wnioskowanej technologii: rozdz. 5 oraz 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>	Tak; Analiza kliniczna , rozdz. 5.
<p>4.2. wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria: charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania; charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach; parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań; metodyki badań?</p>	Tak; Analiza kliniczna , rozdz. 4.2.
<p>4.3. opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych?</p>	Tak; Analiza kliniczna , rozdz. 2.2, rozdz. 2.3, rozdz. 14.1.
<p>4.4. opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach?</p>	Tak; Analiza kliniczna , rozdz. 14.1.
<p>4.5. charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu, w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:</p>	Tak; Analiza kliniczna <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. 14.4 kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania: rozdz. 14.4 opisu procedury przypisania osób badanych do technologii: rozdz. 14.4 charakterystyki grupy osób badanych: rozdz. 14.4 charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane: rozdz. 14.4 wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu: 14.4 informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem: rozdz. 14.4 wskazania źródeł finansowania badania: rozdz. 14.4
<p>4.6. zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami (parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań) w postaci tabelarycznej</p>	Tak; Analiza kliniczna , rozdz. Streszczenie
<p>4.7. informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku, 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</p>	Tak; Analiza kliniczna , rozdz. 7.1 i 14.7. Data ostatniego wyszukiwania: lipiec 2021.

Pytanie	Sprawdzenie (rozdział oraz numery stron, na których podano te informacje)
<i>rejestracyjnej Stanów Zjednoczonych Ameryki (ang. Food and Drug Administration)</i>	
5. <i>Czy jeżeli nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu?</i>	Nie dotyczy
6. <i>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?</i>	Tak; <u>Analiza Problemu Decyzyjnego</u> : rozdz. 7. Tak; <u>Analiza kliniczna</u> : rozdz. 12.
7. <i>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?</i>	Akty prawne, Tak; <u>Analiza Problemu Decyzyjnego</u> : rozdz. 7. Tak; <u>Analiza kliniczna</u> : rozdz. 12.