

ANALIZA KLINICZNA



PONESIMOD (PONVORY®) W LECZENIU RZUTOWO-REMISYJNEJ POSTACI STWARDNIENIA ROZSIANEGO

Wersja 2.0



HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa

ul. Starowiślna 17/3
31-038 Kraków
Tel.: +48 (0) 12 421-88-32;
Faks: +48 (0) 12 395-38-32
www.hta.pl

Projekt zakończono: 17 grudnia 2021 roku

W dniu 2 sierpnia 2022 roku analiza została uzupełniona zgodnie z pismem nr OT.4231.30.2022.TG.10 dotyczącym minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy dołączone do wniosku refundacyjnego.

[Redacted text block]

Powielanie tego dokumentu w całości, w częściach, jak również wykorzystywanie całości tekstu lub jego fragmentów wymaga zgody właściciela praw majątkowych oraz podania źródła.

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

Janssen Cilag Polska Sp. z o.o.

ul. Iłżecka 24
02-135 Warszawa

[Redacted text block]

Spis treści

INDEKS SKRÓTÓW	5
KLUCZOWE INFORMACJE.....	8
STRESZCZENIE.....	9
1. WSTĘP	14
1.1. Cel analizy klinicznej	14
1.2. Definicja problemu decyzyjnego	14
2. METODYKA ANALIZY KLINICZNEJ.....	16
2.1. Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej.....	16
2.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań	16
2.3. Wyszukiwanie badań klinicznych.....	19
2.3.1. Przeszukanie źródeł informacji medycznej	19
2.3.2. Selekcja odnalezionych publikacji.....	21
2.3.3. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań	21
2.3.4. Ekstrakcja danych.....	22
2.4. Analiza statystyczna	23
2.4.1. Porównanie bezpośrednie.....	23
2.4.2. Porównanie pośrednie	23
3. WYNIKI WYSZUKIWANIA BADAŃ KLINICZNYCH	25
3.1. Przeszukanie dla ponesimodu.....	25
3.2. Przeszukanie przeprowadzone w celu porównania sieciowego ponesimodu z komparatorami	28
4. CHARAKTERYSTYKA ORAZ ANALIZA HOMOGENICZNOŚCI BADAŃ	39
4.1. Charakterystyka badań dla ponesimodu	39
4.2. Analiza homogeniczności badań	41
4.2.1. Metodyka	41
4.2.2. Wiarygodność badań (ryzyko błędu systematycznego)	45
4.2.3. Populacja	48
4.2.4. Punkty końcowe	52
4.2.5. Podsumowanie analizy homogeniczności.....	60
5. WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ	61
5.1. Wyniki porównania PON vs TERI	61
5.1.1. Rzuty choroby	61
5.1.2. Ocena w skali EDSS	62

5.1.3.	Akumulacja niesprawności	62
5.1.4.	Zmiany w obrazie MRI	64
5.1.5.	Aktywność choroby	65
5.1.6.	Ocena zmęczenia	65
5.1.7.	Ocena funkcjonowania pacjenta	66
5.1.8.	Funkcje poznawcze.....	69
5.1.9.	Zaprzestanie terapii.....	69
5.1.10.	Zdarzenia niepożądane.....	70
5.1.11.	Jakość życia.....	73
5.2.	Długoterminowe stosowanie PON	74
5.2.	74
5.2.2.	Przedłużenie badania Olsson 2014.....	76
5.3.	78
	
	
	
	
	
	
	
6.	POSZERZONA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA	84
6.1.	Komunikaty dotyczące bezpieczeństwa	84
6.2.	Zdarzenia niepożądane raportowane przez EMA i WHO	86
6.3.	Informacje dotyczące bezpieczeństwa pochodzące z ChPL	89
7.	OPUBLIKOWANE PRZEGLĄDY SYSTEMATYCZNE.....	97
8.	WNIOSKI	99
9.	OGRANICZENIA	102
10.	DYSKUSJA	103
11.	OCENA ZGODNOŚCI ANALIZY Z ROZPORZĄDZENIEM MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 8 STYCZNIA 2021 ROKU	107
12.	BIBLIOGRAFIA	108
13.	SPIS TABEL, WYKRESÓW I RYSUNKÓW.....	129

Indeks skrótów

ALEM	Alemtuzumab
ARR	Roczna częstość rzutów (<i>Annualized Relapse Rate</i>)
bd	Brak danych
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CI/CrI	Przedział ufności / przedział wiarygodności (<i>confidence interval / credibility interval</i>)
DMF	Fumaran dimetylu (<i>Dimethyl fumarate</i>)
CDA	Potwierdzona akumulacja niesprawności (<i>Confirmed disability accumulation</i>)
EDSS	Rozszerzona skala niesprawności ruchowej (<i>Expanded Disability Status Scale</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (<i>European Agency for the Evaluation of Medicinal Products</i>)
FDA	Amerykańska Agencja Leków (<i>Food and Drug Administration</i>)
FIN	Fingolimod
FSIQ-RMS	Kwestionariusz oceny objawów i skutków zmęczenia w rzutowej postaci stwardnienia rozsianego (<i>Fatigue Symptoms and Impacts Questionnaire – Relapsing Multiple Sclerosis</i>)
GA	Octan glatirameru (<i>glatiramer acetate</i>)
Gd	Gadolin
Gd+	Gadolino zależne (np. zmiany)
HR	Ryzyko względne (<i>Hazard ratio</i>)
IFNB	Interferon beta

IFNB-1a-IM	Interferon beta 1a podawany domięśniowo (<i>Intramuscular interferon beta 1a</i>)
IFNB-1a-SC	Interferon beta 1a podawany podskórnio (<i>Subcutaneous interferon beta 1a</i>)
IFNB-1b-SC	Interferon beta 1b podawany podskórnio (<i>Subcutaneous interferon beta 1a</i>)
ITT	Analiza zgodna z intencją leczenia (<i>Intention to Treat Analysis</i>)
KLAD	Kladrybina
MD	Średnia różnica (<i>Mean difference</i>)
MHRA	Brytyjska Agencja ds. Regulacji Leków i Produktów Ochrony Zdrowia (<i>Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency</i>)
MRI	Rezonans magnetyczny (<i>Magnetic Resonance Imaging</i>)
MS	Stwardnienie rozsiane (<i>Multiple Sclerosis</i>)
MSFC	Złożona skala sprawności w stwardnieniu rozsianym (<i>Multiple Sclerosis Functional Composite</i>)
MTC	Mieszane porównanie pośrednie (<i>Mixed treatment comparison</i>)
NAT	Natalizumab
nd	Nie dotyczy
NEDA	Brak aktywności choroby (<i>No evidence of disease activity</i>)
NNH	Liczba pacjentów, u których w określonym czasie należy podać interwencji, aby uzyskać pożądaną efekt zdrowotny lub uniknąć jednego negatywnego punktu końcowego u jednego z nich (<i>Number Needed to Harm</i>)
NNT	Liczba pacjentów, u których dana interwencja doprowadza do wystąpienia jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego w określonym czasie (<i>Number Needed to Treat</i>)
OKR	Okrelizumab
OR	Iloraz szans (<i>Odds ratio</i>)

OZA	Ozanimod
Peg-IFNB-1a	Pegylowany interferon beta 1a
PLC	Placebo
PON	Ponesimod
RCT	Randomizowane badanie kliniczne (<i>Randomized controlled trial</i>)
RD	Różnica ryzyka (<i>Risk difference</i>)
ReR	Iloraz częstości (<i>Rate ratio</i>)
RR	Ryzyko względne (<i>Relative risk</i>)
RRMS	Rzutowo-remisyjna postać stwardnienia rozsianego (<i>Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis</i>)
S1P	Sfingozyno-1-fosforan (<i>sphingosine-1-phosphate</i>)
SAE	Ciężkie zdarzenia niepożądane (<i>Serious adverse events</i>)
SDMT	Test Symboli Cyfr (<i>Symbol Digit Modalities Test</i>)
SF-36	Kwestionariusz do oceny jakości życia (<i>The Short Form (36) Health Survey</i>)
TEAE	Zdarzenie niepożądane występujące w czasie leczenia (<i>Treatment-emergent adverse events</i>)
TERI	Teryflunomid
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Kluczowe informacje

<p>Stwardnienie rozsiane – przewlekła choroba związana z postępującą niesprawnością</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Stwardnienie rozsiane (MS; ang. <i>multiple sclerosis</i>) to przewlekła choroba neurodegeneracyjna, która nieleczona doprowadza do postępującej niesprawności pacjenta. • MS najczęściej dotyka choroby młode (średnia wieku wynosi 32 lata) co wpływa na wysokie obciążenie społeczno-ekonomiczne, między innymi koszty absencji zawodowej czy świadczenia rentowe. • Choroba wiąże się z odczuwaniem przewlekłego zmęczenia, często doprowadza do depresji i obniża jakość życia pacjentów oraz ich opiekunów. • W przeciwieństwie do osób zdrowych, zmęczenie u pacjentów z MS nie ustępuje całkowicie po odpoczynku i ma charakter przewlekły. Szacunkowo zmęczenie dotyka nawet 80% pacjentów z MS. • Najczęściej występującą postacią MS (około 80% pacjentów) jest postać rzutowo-remisyjna (RRMS; ang. <i>relapsing-remitting MS</i>), którą charakteryzują pojawiające się nowe objawy neurologiczne w formie rzutów (m.in. zaburzenia widzenia i zawroty głowy, zaburzenia koordynacji ruchowej, niedowłady kończyn dolnych, zaburzenia kontroli zwieraczy, zaburzenia poznawcze), a po nich następuje względna stabilizacja stanu chorego (całkowite lub częściowe ustąpienie objawów), aż do wystąpienia kolejnych pogorszeń.
<p>Aktualne leczenie RRMS</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Nie ma obecnie terapii umożliwiającej całkowite wyleczenie pacjentów z MS, ale istnieje wiele leków określanych jako terapie modyfikujące przebieg choroby (DMT, ang. <i>disease modifying therapy</i>), które mogą zmniejszyć częstość nawrotów, zmniejszyć aktywność choroby i spowolnić postęp niesprawności. • W Polsce pacjenci mają dostęp do dwóch programów lekowych (PL) tj. PL B.29 i B.46, przy czym większość jest leczonych w ramach PL B.29. • W ramach PL B. 29 dostępnych jest kilka leków o różnym mechanizmie działania, a także o różnej skuteczności i profilu bezpieczeństwa (dostępne w postaci iniekcji interferony beta, octan glatirameru oraz doustne fumaran dimetylu i teryflunomid). • Najczęściej stosowaną w 2020 roku terapią w ramach PL B.29 był fumaran dimetylu (prawie 7 000 pacjentów), natomiast bardzo rzadko stosowanym leczeniem jest pegylowany interferon beta-1a, który stosowało niecałe 390 pacjentów. • Na przełomie ostatnich kilku lat spadła częstość stosowania leków iniekcyjnych, natomiast znacznie wzrosła częstość stosowania leków doustnych.
<p>Niezaspokojone potrzeby pacjentów z RRMS</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Konieczne jest zwiększanie puli dostępnych leków dostępnych dla pacjenta, tak aby: <ul style="list-style-type: none"> ◦ leczenie odpowiadało preferencjom pacjenta odnośnie formy podania i dawkowania, ◦ leczenie było skutecznie (redukcja objawów choroby i zmniejszenia tempa postępu niesprawności), ◦ leczenie zapewniało bezpieczeństwo podczas długotrwałego stosowania terapii, ◦ dostosowywać lek do indywidualnego profilu pacjenta oraz mieć możliwość zmiany leku w przypadku niedostatecznej skuteczności poprzednio zastosowanego.
<p>Ponesimod – nowy lek w terapii RRMS</p>	<ul style="list-style-type: none"> • W maju 2021 roku EMA zarejestrowała ponesimod (produkt leczniczy Ponvory®, PON), doustny lek należący do grupy wybiórczych modulatorów receptora fosforanu-1-sfingozyny (S1P; ang. <i>sphingosine 1 phosphate</i>) • Skuteczność PON została wykazana w dużym (>1000 pacjentów), przeprowadzonym m.in. w ośrodkach w Polsce badaniu randomizowanym III fazy (OPTIMUM) uwzględniającym porównanie z aktywnym komparatorem – teryflunomidem (TERI), stanowiącym uznany i często stosowany w praktyce klinicznej leczenia RRMS lek doustny. • PON w porównaniu z TERI znamienne statystycznie redukuje średnioroczną częstość rzutów choroby (redukcja o ponad 30%), a także wiąże się ze znamienym statystycznie zmniejszeniem ryzyka wystąpienia rzutu choroby, redukcją występowania aktywnych zmian demielinizacyjnych, zmniejszeniem aktywności choroby (wskaźniki NEDA), poprawą sprawności i redukcją zmęczenia. PON i TERI cechują się natomiast porównywalną skutecznością odnośnie do wpływu na progresję niesprawności pacjentów. • Terapia PON ma dobrze poznany, zbliżony do innych wybiórczych modulatorów S1P profil bezpieczeństwa, stanowiąc bezpieczną opcję terapeutyczną także w długoletnim horyzoncie czasowym.

Streszczenie

■ Cel

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa ponesimodu (produkt leczniczy Ponvory®) stosowanego u dorosłych pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego (RRMS; ang. *relapsing-remitting multiple sclerosis*) spełniających kryteria kwalifikacji do programu lekowego B.29 „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10, G 35)” [1].

■ Metodyka

Analiza kliniczna oparta została na wynikach pierwotnych badań klinicznych odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego przeprowadzonego zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji oraz z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań dotyczących raportów HTA. Przeszukano w sposób systematyczny elektroniczne bazy informacji medycznej (MEDLINE, EMBASE, CENTRAL). Przeprowadzono 2 przeszukania źródeł informacji medycznej:

- pierwsze przeszukanie, którego celem była identyfikacja badań klinicznych oraz badań efektywności rzeczywistej i przeglądów systematycznych dla ponesimodu,

■ Wyniki przeszukania baz informacji medycznej

Przeszukanie dla ponesimodu

W wyniku przeszukania ukierunkowanego na odnalezienie badań dla interwencji zidentyfikowano łącznie 380 pozycji bibliograficznych (w tym powtarzające się tytuły). Weryfikacji poddano także strony towarzystw naukowych i producentów leków oraz rejestry badań klinicznych.

Kryteria włączenia do analizy klinicznej spełniło randomizowane badanie III fazy (OPTIMUM) porównujące skuteczność i bezpieczeństwo ponesimodu (PON) z teryflunomidem (TERI) stosowanych przez 2 lata. Po zakończeniu udziału w badaniu OPTIMUM pacjenci mogli kontynuować lub w przypadku pacjentów z grupy TERI rozpocząć leczenie PON w przedłużeniu badania stanowiącym odrębne nierandomizowane badanie (OPTIMUM-LT). Badanie OPTIMUM-LT ma status badania w toku.

W ramach przeszukania odnaleziono także randomizowane badanie II fazy (Olsson 2014) porównujące PON z placebo (PLC). Ze względu na to, że PLC nie stanowiło aktywnego komparatora dla PON, zdecydowano opisać to badanie w stanowiącym odrębny dokument aneksie do niniejszej analizy. W dokumencie głównym przedstawiono natomiast wyniki przedłużenia badania Olsson 2014, w którym czas trwania terapii PON wynosił 6 lat.

Aktualizacja przeszukania przeprowadzonego w celu porównania sieciowego ponesimodu z komparatorami

W wyniku dwóch aktualizacji przeglądu systematycznego zidentyfikowano łącznie 1677 pozycji bibliograficznych (w tym powtarzające się tytuły). Nie odnaleziono żadnego nowego badania randomizowanego spełniającego kryteria włączenia do analizy klinicznej i porównania pośredniego MTC.

Charakterystyka badań klinicznych

Badania dla ponesimodu – porównania bezpośrednie

Zidentyfikowane badanie OPTIMUM stanowiło wielośrodkową, podwójnie zaślepioną próbę kliniczną III fazy porównującą PON z innym doustnym lekiem modyfikującym przebieg choroby – TERI. Do badania zrandomizowano 1133 pacjentów (566 do grupy PON i 567 do grupy TERI). W badaniu brali udział pacjenci z RRMS (97%) oraz niewielka liczba pacjentów z SPMS (3% w całym badaniu). U odpowiednio 38% i 37% pacjentów z grupy badanej i kontrolnej w ciągu 2 lat przed randomizacją stosowano leczenie DMT. Najczęstszą grupą wcześniej stosowanych leków były interferony. Randomizowana faza badania OPTIMUM trwała 108 tygodni (2 lata). Pierwszorzędowym punktem końcowym badania była roczna częstość rzutów MS (ARR). Ponadto w badaniu oceniano także zmianę poziom odczuwanego zmęczenia, zmiany w OUN w obrazie MRI, postęp niesprawności pacjenta (czas do wystąpienia CDA3, CDA6), ocenę funkcjonowania pacjenta oraz bezpieczeństwo terapii.

Badania włączone do porównania sieciowego ponesimodu z komparatorami

Wszystkie 50 badań zaprojektowano jako randomizowane próby kliniczne w układzie grup równoległych. Większość badań przeprowadzono z podwójnym zaślepieniem. W 8 pracach zastosowano pojedyncze zaślepienie, a w jednej zaślepienie częściowe. Dwa badania miały charakter otwarty. Jedynie w 4 badaniach łączna liczba pacjentów była względnie niska (<100). Pozostałe badania przeprowadzono na próbie przekraczającej 100 chorych. Okres interwencji wahał się od 12 do 144 tygodni, ale znaczna większość badań to badania o okresie obserwacji powyżej 48 tygodni. W 7 pracach włączano pacjentów uprzednio nieleczonych lekami modyfikującymi przebieg choroby. W większości badań dopuszczano jednak stosowanie DMT, a odsetek osób wcześniej leczonych wahał się w granicach 6–100%.

Wyniki analizy skuteczności

Porównanie bezpośrednio ponesimodu z teryflunomidem

Wyniki badania randomizowanego OPTIMUM wskazują na istotną statystycznie przewagę PON nad TERI w odniesieniu do:

- zmniejszenia średniorocznej częstości rzutów (ReR = 0,695 [0,570, 0,848]),
- ponad 50-procentowego zmniejszenia prawdopodobieństwa wystąpienia rzutu choroby (OR = 0,48 [0,38; 0,61]),
- wzrostu szans wystąpienia braku aktywności choroby:
 - NEDA-3 tj. brak rzutu choroby, brak CDA3 i brak nowych lub powiększających się zmian Gd+ w obrazie T2 (OR = 1,70 [1,27; 2,28]),
 - NEDA-4 tj. brak rzutu choroby, brak CDA3, brak nowych lub powiększających się zmian Gd+ w obrazie T2 oraz brak zmniejszenia objętości mózgu o $\geq 0,4\%$ względem wartości wyjściowej (OR = 1,85 [1,24; 2,7]),
- zmniejszenia liczby zmian Gd+ w obrazie MRI/rok (ReR = 0,44 [0,36; 0,54]),
- zmniejszenia liczby zmian nowych lub powiększających się zmian w obrazie T1/skan (ReR = 0,42 [0,31; 0,56]),
- zmiany objętości mózgu względem wartości wyjściowej (MD = 0,34 [0,17; 0,50]),
- zmiany sprawności w skali EDSS (MD = -0,13 [-0,22; -0,04]),
- obniżenia poczucia zmęczenia ocenionego w skali FSIQ-RMS (MD = -3,57 [-5,83; -1,32]),
- zmiany w funkcjonowaniu pacjenta ocenionego skalą MSFC (MD = 0,059 [0,001; 0,117]).

Wyniki długoterminowego przedłużenia badania Olsson 2014 wskazują, że po 6 latach stosowania PON u pacjentów utrzymuje się względna redukcja ryzyka wystąpienia rzutu choroby na poziomie 33,5%. Długoterminowe leczenie PON wiąże się także z utrzymującą się redukcją liczby nowych zmian Gd+ w obrazie T1 MRI oraz nowych lub pojawiających się zmian Gd+ w obrazie T2 MRI (redukcja na poziomie 44% i 67% w ciągu 6 lat leczenia).

[REDAKOWANA]

[REDAKOWANA]

[REDAKOWANA]

[REDAKOWANA]

[REDAKOWANA]

[REDAKOWANA]

[REDAKOWANA]

[REDAKOWANA]

[REDAKOWANA]

[REDAKOWANA]

[REDAKOWANA]

[REDAKOWANA]

[REDAKOWANA]

[REDAKOWANA]

Wyniki analizy bezpieczeństwa

Porównanie bezpośrednie ponesimodu z teryflunomidem

W ramach analizy bezpieczeństwa nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy PON i TERI odnośnie do ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem, zdarzeń niepożądanych ogółem prowadzących do zaprzestania terapii oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem.

Leczenie PON w porównaniu z TERI wiązało się z istotnym statystycznie wzrostem prawdopodobieństwa wystąpienia:

- zwiększenia stężenia aminotransferaz (alaninowej (OR = 2,34 [1,65; 3,32] NNH = 9 [7; 16]) i asparaginianowej (OR = 1,86 [1,06; 3,25] NNH = 35 [18; 318])),
- duszności (OR = 4,48 [1,95; 10,28] NNH = 24 [16; 49]).

Stosowanie PON w porównaniu z TERI wiązało się z kolei z niższym prawdopodobieństwem wystąpienia:

- biegunki (OR = 0,44 [0,25; 0,75] NNT = 24 [15; 65]),
- łysienia (OR = 0,23 [0,13; 0,38] NNT = 11 [8; 16]).

Porównanie pośrednie ponesimodu z komparatorami

Wnioski końcowe

PON to zarejestrowany w 2021 roku doustny lek dla pacjentów z RRMS, który w porównaniu z innym doustnym lekiem TERI oraz większością pozostałych leków z PL B.29 prowadzi do redukcji średniorocznej liczby rzutów choroby. Ponadto w bezpośrednim porównaniu z TERI stosowanie PON prowadzi do istotnej statystycznie poprawy w zakresie postępu niesprawności, wystąpienia stanu bez aktywności choroby oraz eliminacji zmian w obrazie MRI.

Analiza występowania zdarzeń niepożądanych wskazuje, że ponesimod to terapia o dobrze poznanym, zbliżonym do innych wybiórczych modulatorów S1P profilu bezpieczeństwa, a doustna forma podania leku może zwiększać poziom akceptacji pacjenta.

Efekt terapeutyczny PON względem TERI jest także widoczny w istotnym statystycznie spadku poziomu odczuwanego zmęczenia – jednego z powszechniej występujących, obciążających pacjenta objawów MS.

Skuteczne działanie PON utrzymuje się też w długim horyzoncie czasowym, co potwierdzają wyniki 3-letnich oraz 6-letnich przedłużeń badań dla tej terapii.



Ponesimod stanowi zatem skuteczną opcję terapeutyczną dla pacjentów z RRMS, redukując częstość rzutów choroby i aktywność choroby oraz poprawiając sprawność pacjentów, a także zmniejszając poziom odczuwanego zmęczenia przy akceptowalnym profilu bezpieczeństwa.

1. Wstęp

1.1. Cel analizy klinicznej

Celem analizy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa ponesimodu (produkt leczniczy Ponvory®) stosowanego u dorosłych pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego (RRMS) spełniających kryteria rozpoczęcia leczenia lub zamiany leczenia w ramach programu lekowego B.29 „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)” [1].

Analiza kliniczna została przeprowadzona w oparciu o przegląd systematyczny literatury zgodnie z wytycznymi AOTMiT i Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie Minimalnych Wymagań [4, 5].

1.2. Definicja problemu decyzyjnego

Zakres analizy określono zgodnie ze schematem PICOS (populacja, interwencja, komparator, wyniki/punkty końcowe, metodyka badań, Tabela 1). Opis problemu zdrowotnego, w tym opis dostępnych wskaźników epidemiologicznych, populacji docelowej, charakterystykę interwencji oraz technologii opcjonalnych przedstawiono, a także program lekowy B.29 przedstawiono w ramach analizy problemu decyzyjnego [6].

Tabela 1.
Schemat przeprowadzenia analizy dla ponesimodu w RRMS (PICOS)

Kryteria	Kryteria włączenia
Populacja	Dorośli pacjenci z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego (RRMS) spełniający kryteria rozpoczęcia leczenia lub zamiany leczenia w ramach wnioskowanego programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)” [1].
Interwencja	<ul style="list-style-type: none"> • Ponesimod stosowany zgodnie z zarejestrowanym dawkowaniem
Komparatory	Stosowane zgodnie z zarejestrowanym dawkowaniem: <ul style="list-style-type: none"> • Teryflunomid 14 mg QD (TERI) • Fumaran dimetylu 240 mg BID (DMF) • Octan glatirameru 20 mg QD lub 40mg TIW (GA) • Interferon beta 1a podawany podskórnio 44 µg TIW (IFNB-1a-SC) • Interferon beta 1a podawany domięśniowo 30 µg QW (IFNB-1a-IM) • Interferon beta 1b podawany podskórnio 250 µg EOD (IFNB-1b-SC) • Pegylowany interferon beta 1a 125 mg q2w (peg-IFNB-1a)

Kryteria	Kryteria włączenia
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> • Występowanie rzutów choroby, • akumulacja niesprawności, • brak aktywności choroby, • zmiany w obrazie MRI, • zmiana w poziomie niesprawności, • ocena funkcjonowania pacjenta, • ocena zmęczenia pacjentów, • zaprzestanie terapii z dowolnej przyczyny oraz z powodu zdarzeń niepożądanych, • bezpieczeństwo terapii, • ocena jakości życia.
Metodyka	<ul style="list-style-type: none"> • randomizowane badania kliniczne, • przedłużenia badań klinicznych dla interwencji, • badania obserwacyjne porównawcze, a w przypadku braku badań porównawczych – badania obserwacyjne dla interwencji, • przeglądy systematyczne.

BID – dwa razy dziennie (łac. bis in die; ang. two times a day); EOD – co drugi dzień (ang. every other day); MRI – rezonans magnetyczny (ang. *Magnetic Resonance Imaging*); TIW – trzy razy w tygodniu (ang. three times a week); QD – raz dziennie (łac. quaque die; ang. once a day); QW – raz w tygodniu (ang. once a week); Q2W – co dwa tygodnie (ang. once every two weeks)

2. Metodyka analizy klinicznej

2.1. Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej

Analiza kliniczna została przeprowadzona w oparciu o wynik badań odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego wg poniższego schematu:

- określenie kryteriów włączenia badań do analizy,
- opracowanie strategii wyszukiwania doniesień naukowych,
- przeszukanie źródeł informacji medycznej,
- odnalezienie pełnych tekstów doniesień naukowych potencjalnie przydatnych w analizie klinicznej,
- selekcja badań klinicznych w oparciu o predefiniowane kryteria włączenia i wykluczenia,
- opracowanie wyników badań,
- analiza istotności statystycznej i klinicznej wyników badań włączonych do analizy,
- porównanie siły interwencji poszczególnych opcji terapeutycznych i opracowanie wniosków.

2.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

Do analizy klinicznej włączone zostały badania spełniające kryteria dotyczące populacji, interwencji, komparatorów i metodyki badań, uwzględniające przynajmniej jeden z wymienionych poniżej punktów końcowych oraz niespełniające żadnego z kryteriów wykluczenia.

W ramach analizy klinicznej przeprowadzono dwa przeszukania źródeł informacji medycznej.

- **Pierwsze przeszukanie (etap I)** – ukierunkowane na identyfikację badań randomizowanych umożliwiających porównanie ponesimodu z komparatorami, a także badań efektywności rzeczywistej oraz przeglądów systematycznych dla ponesimodu (Tabela 2).
- **Drugie przeszukanie (etap II)** – dla ponesimodu zidentyfikowano 1 badanie RCT porównujące interwencję z jednym z komparatorów (teryflunomid) oraz 1 badanie RCT porównujące interwencję z placebo. Stąd niezbędne było przeprowadzenie dalszych przeszukań celem przeprowadzenia porównań z pozostałymi komparatorami. [REDACTED]

Tabela 2.
Kryteria włączenia i wykluczenia badań do analizy klinicznej – przeszukanie dla ponesimodu

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	
<ul style="list-style-type: none"> • Dorośli pacjenci z RRMS <p>W trakcie procesu selekcji badań do analizy poszukiwano badań odpowiadających populacji docelowej zgodnie z PICO (Tabela 1)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Postać MS wtórnie postępująca • Postać MS pierwotnie postępująca
Interwencja	
<p>Stosowany zgodnie z zarejestrowanym dawkowaniem:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ponesimod 	<ul style="list-style-type: none"> • Dawkowanie inne niż zarejestrowane
Komparatory	
<p>Stosowane zgodnie z zarejestrowanym dawkowaniem:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Teryflunomid 14 mg QD (TERI) • Fumaran dimetylu 240 mg BID (DMF) • Octan glatirameru 20 mg QD lub 40mg TIW (GA) • Interferon beta 1a podawany podskórnym 44 µg TIW (IFNB-1a-SC) • Interferon beta 1a podawany domięśniowo 30 µg QW (IFNB-1a-IM) • Interferon beta 1b podawany podskórnym 250 µg EOD (IFNB-1b-SC) • Pegylowany interferon beta 1a 125 mg q2w (peg-IFNB-1a) 	<ul style="list-style-type: none"> • Dawkowanie inne niż zarejestrowane
Punkty końcowe	
<ul style="list-style-type: none"> • Występowanie rzutów choroby, • akumulacja niesprawności, • brak aktywności choroby, • zmiany w obrazie MRI, • zmiana w poziomie niesprawności, • ocena funkcjonowania pacjenta, • ocena funkcji poznawczych, • ocena zmęczenia pacjentów, • zaprzestanie terapii z dowolnej przyczyny oraz z powodu zdarzeń niepożądanych, • bezpieczeństwo terapii, • ocena jakości życia. 	<ul style="list-style-type: none"> • x
Metodyka badań	
<ul style="list-style-type: none"> • Badania kliniczne z randomizacją, • przedłużenia badań randomizowanych dla interwencji, • badania obserwacyjne porównawcze, a w przypadku braku badań porównawczych – badania obserwacyjne dla interwencji, • przeglądy systematyczne 	<ul style="list-style-type: none"> • Badania kliniczne bez randomizacji, w tym jednoramienne, • Prace poglądowe • Opisy pojedynczych przypadków
Inne	
<ul style="list-style-type: none"> • Badania opublikowane w języku angielskim lub polskim • Badania w postaci pełnotekstowych publikacji głównych, raportów z badań klinicznych, a także doniesień konferencyjnych - wyłącznie jako uzupełnienie badań opublikowanych w postaci pełnotekstowej 	<ul style="list-style-type: none"> • x

BID – dwa razy dziennie (łac. bis in die; ang. two times a day); EOD – co drugi dzień (ang. every other day); MRI – rezonans magnetyczny (ang. *Magnetic Resonance Imaging*); TIW – trzy razy w tygodniu (ang. three times a week); QD – raz dziennie (łac. quaque die; ang. once a day); QW – raz w tygodniu (ang. once a week); Q2W – co dwa tygodnie (ang. once every two weeks)

Tabela 3.

Kryteria włączenia i wykluczenia badań do analizy klinicznej – przeszukanie systematyczne (SLR) przeprowadzone w celu porównania pośredniego metodą MTC (aktualizacja SLR [REDACTED])

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	
<ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci w wieku ≥ 18 roku życia z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego: RRMS lub SPMS/PRMS^a 	<ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci < 18 roku życia • Kobiety w ciąży • PPMS
Interwencja	
Stosowany zgodnie z zarejestrowanym dawkowaniem: <ul style="list-style-type: none"> • ponesimod 	<ul style="list-style-type: none"> • Dawkowanie inne niż zarejestrowane
Interwencje/Komparatory	
Porównanie co najmniej dwóch poniższych monoterapii w dawkach zarejestrowanych przez EMA:	
<ul style="list-style-type: none"> • Placebo, • Interferon beta 1a podawany podskórnym 22 μg lub 44 μg TIW (IFNB-1a-SC)^b, • Interferon beta 1a podawany domięśniowo 30 μg QW (IFNB-1a-IM), • Interferon beta 1b podawany podskórnym 250 μg EOD lub TIW (IFNB-1b-SC), • Fumaran dimetylu 240 mg BID (DMF), • Octan glatirameru 20 mg QD lub 40mg TIW (GA)^c, • Teryflunomid 14mg QD (TERI), • Okrelizumab 600 mg 24W (OKR), • Pegylowany interferon beta 1a 125 mg q2w (peg-IFNB-1a), • Ponesimod 20 mg QD (PON) • Ozanimod 1 mg QD (OZA), • Alemtuzumab 12 mg QD (ALEM), • Fingolimod 0,5 mg QD (FIN), • Kladrybina 3,5 mg/kg QD (KLAD), • Natalizumab 300 mg 4W (NAT), • Siponimod 2 mg QD (SIP), 	<ul style="list-style-type: none"> • Alternatywne drogi podania leku lub dawkowanie niezgodne z podanym w kryteriach włączenia, • Schematy skojarzone (niezależnie od tego czy każda terapia jest wymieniona w kryteriach włączenia), • Niejednoznacznie określone schematy leczenia (np. określenie „dowolny interferon”), • Badania dotyczące przerwania leczenia, • Badania z uwzględnieniem zmiany leczenia, • Zapisy dotyczące wyników tylko dla jednego interesującego schematu leczenia.
Punkty końcowe	
<ul style="list-style-type: none"> • ARR, • CDA3 (na podstawie skali EDSS)^d, • CDA6 (na podstawie skali EDSS)^d, • zaprzestanie terapii z jakiegokolwiek przyczyny, • ciężkość rzutów: <ul style="list-style-type: none"> ○ Rzuty wymagające hospitalizacji, ○ Rzuty wymagające zastosowania kortykosteroidów, • zmęczenie: <ul style="list-style-type: none"> ○ FIS, ○ MSQIL-PH, ○ FSIQ-RMS, ○ PGI-S, ○ CGI-C, • ocena funkcji poznawczych: <ul style="list-style-type: none"> ○ PASAT-3, ○ SDMT. • jakość życia: <ul style="list-style-type: none"> ○ MSQOL-54, ○ SF-36, ○ EQ-5D-5L, ○ EQ-5D-VAS. • NEDA, • śmiertelność • zaprzestanie udziału w badaniu z jakiegokolwiek przyczyny, • zdarzenia niepożądane: <ul style="list-style-type: none"> ○ związane z widzeniem (niewyraźne widzenie, podwójne widzenie, męty w ciele szklistym, zmniejszenie ostrości wzroku) lub zmęczenie, ○ zdarzenia niepożądane ogółem, ○ ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem ○ zaprzestanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych. 	<ul style="list-style-type: none"> • Punkty końcowe niewymienione w kryteriach włączenia • Dane zsumowane z wielu RCT (chyba że porównywalne dane dotyczące wyników były niedostępne dla poszczególnych badań)

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Metodyka badań	
<ul style="list-style-type: none"> • Randomizowane badania kliniczne^e: <ul style="list-style-type: none"> ○ Uwzględniające analizy zbiorcze badań, w których raportowano odrębne wyniki ○ uwzględniające analizy post hoc ○ uwzględniające analizy przedłużenia badań (jeżeli spełniały kryteria interwencji/komparatorów), • Typ publikacji: pełnotekstowe artykuły z czasopism, abstrakty/postery konferencyjne, raporty z badań klinicznych 	<ul style="list-style-type: none"> • Badania I lub IV fazy • Badania nierandomizowane, • Badania jednoramienne, • Badania obserwacyjne, • Przedłużenia badań randomizowanych, w których nie ma już fazy kontrolowanej, • Badania przedwcześnie zakończone • Badania przedkliniczne, opisy przypadków, artykuły pogładowe, przeglądy
Czas trwania badań	
Bez ograniczeń	
Język publikacji	
Język angielski	Inny niż język angielski
Ograniczenia co do daty publikacji badania	
Bez ograniczeń	

4W – podanie co 4 tygodnie; 24W – podanie co 24 tygodnie; ARR – Roczna częstość rzutów (ang. *Annualized relapse rate*); CDA3 – Potwierdzona w 3 miesiącu akumulacja niesprawności (ang. *Confirmed disability accumulation*); CDA6 – Potwierdzona w 6. miesiącu akumulacja niesprawności (ang. *Confirmed disability accumulation*); CGI-C – Globalne wrażenie zmiany oceniane przez klinicystę (ang. *Clinician's Global Impression of Change*); EMA - Europejska Agencja Leków (ang. *European Agency for the Evaluation of Medicinal Products*); EQ-5D-5L – Pięciowymiarowy arkusz oceny jakości życia (ang. *EuroQol five-dimension 5-level questionnaire*); EQ-5D VAS – Pięciowymiarowy kwestionariusz oceny jakości życia w wizualnej skali analogowej (ang. *EuroQol five-dimension 5-level questionnaire visual analogue scale*); FIS – Skala oddziaływania zmęczenia (ang. *Fatigue Impact Scale*); FSIQ-RMS - kwestionariusz oceny objawów i skutków zmęczenia w rzutowej postaci stwardnienia rozsianego (ang. *Fatigue Symptoms and Impacts Questionnaire – Relapsing Multiple Sclerosis*); MSQOL-PH – skala jakości życia w stwardnieniu rozsianym – komponent fizyczny (ang. *Multiple Sclerosis Quality of Life Physical Component*); NEDA – brak aktywnej choroby (ang. *no evidence of active disease*); PGI-S – Ogólne wrażenie ciężkości określane przez pacjenta (ang. *Patient's Global Impression of Severity*); PASAT-3 – trzysekundowy test rytmicznego dodawania bodźców słuchowych (ang. *Paced Auditory Serial Addition Test*); PPMS – pierwotnie postępująca postać stwardnienia rozsianego (ang. *progressive progressive multiple sclerosis*); PRMS – postępująco rzutowa postać stwardnienia rozsianego (ang. *progressive relapsing multiple sclerosis*); SDMT – Test Symboli Cyfr (ang. *Symbol Digit Modalities Test*); SPMS - wtórnie postępująca postać stwardnienia rozsianego (ang. *secondary progressive multiple sclerosis*)

a) Kryterium stosowane w SLR. Przy włączaniu badań do MTC wymagano, aby co najmniej 80% pacjentów miało potwierdzony RRMS.

b) Uwzględniając nową formułację produktu Rebif.

c) Oryginalne produkty lecznicze oraz generyczne produkty lecznicze.

d) Różne terminy dotyczące wyników były akceptowane, o ile definicje wyników były zgodne z definicjami CDA w badaniu OPTIMUM (np. potwierdzona progresja niepełnosprawności (CDP), trwała progresja niepełnosprawności).

e) Przy włączaniu badań do MTC wymagano, aby do każdego z ramion badania zrandomizowano co najmniej 10 pacjentów.

2.3. Wyszukiwanie badań klinicznych

2.3.1. Przeszukanie źródeł informacji medycznej

W obu przeszukaniach (Rozdz. 2.2) wyszukiwanie badań klinicznych przeprowadzono w oparciu o szczegółowy protokół opracowany przed rozpoczęciem prac w ramach przeglądu systematycznego. Uwzględniono w nim kryteria włączenia i wykluczenia badań do przeglądu, strategię wyszukiwania, sposób selekcji badań oraz planowaną metodykę przeprowadzenia analizy i syntezy danych.

Przeszukania elektronicznych baz informacji medycznej przeprowadzono z zastosowaniem słów kluczowych dotyczących populacji, interwencji i komparatorów. Odpowiednie słowa kluczowe połączono operatorami logicznymi uzyskując strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukania najważniejszych baz informacji medycznej. Nie zawężano wyszukiwania do słów kluczowych odnoszących się do punktów końcowych, co pozwoliło uzyskać strategię wyszukiwania

o wysokiej czułości, obejmującą doniesienia raportujące wszystkie punkty końcowe, dotyczące zarówno skuteczności klinicznej, jak i bezpieczeństwa.

Strategia wyszukiwania dla ponesimodu w etapie I została zaprojektowana iteracyjnie. W procesie tym uczestniczyło dwóch analityków [REDACTED] którzy dokonywali kolejnych prób i korekt wyszukiwania, celem identyfikacji właściwych słów kluczowych, które następnie wykorzystano do zaprojektowania finalnej wersji strategii wyszukiwania. Ostateczne przeszukanie baz danych w oparciu o ustaloną strategię przeprowadziła jedna osoba [REDACTED]. Poprawność przeprowadzonego wyszukiwania (poprawność zapisu słów kluczowych, zasadność użycia operatorów logicznych itd.) została potwierdzona przez innego analityka [REDACTED]

Proces przeszukań przeprowadzonych w ramach SLR dostarczonego przez Zamawiającego [2] oraz ich aktualizacji przeprowadzonych przez autorów niniejszej analizy, a także wyniki wyszukiwania dla ponesimodu w poszczególnych bazach przedstawiono w stanowiącym odrębny dokument Aneksie (Aneks A1 i A2) [7].

W celu identyfikacji publikacji odpowiadających problemowi zdrowotnemu przeprowadzono przeszukanie źródeł informacji, zgodnie z zaleceniami zawartymi w wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [4]. Korzystano z:

- elektronicznych baz informacji medycznej, do których zaimplementowano strategię wyszukiwania,
- referencji odnalezionych doniesień naukowych,
- doniesień z konferencji naukowych,
- rejestrów badań klinicznych.

Przeszukano następujące źródła informacji medycznej, w celu odnalezienia pierwotnych badań klinicznych:

- MEDLINE (przez PubMed),
- EMBASE,
- The Cochrane Library (CENTRAL),
- rejestry badań klinicznych (ClinicalTrials.gov, EU Clinical Trials Register),
- strony internetowe konferencji, towarzystw i organizacji zajmujących się problematyką stwardnienia rozsianego (m.in. ECTRIMS, ACTRIMS, EAN, AAN),
- strony internetowe wybranych agencji rządowych (URPL, EMA, MHRA, FDA),
- strony producenta ponesimodu (Janssen-Cilag International).

Przeszukanie źródeł informacji medycznej dla ponesimodu przeprowadzono w czerwcu 2021 roku i zaktualizowano w październiku oraz w grudniu 2021 roku. Przeszukane bazy danych, strony internetowe oraz użyte słowa kluczowe, wraz z wynikami wyszukiwania, umieszczono w Aneksie A oraz B stanowiącym odrębny załącznik do niniejszego dokumentu [7].

Przeszukanie źródeł informacji medycznej ukierunkowane na identyfikację badań z randomizacją do MTC zostało przeprowadzone [REDACTED], a jego aktualizację wykonano we wrześniu i w grudniu 2021 roku. Wyniki przeszukania aktualizacyjnego opisano w Aneksie A2 [7].

2.3.2. Selekcja odnalezionych publikacji

W ramach przeszukań dla ponesimodu oraz aktualizacji SLR na wszystkich etapach selekcja dokonywana była niezależnie przez dwóch analityków [REDACTED]). Weryfikacja na poziomie abstraktów i tytułów (etap I) odbywała się w ten sposób, że do dalszego etapu włączano wszystkie doniesienia uznane za przydatne przynajmniej przez jednego z nich. W przypadku niezgodności opinii w trakcie weryfikacji badań w oparciu o pełne teksty doniesień (etap II) ostateczne stanowisko uzgadniano w drodze konsensusu lub korzystano z pomocy trzeciego analityka [REDACTED]. Stopień zgodności pomiędzy analitykami na etapie analizy pełnych tekstów wynosił 100%.

2.3.3. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań

Ocenę wiarygodności przeglądów systematycznych przeprowadzono za pomocą skali AMSTAR II [8].

Ocenę wiarygodności badań RCT przeprowadzono z wykorzystaniem narzędzia zaproponowanego przez The Cochrane Collaboration służącego do oceny ryzyka błędu systematycznego. Narzędzie służące do oceny ryzyka błędu systematycznego (RoB, ang. *Risk of Bias*) zaproponowane przez The Cochrane Collaboration obejmuje ocenę siedmiu kluczowych obszarów:

- generacji kodu losowego przydziału w procesie randomizacji,
- ukrycia kodu alokacji,
- zaślepienia uczestników i personelu,
- zaślepienia osób oceniających wyniki,
- analizy niepełnych wyników,
- kompletności raportowanie wyników,
- innych obszarów.

Ryzyko błędu w każdym z obszarów oceniane jest w oparciu o informacje przedstawione w publikacji z uwzględnieniem aktualnego problemu zdrowotnego i przyjmuje ono jedną z trzech wartości: niskie ryzyko, wysokie ryzyko oraz niejasne ryzyko.

Ocenę wiarygodności przedłużeń badań RCT przeprowadzono z zastosowaniem skali NICE, w której uwzględniono następujące kryteria:

- Czy badanie było wieloośrodkowe?
- Czy cel badania (hipoteza) był jasno określony?
- Czy kryteria włączenia/wykluczenia były jasno sformułowane?
- Czy podano jasną definicję punktów końcowych?

- Czy badanie było prospektywne?
- Czy napisano, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?
- Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?
- Czy przedstawiono analizę wyników w warstwach [4, 9].

Niezależnie od przeprowadzonej oceny wiarygodności każde badanie scharakteryzowano pod względem:

- kryteriów włączenia i wykluczenia pacjentów do/z badania,
- ocenianych punktów końcowych dotyczących skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa,
- populacji (liczba pacjentów, odsetek mężczyzn, wiek pacjentów, czas od wystąpienia objawów choroby, liczba rzutów choroby, średnia wyjściowa punktacja w skali EDSS, wyniki badań MRI),
- rodzaju interwencji w grupie badanej oraz kontrolnej (schemat terapeutyczny, dawka, okres leczenia, okres obserwacji),
- metodyki (rodzaj badania, metoda zaślepienia i randomizacji, utrata z badania, ukrycie kodu alokacji, kierunek badania, rodzaj analizy wyników, testowana hipoteza wyjściowa, typ i podtyp badania).

2.3.4. Ekstrakcja danych

Ekstrakcja danych dotyczących porównania bezpośredniego PON vs TERI została przeprowadzona przez jednego analityka [REDAKTOWANE]. Następnie poprawność ekstrakcji podlegała weryfikacji przez innego analityka [REDAKTOWANE].

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

Ekstrakcja danych dotyczących porównania bezpośredniego PON vs TERI została przeprowadzona i opisana w taki sposób, że:

- jeżeli wynik pochodził z publikacji głównej lub suplementu do niej (oznaczenie publikacji głównych przedstawia Tabela 4, Tabela 5) – nie podawano wtedy informacji o źródle danych pod tabelami w rozdziałach z wynikami analizy klinicznej,
- jeżeli wynik pochodził z publikacji innej niż główna – wtedy pod tabelami z wynikami w przypisach podawano informację o publikacji źródłowej.

2.4. Analiza statystyczna

2.4.1. Porównanie bezpośrednie

2.4.1.1. ANALIZA HETEROGENICZNOŚCI BADAŃ KLINICZNYCH

Przed dokonaniem kumulacji wyników oceniono heterogeniczność kliniczną i metodyczną pomiędzy poszczególnymi badaniami spełniającymi kryteria włączenia do analizy. W pierwszej kolejności poszczególne prace analizowano pod względem zgodności w zakresie metodyki, populacji, interwencji i punktów końcowych.

2.4.1.2. PORÓWNANIE BEZPOŚREDNIE

Wyniki obliczeń własnych w przypadku zmiennych dychotomicznych przedstawiano w postaci parametrów względnych (OR lub ReR (*Rate ratio*)) oraz bezwzględnych (RD, NNT lub NNH). Parametry NNT (*number needed to treat*) lub NNH (*number needed to harm*) prezentowano tylko w sytuacji, kiedy różnica pomiędzy grupą badaną a kontrolną była istotna statystycznie, a parametr RD tylko w sytuacji, kiedy różnica pomiędzy grupą badaną a kontrolną nie była istotna statystycznie. Wyniki dla zmiennych ciągłych przedstawiono w postaci średniej różnicy (MD). Parametry zależne od czasu prezentowano w postaci hazardów względnych (HR, *hazard ratio*). Podawano również wyniki analizy statystycznej przeprowadzonej przez autorów badania, wyrażone w postaci wartości p. We wszystkich przypadkach wyniki przedstawiono z 95-procentowymi przedziałami ufności. Za akceptowalną wartość poziomu istotności statystycznej przyjęto 0,05 ($p \leq 0,05$).

Przy opracowywaniu wyników korzystano z następujących narzędzi analitycznych:

- MS Excel,
- Sophie v. 1.5.0 (program do metaanaliz opracowany przez zespół HTA Consulting – poddany weryfikacji z programem STATA v. 10.0).

2.4.2. Porównanie pośrednie

2.4.2.1. ZASADA OGÓLNA

Metoda MTC (ang. *Mixed Treatment Comparison*) umożliwia porównanie dwóch interwencji (A i C) poprzez wspólny komparator (B). Dodatkowo MTC uwzględnia informacje pochodzące z badań porównujących interwencje A i C z innymi komparatorami niż B.

Podstawą MTC jest model zależności statystycznych pomiędzy zmiennymi losowymi, który obejmuje: ryzyko zdarzeń w grupie referencyjnej, efekt leczenia powodujący wzrost lub spadek ryzyka zdarzeń oraz wpływ zdarzeń losowych na uzyskiwane wyniki.

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

3. Wyniki wyszukiwania badań klinicznych

3.1. Przeszukanie dla ponesimodu

W wyniku przeszukania pierwotnego i dwóch aktualizacji przeszukania baz informacji medycznej i pozostałych źródeł informacji naukowej odnaleziono łącznie 446 pozycji bibliograficznych, w tym powtarzające się publikacje. Po usunięciu powtarzających się tytułów przeprowadzono selekcję 331 publikacji na podstawie tytułów i abstraktów, kwalifikując do dalszej analizy w oparciu o pełne teksty 53 pozycje bibliograficzne (Rysunek 1; Tabela 5).

Kryteria włączenia do analizy klinicznej spełniło badanie randomizowane **OPTIMUM** (24 publikacje) porównujące skuteczność i bezpieczeństwo ponesimodu (PON) i teryflunomidu (TERI) stosowanych przez 2 lata. Ponadto pacjenci, którzy zakończyli udział w badaniu OPTIMUM mogli kontynuować lub rozpocząć (pacjenci leczeni wcześniej TERI) leczenie PON w ramach nierandomizowanego badania **OPTIMUM-LT**. [REDACTED]

Zidentyfikowano także 1 przegląd systematyczny (**Tong 2021**), przy czym przegląd ten uwzględnił wyniki porównania PON z innymi modulatorami receptora S1P, które nie stanowią komparatorów zgodnych z PICOS niniejszej analizy. Jednak ze względu na fakt, że jest to jedyny opublikowany przegląd systematyczny obejmujący ponesimod, zdecydowano o jego warunkowym włączeniu do analizy klinicznej.

W toku przeszukania zidentyfikowano również badanie **Olsson 2014** (9 publikacji) porównujące PON w różnych dawkach (w tym w zarejestrowanej dawce 20 mg) z placebo (PLC). Pomimo, że PLC nie stanowi komparatora dla PON, zdecydowano dodatkowo przedstawić wyniki tego badania RCT w Aneksie [7]. Po zakończeniu fazy randomizowanej pacjenci mogli kontynuować leczenie PON w ramach przedłużenia badania (10 publikacji). Odnaleziono wyniki dla pacjentów kontynuujących terapię PON (czas trwania terapii wyniósł 6 lat), którzy w fazie randomizowanej badania (Olsson 2014) zostali przypisani do grupy PON. Wyniki **przedłużenia badania Olsson 2014** przedstawiono w Rozdz. 5.2.2. niniejszej analizy.

Nie odnaleziono badań oceniających ponesimod w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.

Z uwagi na brak badań porównujących w sposób bezpośredni ponesimod względem pozostałych komparatorów konieczne było przeprowadzenie wnioskowania pośredniego, które opisano w Rozdz. 2.2 oraz 3.2.

Rysunek 1.
Schemat selekcji badań dla PON zgodnie z PRISMA

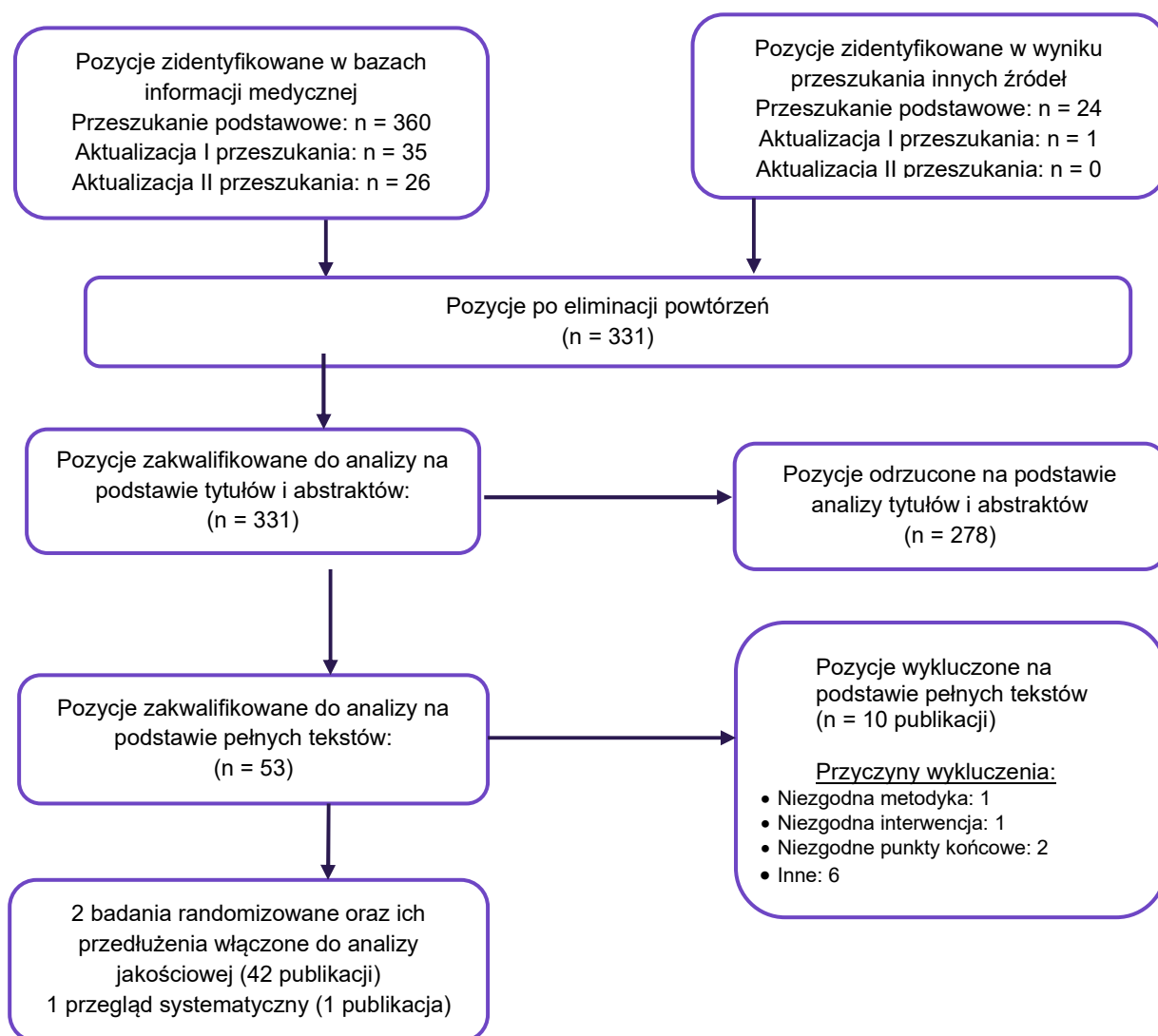


Tabela 4.
Badania i przeglądy systematyczne dla PON spełniające kryteria włączenia do analizy klinicznej

Badanie	Porównanie	Publikacja	Typ publikacji	Referencja
OPTIMUM	PON vs TERI	Kappos 2021*	Publikacja pełnotekstowa	[13]
		DiBernardo 2021	Abstrakt i poster konferencyjny	[14]
		Barkhof 2021	Abstrakt i poster konferencyjny	[15]
		Kappos 2020a	Abstrakt konferencyjny	[16]
		Kappos 2020b	Prezentacja konferencyjna	[17]
		Kappos 2019	Abstrakt i prezentacja konferencyjna	[18]
		Keenan 2021a	Abstrakt konferencyjny	[19]
		Keenan 2021b	Abstrakt konferencyjny	[20]
		Keenan 2021c	Abstrakt konferencyjny	[21]
		Keenan 2021d	Abstrakt konferencyjny	[22]

Badanie	Porównanie	Publikacja	Typ publikacji	Referencja
		Obando 2021	Abstrakt i poster konferencyjny	[23]
		Sprenger 2020a	Abstrakt konferencyjny	[24]
		Sprenger 2020b	Abstrakt konferencyjny	[25]
		Fox 2020a	Abstrakt i prezentacja konferencyjna	[26]
		Fox 2020b	Abstrakt konferencyjny	[27]
		Fox 2020c	Prezentacja konferencyjna	[28]
		Cole 2021a	Abstrakt konferencyjny	[29]
		Cole 2021b	Prezentacja konferencyjna	[30]
		Clinical Study Report [poufne]		[31]
		Raport z clinicaltrials.gov NCT02425644		[32]
		Raport z clinicaltrialsregister.eu/ 2012-000540-10		[33]
		Raport EMA dotyczący oceny ponesimodu		[34]
		Raport FDA dotyczący oceny ponesimodu		[35]
		Raport NICE dotyczący oceny ponesimodu		[36]
		Olsson 2014*	Publikacja pełnotekstowa	[37]
		Gisleskog 2021	Publikacja pełnotekstowa	[38]
		Fernandez 2012	Abstrakt konferencyjny	[39]
		Freedman 2012	Abstrakt konferencyjny	[40]
Olsson 2014	PON vs PLC	Olsson 2012	Abstrakt konferencyjny	[41]
		Raport z clinicaltrials.gov NCT01006265		[42]
		Raport z clinicaltrialsregister.eu/ 2008-006786-92-SE		[43]
		Raport EMA dotyczący oceny ponesimodu**		[34]
		Raport FDA dotyczący oceny ponesimodu**		[35]
		Freedman 2013	Abstrakt konferencyjny	[44]
		Freedman 2020a	Abstrakt konferencyjny	[45]
		Freeedman 2020b	Abstrakt konferencyjny	[46]
		Freedman 2020c	Prezentacja konferencyjna	[47]
Przedłużenie Olsson 2014	PON	Havrdova 2018	Abstrakt konferencyjny	[48]
		Havrdova 2017a	Poster konferencyjny	[49]
		Havrdova 2017b	Abstrakt konferencyjny	[50]
		Keenan 2020c	Prezentacja konferencyjna	[51]
		Pozzili 2013	Abstrakt konferencyjny	[52]
		Raport z clinicaltrialsregister.eu/ 2009-011470-15		[53]
Przegląd systematyczny Tong 2021	Porównanie PON z innymi DMT z grupy receptorów S1P	Tong 2021		[54]

*Publikacja główna

**Publikacja wliczana do PRISMY jednokrotnie.

3.2. Przeszukanie przeprowadzone w celu porównania sieciowego ponesimodu z komparatorami

_____ kryteria włączenia do porównania pośredniego MTC spełniło 50 RCT. _____

W wyniku aktualizacji przeszukania baz informacji medycznej odnaleziono łącznie 1677 pozycji bibliograficznych (w tym powtórzenia). Po usunięciu powtarzających się tytułów przeprowadzono selekcję 1479 publikacji na podstawie tytułów i abstraktów, kwalifikując do dalszej analizy w oparciu o pełne teksty 10 pozycji bibliograficznych.

W ramach aktualizacji przeszukania zidentyfikowano jedno badanie IR.MUI.REC [55] porównujące FIN z DMF. Praca ta spełniała kryteria włączenia do przeglądu systematycznego, ale ze względu na brak raportowania odpowiednich do MTC punktów końcowych (ARR, CDA3, CDA6, zaprzestanie terapii z jakiegokolwiek przyczyny), badania nie włączono do analizy klinicznej i MTC.

Ostatecznie, w ramach przeprowadzonych aktualizacji żadna z zidentyfikowanych pozycji nie spełniła kryteriów włączenia do analizy klinicznej i MTC (Rysunek 2).

Analiza kliniczna obejmująca porównanie ponesimodu z komparatorami odnośnie do skuteczności terapii oraz zaprzestania terapii niezależnie od przyczyny została zatem oparta o wyniki przeglądu systematycznego literatury (SLR) _____

Ponadto w ramach analizy klinicznej w oparciu o zidentyfikowane w ramach powyżej opisanego SLR badania randomizowane opracowano zestawienie wyników dla ponesimodu i komparatorów odnośnie do:

- zaprzestania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych (AE),
- odsetka pacjentów z AE ogółem,
- odsetka pacjentów z ciężkimi AE (SAE).

Rysunek 2.
Schemat selekcji badań klinicznych z randomizacją do MTC zgodnie z PRISMA (aktualizacje oryginalnego przeszukania)

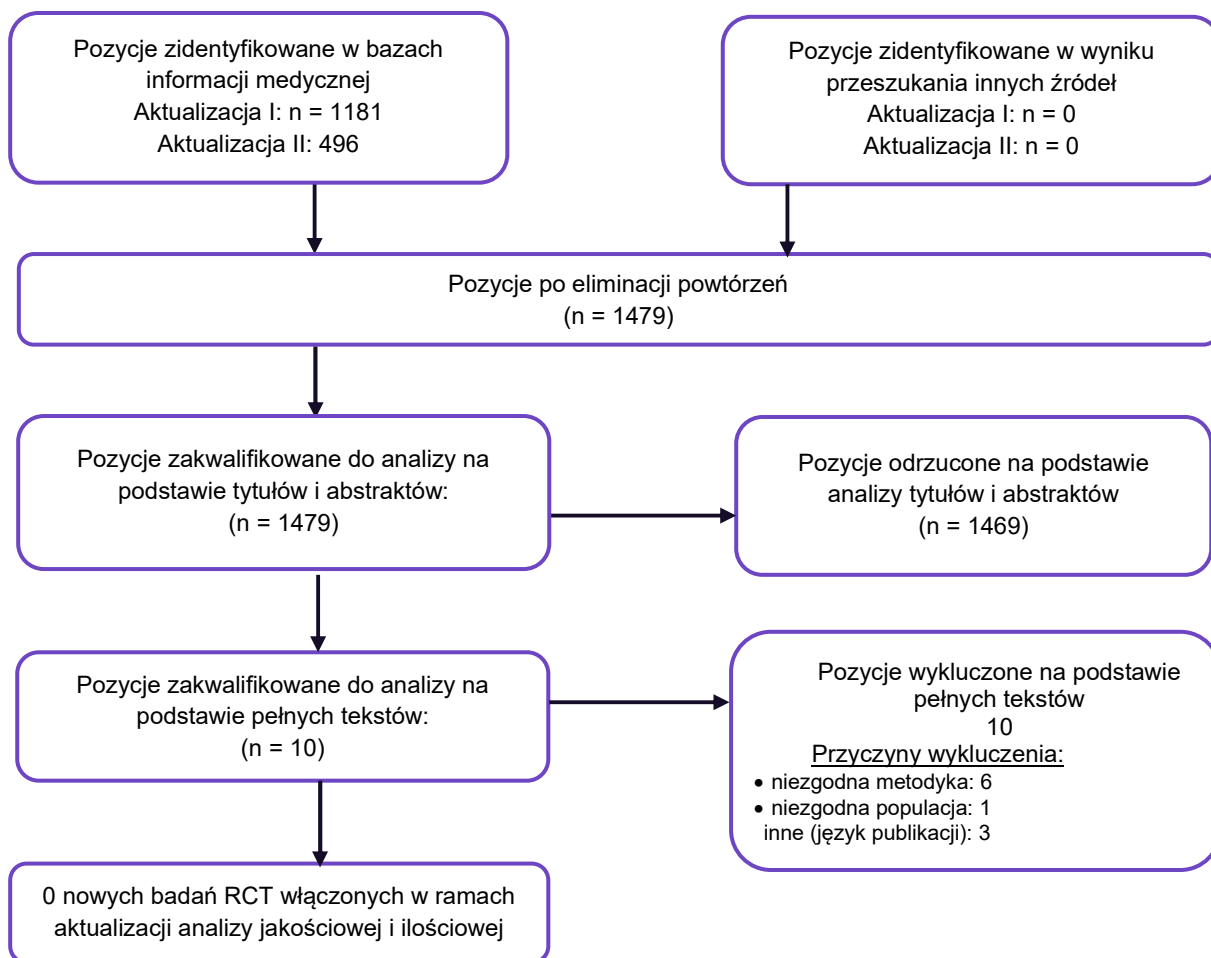


Tabela 5.
Badania zakwalifikowane do porównania pośredniego metodą MTC [2]

Lp.	Badanie	Porównanie	Publikacje	Ref.
1.	OPTIMUM**	PON vs TERI	Kappos 2019	[18]
			Sprenger 2020	[24]
			Fox 2020b	[27]
			Fox 2020c	[56]
			Clinical Study Report	[31]
			Raport z clinicaltrialsregister.eu/ 2012-000540-10	[57]
2.	Olsson 2014	PON vs PLC	Olsson 2014*	[37]
			Olsson 2012	[41]
			Raport z clinicaltrialsregister.eu/ 2009-011470-15	[53]
3.	ADVANCE	Peg-IFNB 1a vs PLC	Calabresi 2014*	[58]
			Kieseier 2013	[59]
			Calabresi 2013	[60]

Lp.	Badanie	Porównanie	Publikacje	Ref.
			Kinter 2014	[61]
			Arnold 2014	[62]
			Newsome 2015	[63]
			Kieseier 2012	[64]
			Raport z clinicaltrials.gov NCT00906399	[65]
			Raport z clinicaltrialsregister.eu EUCTR2008-006333-27-LV 10474233	[66]
			Pollman 2006*	[67]
			Lublin 2014	[68]
4.	AFFIRM	NAT vs PLC	Balcer 2012	[69]
			Rudick 2007	[70]
			Balcer 2007	[71]
			Hutchinson 2009	[72]
			Saida 2019*	[73]
5.	APEX Part I	DMF vs PLC	Saida 2016	[74]
			Raport z clinicaltrialsregister.eu EUCTR 2013-004533-32	[75]
6.	APOLITOS	OFA vs PLC	Kira 2020	[76]
7.	ASCLEPIOS I	OFA vs TERI	Hauser 2020	[77]
			Raport z clinicaltrials.gov NCT02792218	[78]
8.	ASCLEPIOS I	OFA vs TERI	Hauser 2020	[77]
			Raport z clinicaltrials.gov NCT02792231	[79]
			Cree 2020*	[80]
9.	ASSESS	FIN vs GA	Cree 2019a	[81]
			Raport z clinicaltrials.gov NCT01633112	[82]
10.	BEYOND	GA vs IFNB-1b-SC	O'Connor 2009	[83]
11.	Boiko 2018	GA vs PLC	Bo ko 2018*	[84]
			Boyko 2016	[85]
12.	Bornstein 1987	GA vs PLC	Bornstein 1987	[86]
13.	BRAVO	IFNB-1a-IM vs PLC	Vollmer 2014	[87]
			Vollmer 2011	[88]
			Coles 2008*	[89]
14.	CAMMS223	ALEM vs IFNB-1a-SC	Graves 2013	[90]
			Raport z clinicaltrials.gov NCT00050778	[91]
			Cohen 2012*	[92]
15.	CARE MS I	ALEM vs IFNB-1a-SC	Coles 2012	[93]
			Balcer 2013	[94]
			Krieger 2014	[95]

Lp.	Badanie	Porównanie	Publikacje	Ref.
			Raport z clinicaltrials.gov NCT00530348	[96]
			Raport z clinicaltrialsregister.eu EUCTR 2007-001161-14	[82]
			Coles 2012*	[98]
			Giovannoni 2012	[99]
			Graves 2014	[100]
			Havrdova 2012	[101]
16.	CARE MS II	ALEM vs IFNB-1a SC	LaGanke 2013	[102]
			Moreau 2014	[103]
			Twyman 2013	[104]
			Confavreux 2012	[105]
			Raport z clinicaltrials.gov NCT00548405	[106]
			Raport z clinicaltrialsregister.eu EUCTR 2007-001162-32	[107]
			Giovannoni 2010*	[108]
			Schippling 2018	[109]
			Schippling 2019	[110]
			Schippling 2019	[111]
			Afolabi 2018	[112]
			Cook 2011	[113]
17.	CLARITY	KLAD vs PLC	Giovannoni 2017	[114]
			Giovannoni 2019	[115]
			Giovannoni 2018	[116]
			Giovannoni 2011	[117]
			Vermersch 2019	[118]
			Rammohan 2012	[119]
			Raport z clinicaltrials.gov NCT00213135	[120]
			Raport z clinicaltrialsregister.eu EUCTR2004-005148-28-SK 10488770	[121]
18.	CombiRx	GA vs IFNB-1a-IM	Lublin 2013a*	[122]
			Lublin 2013b	[123]
			Lublin 2013c	[124]
			Lublin 2017	[125]
			Raport z clinicaltrials.gov NCT00211887	[126]
19.	CONFIRM	GA vs DMF vs PLC	Fox 2012a*	[127]
			Fox 2012b	[128]
			Hutchinson 2013	[129]
			Hutchinson 2013	[130]
			Havrdova 2012	[131]

Lp.	Badanie	Porównanie	Publikacje	Ref.
			Kita 2012	[132]
			Kita 2012	[133]
			Hutchinson 2012	[134]
			Raport z clinicaltrials.gov NCT00451451	[135]
			Raport z clinicaltrialsregister.eu". EUCTR2006-003696-12-CZ 10471807 EUCTR2006-003697-10-BE 10479526	[136]
20.	COPOLYMER 1	GA vs PLC	Johnson 1995*	[137]
			Weinstein 1999	[138]
			Johnson 1998	[139]
			Gold 2012*	[140]
			Selmaj 2011	[141]
			Agarwal 2012	[142]
			Giovannoni 2012	[143]
			Giovannoni 2012	[144]
21.	DEFINE	DMF vs PLC	Havrdova 2013	[145]
			Kappos 2011	[146]
			Kappos 2012	[147]
			Kappos 2014	[148]
			Bar-Or 2013	[149]
			Raport z clinicaltrials.gov NCT00420212	[150]
			Raport z clinicaltrialsregister.eu". EUCTR2006-003696-12-CZ 10471807.	[151]
22.	Etemadifar 2006	IFNB-1a-IM vs IFNB-1a-SC vs IFNB 1b	Etemadifar 2006	[152]
23.	Eur/Can GA	GA vs PLC	Comi 2001	[153]
			Panitch 2002*	[154]
			Coyle 2014	[155]
24.	EVIDENCE	IFNB-1a-SC vs IFNB-1a-IM	Coyle 2014	[156]
			Coyle 2015	[157]
			Coyle 2017	[158]
			Sandberg-Wollheim 2005	[159]
			Kappos 2010*	[160]
			Chin 2012	[161]
25.	FREEDOMS I	FIN vs PLC	Devoshire 2012	[162]
			Kremenchutzky 2014	[163]
			Raport z clinicaltrials.gov NCT00289978	[164]
			Raport z clinicaltrialsregister.eu EUCTR2005-000365-19-SK 10442248	[165]

Lp.	Badanie	Porównanie	Publikacje	Ref.
26.	FREEDOMS II	FIN vs PLC	Calabresi 2014*	[166]
			Calabresi 2012a	[167]
			Calabresi 2012b	[168]
			Devoshire 2012	[162]
			Goodin 2013	[169]
			Raport z clinicaltrials.gov NCT00355134	[170]
			Raport z clinicaltrialsregister.eu EUCTR2008-002096-27-PL 10453752	[171]
27.	GALA	GA vs PLC	Khan 2013*	[172]
			Khan 2012	[173]
			Rieckman 2013	[174]
			Raport z clinicaltrials.gov NCT01067521	[175]
			Raport z clinicaltrialsregister.eu EUCTR 2009-018084-27	[176]
28.	GATE	GA vs PLC	Cohen 2015*	[177]
			Cohen 2014	[178]
			Raport z clinicaltrials.gov NCT01489254	[179]
			Raport z clinicaltrialsregister.eu EUCTR2011-000888-27-RO 10437744.	[180]
29.	GLACIER	GA (20 mg) vs GA (40 mg)	Wolinsky 2015*	[181]
			Raport z clinicaltrials.gov NCT01874145	[182]
30.	IFNB-MS	IFNB-1b-SC vs PLC	Duquette 1993*	[183]
			Sibley 1995	[184]
31.	IMPROVE	IFNB-1a-SC vs PLC	De Stefano 2012*	[185]
			De Stefano 2010	[186]
			Raport z clinicaltrials.gov NCT00441103	[187]
			Raport z clinicaltrialsregister.eu 2006-003037-32-ES 10461871	[188]
32.	INCOMIN	IFNB-1b-SC vs IFNB-1a-IM	Durelli 2002	[189]
33.	Kappos 2011	IFNB-1a-IM vs PLC	Kappos 2011	[190]
			Raport z clinicaltrials.gov NCT00676715	[191]
			Raport z clinicaltrialsregister.eu EUCTR2007-006338-32-IT 10472137.	[192]
34.	MSCRG	IFNB-1a-IM vs PLC	Jacobs 1996*	[193]
			Jacobs 2000	[194]
			Fischer 2000	[195]
			Rudick 1997	[196]
			Miller 2011	[197]
35.	Mokhber 2015	IFNB 1a IM vs IFNB	Mokhber 2015*	[198]

Lp.	Badanie	Porównanie	Publikacje	Ref.
		1a SC vs IFNB-1b	Mokhber 2014	[199]
36.	Montalban 2019	DMF vs PLC	Montalban 2019	[200]
			Hauser 2017*	[201]
37.	OPERA I	OKR vs IFNB-1a-SC	Raport z clinicaltrials.gov NCT01247324	[202]
			Raport z clinicaltrialsregister.eu EUCTR 2010-020337-99	[203]
			Hauser 2017*	[201]
38.	OPERA II	OKR vs IFNB-1a-SC	Raport z clinicaltrials.gov NCT01412333	[204]
			Raport z clinicaltrialsregister.eu EUCTR2010-020315-36-BE 10484258	[203]
			Ebers 1998*	[205]
			Trabousee 2018	[206]
39.	PRISMS	IFNB-1a-SC vs PLC	Wong 2018	[207]
			Hughes 2001	[208]
			Gold 2005	[209]
			Cohen 2016*	[210]
40.	RADIANCE A	OZA vs PLC	Cohen 2014	[211]
			Comi 2015	[212]
			Cohen 2019*	[213]
41.	RADIANCE B	OZA vs IFNB-1a-IM	Cohen 2018	[214]
			Cohen 2017	[215]
			Steinman 2019	[216]
42.	REFORMS	IFNB-1a-SC vs IFNB-1b-SC	Singer 2012*	[217]
			Raport z clinicaltrials.gov NCT00428584	[218]
43.	Saida 2017	NAT vs PLC	Saida 2017*	[219]
			Raport z clinicaltrials.gov NCT01440101	[220]
			Saida 2012*	[221]
44.	Saida 2012	FIN vs PLC	Saida 2011	[222]
			Raport z clinicaltrials.gov NCT00537082	[223]
			Comi 2019	[224]
			Comi 2018	[225]
			Deluca 2019	[226]
45.	SUNBEAM	OZA vs IFNB-1a-SC	Deluca 2019	[227]
			Comi 2017	[228]
			Deluca 2018	[229]
			Raport z clinicaltrialsregister.eu EUCTR 2014-002320-27.	[230]
46.	TEMSo	TERI vs PLC	O' Connor 2011*	[231]
			Chan 2015	[232]

Lp.	Badanie	Porównanie	Publikacje	Ref.
			Kremenchutzky 2012	[233]
			Sprenger 2017	[234]
			O'Connor 2013	[235]
			Miller 2012	[236]
			Raport z clinicaltrials.gov NCT00134563	[237]
			Raport z clinicaltrialsregister.eu EUCTR2004-000555-42-SE 10422789	[238]
47.	TENERE	TERI vs IFNB-1a-SC	Vermersch 2014*	[239]
			Vermersch 2012	[240]
			Raport z clinicaltrials.gov NCT00883337	[241]
			Raport z clinicaltrialsregister.eu EUCTR 2008-006226-34	[242]
48.	TERMS	TERI vs PLC	O'Connor 2006	[243]
			Confavreux 2014*	[244]
			Kappos 2012	[245]
49.	TOWER	TERI vs PLC	O'Connor 2013	[246]
			Miller 2014	[247]
			Raport z clinicaltrials.gov NCT00751881	[248]
			Raport z clinicaltrialsregister.eu EUCTR2007-004452-36-SK 10479371	[249]
			Cohen 2010*	[250]
			Cohen 2017	[251]
			Cohen 2013	[252]
			Kappos 2015	[253]
50.	TRANSFORMS	FIN vs IFNB-1a-IM	Khatri 2012	[254]
			Montalban 2015	[255]
			Raport z clinicaltrials.gov NCT00340834	[256]
			Raport z clinicaltrials.gov NCT01874145	[257]
			Raport z clinicaltrialsregister.eu. EUCTR2006-000704-17-PT 10474475	[258]
Publikacje prezentujące odrębne dane dla co najmniej 2 badań				
	CAMMS223, CARE MS I	ALEM vs IFNB-1a SC	Margolin 2014	[259]
	CARE MS I i CARE MS II	ALEM vs IFNB-1a SC	Arroyo 2017	[260]
			Giovannoni 2015	[261]
			Giovannoni 2014	[262]
	DEFINE, CONFIRM	DMF vs PLC; GA vs DMF vs PLC	Gold 2014	[263]
			Havrdova 2017	[264]
			Havrdova 2017	[265]

Lp.	Badanie	Porównanie	Publikacje	Ref.
			Havrdova 2014	[266]
			Havrdova 2013	[267]
			Havrdova 2012	[268]
			Kappos 2014	[269]
			Chin 2013	[270]
			Bergvall 2014	[271]
	FREEDOMS I i II	FIN vs PLC	Freedman 2015	[272]
			Derfuss 2015	[273]
			Kappos 2015	[274]
			Langdon 2016	[275]
			Havrdova 2017	[264]
	OPERA I, OPERA II	OKR vs IFNB-1a-SC	Kappos 2016	[276]
			Turner 2019	[277]
	RADIANCE A i RADIANCE B	OZA vs IFNB 1a SC, OZA vs PLC	Raport z clinicaltrialsregister.eu. EUCTR 2012-002714-40	[278]
	RADIANCE B i SUNBEAM	OZA vs IFNB 1a SC, OZA vs IFNB-1a-IM	Cree 2018	[279]
			Comi 2015	[280]
	TEMSo, TOWER	TERI vs PLC	Comi 2015a	[281]
			MacDonnell 2015	[282]

Publikacja główna; **Przedstawiono także publikacje zidentyfikowane w wyniku przeszukania aktualizacyjnego dla interwencji, w tym publikacje główną Kappos 2021 (wyniki dla punktów końcowych włączonych do MTC Zamawiającego [2] były spójne z wcześniej włączonymi publikacjami).

Tabela 6.

Raporty opracowane przez EMA, FDA oraz różne agencje HTA włączone prezentujące wyniki badań włączonych do porównania pośredniego metodą MTC [2]

Lek	Agencja (rok publikacji)	Ref.
	EMA (2014)	[283]
	FDA (2013)	[284]
	NICE (2014)	[285]
Fumaran dimetylu	CADTH (2013)	[286]
	IQWiG (2014)	[287]
	PBAC (2013)	[288]
Ponesimod	EMA (2021)	[34]
	EMA (2020)	[289]
Ozanimod	FDA (2020)	[290]
	CADTH (2021)	[291]
	EMA (2013)	[292]
Alemtuzumab	FDA (2001)	[293]
	CADTH (2014)	[294]

Lek	Agencja (rok publikacji)	Ref.
Fingolimod	HAS (2016)	[295]
	NICE (2020)	[296]
	EMA (2011)	[297]
	FDA (2010)	[298]
	NICE (2012)	[299]
	IQWiG (2016)	[300]
	IQWiG (2016)	[300]
	IQWiG (2015)	[301]
	IQWiG (2014)	[302]
	IQWiG (2012)	[303]
Interferon beta-1a	EMA (2006)	[304]
	EMA (2006)	[305]
	FDA (1996)	[306]
	FDA (2002)	[307]
	NICE (2018)	[308]
Interferon beta-1b	EMA (2008)	[309]
	EMA (2006)	[310]
	FDA (2003)	[311]
	FDA (2009)	[312]
	NICE (2018)	[308]
Kladrybina	EMA (2017)	[313]
	FDA (2019)	[314]
	NICE (2019)	[315]
	PBAC (2011)	[316]
	IQWiG (2018)	[317]
Natalizumab	EMA (2010)	[318]
	FDA (2004)	[319]
	NICE (2007)	[320]
	PBAC (2006)	[321]
	PBAC (2007)	[322]
	CADTH (2008)	[323]
	CADTH (2006)	[324]
Octan glatirameru	FDA (2001)	[325]
	CADTH (2017)	[326]
	NICE (2018)	[308]
Okrevus	EMA (2017)	[327]
	FDA (2017)	[328]

Lek	Agencja (rok publikacji)	Ref.
	NICE (2018)	[329]
	CADTH (2017)	[330]
	IQWiG (2018)	[331]
Peginterferon beta-1a	EMA (2014)	[332]
	FDA (2014)	[333]
	NICE (2020)	[334]
Teryflunomid	EMA (2013)	[335]
	CADTH (2014)	[336]
	FDA (2012)	[337]
	NICE (2014)	[338]
	IQWiG (2014)	[339]
	PBAC (2013)	[340]

4. Charakterystyka oraz analiza homogeniczności badań

4.1. Charakterystyka badań dla ponesimodu

Badanie OPTIMUM stanowiło wieloośrodkową¹, randomizowaną, podwójnie zaślepią próbę kliniczną III fazy. Randomizację ze stratyfikacją ze względu stosowanie w ciągu uprzednich 2 lat leczenie DMT (tak/nie) oraz wartość wyjściową w skali EDSS (< 3,5 pkt/≥3,5 pkt) przeprowadzono komputerowo z wykorzystaniem interaktywnego systemu odpowiedzi IRT (ang. *interactive response technology*). W badaniu porównywano skuteczność i bezpieczeństwo PON i TERI u pacjentów z RRMS.

W procedurze randomizacji 1133 pacjentów przydzielono do jednej z grup w ramach, której stosowano:

- PON w dawce 20 mg dziennie² (567 pacjentów),
- TERI w dawce 14 mg dziennie (566 pacjentów).

Obie grupy stosowały przydzielone leczenie przez 108 tygodni (okres interwencji w badaniu). Po zakończeniu 108-tygodniowego leczenia pacjenci mogli rozpocząć udział w przedłużeniu badania (OPTIMUM-LT) w ramach którego wszyscy stosowali PON w dawce 20 mg (Rysunek 3).

Charakterystyka wyjściowa populacji była porównywalna pomiędzy grupami. Średnia wieku wynosiła niecałe 37 lat. U prawie wszystkich pacjentów zdiagnozowano RRMS. Wyjątek stanowiło po kilkunastu pacjentów z SPMS w każdej z grup (3% w całym badaniu). Wyjściowe nasilenie objawów MS wynosiło w obu grupach średnio 2,6 punktów w skali EDSS. Pacjenci włączeni do obu grup doświadczali średnio 1,2 i 1,3 rzutu choroby w ciągu ostatniego roku przed rekrutacją. U odpowiednio 38% i 37% pacjentów z grupy badanej i kontrolnej w ciągu 2 lat przed randomizacją stosowano leczenie DMT, a najczęstszą grupą wcześniej stosowanych leków były interferony.

Pierwszorzędowym punktem końcowym badania OPTIMUM była roczna częstość rzutów MS (ARR). W badaniu oceniano także zmianę poziom odczuwanego zmęczenia, zmiany w OUN w obrazie MRI, postęp niesprawności pacjenta (czas do wystąpienia CDA3, CDA6), ocenę funkcjonowania pacjenta oraz bezpieczeństwo terapii. Definicje i opis ocenianych punktów końcowych szczegółowo omówiono w ramach analizy problemu decyzyjnego [6].

¹ Badanie przeprowadzono także w ośrodkach w Polsce.

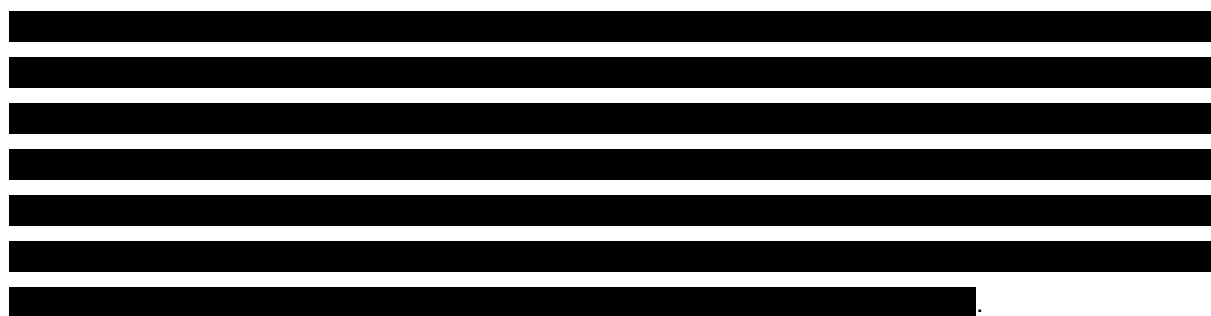
² Po wcześniejszym okresie dostosowywania (miareczkowania) dawki rozpoczynającym się od 2 mg dziennie.

Analizę skuteczności przeprowadzono zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. *intention to treat analysis*, ITT), uwzględniając wszystkich zrandomizowanych pacjentów, natomiast analizę bezpieczeństwa oceniono zgodnie ze zmodyfikowaną intencją leczenia (ang. *modified intention to treat analysis*, mITT), uwzględniając pacjentów, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę przypisanego leku.

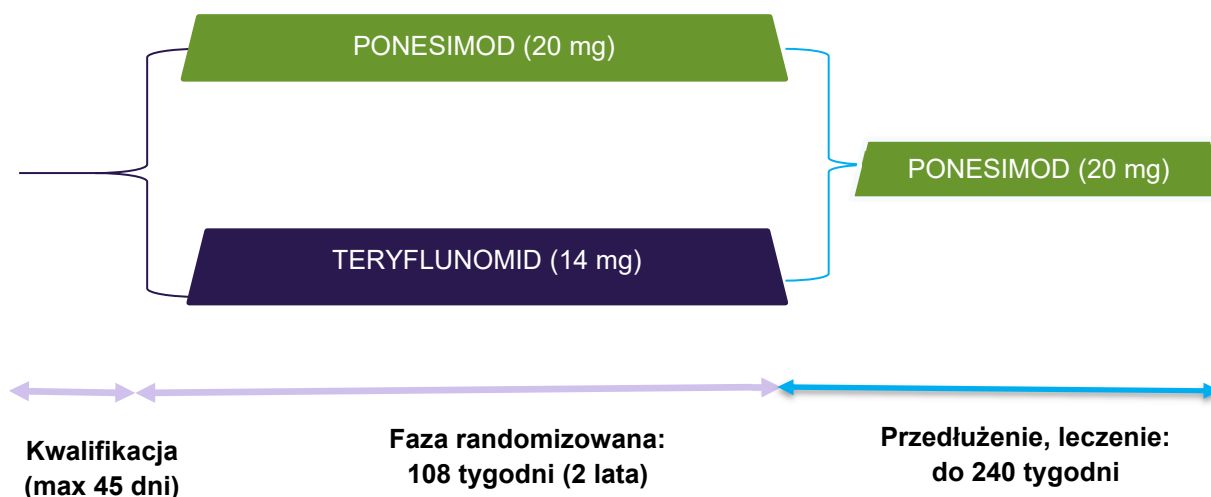
Ryzyko błędu systematycznego w badaniu oceniono jako niskie we wszystkich analizowanych obszarach oceny wiarygodności ocenionej zgodnie ze skalą Cochrane (Rozdz. 4.2.2).

Sponsorem badania była firma Janssen Research & Development LLC and Actelion Pharmaceuticals.

Pacjenci, którzy ukończyli udział w badaniu OPTIMUM mogli rozpocząć udział w jego otwartym, jednoramiennym przedłużeniu – badaniu OPTIMUM-LT. W ramach badania OPTIMUM-LT wszyscy pacjenci stosowali PON w dawce 20 mg dziennie przez maksymalnie 240 tygodni – aktualnie dostępne są dane dla 48-tygodniowego okresu przedłużenia badania, tj. łącznie dla 156-tygodniowej terapii PON.



Rysunek 3.
Schemat badania OPTIMUM



4.2. Analiza homogeniczności badań

Zasadność przeprowadzenia porównania pośredniego ponesimodu względem komparatorów na podstawie zakwalifikowanych doniesień naukowych została poprzedzona analizą homogeniczności tych badań, w zakresie metodyki, populacji, interwencji/komparatorów oraz zgodności analizowanych punktów końcowych.

4.2.1. Metodyka

Badania włączone do analizy zaprojektowano jako randomizowane próby kliniczne. Większość badań miało podwójne zaślepienie. W 8 pracach zastosowano pojedyncze zaślepienie, a w jednej (Kappos 2011) zaślepienie częściowe³. Brak zaślepienia charakteryzowało 2 badania (INCOMIN i Montalban 2019). Przeważającą część włączonych prac stanowiły badania III fazy, 9 badań zaprojektowano jako badania II fazy, a w przypadku 7 nie określono fazy badania.

Do badań włączano łącznie przeważnie ponad 100 pacjentów. Jedynie w 4 badaniach łączna liczba zakwalifikowanych pacjentów wynosiła <100 (APOLITOS, Bornstein 1987, Etemadifar 2006, Mokhber 2015).

Okres interwencji w badaniach wahał się od 12 do 144 tygodni, ale znaczna większość badań to badania o okresie obserwacji powyżej 48 tygodni. W większości badań wyniki analizowano zgodnie z intencją leczenia (ITT). W części prac stosowano zmodyfikowaną analizę mITT, polegającą na uwzględnianiu wyłącznie pacjentów, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku (Tabela 7).

³ W jednej z porównywanych grup zaślepieniu podlegała wyłącznie osoba oceniająca wyniki.

Tabela 7.
Ocena homogeniczności badań włączonych do analizy w zakresie metodyki

Badanie	Porównanie	Faza badania	Zaślepienie	Liczba pacjentów	Okres interwencji (tygodnie)	Sposób analizy wyników	
						Skuteczność	Bezpieczeństwo
OPTIMUM	PON vs TERI	III	D	567 vs 566	108	ITT	mITT
Olsson 2014	PON vs PLC	II	D	114 vs 121	24	mITT	mITT
ADVANCE	Peg-IFNB-1a vs PLC	III	D	512 vs 500	48	ITT/mITT ^a	ITT
AFFIRM	NAT vs PLC	III	D	627 vs 315	120	ITT	mITT
APEX Part I	DMF vs PLC	III	D	111 vs 113	24	ITT	ITT
APOLITOS	OFA vs PLC	II	D	43 vs 21	24	ITT	ITT
ASCLEPIOS I	OFA vs TERI	III	D	465 vs 462	Mediana 72	ITT	ITT
ASCLEPIOS II	OFA vs TERI	III	D	481 vs 474	Mediana 76,8	ITT	ITT
ASSESS	FIN vs GA	III	D	352 vs 342	48	mITT	mITT
BEYOND	GA vs IFNB-1b-SC	III	D	448 vs 897	96	mITT	mITT
Boiko 2018	GA* vs GA vs PLC	III	D	61 vs 61 vs 28	48	mITT	mITT
Bornstein 1987	GA vs PLC	bd	D	25 vs 23	96	mITT	mITT
BRAVO	IFNB-1a-IM vs PLC	III	D	447 vs 450	96	ITT	mITT
CAMMS223	ALEM vs IFNB-1a-SC	II	S	113 vs 111	144	ITT	ITT
CARE MS I	ALEM vs IFNB-1a-SC	III	S	386 vs 195	96	mITT	mITT
CARE MS II	ALEM vs IFNB-1a-SC	III	S	436 vs 231	96	mITT	mITT
CLARITY	KLAD vs PLC	III	D	433 vs 437	96	ITT	ITT
CombiRx	IFNB 1a-IM vs GA	III	D	250 vs 259	144	ITT	mITT
CONFIRM	GA vs DMF vs PLC	III	D	350 vs 359 vs 363	96	mITT	mITT

Badanie	Porównanie	Faza badania	Zaślepienie	Liczba pacjentów	Okres interwencji (tygodnie)	Sposób analizy wyników	
						Skuteczność	Bezpieczeństwo
Coopolymer 1 MS	GA vs PLC	III	D	125 vs 126	96	ITT	ITT
DEFINE	DMF vs PLC	III	D	410 vs 408	96	mITT	mITT
Etemadifar 2006	IFNB-1a-IM vs IFNB-1a-SC vs IFNB-1b SC	bd	S	30 vs 30 vs 30	96	ITT	ITT
Eur/Can GA	GA vs PLC	bd	D	119 vs 120	36	ITT	ITT
EVIDENCE	IFNB-1a-SC vs IFNB-1a-IM	III	S	339 vs 338	48	ITT	mITT
FREEDOMS I	FIN vs PLC	III	D	425 vs 418	96	ITT	ITT
FREEDOMS II	FIN vs PLC	III	D	358 vs 355	96	ITT	ITT
GALA	GA vs PLC	III	D	943 vs 461	48	ITT	ITT
GATE	GA* vs GA vs PLC	III	D	353 vs 357 vs 84	36	ITT	ITT
GLACIER	GA (20 mg) vs GA (40 mg)	III	S	101 vs 108	16	ITT	ITT
IFNB-MS	IFNB-1b-SC vs PLC	bd	D	124 vs 123	96	ITT	ITT
IMPROVE	IFNB-1a-SC vs PLC	III	D	120 vs 60	16	ITT	ITT
INCOMIN	IFNB-1a-IM vs IFNB-1b-SC	bd	Otwarte	92 vs 96	96	ITT	ITT
Kappos 2011	IFN-1a-IM vs PLC	II	P	54 vs 55	24	ITT	ITT
Mokhber 2015	IFNB 1a IM vs IFNB SC vs IFNB 1b SC	bd	S	23 vs 23 vs 23	48	ITT	ITT
Montalban 2019	DMF vs PLC	II	Otwarte	54 vs 53	24	mITT	mITT
MSCRG	IFN-1a-IM vs PLC	III	D	158 vs 143	104	ITT/mITT	ITT
OPERA I	OKR vs IFB-1a SC	III	D	410 vs 411	96	ITT	ITT
OPERA II	OKR vs IFB-1a SC	III	D	417 vs 418	96	ITT	ITT
PRISMS	IFNB-1a-SC vs PLC	bd	D	189 vs 184	96	ITT	ITT
RADIANCE A	OZA vs PLC	II	D	83 vs 88	24	ITT	ITT

Badanie	Porównanie	Faza badania	Zaślepienie	Liczba pacjentów	Okres interwencji (tygodnie)	Sposób analizy wyników	
						Skuteczność	Bezpieczeństwo
RADIANCE B	OZA vs IFNB-1a-IM	III	D	434 vs 443	96	ITT	ITT
REFORMS	IFNB-1a-SC vs IFNB 1b SC	III	Otwarte	65 vs 64	12	ITT	ITT
Saida 2017	NAT vs PLC	II	D	47 vs 47	24	ITT	ITT
Saida 2012	FIN vs PLC	II	D	57 vs 57	24	mITT	mITT
SUNBEAM	OZA vs IFNB-1a-IM	III	D	447 vs 448	48-120	ITT	ITT
TEMSO	TERI vs PLC	III	D	359 vs 363	108	mITT	mITT
TENERE	TERI vs IFNB-1a-SC	III	S	111 vs 104	48	ITT	mITT
TERMS	TERI vs PLC	II	D	57 vs 67	36	mITT	ITT
TOWER	TERI vs PLC	III	D	372 vs 389	48	mITT	mITT
TRANSFORMS	FIN vs IFNB-1a-IM	III	D	431 vs 435	48	mITT	mITT

D - zaślepienie podwójne; P – częściowe zaślepienie; S – zaślepienie pojedyncze; * – opracowany w Rosji analog GA

a) Analiza mITT w przypadku oceny NEDA

4.2.2. Wiarygodność badań (ryzyko błędu systematycznego)

Badania dotyczące PON (OPTIMUM oraz Olsson 2014) charakteryzowało niskie ryzyko błędu systematycznego we wszystkich analizowanych obszarach. W badaniach odnoszących się do komparatorów ocena ryzyka błędu różniła się w zależności od obszaru. Ryzyko błędu dotyczące procesu randomizacji zostało ocenione w większości prac jako niskie. W 9 badaniach ryzyko to określono jako niejasne co było podyktowane brakiem lub ograniczonym opisem procesu randomizacji. Z kolei ukrycie kodu alokacji w około 1/3 badań oceniono jako niejasne opisane co przyczyniło się do niejasnej oceny tego obszaru dotyczącego błędu systematycznego. W większości badania przedstawiały opis zaślepienia pacjentów i personelu, a także osób oceniających wynik co przełożyło się na uznanie ryzyka systematycznego w tym obszarze za niskie. W 10 włączonych badaniach ryzyko popełnienia błędu systematycznego w obszarze dotyczącym kompletności danych uznano za niejasne. We wszystkich pracach ryzyko popełnienia błędu systematycznego w obszarze selektywnego raportowania wyników oraz innego błędu systematycznego określono jako niskie (Tabela 7).

Tabela 8
Podsumowanie oceny ryzyka błędu systematycznego badań RCT uwzględnionych w analizie na podstawie Cochrane Handbook

Badanie	Proces randomizacji	Ukrycie kodu alokacji	Skuteczność		Bezpieczeństwo		Kompletność danych	Selektywne raportowanie wyników	Inne
			Zaślepienie pacjentów i personelu medycznego	Zaślepienie oceny wyników	Zaślepienie pacjentów i personelu medycznego	Zaślepienie oceny wyników			
OPTIMUM	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Olsson 2014	N	N	N	N	N	N	N	N	N
ADVANCE	N	N	N	N	N	N	W	N	N
AFFIRM	N	N	N	N	N	N	N	N	N
APEX Part I	N	N	N	N	N	N	N	N	N
APOLITOS	N	NJ	N	N	N	N	N	N	N
ASCLEPIOS I	N	N	N	N	N	N	N	N	N
ASCLEPIOS II	N	N	N	N	N	N	N	N	N
ASSESS	N	N	W	N	W	N	N	N	N
BEYOND	N	NJ	W	N	W	N	W	N	N
Boiko 2018	NJ	NJ	N	N	N	N	NJ	N	N
Bornstein 1987	NJ	NJ	N	NJ	N	NJ	NJ	N	N
BRAVO	N	NJ	W	N	W	N	NJ	N	N
CONFIRM	N	N	W	N	W	N	NJ	N	N
CAMMS223	N	N	W	NJ	W	NJ	N	N	N
CARE MS I	N	N	W	N	W	N	W	N	N
CARE MS II	N	N	W	N	W	N	W	N	N
CLARITY	N	N	N	N	N	N	N	N	N
CombiRx	N	NJ	N	N	N	N	W	N	N
CONFIRM	N	N	W	N	W	N	NJ	N	N
Copolymer 1 MS	NJ	NJ	N	NJ	N	NJ	NJ	N	N
DEFINE	N	N	N	N	N	NJ	N	N	N
Etemadifar 2006	NJ	NJ	W	N	W	N	N	N	N
Eur/Can Ga	N	NJ	N	NJ	N	NJ	N	N	N
EVIDENCE	N	W	W	N	W	N	N	N	N

Badanie	Proces randomizacji	Ukrycie kodu alokacji	Skuteczność		Bezpieczeństwo		Kompletność danych	Selektywne raportowanie wyników	Inne
			Zaślepienie pacjentów i personelu medycznego	Zaślepienie oceny wyników	Zaślepienie pacjentów i personelu medycznego	Zaślepienie oceny wyników			
FREEDOMS I	N	N	N	N	N	N	W	N	N
FREEDOMS II	N	N	N	N	N	N	W	N	N
GALA	N	NJ	N	N	N	N	N	N	N
GATE	N	N	N	N	N	N	N	N	N
GLACIER	N	N	W	W	W	W	N	N	N
IFNB MS	NJ	NJ	N	NJ	N	NJ	NJ	N	N
IMPROVE	N	N	W	N	W	N	N	N	NJ
INCOMIN	N	N	W	N	W	N	NJ	N	N
Kappos 2011	N	N	NJ	NJ	NJ	NJ	N	N	N
Mokhber 2015	NJ	NJ	NJ	NJ	NJ	NJ	N	N	N
Montalban 2019	N	N	W	W	W	W	N	N	N
MSCRG	N	NJ	N	N	N	N	NJ	N	N
OPERA I	N	N	N	N	N	N	W	N	N
OPERA II	N	N	N	N	N	N	W	N	N
PRISMS	N	NJ	N	N	N	N	N	N	N
RADIANCE A	N	N	N	N	N	N	N	N	N
RADIANCE B	N	N	N	N	N	N	N	N	N
REFORMS	NJ	NJ	W	W	W	W	W	N	N
Saida 2017	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Saida 2012	N	N	N	N	N	N	N	N	N
SUNBEAM	N	N	N	N	N	N	N	N	N
TEMZO	N	NJ	N	NJ	N	NJ	N	N	N
TENERE	NJ	NJ	W	NJ	W	NJ	NJ	N	N
TERMS	NJ	NJ	N	NJ	N	NJ	N	N	N
TOWER	N	N	N	N	N	N	NJ	N	N
TRANSFORMS	N	N	N	N	N	N	N	N	N

4.2.3. Populacja

Średni wiek pacjentów w poszczególnych ramionach włączonych badań był zbliżony i wahał się w granicach od 28,1 do 42,4 roku. Badaniem, które wyróżniało się pod względem wyższego średniego wieku włączonych pacjentów było badanie GLACIER (średnia wieku ok. 51 lat). We włączonych badaniach przeważał odsetek kobiet. Mężczyźni stanowili w uwzględnionych ramionach od 18% do 44% chorych.

Średni czas trwania choroby wahał się w większości badań w granicach od 3 do 9 lat. Wyjątek stanowiło badanie CombiRx, gdzie czas trwania choroby wynosił około 1 rok oraz badanie GLACIER, w którym średni czas trwania choroby wynosił 16 lat.

Badania charakteryzowały się zbliżoną średnią wyjściową wartością EDSS (1,5–3,2).

W większości badań średnia liczba rzutów w ciągu ostatniego roku była również zbliżona (1,2–2,8). Jedynie w badaniu GLACIER średnia ta różniła się i wynosiła 0,2.

W 7 pracach (BEYOND, CAMMS223, CARE MS-I, INCOMIN, Mokhber 2015, MSCRG, PRISMS) włączano pacjentów uprzednio nieleczonych lekami modyfikującymi przebieg choroby. W większości badań dopuszczano stosowanie DMT, a odsetek osób wcześniej leczonych wahał się od 6% do 100% (Tabela 9).

Tabela 9.
Ocena homogeniczności populacji docelowej badań włączonych do analizy klinicznej

Badanie	Porównanie	Średni wiek w latach	Odsetek mężczyzn (%)	Średni czas trwania choroby w latach	Wcześniejsze DMT (%)			Liczba rzutów w ciągu ostatnich 12 miesięcy, średnia	Wyjściowy wynik EDSS
					Ogółem	IFNB	GA		
OPTIMUM	PON vs TERI	36,7 vs 36,8	36 vs 34	7,6 vs 7,7	38 vs 37	33 vs 36	17 vs 15	1,2 vs 1,3	2,6 vs 2,6
Olsson 2014	PON vs PLC	35,5 vs 36,6	33 vs 30	7,3 vs 6,9	bd	bd	bd	bd	2,2 vs 2,2
ADVANCE	Peg-IFNB-1a vs PLC	36,9 vs 36,3	29 vs 28	6,9 vs 6,3	17 vs 17	3 vs 2	5 vs 5	1,6 vs 1,6	2,5 vs 2,4
AFFIRM	NAT vs PLC	35,6 vs 36,7	28 vs 33	5 vs 6	0	0	0	1,5 vs 1,5	2,3 vs 2,3
APEX Part I	DMF vs PLC	37,3 vs 36,0	30 vs 26	bd	57 vs 57	bd	bd	1,4 vs 1,4	2,2 vs 1,9
APOLITOS	OFA vs PLC	35,0 vs 35,5	bd	7,92 vs 7,99	67 vs 71	bd	bd	1,6 vs 1,2	2,2 vs 2,2
ASCLEPIOS I	OFA vs TERI	38,9 vs 37,8	32 vs 31	8,4 vs 8,2	59 vs 61	41 vs 42	27 vs 23	1,2 vs 1,3	2,97 vs 2,94
ASCLEPIOS II	OFA vs TERI	38,0 vs 38,2	34 vs 33	8,20 vs 8,19	60 vs 62	41 vs 41	25 vs 31	1,3 vs 1,3	2,90 vs 2,86
ASSESS	FIN vs GA	40,3 vs 39,6	25 vs 25	4,3 vs 4,7	55 vs 55	bd	bd	1,4 vs 1,4	2,9 vs 2,7
BEYOND	GA vs IFNB-1b-SC	35,2 vs 35,8	32 vs 30	5,1 vs 5,3	0	0	0	1,6 vs 1,6	2,3 vs 2,4
Boiko 2018	GA ^a vs GA vs PLC	bd	bd	5,5 vs 4,5 vs 4,4	bd	bd	bd	1,3 vs 1,3 vs 1,2	bd
Bornstein 1987	GA vs PLC	30,0 vs 31,1	44 vs 43	4,9 vs 6,4	bd	bd	bd	bd	2,9 vs 3,1
BRAVO	IFN-1a-IM vs PLC	38,5 vs 37,5 ^b	31 vs 29	5,3 vs 4,7 ^b	9 vs 6	bd	bd	1,0 vs 1,0	2,5 vs 2,5
CAMMS223	ALEM vs IFNB-1a-SC	31,9 vs 32,8	36 vs 36	bd	0	0	0	bd	1,9 vs 1,9
CARE-MS-I	ALEM vs IFNB1a-SC	33,0 vs 33,2	35 vs 35	2,1 vs 2,0	0	0	0	1,8 vs 1,8	2,0 vs 2,0
CARE-MS-II	ALEM vs IFNB-1a-SC	34,8 vs 35,8	34 vs 35	4,5 vs 4,7	100% vs 100%	28-54 vs 23-53	34 vs 34	1,7 vs 1,5	2,7 vs 2,7
CLARITY	KLAD vs PLC	37,9 vs 38,7	31 vs 34	7,9 vs 8,9	33 vs 29	bd	bd	bd	2,8 vs 2,9
CombiRx	GA vs IFNB-1a-IM	39 vs 37,6	29 vs 31	1,0 vs 1,4	bd	bd	bd	1,6 vs 1,7	1,9 vs 2,0
Coopolymer 1 MS	GA vs PLC	34,6 vs 34,3	30 vs 24	7,3 vs 6,6	bd	bd	0	bd	2,8 vs 2,4

Badanie	Porównanie	Średni wiek w latach	Odsetek mężczyzn (%)	Średni czas trwania choroby w latach	Wcześniejsze DMT (%)			Liczba rzutów w ciągu ostatnich 12 miesięcy, średnia	Wyjściowy wynik EDSS
					Ogółem	IFNB	GA		
CONFIRM	GA vs DMF vs PLC	36,7 vs 37,8 vs 36,9	29 vs 32 vs 31	4,4 vs 4,9 vs 4,8	29 vs 28 vs 31	bd	0	1,4 vs 1,3 vs 1,4	2,6 vs 2,6 vs 2,6
DEFINE	DMF vs PLC	38,1 vs 38,5	28 vs 25	5,6 vs 5,8 ^d	40 vs 42	bd	bd	1,3 vs 1,3	2,4 v 2,5
Etemadifar 2006	IFNB-1a-IM vs IFNB-SC vs IFNB-1b	28,1 vs 27,4 vs 29,9	27 vs 32 vs 41	2,9 vs 3,0 vs 3,0	bd	bd	bd	2,0 vs 2,4 vs 2,2	1,9 vs 2,1 vs 1,9
Eur/Can Ga	GA vs PLC	34,1 vs 34,0	bd	7,9 vs 8,3	bd	bd	bd	2,8 vs 2,5	2,3 vs 2,4
EVIDENCE	IFNB-1a-SC vs IFNB-1a-IM	38,3 vs 37,4	25 vs 25	4,0 vs 4,1	bd	bd	bd	bd	2,3 vs 2,3
FREEDOMS I	FIN vs PLC	36,6 vs 37,2	30 vs 29	8,0 vs 8,1 ^a	43 vs 40	bd	bd	1,5 vs 1,4	2,3 vs 2,5
FREEDOMS II	FIN vs PLC	40,6 vs 40,1	23 vs 19	10,4 vs 10,6 ^a	74 vs 73 ^f	61 vs 59	36 vs 41	1,4 vs 1,5	2,4 vs 2,4
GALA	GA vs PLC	37,4 vs 38,1	32 vs 32	7,7 vs 7,6	14 vs 14	bd	bd	1,3 vs 1,3	2,8 vs 2,7
GATE	GA ^a vs GA vs PLC	32,6 vs 33,8 vs 32,6	34 vs 32 vs 32	5,5 vs 6,4 vs 5,7	16 vs 17 vs 12	bd	bd	bd	2,6 vs 2,7 vs 2,7
GLACIER	GA (20 mg) vs GA (40 mg)	50,4 vs 50,9	18 vs 18	16,2 vs 15,7	bd	bd	bd	0,2 vs 0,2	2,4 vs 2,5
IFNB MS	IFNB-1b-SC vs PLC	35,2 vs 36,0	38 vs 35	4,7 vs 3,9 ^d	bd	bd	bd	bd	3,0 vs 2,8
IMPROVE	IFNB-1a-SC vs PLC	34,0 vs 35,2	27 vs 30	bd	bd	bd	bd	bd	bd
INCOMIN	IFNB-1a-IM vs IFNB-1b-SC	34,9 vs 38,8	38 vs 31	6,7 vs 5,9	0	0	0	bd	2,0 vs 2,0
Kappos 2011	IFNB-1a-IM vs PLC	38,1 vs 38,0	41 vs 33	5,3 vs 4,8 ^b	31 vs 30	bd	bd	bd	3,1 vs 3,2
Mokhber 2015	IFNB 1a IM vs IFNB SC vs IFNB 1b	31,1 vs 27,8 vs 28,9	40 vs 39 vs 41	bd	0	0	0	bd	1,5 vs 2,3 vs 2,1
Montalban 2019	DMF vs PLC	42,4 vs 41,6	28 vs 26	7,3 vs 7,5 ^b	bd	bd	bd	bd	3,0 vs 3,2
MSCRG	IFNB-1a-IM vs PLC	36,7 vs 36,9	25 vs 28	6,6 vs 6,4	0	0	0	1,2 vs 1,2	2,4 vs 2,3
OPERA I	OKR vs IFNB-1a-SC	37,1 vs 36,9	34 vs 34	6,7 vs 6,3 ^a	26 vs 29 ^e	20 vs 21	8 vs 9	1,3 vs 1,3	2,9 vs 2,8
OPERA II	OKR vs IFNB-1a-SC	37,2 vs 37,4	35 vs 33	6,7 vs 6,7 ^a	27 vs 25 ^e	19 vs 18	10 vs 11	1,3 vs 1,3	2,8 vs 2,8
PRISMS	IFNB-1a-SC vs PLC	35,6 vs 34,6	34 vs 25	5,4 vs 6,4 ^b	0	0	0	bd	2,5 vs 2,4

Badanie	Porównanie	Średni wiek w latach	Odsetek mężczyzn (%)	Średni czas trwania choroby w latach	Wcześniejsze DMT (%)			Liczba rzutów w ciągu ostatnich 12 miesięcy, średnia	Wyjściowy wynik EDSS
					Ogółem	IFNB	GA		
RADIANCE A	OZA vs PLC	38,4 vs 39,0	29 vs 30	6,2 vs 8,1	22 vs 29	bd	bd	1,3 vs 1,3	2,9 vs 2,9
RADIANCE B	OZA vs IFNB-1a-IM	36,0 vs 35,1	33 vs 31	6,9 vs 6,4	28 vs 29	bd	bd	1,3 vs 1,3	2,6 vs 2,5
REFORMS	IFNB-1a-SC vs IFNB-1b-SC	40,3 vs 40,8	29 vs 31	4,5 vs 5,7	bd	bd	bd	1,4 vs 1,3	bd
Saida 2017	NAT vs PLC	37,7 vs 35,1	28 vs 32	8,7 vs 6,8	91 vs 85	55-62 vs 49-60	bd	2,0 vs 1,9	2,5 vs 2,1
Saida 2012	FIN vs PLC	35,0 vs 35,0	30 vs 32	8,2 vs 8,2	bd	bd	bd	1,4 vs 1,7	2,3 vs 2,1
TEM SO	TERI vs PLC	37,8 vs 38,4	29 vs 34	8,7 vs 8,6	28 vs 25	25 vs 21	10 vs 12	1,3 vs 1,4	2,7 vs 2,7
TENERE	TERI vs IFNB-1a-SC	36,8 vs 37,0	30 vs 32	6,6 vs 7,7	12 vs 24	7 vs 15	6 vs 12	1,4 vs 1,2	2,3 vs 2,0
TERMS	TERI vs PLC	39,2 vs 40,1	26 vs 33	8,5 vs 8,6	bd	bd	bd	1 vs 1 ^b	2,0 vs 2,5 ^b
TOWER	TERI vs PLC	38,2 vs 38,1	31 vs 30	8,2 vs 7,6 ^a	34 vs 35	27 vs 25	10 vs 13	1,4 vs 1,4	2,7 vs 2,7
TRANSFORMS	FIN vs IFNB-1a-IM	36,7 vs 36,0	35 vs 32	7,5 vs 7,4	55 vs 56	51 vs 48	13 vs 15	1,5 vs 1,5	2,2 vs 2,2

a) Analog GA

b) Mediana

4.2.4. Punkty końcowe

W większości badań pierwszorzędownym punktem końcowym była częstość rzutów choroby (ARR) lub progresja choroby mierzona w skali EDSS. Definicja rzutu choroby obejmowała nowe lub pogarszające się stany neurologiczne związane z przebiegiem choroby. W większości prac dodawano informację, że objawy neurologiczne nie powinny być związane z gorączką lub zakażeniem. W części badań konieczne było, aby pojawienie się nowych zaburzeń neurologicznych było związane z obniżeniem wyniku o $\geq 0,5$ punktu w skali EDSS lub o minimum 1 punkt w układach czynnościowych (z wyłączeniem funkcji jelita grubego, pęcherza moczowego lub funkcji kognitywnych).

We wszystkich badaniach progresję definiowano jako utrwalone pogorszenie wyniku w skali EDSS o ≥ 1 pkt. W niektórych badaniach wyróżniano osobne kryterium progresji dla osób z wyjściowym EDSS równym 0, dla których stwierdzenie progresji następowało dopiero w momencie wzrostu EDSS o 1,5 punktu. W części badań u pacjentów z wyjściowo wartościami EDSS (EDSS $\geq 5,5$) wzrost punktacji o 0,5 był kwalifikowany jako stwierdzenie trwałej progresji niesprawności (Tabela 11).

Tabela 10.
Charakterystyka badań w zakresie dostępności analizowanych punktów końcowych

Lp.	Badanie	Porównanie	ARR	CDA3	CDA6	Zaprzestanie terapii
1.	OPTIMUM	PON vs TERI	√	√	√	√
2.	Olsson 2014	PON vs PLC	√			√
3.	ADVANCE	Peg-IFNB-1a vs PLC	√	√	√	√
4.	AFFIRM	NAT vs PLC	√	√	√	√
5.	APEX Part I	DMF vs PLC	√			√
6.	APOLITOS	OFA vs PLC	√			√
7.	ASCLEPIOS I	OFA vs TERI	√	√	√	√
8.	ASCLEPIOS II	OFA vs TERI	√	√	√	√
9.	ASSESS	FIN vs GA	√			√
10.	BEYOND	GA vs IFNB-1b-SC	√			√
11.	Boiko 2018	GA* vs GA vs PLC	√			√
12.	Bornstein 1987	GA vs PLC	√			
13.	BRAVO	IFNB-1a-IM vs PLC	√	√	√	√
14.	CAMMS223	ALEM vs IFNB-1a-SC	√	√	√	√
15.	CARE MS I	ALEM vs IFNB-1a-SC	√	√	√	√
16.	CARE MS II	ALEM vs IFNB-1a-SC	√	√	√	√
17.	CLARITY	KLAD vs PLC	√	√	√	√
18.	CombiRx	IFNB 1a-IM vs GA	√			√
19.	CONFIRM	GA vs DMF vs PLC	√	√	√	√
20.	Copolymer 1 MS trial	GA vs PLC	√			√

Lp.	Badanie	Porównanie	ARR	CDA3	CDA6	Zaprzestanie terapii
21.	DEFINE	DMF vs PLC	√	√	√	√
22.	Etemadifar 2006	IFNB-1a-IM vs IFNB-1a-SC vs IFNB-1b SC				√
23.	Eur/Can GA	GA vs PLC	√			√
24.	EVIDENCE	IFNB-1a-SC vs IFNB-1a-IM	√	√	√	√
25.	FREEDOMS I	FIN vs PLC	√	√	√	√
26.	FREEDOMS II	FIN vs PLC	√	√	√	√
27.	GALA	GA vs PLC	√			√
28.	GATE	GA* vs GA vs PLC	√			√
29.	GLACIER	GA (20 mg) vs GA (40 mg)				√
30.	IFNB MS	IFNB-1b-SC vs PLC	√			
31.	IMPROVE	IFNB-1a-SC vs PLC				√
32.	INCOMIN	IFNB-1a-IM vs IFNB-1b-SC	√		√	√
33.	Kappos 2011	IFN-1a-IM vs PLC	√		√	√
34.	Mokhber 2015	IFNB 1a IM vs IFNB SC vs IFNB 1b SC				√
35.	Montalban 2019	DMF vs PLC	√			√
36.	MSCRG	IFN-1a-IM vs PLC	√		√	√
37.	OPERA I	OKR vs IFB-1a SC	√	√	√	√
38.	OPERA II	OKR vs IFB-1a SC	√	√	√	√
39.	PRISMS	IFNB-1a-SC vs PLC	√	√	√	√
40.	RADIANCE A	OZA vs PLC	√			√
41.	RADIANCE B	OZA vs IFNB-1a-IM	√	√	√	√
42.	REFORMS	IFNB-1a-SC vs IFNB 1b SC				√

Lp.	Badanie	Porównanie	ARR	CDA3	CDA6	Zaprzestanie terapii
43.	Saida 2017	NAT vs PLC	√			√
44.	Saida 2012	FIN vs PLC	√			√
45.	SUNBEAM	OZA vs IFNB-1a-IM	√	√		√
46.	TEMSO	TERI vs PLC	√	√	√	√
47.	TENERE	TERI vs IFNB-1a-SC	√			√
48.	TERMS	TERI vs PLC	√			√
49.	TOWER	TERI vs PLC	√	√	√	√
50.	TRANSFORMS	FIN vs IFNB-1a-IM	√	√		√

Tabela 11.
Definicje najważniejszych punktów końcowych ocenianych w badaniach włączonych do analizy klinicznej [2]

Badania	Rzuty MS	Progresja niesprawności
ADVANCE	Wystąpienie nowego lub nawracającego objawu neurologicznego niezwiązanego z gorączką lub infekcją, utrzymującego się przez co najmniej 24 godziny, któremu towarzyszą nowe obiektywne wyniki neurologiczne potwierdzone przez niezależną neurologiczną komisję oceniającą i oddzielone od wystąpienia innych potwierdzonych nawrotów o co najmniej 30 dni	Wzrost o ≥ 1 punkt EDSS w porównaniu z wynikiem początkowym dla EDSS ≥ 1 (lub $\geq 1,5$ punktu, gdy wartość początkowa wynosiła 0)
AFFIRM	Wystąpienie nowych lub nawracających zaburzeń neurologicznych, niezwiązanych z gorączką (lub infekcją), trwających ≥ 24 godz., którym towarzyszyły nowe objawy neurologiczne zaobserwowane przez oceniającego neurologa	Wzrost o ≥ 1 punkt EDSS w porównaniu z wynikiem początkowym (lub $\geq 1,5$ punktu, gdy wartość początkowa wynosiła 0) bez wystąpienia rzutu w tym czasie
APEX – Part I	Wystąpienie nowego lub nawracającego objawu neurologicznego niezwiązanego z gorączką lub infekcją, utrzymującego się przez co najmniej 24 godziny, któremu towarzyszą nowe obiektywne wyniki neurologiczne	bd
APOLITOS	bd	bd
ASCLEPIOS I ASCLEPIOS II	Wystąpienie nowego lub pogorszenie istniejącego objawu związanego z MS, trwającego ≥ 48 godz., bez gorączki, poprzedzone ≥ 30 dniami, w których stan pacjenta był stabilny, z wystąpieniem obiektywnych zmian w badaniu neurologicznym (1 punkt w ocenie dwóch układów czynnościowych lub 2 punkty w ocenie jednego układu czynnościowego lub wzrost w ocenie EDSS).	Wzrost o ≥ 1 punkt EDSS w porównaniu z wynikiem początkowym dla EDSS ≥ 1 (lub $\geq 1,5$ punktu, gdy wartość początkowa wynosiła 0)

Badania	Rzuty MS	Progresja niesprawności
BEYOND	Wystąpienie nowych lub nawracających zaburzeń neurologicznych, trwających ≥ 24 godz., oddzielonych od poprzedniego zdarzenia o co najmniej 30 dni, bez wystąpienia gorączki lub infekcji, związane ze wzrostem punktacji EDSS lub oceny układów czynnościowych.	Wzrost o ≥ 1 punkt EDSS w porównaniu z wynikiem początkowym
Boiko 2018	bd	bd
Bornstein 1987	bd	Wzrost o 1 punkt EDSS w porównaniu z wynikiem początkowym
BRAVO	Wystąpienie nowego lub nawrót istniejącego objawu neurologicznego, bez towarzyszącej gorączki, trwającego ≥ 48 godz., poprzedzonego ≥ 30 dniami klinicznej poprawy lub stabilizacji, połączone ze wzrostem o $\geq 0,5$ punktu w EDSS lub ≥ 2 punkty w 1 z układów czynnościowych lub ≥ 1 punkt w 2 układach czynnościowych.	Wzrost o ≥ 1 punkt EDSS w porównaniu z wynikiem początkowym (lub $\geq 0,5$ punktu, gdy wartość początkowa wynosiła co najmniej 5,5)
CAMMS223	Wystąpienie nowego lub pogorszenie istniejącego objawu związanego z MS wraz z obiektywną zmianą w ocenie neurologicznej, trwającego ≥ 48 godz., przy braku gorączki, poprzedzone ≥ 30 dniami, w których stan pacjenta był stabilny	Wzrost o ≥ 1 punkt EDSS w porównaniu z wynikiem początkowym dla EDSS ≥ 1 (lub $\geq 1,5$ punktu, gdy wartość początkowa wynosiła 0)
CARE MS I	Wystąpienie nowego lub pogorszenie istniejącego objawu związanego z MS, trwającego ≥ 48 godz., bez gorączki, poprzedzone ≥ 30 dniami, w których stan pacjenta był stabilny, z wystąpieniem obiektywnych zmian w badaniu neurologicznym (1 punkt w ocenie dwóch układów czynnościowych lub 2 punkty w ocenie jednego układu czynnościowego lub wzrost w ocenie EDSS).	Wzrost o ≥ 1 punkt EDSS w porównaniu z wynikiem początkowym dla EDSS ≥ 1 (lub $\geq 1,5$ punktu, gdy wartość początkowa wynosiła 0)
CARE MS II		
CombiRx	Wystąpienie nowego lub pogorszenie lub nawrót istniejącego objawu neurologicznego, pojawiające się po ≥ 30 dniach od poprzedniego nawrotu (30 dniach, w których stan pacjenta był stabilny), trwające ≥ 24 godz., przy braku gorączki (lub infekcji), połączone ze wzrostem o $\geq 0,5$ punktu w EDSS lub ≥ 2 punkty w 1 z układów czynnościowych lub ≥ 1 punkt w 2 układach czynnościowych (z wyłączeniem zmian dot. czynności jelita grubego i pęcherza moczowego oraz funkcji kognitywnych)	Wzrost o 1 punkt EDSS (jeśli wynik początkowy jest ≤ 5) lub o 0,5 punktu (gdy wartość początkowa jest $\geq 5,5$)
CONFIRM	Wystąpienie nowych lub nawracających zaburzeń neurologicznych, niezwiązanych z gorączką lub infekcją, trwających ≥ 24 godz., którym towarzyszyły nowe objawy neurologiczne zaobserwowane przez oceniającego neurologa poprzedzone ≥ 30 dniami klinicznej poprawy lub stabilizacji.	Wzrost o ≥ 1 punkt EDSS w porównaniu z wynikiem początkowym
Coopolymer 1 MS	Wystąpienie lub ponowne pojawienie się ≥ 1 zaburzenia neurologicznego utrzymującego się ≥ 48 godz. bezpośrednio poprzedzonego przez relatywnie stabilny lub poprawiający się stan neurologiczny trwający ≥ 30 dni, potwierdzone przez obiektywne zmiany w badaniu neurologicznym obejmujące wzrost o $\geq 0,5$ stopnia w skali EDSS, ≥ 2 pkt. w 1 z 7 układów czynnościowych lub ≥ 1 pkt w ≥ 2 układach czynnościowych. Zdarzenia z wystąpieniem gorączki nie były uznawane za rzuty choroby. Za zmiany w skali EDSS lub układach czynnościowych nie mogła być odpowiedzialna obecność zaburzeń dotyczących tylko czynności jelita grubego i pęcherza moczowego lub funkcji kognitywnych.	Wzrost o ≥ 1 punkt EDSS w porównaniu z wynikiem początkowym
DEFINE	Wystąpienie nowych lub nawracających zaburzeń neurologicznych, niezwiązanych z gorączką lub infekcją, trwających ≥ 24 godz., którym towarzyszyły nowe objawy neurologiczne zaobserwowane przez oceniającego neurologa.	Wzrost o ≥ 1 punkt EDSS w porównaniu z wynikiem początkowym dla EDSS ≥ 1 (lub $\geq 1,5$ punktu, gdy wartość początkowa wynosiła 0)
Eur/Can GA	Wystąpienie lub ponowne pojawienie się ≥ 1 zaburzenia neurologicznego lub ponowne pojawienie się wcześniejszego zaburzenia, które powoduje pogorszenie w EDSS o co najmniej 0,5 punktu	

Badania	Rzuty MS	Progresja niesprawności
Etamadifar 2006	Ostry rzut: Pojawienie się nowego objawu neurologicznego lub poważne pogorszenie wcześniej istniejącego objawu, który utrzymywał się co najmniej 24h powodując pogorszenie w EDSS o 1 pkt	bd
EVIDENCE	Wystąpienie nowych lub nawracających zaburzeń neurologicznych, niezwiązanych z gorączką lub infekcją, trwających ≥ 24 godz., którym towarzyszyły nowe objawy neurologiczne zaobserwowane przez oceniającego neurologa poprzedzone ≥ 30 dniami klinicznej poprawy lub stabilizacji.	Wzrost o ≥ 1 punkt EDSS w porównaniu z wynikiem początkowym
FREEDOMS I	Wystąpienie objawów połączonych ze wzrostem o $\geq 0,5$ punktu w EDSS lub ≥ 2 punkty w 1 z układów czynnościowych lub ≥ 1 punkt w 2 układach czynnościowych (z wyłączeniem zmian dot. czynności jelita grubego i pęcherza moczowego oraz funkcji kognitywnych)	Wzrost o ≥ 1 punkt EDSS w porównaniu z wynikiem początkowym (lub $\geq 0,5$ punktu, gdy wartość początkowa wynosiła 5,5) bez wystąpienia rzutu w tym czasie
FREEDOMS II		Wzrost o ≥ 1 punkt EDSS w porównaniu z wynikiem początkowym (lub $\geq 0,5$ punktu, gdy wartość początkowa wynosiła co najmniej 5,5)
GALA	bd	bd
GATE	Wystąpienie nowych lub nawracających zaburzeń neurologicznych, niezwiązanych z gorączką lub infekcją, trwających ≥ 24 godz., którym towarzyszyły nowe objawy neurologiczne zaobserwowane przez oceniającego neurologa	bd
IFNB MS	Wystąpienie nowego lub pogorszenie istniejącego objawu związanego z MS, z towarzyszącym adekwatnym zaburzeniem neurologicznym, trwające ≥ 24 godz., Stwierdzenie rzutu było jednoznaczne z tym, że wg badacza pojawiła się ≥ 1 nowa zmiana w obrazie MRI lub nastąpiło powiększenie już istniejącej.	Wzrost o ≥ 1 punkt EDSS w porównaniu z wynikiem początkowym
INCOMIN	Wystąpienie nowych lub pogorszenie istniejących objawów ze zmianą o ≥ 1 stopień w ocenie jednego z układów czynnościowych, utrzymujące się ≥ 24 godz., bez gorączki, poprzedzone poprawą lub brakiem zmiany w ocenie neurologicznej przez ≥ 30 dni	Wzrost o ≥ 1 punkt EDSS w porównaniu z wynikiem początkowym
Kappos 2011	Wystąpienie nowego lub pogorszenie się istniejącego neurologicznego objawu związanego z MS, utrzymujące się > 24 godziny, niezwiązane z innymi czynnikami klinicznymi np. gorączką, infekcją, zranieniem czy zdarzeniem niepożądanym związanym z lekiem, poprzedzone ≥ 30 dniami, w których status neurologiczny pacjenta był stabilny lub poprawiający się	Wzrost o ≥ 1 punkt EDSS w porównaniu z wynikiem początkowym
Montalban 2019	Wystąpienie nowego, pogorszenie istniejącego lub nawrót objawu neurologicznego związanego z MS, który trwa ≥ 24 godz. przy braku gorączki i poprzedzone ≥ 30 dniami, w których status neurologiczny pacjenta był stabilny lub poprawiający się. Rzutowi towarzyszyły nowe objawy oraz zmiany w ocenie neurologicznej oraz skali EDSS	nd
MSCRG	Wystąpienie nowego lub pogorszenie istniejącego objawu neurologicznego, trwające ≥ 48 godz., u pacjenta, którego stan neurologiczny był stabilny lub poprawiający się przez ≥ 30 dni, połączone z obiektywną zmianą w ocenie neurologicznej (pogorszenie o 0,5 pkt. w skali EDSS lub o ≥ 1 pkt w układach czynnościowych dotyczących układu piramidowego, mózdzku, pnia mózgu lub czynności narządu wzroku).	Wzrost o ≥ 1 punkt EDSS w porównaniu z wynikiem początkowym
OPERA I	Wystąpienie nowego lub pogorszenie się istniejącego neurologicznego objawu związanego z MS, utrzymujące	Wzrost EDSS o ≥ 1 punkt (lub 0,5 punktu jeśli wynik

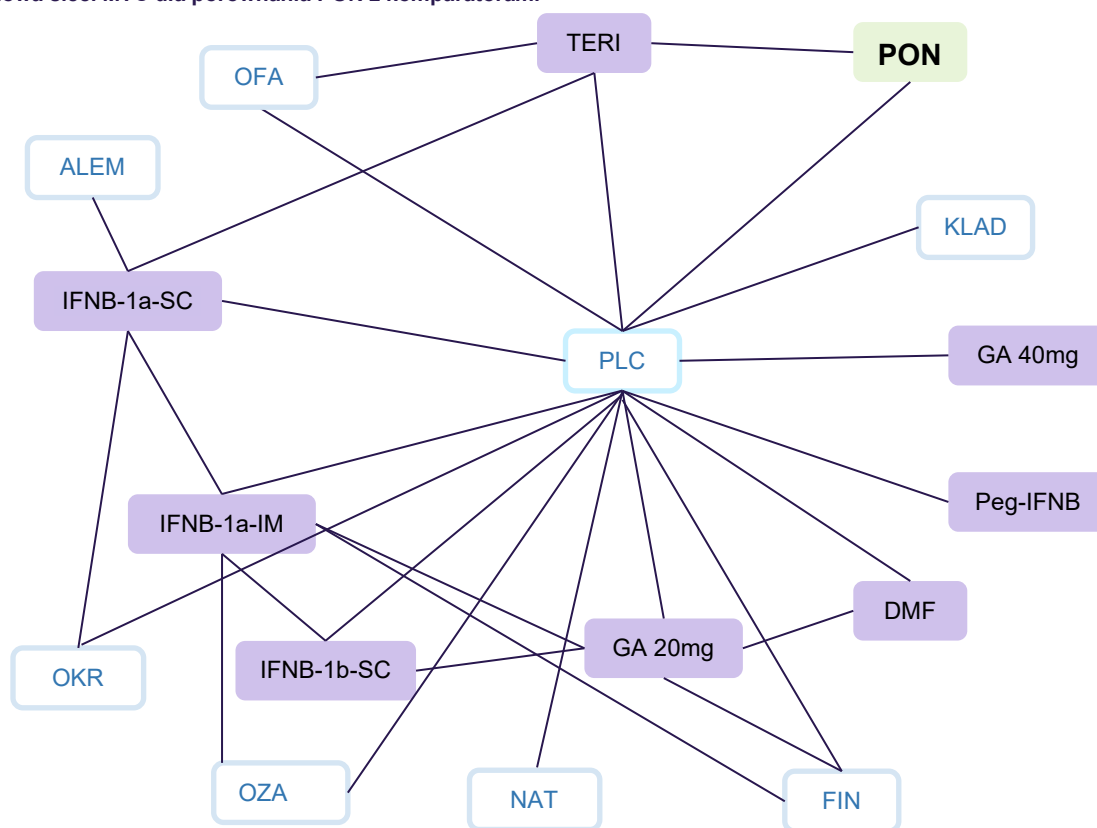
Badania	Rzuty MS	Progresja niesprawności
OPERA II	się > 24 godziny, niezwiązane z innymi czynnikami klinicznymi np. gorączką, infekcją, zranieniem czy zdarzeniem niepożądanym związanym z lekiem, poprzedzone ≥ 30 dniami, w których status neurologiczny pacjenta był stabilny lub poprawiający się. Objawom musi towarzyszyć pogorszenie stanu neurologicznego adekwatne do pogorszenia o przynajmniej pół punktu na skali EDSS lub o 2 punkty na jednej ze skal czynnościowych, lub o 1 punkt na dwóch lub więcej skalach czynnościowych (brano pod uwagę wyłącznie układy: piramidowy, czuciowy, mózdzku, pnia mózgu lub czynności narządu wzroku oraz zdolności poruszania się)	początkowy EDSS był wyższy niż 5,5)
OPTIMUM	Wystąpienie nowego, pogorszenie istniejącego lub nawrót objawu neurologicznego związanego z MS, który trwa ≥ 24 godz. przy braku gorączki i poprzedzone ≥ 30 dniami, w których status neurologiczny pacjenta był stabilny lub poprawiający się. Rzutowi towarzyszy nowe objawy oraz zmiany w ocenie neurologicznej oraz skali EDSS	Wzrost o ≥ 1 punkt EDSS w porównaniu z wyn kiem początkowym dla EDSS:1–5 (lub $\geq 1,5$ punktu, gdy wartość początkowa wynosiła 0)
PRISMS	Wystąpienie nowego lub pogorszenie istniejącego objawu związanego z aktywnością MS, trwające ≥ 24 godz., poprzedzone ≥ 30 dniami, w których stan pacjenta był stabilny lub poprawiający się.	Wzrost o ≥ 1 punkt EDSS w porównaniu z wyn kiem początkowym
RADIANCE B	Wystąpienie nowego lub pogorszenie się istniejącego neurologicznego objawu związanego z MS, utrzymujące się > 24 godziny, niezwiązane z innymi czynnikami klinicznymi poprzedzone poprawą lub brakiem zmiany w ocenie neurologicznej przez ≥ 30 dni połączone ze wzrostem o $\geq 0,5$ punktu w EDSS lub ≥ 2 punkty w 1 z układów czynnościowych lub ≥ 1 punkt w 2 układach czynnościowych	Wzrost o ≥ 1 punkt EDSS w porównaniu z wyn kiem początkowym
Saida 2017	Wystąpienie nowych lub nawrót istniejącego objawu neurologicznego nie związany z gorączką lub infekcją, trwający ≥ 24 godz.	nd
Saida 2012	Wystąpienie nowego lub pogorszenie lub nawrót istniejącego objawu neurologicznego, pojawiające się po ≥ 30 dniach od poprzedniego nawrotu (30 dniach, w których stan pacjenta był stabilny), trwające ≥ 48 godz., przy braku gorączki (lub infekcji), połączone ze wzrostem o $\geq 0,5$ punktu w EDSS lub ≥ 2 punkty w 1 z układów czynnościowych lub ≥ 1 punkt w 2 układach czynnościowych (z wyłączeniem zmian dot. czynności jelita grubego i pęcherza moczowego oraz funkcji kognitywnych)	nd
SUNBEAM	Wystąpienie nowego lub pogorszenie się istniejącego neurologicznego objawu związanego z MS, utrzymujące się > 24 godziny, niezwiązane z innymi czynnikami klinicznymi poprzedzone poprawą lub brakiem zmiany w ocenie neurologicznej przez ≥ 30 dni połączone ze wzrostem o $\geq 0,5$ punktu w EDSS lub ≥ 2 punkty w 1 z układów czynnościowych lub ≥ 1 punkt w 2 układach czynnościowych	Wzrost o ≥ 1 punkt EDSS w porównaniu z wyn kiem początkowym
TEM SO TOWER	Wystąpienie nowego lub pogorszenie lub nawrót istniejącego objawu neurologicznego, pojawiające się po ≥ 30 dniach od poprzedniego rzutu (30 dniach, w których stan pacjenta był stabilny), trwające ≥ 24 godz., przy braku gorączki połączone ze wzrostem o $\geq 0,5$ punktu w EDSS lub ≥ 2 punkty w 1 z układów czynnościowych lub ≥ 1 punkt w 2 układach czynnościowych (z wyłączeniem zmian dot. czynności jelita grubego i pęcherza moczowego oraz funkcji kognitywnych)	Wzrost o ≥ 1 punkt EDSS w porównaniu z wyn kiem początkowym (lub $\geq 0,5$ punktu, gdy wartość początkowa wynosiła więcej niż 5,5)

Badania	Rzuty MS	Progresja niesprawności
TERMS	Wystąpienie nowego lub pogorszenie istniejącego objawu neurologicznego, trwające ≥ 48 godz., u pacjenta, którego stan neurologiczny był stabilny lub poprawiający się przez ≥ 30 dni, połączone z obiektywną zmianą w ocenie neurologicznej	Wzrost o ≥ 1 punkt EDSS w porównaniu z wynikiem początkowym
TENERE	Wystąpienie nowego lub pogorszenie lub nawrót istniejącego objawu neurologicznego, pojawiające się po ≥ 30 dniach od poprzedniego rzutu (30 dniach, w których stan pacjenta był stabilny), trwające ≥ 24 godz., przy braku gorączki, połączone ze wzrostem o $\geq 0,5$ punktu w EDSS lub ≥ 2 punkty w 1 z układów czynnościowych lub ≥ 1 punkt w 2 układach czynnościowych (z wyłączeniem zmian dot. czynności jelita grubego i pęcherza moczowego oraz funkcji kognitywnych)	nd
TRANSFORMS	Wystąpienie nowego lub pogorszenie lub nawrót istniejącego objawu neurologicznego, pojawiające się po ≥ 30 dniach od poprzedniego nawrotu (30 dniach, w których stan pacjenta był stabilny), trwające ≥ 24 godz., przy braku gorączki (lub infekcji), połączone ze wzrostem o $\geq 0,5$ punktu w EDSS lub ≥ 2 punkty w 1 z układów czynnościowych lub ≥ 1 punkt w 2 układach czynnościowych (z wyłączeniem zmian dot. czynności jelita grubego i pęcherza moczowego oraz funkcji kognitywnych)	nd

4.2.5. Podsumowanie analizy homogeniczności

Analiza homogeniczności wykazała, że pomiędzy włączonymi do analizy klinicznej badaniami istnieją różnice w metodyce – dotyczą one długości okresu interwencji oraz zaślepienia w badaniach. Pod względem populacji badania różnią się odnośnie do wcześniejszego leczenia pacjentów, aczkolwiek w większości badań dopuszczano wcześniejsze stosowanie DMT. Odnotowano także różnice w definicjach punktów końcowych. Powyższe różnice mogą w pewnym stopniu wpływać na wyniki porównania pośredniego metodą MTC, ale mimo ich stwierdzenia zdecydowano o oparciu wniosku o porównanie pośrednie metodą MTC biorąc pod uwagę, że jest ono najlepszym dostępnym w tej sytuacji sposobem oceny efektywności klinicznej i stanowiło metodę akceptowaną przez AOTMiT w procesach oceny innych leków stosowanych w RRMS [341, 342]. Zidentyfikowane w przeglądzie badania umożliwiły zbudowanie sieci zawierającej również wewnętrzne pętle co zwiększa stabilność i wiarygodność uzyskanych wyników porównania pośredniego (Rysunek 4). Przeprowadzono porównanie pośrednie metodą MTC w odniesieniu do klinicznie istotnych punktów końcowych takich jak: ARR, CDA3, CDA6 oraz odsetek pacjentów, którzy przerwali udział w badaniu niezależnie od przyczyny. W Rozdz. 5.3 przedstawiono wyniki porównania PON z DMT (DMF, IFNB-1a-SC, IFNB-1a-IM, IFNB-1b-SC, peg-IFNB-1a, GA i TERI) stanowiącymi komparatory we wnioskowanym wskazaniu refundacyjnym. Wyniki porównań ze wszystkimi lekami uwzględnionymi w porównaniu pośrednim MTC otrzymanym przez Zamawiającego przedstawiono w Aneksie [7].

Rysunek 4.
Budowa sieci MTC dla porównania PON z komparatorami



Kolorem zielonym oznaczono ocenianą interwencję, kolorem fioletowym oznaczono komparatory dla interwencji.

5. Wyniki analizy klinicznej

5.1. Wyniki porównania PON vs TERI

5.1.1. Rzuty choroby

W 2-letnim badaniu OPTIMUM wykazano, że stosowanie PON w porównaniu z TERI wiązało się z istotną statystycznie, ponad 30-procentową redukcją rocznej częstości występowania rzutów choroby (Tabela 12; Wykres 1). Ponadto stosowanie PON w porównaniu z TERI przyczyniło się do istotnego statystycznie, ponad 50-procentowego zmniejszenia prawdopodobieństwa wystąpienia rzutu choroby (Tabela 13).

Tabela 12.
Roczna częstość rzutów MS (ARR) dla porównania PON vs TERI

PON		TERI		PON vs TERI	p**
N	Estymator [95% CI]	N	Estymator [95% CI]	ReR [99% CI] lub [95% CI]	
567	0,202 [0,173; 0,235]	566	0,290 [0,254; 0,331]	0,695 [0,536; 0,902] 0,695 [0,570, 0,848]*	<0,001

Okres obserwacji: 108 tyg., ReR- iloraz częstości

*Informacja o innej wartości 95% CI pochodzi z raportu EMA.

**Wartość p raportowana przez autorów badania

Wykres 1.
Roczna częstość rzutów MS (ARR) dla porównania PON vs TERI (badanie OPTIMUM)

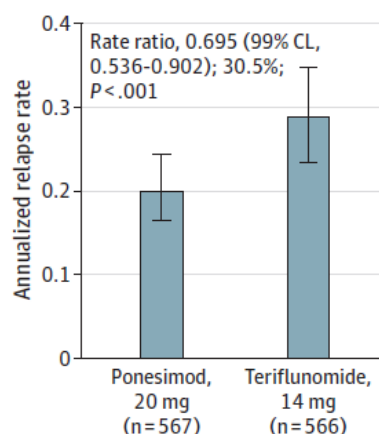


Tabela 13.
Odsetek pacjentów z rzutem choroby dla porównania PON vs TERI (badanie OPTIMUM)

PON n/N (%)	TERI n/N (%)	OR [95% CI]	NNT [95% CI]	p
242/567 (43%)	344/566 (61%)	0,48 [0,38; 0,61]	6 [5; 9]	bd

5.1.2. Ocena w skali EDSS

W badaniu OPTIMUM, w grupie pacjentów stosujących PON nie doszło do pogorszenia niesprawności wyrażonej poprzez wzrost punktacji w skali EDSS pomiędzy wartością wyjściową a 108. tygodniem leczenia. W grupie stosującej TERI obserwowano natomiast wzrost wyniku w skali EDSS, co świadczy o pogorszeniu niesprawności pacjentów pomiędzy wartością wyjściową a 108. tygodniem leczenia, a obserwowana przewaga PON nad TERI była istotna statystycznie (Tabela 14, Wykres 2).

Tabela 14.
Zmiana* w skali EDSS (wartość wyjściowa vs 108 tydzień leczenia) dla porównania PON vs TERI (badanie OPTIMUM)

PON		TERI		PON vs TERI	p**
N	LSM [95% CI]	N	LSM [95% CI]	MD [95% CI]	
567	0,0 [-0,07; 0,07]	566	0,13 [0,07; 0,20]	-0,13 [-0,22; -0,04]	0,059

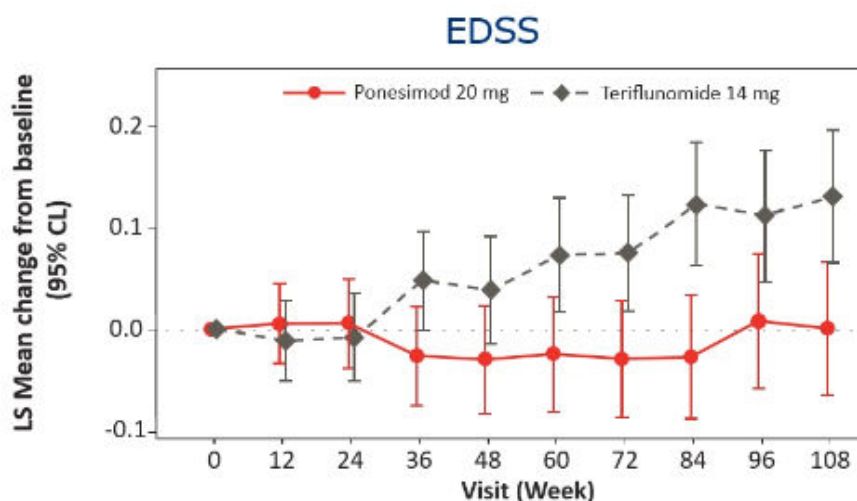
Dane pochodzą z publikacji Fox2020a i raportu EMA.

*Zmiana dodatnia oznacza pogorszenie sprawności.

**Wartość p podana przez autorów publikacji.

Wykres 2.

Zmiana w skali EDSS (wartość wyjściowa vs 108 tydzień leczenia) dla porównania PON vs TERI* (badanie OPTIMUM)



Dane pochodzą z publikacji Fox2020a.

5.1.3. Akumulacja niesprawności

Wyniki badania OPTIMUM wykazały brak istotnej statystycznie różnicy pomiędzy PON i TERI odnośnie do wystąpienia akumulacji niesprawności utrwalonej przez 3 lub 6 miesięcy (Tabela 15, Wykres 3).

Dodatkowo w abstrakcie konferencyjnym Keenan 2021b przedstawiono wyniki dotyczące odsetka pacjentów dla poszerzonego, złożonego punktu końcowego CDA, obejmującego zarówno klasyczny składnik CDA (pogorszenie w skali EDSS) jak i wyniki testu 9 otworów (9HPT; ang. 9-Hole Peg Test) oraz testu związanego z czasem przejścia 25 stóp (T25FW; ang. Timed 25-Foot Walk). W ramach tej

dotychczasowej analizie wykazano istotną statystycznie przewagę PON nad TERI odnośnie redukcji występowania co najmniej jednej ze składowych złożonego CDA3 w 108. tygodniu leczenia (Tabela 16).

Autorzy abstraktu przedstawili również informację o podobnych wynikach porównania PON i TERI odnośnie do redukcji pogorszenia zależnego od rzutu (RAW, ang. *relapse associated worsening*) jak również stałej progresji niezależnej od występowania rzutów (PIRA, ang. *progression independent of relapse activity*), jednak nie podano dokładnych danych liczbowych odnoszących się do tych składowych dotyczących akumulacji nieprawności.

Tabela 15.
Akumulacja niesprawności MS dla porównania PON vs TERI (badanie OPTIMUM)

PON n/N (%)	TERI n/N (%)	OR/HR [95% CI]	RD [95% CI]	p*
CDA3				
57/567 (10%)	70/566 (12%)	OR = 0,79 [0,55; 1,15] HR = 0,83 [0,58; 1,18]*	-0,02 [-0,06; 0,01]	0,29
CDA6				
46/567 (8%)	56/566 (10%)	OR = 0,80 [0,53; 1,21] HR = 0,84 [0,57; 1,24]*	-0,02 [-0,05; 0,02]	0,37

Okres obserwacji: 108 tygodni

*Wartość raportowana przez autorów publikacji

Tabela 16.
Wystąpienie jednej ze składowych CDA3 dla porównania PON vs TERI (badanie OPTIMUM)

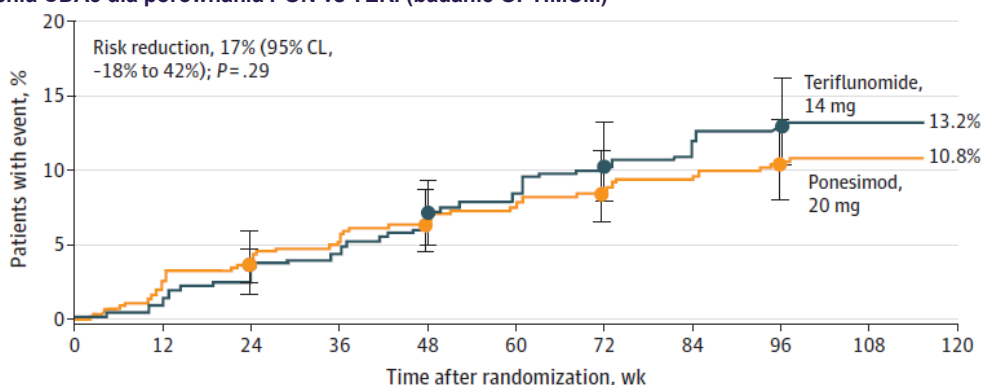
PON n/N (%)	TERI n/N (%)	HR [95% CI]	p*
103/567 (18%)	136/566 (24%)	HR = 0,76 [0,59; 0,98]*	0,0346

Okres obserwacji: 108 tygodni

*Wartość raportowana przez autorów publikacji

Dane pochodzą z abstraktu konferencyjnego Keenan 2021b.

Wykres 3.
Czas do wystąpienia CDA3 dla porównania PON vs TERI (badanie OPTIMUM)



No. at risk

Ponesimod, 20 mg	567	533	517	503	492	480	469	458	449	315
Teriflunomide, 14 mg	566	548	528	513	491	481	467	460	439	290

5.1.4. Zmiany w obrazie MRI

W grupie PON w porównaniu z TERI odnotowano istotną statystycznie, 56-procentową redukcję średniej liczby aktywnych zmian demielinizacyjnych widocznych w MRI/rok (Tabela 17), jak również istotną statystycznie, 58-procentową redukcję nowych lub powiększających się zmian Gd+ w obrazie T1 na skan (Tabela 17, Wykres 4). Ponadto odnotowano znamienne statystycznie przewagę pomiędzy PON nad TERI odnośnie do spadku objętości mózgu – w grupie PON w porównaniu z grupą TERI odnotowano o prawie 1/3 mniejszą redukcję objętości mózgu (Tabela 17, Wykres 4).

Tabela 17.
Zmiany w obrazie MRI dla porównania PON vs TERI (badanie OPTIMUM)

PON		TERI		PON vs TERI	p*
N	Średnia [95% CI]	N	Średnia [95% CI]	ReR/MD [95% CI]*	
Aktywne zmiany Gd+ w obrazie MRI/rok					
539	1,41 [1,22; 1,62]	536	3,16 [2,75; 3,63]	ReR = 0,44 [0,36; 0,54]	<0,001
Nowe lub powiększające się zmiany Gd+ w obrazie T1/skan					
540	0,18 [0,14; 0,22]	538	0,43 [0,35; 0,53]	ReR = 0,42 [0,31; 0,56]	<0,001
Procentowa zmiana objętości mózgu względem wartości wyjściowej**					
436	-0,91 [-1,03; 0,79]	434	-1,25 [-1,36; 1,13]	MD = 0,34 [0,17; 0,50]	<0,001***

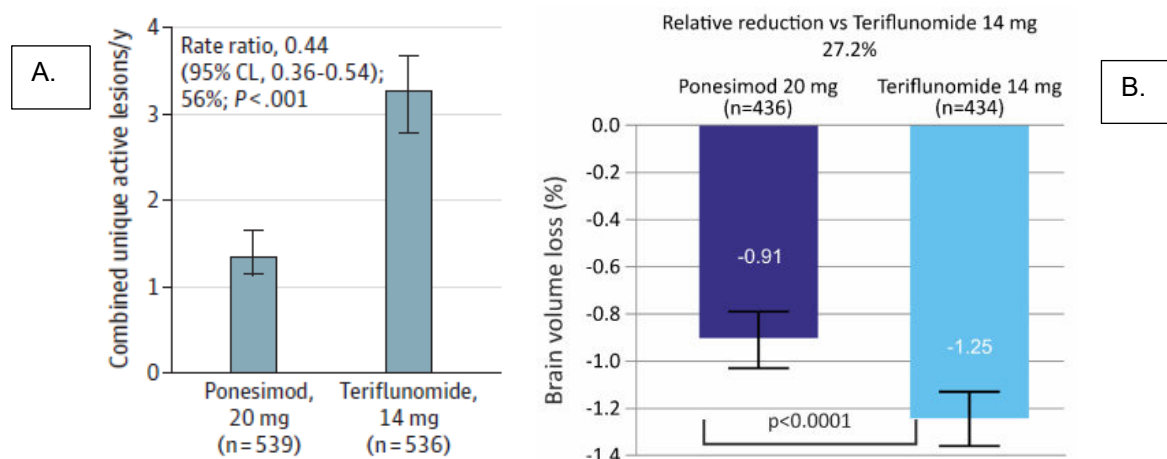
Okres obserwacji: 108 tygodni

*Wartość raportowana przez autorów publikacji

**Średnia liczona metodą najmniejszych kwadratów

***Wartość z tabeli; wartość z wykresu wynosi <0,0001.

Wykres 4.
Aktywne zmiany Gd+ w obrazie MRI/rok (A) i średnia zmiana w objętości mózgu (B) dla porównania PON vs TERI



5.1.5. Aktywność choroby

Wykazano, że szansa wystąpienia stanu bez trójskładnikowej aktywności choroby NEDA-3 (tj. brak rzutu choroby, brak CDA3 i brak nowych lub powiększających się zmian Gd+ w obrazie T2) w trakcie 108-tygodniowego okresu leczenia PON była istotnie statystycznie wyższa w porównaniu z leczeniem TERI (Tabela 18).

Istotną statystycznie różnicę na korzyść PON w porównaniu z TERI wykazano także odnośnie szansy wystąpienia braku czteroskładnikowej aktywności choroby NEDA-4 (tj. brak rzutu choroby, brak CDA3, brak nowych lub powiększających się zmian Gd+ w obrazie T2 oraz brak zmniejszenia objętości mózgu o $\geq 0,4\%$ względem wartości wyjściowej; Tabela 18).

Tabela 18.
Brak aktywności choroby dla porównania PON vs TERI (badanie OPTIMUM)

Okres obserwacji	PON n/N (%)		TERI n/N (%)		OR [95% CI]*	NNT [95% CI]	p*
	N	Estymator % [95% CI]	N	Estymator % [95% CI]			
NEDA-3							
108 tygodni	564	25,0% [21,4; 29,0]	558	16,4% [13,5; 19,8]	1,70 [1,27; 2,28]	bd	<0,001
NEDA-4							
108 tygodni	526	11,4% [8,7; 14,6]	532	6,5% [4,7; 9,0]	1,85 [1,24; 2,7]	bd	0,003

*Wartości raportowane przez autorów badania

5.1.6. Ocena zmęczenia

Do oceny zmiany poziomu zmęczenia pacjentów mierzonej względem wartości wyjściowej autorzy badania OPTIMUM posłużyli się kwestionariuszem *Fatigue Symptoms and Impacts Questionnaire – Relapsing Multiple Sclerosis* (FSIQ RMS).

Stosowanie PON w porównaniu z TERI przyczyniło się do istotnego statystycznie obniżenia poczucia zmęczenia względem wartości początkowej. Różnice między terapiami rosły wraz z czasem trwania leczenia, a znamienna statystycznie różnica na korzyść PON względem TERI dotyczyła 60., 84. jak i 108. tygodnia leczenia (Tabela 19, Wykres 5).

W grupie PON w porównaniu z TERI występowało statystycznie istotne wyższe prawdopodobieństwo obniżenia odczuwania zmęczenia. Pozytywny efekt terapeutyczny PON względem TERI w odniesieniu do zmęczenia wzrastał wraz z odczuwanym wcześniej przez pacjentów poziomem stopnia nasilenia i ciężkości zmęczenia (Tabela 20).

Tabela 19.

Zmiana poziomu zmęczenia pacjentów (wartość wyjściowa vs 108. tydzień leczenia) mierzona kwestionariuszem FSIQ-RMS dla porównania PON vs TERI* (badanie OPTIMUM)

PON		TERI		PON vs TERI	p**
N	LSM [95% CI]	N	LSM [95% CI]	MD [95% CI]	
449	-0,01 [-1,60; 1,58]	458	3,56 [1,96; 5,16]	-3,57 [-5,83; -1,32]	0,002

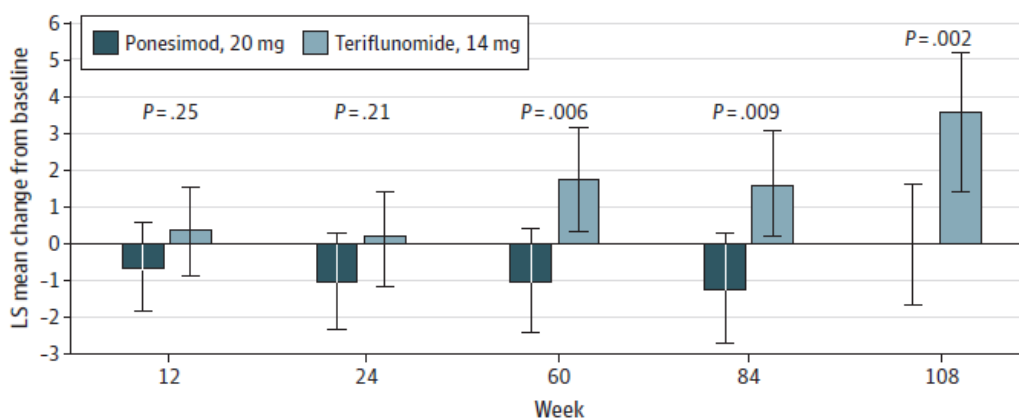
LSM – średnia najmniejszych kwadratów (ang. *least squares mean*)

*Wynik dodatni oznacza zwiększenie zmęczenia

**Wartość raportowana przez autorów badania

Wykres 5.

Zmiana poziomu zmęczenia pacjentów względem (baseline vs 12, 24, 60, 80. i 108. tydzień leczenia) mierzona kwestionariuszem FSIQ-RMS dla porównania PON vs TERI (badanie OPTIMUM)



No. of patients

Ponesimod, 20 mg (n=567)

412

417

409

386

344

Teriflunomide, 14 mg (n=566)

421

422

417

389

328

Tabela 20.

Odsetek pacjentów z poprawą odnośnie poziomu zmęczenia dla porównania PON vs TERI (badanie OPTIMUM)

Punkt końcowy	PON n/N (%)	TERI n/N (%)	OR [95% CI]*	P*
Poprawa w odczuwaniu zmęczenia (ogółem)	bd/bd (41,1%)	bd/bd (30,1%)	1,61 [1,09; 2,37]	bd
Poprawa w odczuwaniu zmęczenia pacjenci ze zmęczeniem łagodnym do umiarkowanego	bd/bd (34,3%)	bd/bd (bd)	1,27 [0,78; 2,08]	bd
Poprawa w odczuwaniu zmęczenia (pacjenci z poważnym do bardzo poważnego zmęczenia)	bd/bd (55,6%)	bd/bd (bd)	2,48 [1,28; 4,84]	bd

Dane z publikacji Keenan 2021a

*Wartość raportowana przez autorów publikacji

5.1.7. Ocena funkcjonowania pacjenta

W celu oceny sprawności pacjentów biorących udział w badaniu OPTIMUM przeprowadzono ocenę złożonej skali sprawności w stwardnieniu rozsianym (MSFC; ang. *Multiple Sclerosis Functional Composite*). Wykazano, że PON w porównaniu z TERI przyczynia się do statystycznie istotnego polepszenia sprawności pacjentów mierzonej skalą MSFC (Tabela 21, Wykres 6). Analizując wyniki składowych części skali MSFC, wykazano istotną statystycznie przewagę PON nad TERI odnośnie do testu 9 otworów (9HPT; ang. *9-Hole Peg Test*; Tabela 22, Wykres 7, Wykres 8, Wykres 9).

Tabela 21. ;
Zmiana w poziomie sprawności pacjentów (wartość wyjściowa vs 108 tydzień leczenia) mierzona skalą MSFC dla porównania PON vs TERI* (badanie OPTIMUM)

Punkt końcowy	PON		TERI		PON vs TERI	p**
	N	LSM/średnia [95% CI]	N	LSM/średnia [95% CI]	MD [95% CI]	
Zmiana w skali MSFC (Z-score)	471	0,02 [-0,022; 0,061]	470	-0,039 [-0,080; 0,002]	0,059 [0,001; 0,117]	0,047

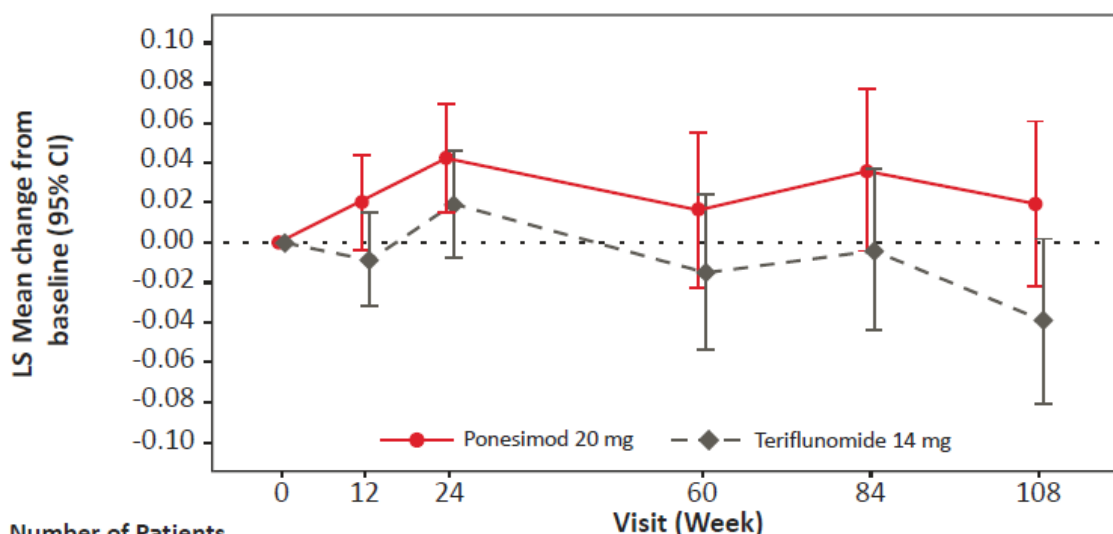
Dane pochodzą z publikacji Fox 2020a.

*Wynik dodatni oznacza polepszenie stanu niesprawności pacjenta

**Wartość p podana przez autorów publikacji

Wykres 6.

Zmiana w poziomie sprawności pacjentów (baseline vs 108 tydzień leczenia) mierzona skalą MSFC dla porównania PON vs TERI* (badanie OPTIMUM)



Dane pochodzą z publikacji Fox 2020a.

*Wynik dodatni oznacza polepszenie stanu niesprawności pacjenta

Tabela 22.

Zmiana w poziomie sprawności pacjentów (baseline vs 108 tydzień leczenia) w poszczególnych komponentach skali MFSC dla porównania PON vs TERI* (badanie OPTIMUM)

Punkt końcowy	PON		TERI		PON vs TERI	p**
	N	Średnia (SE)	N	Średnia (SE)	MD [95% CI]	
T25FW	473	0,3*** (bd)	471	0,1*** (bd)	0,20 sec (bd)	0,37
9HPT	474	-0,17*** (bd)	473	0,76** (bd)	-0,93 sec (bd)	<0,0001
PASAT	472	1,50*** (bd)	472	0,95*** (bd)	0,55 poprawnych odpowiedzi (bd)	0,16

SE – błąd standardowy (ang. *standard error*); sec – sekunda; T25FW – czas przejścia 25 stóp (ang. *Timed 25-Foot Walk*); 9HPT - test 9 otworów (ang. *9-Hole Peg Test*); PASAT - test rytmicznego dodawania bodźców słuchowych (ang. *Paced Auditory Serial Addition Test*)

Dane pochodzą z publikacji Fox2020a.

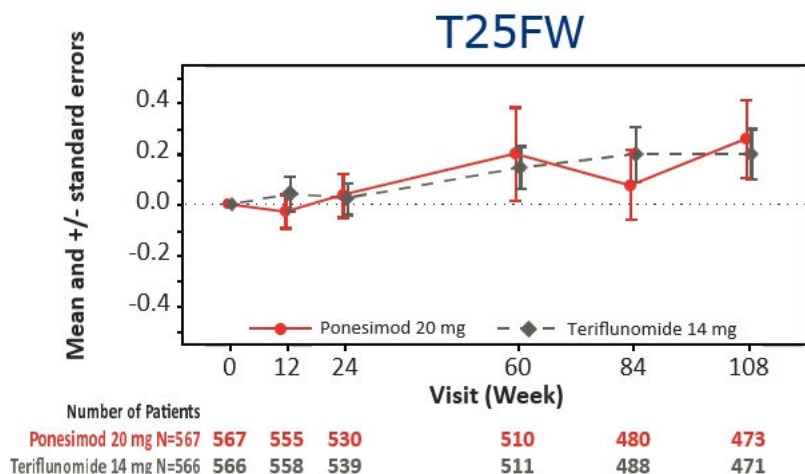
*Wynik dodatni oznacza polepszenie stanu niesprawności pacjenta

**Wartość p podana przez autorów publikacji.

***Wartości odczytane z wykresu

Wykres 7.

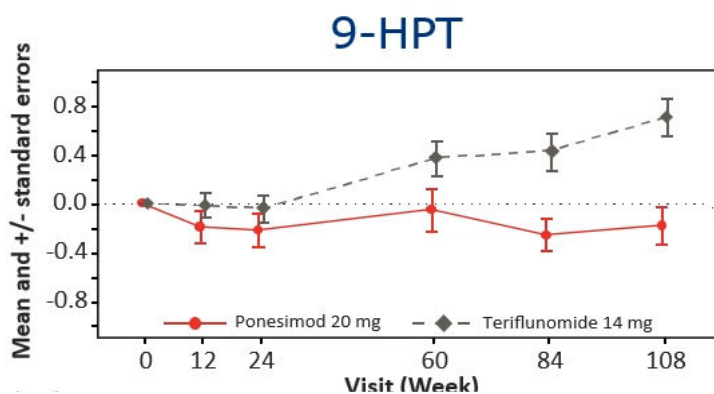
Zmiana w poziomie sprawności pacjentów (baseline vs 108. tydzień leczenia) w komponentcie T25FW skali MSFC dla porównania PON vs TERI (badanie OPTIMUM)



Dane pochodzą z publikacji Fox2020a.
*Zmiana dodatnia oznacza polepszenie

Wykres 8.

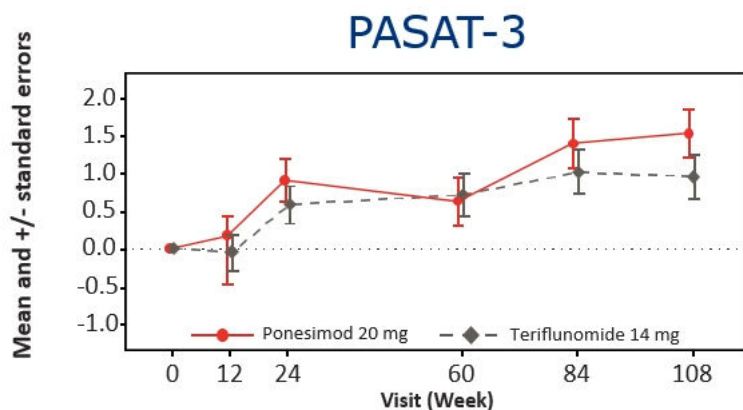
Zmiana w poziomie sprawności pacjentów (baseline vs 108 tydzień leczenia) w komponentcie 9-HPT skali MSFC dla porównania PON vs TERI*



Dane pochodzą z publikacji Fox2020a.
*Zmiana dodatnia oznacza polepszenie

Wykres 9.

Zmiana w poziomie niesprawności pacjentów (baseline vs 108 tydzień leczenia) w komponentcie PASAT-3 skali MSFC dla porównania PON vs TERI (badanie OPTIMUM)



Dane pochodzą z publikacji Fox2020a.
*Zmiana ujemna oznacza polepszenie

5.1.8. Funkcje poznawcze

W ramach badania OPTIMUM funkcje poznawcze pacjentów mierzona Testem Symboli Cyfr ((SDMT; ang. *Symbol Digit Modalities Test*) była zbliżona pomiędzy grupami PON i TERI (Tabela 23, Wykres 10).

Tabela 23.
Zmiana w skali SDMT (wartość wyjściowa vs 108 tydzień leczenia) dla porównania PON vs TERI* (badanie OPTIMUM)

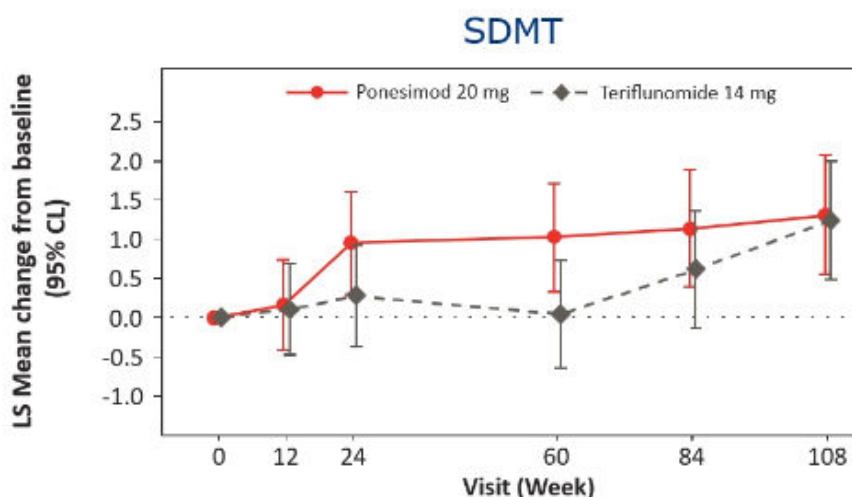
PON		TERI		PON vs TERI	
N	LSM [95% CI]	N	LSM [95% CI]	MD [95% CI]	p**
567	1,31 [0,55; 2,07]	566	1,24 [0,49; 2,00]	0,07 [-1,00; 1,14]	0,9029

Dane pochodzą z publikacji Fox2020a i raportu EMA

*Zmiana dodatnia oznacza pogorszenie sprawności

**Wartość p podana przez autorów publikacji.

Wykres 10.
Zmiana w skali SDMT (baseline vs 108 tydzień leczenia) dla porównania PON vs TERI* (badanie OPTIMUM)



Dane pochodzą z publikacji Fox2020a.

5.1.9. Zaprzeszczenie terapii

W badaniu OPTIMUM wykazano brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy PON i TERI odnośnie do zaprzestania terapii z jakiegokolwiek przyczyny oraz z powodu AE (Tabela 24).

Tabela 24.
Zaprzeszczenie terapii dla porównania PON vs TERI (OPTIMUM)

Punkt końcowy	Okres obserwacji (tygodnie)	PON n/N (%)	TERI n/N (%)	PON vs TERI		
				OR [95% CI]	RD [95% CI]	p
Zaprzeszczenie z jakiegokolwiek przyczyny	108	94/565 (17%)	93/566 (16%)	1,02 [0,74; 1,39]	0,002 [-0,04; 0,05]	bd
Zaprzeszczenie z powodu AE	108	49/565 (9%)	34/566 (6%)	1,49 [0,94; 2,34]	0,03 [-0,004; 0,06]	bd

5.1.10. Zdarzenia niepożądane

W ramach analizy bezpieczeństwa nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy PON i TERI odnośnie do:

- zdarzeń niepożądanych ogółem (TEAE, ang. *treatment-emergent adverse events*),
- TEAE prowadzących do zaprzestania terapii oraz
- SAE ogółem (Tabela 25),

Leczenie PON w porównaniu z TERI wiązało się z istotnym statystycznie wzrostem prawdopodobieństwa wystąpienia zwiększenia stężenia aminotransferaz (alaninowej i asparaginowej) oraz duszności oraz istotnym statystycznie, niższym prawdopodobieństwem wystąpienia biegunki oraz łysienia (Tabela 26).

W badaniu OPTIMUM analizowano także zdarzenia specjalnego zainteresowania analizowane w czasie trwania terapii oraz do 15. dnia po zakończeniu leczenia. W grupie pacjentów stosujących PON w porównaniu z grupą stosującą TERI występowało istotnie statystycznie wyższe prawdopodobieństwo wystąpienia takich zdarzeń specjalnego zainteresowania jak:

- zaburzenia wątroby i dróg żółciowych lub nieprawidłowości w wynikach testów wątrobowych,
- zdarzenia płucne (najczęściej występującym zdarzeniem tego typu była duszność),
- zmiany w tętnie i pracy serca,
- napady padaczkowe (Tabela 27).

Autorzy badania OPTIMUM zwrócili uwagę, że wśród 6 pacjentów z grupy PON, u których wystąpił obrzęk płamki ocznej było 4 pacjentów z historią tego zdarzenia lub współtworzącymi chorobami wzroku, natomiast u jednej osoby występowała cukrzyca.

Ryzyko występowania szczegółowych TEAE prowadzących do zaprzestania terapii oraz szczegółowych SAE było porównywalne między grupami PON i TERI (Tabela 28, Tabela 29).

Tabela 25.
Zdarzenia niepożądane ogółem dla porównania PON vs TERI (badanie OPTIMUM)

AE	PON n/N (%)	TERI n/N (%)	OR [95% CI]	RD [95% CI]
TEAE ogółem	502/565 (89%)	499/566 (88%)	1,07 [0,74; 1,54]	0,01 [-0,03; 0,04]
TEAE prowadzące do zaprzestania terapii	49/565 (9%)	34/566 (6%)	1,49 [0,94; 2,34]	0,03 [-0,004; 0,06]
SAE ogółem	2/565 (<1%)	4/566 (<1%)	0,50 [0,09; 2,74]	-0,004 [-0,01; 0,005]
TEAE prowadzące do zgonu	nd ^a	2/566 (<1%) ^b	x	x

nd – nie dotyczy; SAE - ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. *Serious adverse events*); TEAE - zdarzenie niepożądane występujące w czasie leczenia (ang. *Treatment-emergent adverse events*)

a) Autorzy badania podali informację „nie dotyczy” (ang. *not applicable*)

b) Jeden zgon spowodowany niewydolnością tętnicy wieńcowej i jeden spowodowany MS, oba zostały uznane za niezwiązane z lekiem.

Tabela 26.

Szczegółowe zdarzenia niepożądane raportowane u $\geq 5\%$ pacjentów dla porównania PON vs TERI (badanie OPTIMUM)

AE	PON n/N (%)	TERI n/N (%)	OR [95% CI]	RD/NNH/NNT [95% CI]
Zwiększenie stężenia aminotransferazy alaninowej	110/565 (19%)	53/566 (9%)	2,34 [1,65; 3,32]	NNH = 9 [7; 16]
Zapalenie nosogardzieli	109/565 (19%)	95/565 (17%)	1,19 [0,87; 1,61]	0,03 [-0,02; 0,07]
Ból głowy	65/565 (12%)	72/566 (13%)	0,89 [0,62; 1,28]	-0,01 [-0,05; 0,03]
Zakażenie górnych dróg oddechowych	60/565 (11%)	59/566 (10%)	1,02 [0,70; 1,49]	0,002 [-0,03; 0,04]
Nadciśnienie	45/565 (8%)	44/566 (8%)	1,03 [0,67; 1,58]	0,002 [-0,03; 0,03]
Nudności	43/565 (8%)	47/566 (8%)	0,91 [0,59; 1,40]	-0,01 [-0,04; 0,02]
Zwiększenie stężenia aminotransferazy asparaginowej	36/565 (6%)	20/566 (4%)	1,86 [1,06; 3,25]	NNH = 35 [18; 318]
Zmęczenie	34/565 (6%)	37/566 (7%)	0,92 [0,57; 1,48]	-0,01 [-0,03; 0,02]
Ból pleców	33/565 (6%)	38/566 (7%)	0,86 [0,53; 1,40]	-0,01 [-0,04; 0,02]
Zakażenie dróg moczowych	32/565 (6%)	29/566 (5%)	1,11 [0,66; 1,86]	0,01 [-0,02; 0,03]
Duszność	30/565 (5%)	7/566 (1%)	4,48 [1,95; 10,28]	NNH = 24 [16; 49]
Depresja	21/565 (4%)	29/566 (5%)	0,71 [0,40; 1,27]	-0,01 [-0,04; 0,01]
Biegunka	20/565 (4%)	44/566 (8%)	0,44 [0,25; 0,75]	NNT = 24 [15; 65]
Lysienie	18/565 (3%)	72/566 (13%)	0,23 [0,13; 0,38]	NNT = 11 [8; 16]

Dane pochodzą z raportu EMA

Tabela 27.

Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania* z uwzględnieniem ich rodzaju dla porównania PON vs TERI (badanie OPTIMUM) raportowane w trakcie trwania oraz 15 dni po zakończeniu terapii

AE	PON n/N (%)	TERI n/N (%)	OR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych lub nieprawidłowości w wynikach testów wątrobowych	1 dzień po zakończeniu leczenia	128/565 (23%)	69/566 (12%)	2,11 [1,53; 2,90]	NNH = 9 [6; 16]
	15 dni po zakończeniu leczenia	145/565 (26%)	82/566 (14%)	2,04 [1,51; 2,75]	NNH = 8 [6; 15]
Nadciśnienie	57/565 (10%)	51/566 (9%)	1,13 [0,76; 1,69]	0,01 [-0,02; 0,05]	
Zdarzenia płucne	45/565 (8%)	15/566 (3%)	3,18 [1,75; 5,77]	NNH = 18 [12; 36]	
Duszność	30/565 (5%)	7/566 (1%)	4,48 [1,95; 10,28]	NNH = 24 [16; 49]	
Wpływ na tętno i rytm serca plus niedociśnienie w 1. dniu	12/565 (2%)	2/566 (<1%)	6,12 [1,36; 27,47]	NNH = 56 [32; 206]	
Zakażenie opryszczkowe	27/565 (5%)	27/566 (5%)	1,002 [0,58; 1,73]	0,0001 [-0,02; 0,02]	
Zakażenia ^b	9/565 (2%)	5/566 (<1%)	1,82 [0,60; 5,45]	0,01 [-0,01; 0,02]	
Napad padaczkowy (seizure)	8/565 (1%) ^f	1/566 (<1%)	8,11 [1,01; 65,10]	NNH = 90 [43; 486]	
Obrzęk płamki	6/565 (1%)	1/566 (<1%) ^c	6,06 [0,73; 50,53]	0,01 [-0,0030; 0,02]	
Nowotwór złośliwy skóry	5/565 (<1%) ^d	1/566 (<1%) ^e	5,04 [0,59; 43,32]	0,01 [-0,001; 0,02]	

AE	PON n/N (%)	TERI n/N (%)	OR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]
Nowotwór złośliwy (inny niż nowotwór skóry)	1/565 (<1%)	1/566 (<1%)	1,002 [0,06; 16,06]	0,000003 [-0,005;0,005]

*Występujące do 15 dni leczenia (chyba, że zaznaczono inaczej)

a) Autorzy badania podali informację „nie dotyczy” (ang. *not applicable*)

b) Uznanie za zdarzenia specjalnego zainteresowania tylko w przypadkach ciężkich lub poważnych.

c) Otwór w płamce ocznej nie był zdarzeniem włączanym do obrzęku płamki.

d) Dwóch pacjentów z rakiem podstawnokomórkowym, 2 z wycięciem wcześniej istniejących łagodnych zmian (znamię) i 1 z czerniakiem złośliwym.

e) Jeden pacjent z rakiem podstawnokomórkowym.

f) 5 spośród 8 pacjentów miało współistniejące choroby neurologiczne.

Tabela 28.

Zdarzenia niepożądane prowadzące do zaprzestania terapii z uwzględnieniem ich rodzaju dla porównania PON vs TERI (badanie OPTIMUM)

AE	PON n/N (%)	TERI n/N (%)	OR [95% CI]	RD [95% CI]
Nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych	12/565 (2%)	10/566 (2%)	1,21 [0,52; 2,82]	0,004 [-0,01; 0,02]
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	7/565 (1%)	nd ^a	x	x
Zaburzenia oka	5/565 (<1%)	nd ^a	x	x
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	4/565 (<1%)	4/566 (<1%)	1,002 [0,25; 4,03]	0,00001 [-0,01; 0,01]
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	3/565 (<1%)	2/566 (<1%)	1,51 [0,25; 9,04]	0,002 [-0,01; 0,01]
Zaburzenia ogólne oraz związane z podaniem leku	3/565 (<1%)	2/566 (<1%)	1,51 [0,25; 9,04]	0,002 [-0,01; 0,01]
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	3/565 (<1%)	2/566 (<1%)	1,51 [0,25; 9,04]	0,002 [-0,01; 0,01]
Ciąża, połóg oraz warunki okołoporodowe	3/565 (<1%)	3/566 (<1%)	1,002 [0,20; 4,98]	0,00001 [-0,01; 0,01]
Zaburzenia naczyniowe	3/565 (<1%)	nd ^a	x	x
Zaburzenia układu nerwowego	2/565 (<1%)	4/566 (<1%)	0,50 [0,09; 2,74]	-0,004 [-0,01; 0,005]
Zaburzenia sercowe	1/565 (<1%)	2/566 (<1%)	0,50 [0,05; 5,53]	-0,002 [-0,01; 0,004]
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	1/565 (<1%)	2/566 (<1%)	0,50 [0,05; 5,53]	-0,002 [-0,01; 0,004]

a) Autorzy badania podali informację „nie dotyczy” (ang. *not applicable*)

Tabela 29.

Szczegółowe ciężkie zdarzenia niepożądane dla porównania PON vs TERI (badanie OPTIMUM)

AE	PON n/N (%)	TERI n/N (%)	OR [95% CI]	RD [95% CI]
Zaburzenia układu nerwowego	9/565 (2%)	6/566 (1%)	1,51 [0,53; 4,27]	0,01 [-0,01; 0,02]
Zakażenia i infestacje	7/565 (1%)	4/566 (<1%)	1,76 [0,51; 6,05]	0,01 [-0,01; 0,02]
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	6/565 (1%)	4/566 (<1%)	1,51 [0,42; 5,37]	0,004 [-0,01; 0,01]
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	6/565 (1%)	3/566 (<1%)	2,01 [0,50; 8,09]	0,01 [-0,01; 0,02]
Procedury chirurgiczne i medyczne	5/565 (<1%)	1/566 (<1%)	5,04 [0,59; 43,32]	0,01 [-0,001; 0,02]
Urazy, zatrucia i powikłania proceduralne	4/565 (<1%)	7/566 (1%)	0,57 [0,17; 1,96]	-0,01 [-0,02; 0,01]
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	4/565 (<1%)	1/566 (<1%)	4,03 [0,45; 36,16]	0,01 [-0,002; 0,01]

AE	PON n/N (%)	TERI n/N (%)	OR [95% CI]	RD [95% CI]
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	3/565 (<1%)	4/566 (<1%)	0,75 [0,17; 3,37]	-0,002 [-0,01; 0,01]
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	3/565 (<1%)	6/566 (1%)	0,50 [0,12; 2,00]	-0,01 [-0,02; 0,01]
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	2/565 (<1%)	7/566 (1%)	0,28 [0,06; 1,37]	-0,01 [-0,02; 0,002]
Nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych	2/565 (<1%)	3/566 (<1%)	0,67 [0,11; 4,00]	-0,002 [-0,01; 0,01]
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	2/565 (<1%)	1/566 (<1%)	2,01 [0,18; 22,20]	0,002 [-0,004; 0,01]
Zaburzenia naczyniowe	2/565 (<1%)	2/566 (<1%)	1,002 [0,14; 7,14]	0,00001 [-0,01; 0,01]
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	1/565 (<1%)	1/566 (<1%)	1,002 [0,06; 16,06]	0,000003 [-0,005; 0,005]
Zaburzenia psychiczne	1/565 (<1%)	2/566 (<1%)	0,50 [0,05; 5,53]	-0,002 [-0,01; 0,004]
Zaburzenia sercowe	0/565 (0%)	2/566 (<1%)	0,20 [0,01; 4,17]	-0,004 [-0,01; 0,002]
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	0/565 (0%)	1/566 (<1%)	0,33 [0,01; 8,20]	-0,002 [-0,01; 0,003]

5.1.11. Jakość życia

W grupie PON obserwowano polepszenie jakości życia mierzonej kwestionariuszem SF-36 (ang. *The Short Form (36) Health Survey*) w komponentach związanych z fizycznym stanem zdrowia oraz funkcjonowaniu społecznym. W grupie TERI pacjenci odczuli w tych komponentach pogorszenie względem wartości wyjściowych. Z kolei w przypadku psychicznego stanu zdrowia oraz ogólnego stanu zdrowia grupa PON charakteryzowała się pogorszeniem a grupa TERI polepszeniem jakości życia. Autorzy badania nie przeprowadzili statystycznego porównania między grupami (przeprowadzone obliczenia własne wykazały brak istotnej statystycznie różnicy między grupami odnośnie do wszystkich komponent kwestionariusza SF-36 (Tabela 30)).

Tabela 30.

Zmiana jakości życia mierzona kwestionariuszem SF-36 między wartością wyjściową (*baseline*) a 108. tygodniem leczenia dla porównania PON vs TERI* (badanie OPTIMUM)

Punkt końcowy	PON		TERI		PON vs TERI	p
	N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD [95% CI]**	
Fizyczny stan zdrowia	400	0,05 (7,353)	394	-0,26 (7,819)	0,31 [-0,75; 1,37]	bd
Psychiczny stan zdrowia	400	-0,14 (10,494)	394	0,94 (9,729)	1,08 [-2,49; 0,33]	bd
Ból	400	-0,47 (9,248)	394	-0,45 (9,394)	-0,02 [-1,32; 1,28]	bd
Ogólny stan zdrowia	400	-0,11 (8,077)	394	0,05 (8,569)	-0,16 [-1,32; 1,00]	bd
Funkcjonowanie społeczne	400	0,45 (10,261)	394	-0,50 (9,573)	0,95 [-0,34; 2,24]	bd
Witalność	400	0,47 (8,944)	394	0,66 (9,7828)	-0,19 [-1,49; 1,11]	bd

Dane pochodzą z raportu EMA

*Zmiana dodatnia oznacza polepszenie jakości życia

**Obliczenia własne

5.2. Długoterminowe stosowanie PON

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

5.2.2. Przedłużenie badania Olsson 2014

5.2.2.1. RZUTY CHOROBY

Długoterminowe, 6-letnie stosowanie PON w dawce 20 mg wiązało się z uzyskaniem ARR na niskim poziomie (0,15), a obserwowana wartość jest zbliżona do wyników dla PON uzyskanych w badaniu randomizowanym OPTIMUM (Tabela 35).

Tabela 35.
Roczna część rzutów MS (ARR) dla PON (20 mg) – przedłużenie badania Olsson

Okres interwencji	PON (20 mg)		
	N	ARR [95% CI]	p
6 lat	145	0,15 [0,11; 0,21]*	0,043

*Autorzy publikacji podali informację o względnej redukcji ryzyka wystąpienia rzutu choroby wynoszącej 33,5%.
Dane pochodzą z posteru konferencyjnego Havrdova 2017

5.2.2.2. ZMIANY W OBRAZIE MRI

Średnia liczba nowych zmian Gd+ w obrazie T1 i nowych lub powiększających się zmian Gd+ w obrazie T2 u osób stosujących długoterminowo PON (20 mg) wyniosła odpowiednio 0,77 i 0,29 na osobę (Tabela 36).

Tabela 36.
Zmiana w obrazie MRI dla PON (20 mg) – przedłużenie badanie Olsson 2014

Okres interwencji	PON (20 mg)		p
	N	Średnia (95% CI]	
Średnia liczba nowych zmian Gd+ w obrazie T1 MRI na osobę/skan			
6 lat	145	0,77 [0,57; 1,03]*	0,007
Średnia liczba nowych lub powiększających się zmian Gd+ w obrazie T2 MRI na osobę/24 tygodnie			
6 lat	145	0,29 [0,22; 0,39]**	<0,001

Dane pochodzą z posteru konferencyjnego Havrdova 2017

* Autorzy publikacji podali informację o względnej redukcji ryzyka wystąpienia tego typu zmian wynoszącej 33,5%.

** Autorzy publikacji podali informację o względnej redukcji ryzyka wystąpienia tego typu zmian wynoszącej 66,9%.

5.2.2.3. AKUMULACJA NIESPRAWNOŚCI

W 6 roku stosowania PON w dawce 20 mg prawdopodobieństwo wystąpienia CDA6 wynosiło 16,4% (Tabela 37).

Tabela 37.
Progresja niesprawności MS dla PON (20 mg) – przedłużenie badania Olsson

Okres interwencji	Estymowany odsetek pacjentów z CDA6 [95% CI]
6 lat	16,4% [bd]

Dane pochodzą z posteru konferencyjnego Havrdova 2017

5.2.2.4. ZAPRZESTANIE TERAPII Z JAKIEJKOLWIEK PRZYCZYNY

Zgodnie z danymi pochodzącymi z prezentacji konferencyjnej Keenan 2020 po około 9,4 roku leczenia pacjentów PON w ramach badania podstawowego Olsson 2014 i jego przedłużenia osób pozostających na terapii PON było ponad 60% (Tabela 38).

Tabela 38.
Zaprzestanie terapii z jakiegokolwiek przyczyny w grupie PON (20 mg) – badanie Olsson i przedłużenie badania Olsson 2014

Okres interwencji	n/N (%)
9,4 roku	56/145 (39%)

Dane pochodzą z prezentacji konferencyjnej Keenan 2020.

5.2.2.5. BEZPIECZEŃSTWO TERAPII

W ciągu 6 lat stosowania PON (20 mg) AE wystąpiły u 91%, a SAE u 14% pacjentów. Najczęściej obserwowanymi zdarzeniami niepożądanymi było zapalenie nosogardzieli, ból głowy oraz zakażenie górnych dróg oddechowych (Tabela 39).

Tabela 39.
Zdarzenia niepożądane w grupie PON (20 mg) – przedłużenie badania Olsson 2014

AE	n/N (%)
AE ogółem	132/145 (91%)
SAE ogółem	20/145 (14%)
Zaprzestanie leczenia z powodu AE	15/145 (10%)
AE występujące u >10% pacjentów	
Zapalenie nosogardzieli	37/145 (25%)
Ból głowy	29/145 (20%)
Zakażenie górnych dróg oddechowych	24/145 (17%)
Zapalenie oskrzeli	17/145 (12%)
Grypa	16/145 (11%)
Zawroty głowy	13/145 (9%)
Zakażenie dróg moczowych	16/145 (11%)
Zmęczenie	19/145 (13%)

AE	n/N (%)
Zwiększenie stężenia aminotnferazy alaninowej	15/145 (10%)

Dane pochodzą z posteru konferencyjnego Hanrdova 2017
Okres obserwacji: 6 lat

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Tabela 45.
Zestawienie danych dotyczących zaprzestania z powodu AE dla porównania pośredniego PON vs komparatory

Komparator	Badanie	n/N (%)	Łącznie
PON	OPTIMUM	49/565 (9%)	55/679 (8%)
	Olsson 2014	6/114 (5%)	
DMF	APEX I	1/111 (<1%)	110/880 (13%)
	CONFIRM	44/359 (12%)	
	DEFINE	65/410 (16%)	
TERI	OPTIMUM	34/566 (6%)	142/1405 (10%)
	TEM SO	38/358 (11%)	
	TENERE	12/111 (11%)	
	TOWER	58/370 (16%)	
IFNB-1a-SC	EVIDENCE	16/339 (5%)	53/722 (7%)
	Etemadifar 2006	0/30 (0%)	
	PRISMS	9/184 (5%)	
	REFORMS	6/65 (9%)	
	TENERE	22/104 (21%)	
IFNB-1a-IM	BRAVO	26/447 (6%)	53/1370 (4%)
	CombiRx	4/250 (2%)	
	EVIDENCE	14/338 (4%)	
	Etemadifar 2006	0/30 (0%)	
	MSCRG	7/158 (4%)	
	INCOMIN	1/92 (1%)	
	Kappos 2011	1/55 (2%)	
IFNB-1b-SC	BEYOND	13/888 (1%)	28/1202 (2%)
	Etemadifar 2006	0/30 (0%)	
	IFNBMS	10/124 (8%)	
	INCOMIN	5/96 (5%)	
	REFORMS	0/64 (0%)	
Peg-IFNB	ADVANCE	25/512 (5%)	25/512 (5%)
GA	Copolymer 1 MS	5/125 (4%)	96/3187 (3%)
	BEYOND	8/445 (2%)	
	Bornstein1987	0/25 (0)	
	CombiRx	6/259 (2%)	
	CONFIRM	35/350 (10%)	
	Eur Can/ GA 2001	3/119 (3%)	
	GALA	29/943 (3%)	
	GATE	9/712 (1%)	
	GLACIER	1/209 (<1%)	

Tabela 46.
Zestawienie danych dotyczących odsetka pacjentów z AE ogółem

Komparator	Badanie	n/N (%)	Łącznie
PON	OPTIMUM	502/565 (89%)	600/679 (88%)
	Olsson 2014	88/114 (77%)	
DMF	APEX I	96/111 (86%)	864/934 (93%)

Komparator	Badanie	n/N (%)	Łącznie
	CONFIRM	338/359 (94%)	
	DEFINE	395/410 (96%)	
	Montalban 2019	35/54 (65%)	
TERI	OPTIMUM	499/566 (88%)	1303/1462 (89%)
	TEMESO	325/358 (91%)	
	TERMS	57/57 (100%)	
	TENERE	102/110 (93%)	
	TOWER	320/371 (86%)	
IFNB-1a-SC	IMPROVE	86/120 (72%)	183/221 (83%)
	TENERE	97/101 (96%)	
IFNB-1a-IM	BRAVO	362/442 (82%)	392/496 (79%)
	Kappos 2011	30/54 (56%)	
Peg-IFNB	ADVANCE	481/512 (94%)	481/512 (94%)
GA	Boiko 2018	78/124 (63%)	756/1185 (64%)
	CONFIRM	304/351 (87%)	
	GATE	374/710 (53%)	

Tabela 47.
Zestawienie danych dotyczących odsetka pacjentów z SAE

Komparator	Badanie	n/N (%)	Łącznie
PON	OPTIMUM	2/565 (<1%)	9/679 (1%)
	Olsson 2014	7/114 (6%)	
DMF	APEX I	15/111 (14%)	152/934 (16%)
	CONFIRM	61/359 (17%)	
	DEFINE	74/410 (18%)	
	Montalban 2019	2/54 (4%)	
TERI	OPTIMUM	4/566 (<1%)	111/1405 (8%)
	TEMESO	57/358 (16%)	
	TENERE	6/110 (5%)	
	TOWER	44/371 (12%)	
IFNB-1a-SC	EVIDENCE	21/339 (6%)	35/625 (6%)
	IMPROVE	4/120 (3%)	
	REFORMS	3/65 (5%)	
	TENERE	7/101 (7%)	
IFNB-1a-IM	BRAVO	25/442 (6%)	84/1084 (8%)
	CombiRx	38/250 (15%)	
	EVIDENCE	18/338 (5%)	
	Kappos 2011	3/54 (6%)	
IFNB-1b-SC	BEYOND	100/888 (11%)	101/952 (11%)
	REFORMS	1/64 (2%)	
Peg-IFNB	ADVANCE	55/512 (11%)	55/512 (11%)
GA	BEYOND	57/445 (13%)	239/3160 (8%)
	Boiko 2018	8/124 (6%)	

Komparator	Badanie	n/N (%)	Łącznie
	CombiRx	30/259 (12%)	
	CONFIRM	60/351 (17%)	
	Eur Can/ GA 2001	10/119 (8%)	
	GALA	42/943 (4%)	
	GATE	29/710 (4%)	
	GLACIER	3/209 (1%)	

6. Poszerzona analiza bezpieczeństwa

6.1. Komunikaty dotyczące bezpieczeństwa

W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa poszukiwano ostrzeżeń dotyczących bezpieczeństwa stosowania ponesimodu (PON), fumaranu dimetylu (DMF), interferonu beta 1a podawanego podskórnio (IFNB-1a-SC), interferonu beta 1a podawanego domięśniowo (IFNB-1a-IM), interferonu beta 1b podawanego podskórnio (IFNB-1b SC), pegylowanego interferonu beta 1a (Peg-IFNB-1a), octanu glatirameru (GA) i teryflunomidu (TERI) opublikowanych na stronach internetowych:

- Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),
- Europejskiej Agencji Leków (EMA), w tym komunikaty i zalecenia Komitetu ds. oceny ryzyka w ramach nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii (PRAC, ang. *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*),
- Agencji Rejestracji Leków i Produktów Spożywczych Stanów Zjednoczonych Ameryki (FDA),
- Brytyjskiej Agencji Regulacyjnej ds. Leków i Produktów Medycznych (MHRA).

Przeszukania stron internetowych powyżej wymienionych agencji dokonano w czerwcu 2021 roku i zaktualizowano w październiku 2021 roku. Dodatkowo poszukiwano informacji dotyczących długoterminowego bezpieczeństwa ocenianej interwencji oraz komparatorów. Odnalezione komunikaty i ostrzeżenia dotyczące stosowania analizowanych substancji czynnych podsumowano poniżej (Tabela 48).

Tabela 48.
Podsumowanie komunikatów dotyczących bezpieczeństwa substancji stosowanych w MS

Substancja czynna	Komunikat
PON	<ul style="list-style-type: none"> • Brak komunikatów
DMF	<ul style="list-style-type: none"> • URPL (listopad 2020); EMA (2020): komunikat o przypadkach postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML) w przebiegu łagodnej limfopenii (liczba limfocytów $\geq 0,8 \times 10^9/l$ oraz poniżej dolnej granicy normy). Wcześniej potwierdzone przypadki PML rozpoznano wyłącznie w przebiegu umiarkowanej do ciężkiej limfopenii [283, 343], • FDA (2021): dodanie do charakterystyki produktu leczniczego informacji dotyczących ryzyka wystąpienia wycieku wodnistego z nosa [344], • FDA (2019): dodanie do charakterystyki produktu leczniczego informacji dotyczących ryzyka wystąpienia zakażenia wirusem opryszczki [344], • FDA (2017): dodanie do charakterystyki produktu leczniczego informacji dotyczących ryzyka wystąpienia zaburzenia pracy wątroby oraz o braku jednoznacznych powiązań pomiędzy stosowaniem DMF a zwiększonym ryzykiem wystąpieniem poważnych wad wrodzonych oraz wpływu na organizm dziecka karmionego piersią [344], • URPL (2015), MHRA (2015, 2016): przedstawienie zaleceń dotyczących podjęcia działań mających na celu zmniejszenie ryzyka PML; przed rozpoczęciem leczenia należy upewnić się czy wykonano pełną morfologię, posiadać dostępny wyjściowy wynik badania MRI, poinformować pacjentów o ryzyku PML, po rozpoczęciu leczenia wykonywać pełną morfologię krwi co 3 miesiące [345–347] • EMA (2018): komunikat PRAC dotyczący występowania przypadków immunologicznej plemicy małopłytkowej oraz małopłytkowości po zastosowaniu DMF; informacje o przypadkach małopłytkowości zostały uwzględnione w ChPL [348, 349], • URPL (2014), FDA (2014): informacja o śmiertelnym przypadku PML u pacjenta przyjmującego DMF [350, 351] • EMA (2014): komunikat PRAC dotyczący przypadków wystąpienia PML u pacjentów przyjmujących DMF [352], • FDA (2017): dodanie do charakterystyki produktu leczniczego informacji dotyczące ryzyka wystąpienia PML [3]
IFNB-1a SC	<ul style="list-style-type: none"> • FDA (2020): dodanie do charakterystyki produktu leczniczego informacji dotyczących braku jednoznacznych powiązań pomiędzy stosowaniem IFNB a zwiększonym ryzykiem wystąpieniem poważnych wad wrodzonych oraz wpływu na organizm dziecka karmionego piersią [353], • URPL (2014), MHRA (2014): informacja o przypadkach wystąpienia mikroangiopatii zakrzepowej (w tym przypadków śmiertelnych) oraz zespołu nerczycowego u pacjentów leczonych IFNB [354, 355], • EMA (2015): komunikat PRAC dotyczący możliwości występowania związku przyczynowo skutkowego między stosowaniem interferonu beta i występowaniem rzadkich, ale ciężkich przypadków płucnego nadciśnienia tętniczego; komitet zalecił podmiotowi odpowiedzialnemu odpowiednie uzupełnienie ChPL [356]
IFNB-1a IM	<ul style="list-style-type: none"> • FDA (2020): dodanie do charakterystyki produktu leczniczego informacji dotyczących ryzyka wystąpienia anemii hemolitycznej oraz braku jednoznacznych powiązań pomiędzy stosowaniem IFNB a zwiększonym ryzykiem wystąpieniem poważnych wad wrodzonych oraz wpływu na organizm dziecka karmionego piersią [357] • URPL (2014), MHRA (2014): informacja o przypadkach wystąpienia mikroangiopatii zakrzepowej (w tym przypadków śmiertelnych) oraz zespołu nerczycowego u pacjentów leczonych IFNB [354, 355], • EMA (2015): komunikat PRAC dotyczący możliwości występowania związku przyczynowo skutkowego między stosowaniem interferonu beta i występowaniem rzadkich, ale ciężkich przypadków płucnego nadciśnienia tętniczego; komitet zalecił podmiotowi odpowiedzialnemu odpowiednie uzupełnienie ChPL [356]
IFNB-1b-SC	<ul style="list-style-type: none"> • FDA (2020): dodanie do charakterystyki produktu leczniczego informacji dotyczących ryzyka wystąpienia anemii hemolitycznej oraz mikroangiopatii zakrzepowej [358, 359], • FDA (2016): dodanie do charakterystyki produktu leczniczego informacji dotyczących ryzyka wystąpienia anafilaksji i innych reakcji alergicznych lub polekowego tocznia rumieniowatego [358, 359], • URPL (2014), MHRA (2014): informacja o przypadkach wystąpienia mikroangiopatii zakrzepowej (w tym przypadków śmiertelnych) oraz zespołu nerczycowego u pacjentów leczonych IFNB [354, 355], • EMA (2015): komunikat PRAC dotyczący możliwości występowania związku przyczynowo skutkowego między stosowaniem interferonu beta i występowaniem rzadkich, ale ciężkich przypadków płucnego nadciśnienia tętniczego; komitet zalecił podmiotowi odpowiedzialnemu odpowiednie uzupełnienie ChPL [356]

Substancja czynna	Komunikat
peg-IFNB-1a	<ul style="list-style-type: none"> • FDA (2021), dodanie do charakterystyki produktu leczniczego informacji dotyczących rzadkiego ryzyka wystąpienia poważnych reakcji alergicznych [360], • FDA (2020): dodanie do charakterystyki produktu leczniczego informacji dotyczących ryzyka wystąpienia anemii hemolitycznej oraz braku jednoznacznych powiązań pomiędzy stosowaniem IFNB a zwiększonym ryzykiem wystąpieniem poważnych wad wrodzonych oraz wpływu na organizm dziecka karmionego piersią [361], • URPL (2014), MHRA (2014): informacja o przypadkach wystąpienia mikroangiopatii zakrzepowej (w tym przypadków śmiertelnych) oraz zespołu nerczycowego u pacjentów leczonych IFNB [354, 355], • EMA (2015): komunikat PRAC dotyczący możliwości występowania związku przyczynowo skutkowego między stosowaniem interferonu beta i występowaniem rzadkich, ale ciężkich przypadków płucnego nadciśnienia tętniczego; komitet zalecił podmiotowi odpowiedzialnemu odpowiednie uzupełnienie ChPL [356]
GA	<ul style="list-style-type: none"> • FDA (2020): dodanie do charakterystyki produktu leczniczego informacji dotyczących ryzyka wystąpienia uszkodzenia wątroby [362]
TERI	<ul style="list-style-type: none"> • FDA (2021): dodanie do charakterystyki produktu leczniczego informacji dotyczących ryzyka hepatotoksyczności [363], • FDA (2020): dodanie do charakterystyki produktu leczniczego informacji dotyczących ryzyka wystąpienia łuszczycy lub pogorszenia stanu łuszczycy [363], • FDA (2019): dodanie do charakterystyki produktu leczniczego informacji dotyczących toksycznego wpływu na płód [363], • EMA (2019): komunikat PRAC dotyczący występowania przypadków łuszczycy po zastosowaniu TERI, informacje o przypadkach łuszczycy zostały uwzględnione w ChPL [364, 365] • EMA (2018): komunikat PRAC dotyczący występowania przypadków dyslipidemii po zastosowaniu TERI, informacje o przypadkach dyslipidemii zostały uwzględnione w ChPL [366, 367] • EMA (2017): komunikat PRAC o konieczności oznaczania poziomu albuminy i skorygowaniu wartości poziomu wapnia podczas leczenia z zastosowaniem TERI (zalecenie spowodowane stosowaniem różnych analizatorów wapnia i możliwości uzyskiwania fałszywych wyników poziomów stężenia wapnia) [368] • FDA (2016): dodanie do charakterystyki produktu leczniczego informacji dotyczących ryzyka wystąpienia trombocytopenii, nadwrażliwości, ciężkich reakcji skórnych oraz śródmiąższowej choroby płuc [363],

DMF– fumaran dimetylu; GA– octan glatirameru; IFNB– interferon beta; IM – podanie domięśniowe (ang. *intramuscular*); OKR – okrelizumab; Peg-IFN– pegylowany interferon; PML – postępująca wielogniskowa leukoencefalopatia (ang. *progressive multifocal leukoencephalopathy*); SC – podanie podskórne (ang. *subcutaneous*); TERI– teryflunomid

a) Dotyczy wyłącznie produktu leczniczego Extavia®.

b) Dotyczy wyłącznie produktu leczniczego Copaxone

6.2. Zdarzenia niepożądane raportowane przez EMA i WHO

ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE RAPORTOWANE PRZEZ EMA (EUDRAVIGILANCE)

Poniżej zostały przedstawione dane agencji EMA pochodzące z europejskiej bazy zgłoszeń o podejrzewanych zdarzeniach niepożądanych leków dopuszczonych do obrotu w Europejskim Obszarze Gospodarczym. Dane te gromadzone są poprzez system EudraVigilance. Rejestrowane zgłoszenia służą do oceny korzyści i ryzyka stosowania leków oraz monitorowania bezpieczeństwa po przyznaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu. Zebrane informacje nie muszą być związane ze stosowaniem leku lub wywołane przez lek, tym samym zgłoszone zdarzenia niepożądane nie powinno się uznawać jako spowodowane stosowaniem danego leku. Według danych EudraVigilance od czasu wprowadzenia na rynek Unii Europejskiej (stan na 2 października 2021 roku):

- fumaranu dimetylu (rok 2014) zgłoszono 23 175 rekordów dotyczących wystąpienia zdarzeń niepożądanych po jego zastosowaniu,

- interferonu beta-1a (rok 1997) zgłoszono 39 989 rekordów dotyczących wystąpienia zdarzeń niepożądanych po jego zastosowaniu – dotyczy preparatów podawanych podskórnie i domięśniowo,
- interferonu beta-1b (rok 1995) zgłoszono 9 647 rekordów dotyczących wystąpienia zdarzeń niepożądanych po jego zastosowaniu,
- pegylowanego interferonu beta-1a (rok 2014) zgłoszono 4 981 rekordów dotyczących wystąpienia zdarzeń niepożądanych po jego zastosowaniu,
- octanu glatirameru (rok 2015) zgłoszono 21 932 rekordów dotyczących wystąpienia zdarzeń niepożądanych po jego zastosowaniu,
- teryflunomidu (rok 2013) zgłoszono 11 885 rekordy dotyczące wystąpienia zdarzeń niepożądanych po jego zastosowaniu (Tabela 49).

W bazie EudraVigilance nie odnaleziono danych dotyczących zgłaszania podejrzewanych zdarzeniach niepożądanych w przypadku stosowania preparatu Ponvory co najprawdopodobniej wynika z relatywnie niedawnej daty rejestracji preparatu na terenie Unii Europejskiej (maj 2021) [369].

ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE RAPORTOWANE PRZEZ WHO

Zaprezentowano również dane pobrane z bazy VigiBase (zarządzanej przez WHO Uppsala Monitoring Centre), w której raportowane są informacje dotyczące wystąpienia zdarzeń niepożądanych z terytorium 131 państw członkowskich. Daty wprowadzenia na rynek USA poszczególnych produktów leczniczych są późniejsze niż daty zgłoszenia pierwszego zdarzenia niepożądanego. Od czasu zgłoszenia pierwszego zdarzenia niepożądanego po zastosowaniu:

- ponesimodu (rok 2017) zgłoszono 5 rekordów dotyczących wystąpienia zdarzeń niepożądanych po jego zastosowaniu (najczęściej występowały zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania),
- fumaranu dimetylu (rok 1988) zgłoszono 132 499 rekordów dotyczących wystąpienia zdarzeń niepożądanych po jego zastosowaniu, a najczęściej raportowano epizody należące do grupy: zaburzenia układu nerwowego,
- interferonu beta-1a (rok 1996) zgłoszono 190 051 rekordów dotyczących wystąpienia zdarzeń niepożądanych po jego zastosowaniu, a najczęściej raportowano epizody należące do grupy: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania,
- interferonu beta-1b (rok 1996) zgłoszono 57 265 rekordów dotyczących wystąpienia zdarzeń niepożądanych po jego zastosowaniu, a najczęściej raportowano epizody należące do grupy: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania,
- pegylowanego interferonu beta-1a (rok 2013) zgłoszono 27 284 rekordy dotyczące wystąpienia zdarzeń niepożądanych po jego zastosowaniu, a najczęściej raportowano epizody należące do grupy: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania,
- octanu glatirameru (rok 1999) zgłoszono 83 935 rekordy dotyczące wystąpienia zdarzeń niepożądanych po jego zastosowaniu, a najczęściej raportowano epizody należące do grupy: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania,

- teryflunomidu (rok 2010) zgłoszono 37 724 rekordów dotyczących wystąpienia zdarzeń niepożądanych po jego zastosowaniu, a najczęściej raportowano epizody należące do grupy: zaburzenia układu nerwowego (Tabela 50) [370].

Tabela 49.

Zestawienie zdarzeń niepożądanych zgłoszonych EMA za pomocą systemu EudraVigilance (stan na 2 października 2021 roku)* [371]

Zdarzenia niepożądane	PON	DMF	IFNB-1a (SC i IM)	IFNB-1b	peg-IFNB-1a	GA	TERI
Ogólna liczba zdarzeń niepożądanych	x	23 175	39 989	9647	4981	21 932	11 885

*Sprawdzano 5 października 2021 roku, dostępne były wówczas dane z 2 października 2021 roku.

Tabela 50.

Zestawienie liczby zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu ocenianych interwencji raportowanych przez WHO (stan na 5 października 2021 roku)* [370]

Zdarzenie niepożądane	Całkowita liczba zdarzeń niepożądanych danego typu						
	PON	DMF	IFNB-1a (SC i IM)	IFNB-1b	peg- IFNB-1a	GA	TERI
Data pierwszego zgłoszenia [rok]	2017	1988	1996	1996	2013	1999	2010
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	0	3 551	3 165	1 124	535	801	842
Zaburzenia serca	1	2 406	7 435	1 556	438	3 327	883
Zaburzenia wrodzone, rodzinne i genetyczne	0	176	648	115	46	162	48
Zaburzenia słuchu i błędnika	0	1 833	2 638	453	262	708	596
Zaburzenia endokrynologiczne	0	377	1 576	377	94	144	196
Zaburzenia wzroku/oka	0	5 030	9 138	1 984	681	2 365	2 027
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	0	37 185	17 375	3 958	1 744	6 985	9 696
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	2	35 838	89 022	38 758	15 939	53 622	13 165
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	0	1 158	3 642	931	212	505	632
Zaburzenia układu immunologicznego	0	2 628	3 196	640	364	3 435	696
Infekcje i infestacje	1	12 934	24 176	5 091	2 284	4 600	4 913
Urazy, zatrucia i powikłania proceduralne	0	18 449	30 527	5 316	3 033	8 614	7 017
Nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych		13 654	18 022	4 563	2 328	4 182	6 134
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	1	4 485	6 430	1 026	443	797	1 433
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	0	12 650	29 223	6 368	3 378	7 097	5 869
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	0	3 100	9 468	1 200	348	1 484	679
Zaburzenia układu nerwowego	2	40 679	69 535	14 865	7 111	20 506	14 677
Ciąża, połóg i warunki okołoporodowe	0	917	2 711	391	220	879	109
Problemy z produktem	0	166	1 983	548	1 485	1 663	83
Zaburzenia psychiczne	0	11 011	24 206	4 812	2 081	4 676	4 080

Zdarzenie niepożądane	Całkowita liczba zdarzeń niepożądanych danego typu						
	PON	DMF	IFNB-1a (SC i IM)	IFNB-1b	peg- IFNB-1a	GA	TERI
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	2	2 923	6 685	1 336	412	1 195	1 755
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	0	1 268	2 929	653	204	620	645
Zaburzenia układu oddechowego	1	5 814	9 812	2 183	696	7 266	2 656
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	1	17 955	11 647	4 173	2 307	10 856	9 453
Okoliczności społeczne	0	454	1 707	294	37	651	896
Procedury chirurgiczne i medyczne	0	2 415	6 466	861	212	1 562	1 279
Zaburzenia naczyniowe	1	26 084	9 062	1 622	597	4 392	1 995

* Sprawdzano 5 października 2021 roku

6.3. Informacje dotyczące bezpieczeństwa pochodzące z ChPL

Profil bezpieczeństwa ponesimodu (PON), fumaranu dimetylu (DMF), interferonu beta 1a podawanego podskórnie (IFNB-1a-SC), interferonu beta 1a podawanego domięśniowo (IFNB-1a-IM), interferonu beta 1b podawanego podskórnie (IFNB-1b-SC), pegylowanego interferonu beta 1a (Peg-IFNB-1a), octanu glatirameru (GA) i teryflunomidu (TERI) analizowano również opierając się na danych wskazanych w Charakterystykach Produktów Leczniczych.

Stosowanie PON najczęściej wiązało się z występowaniem zapaleniem jamy nosowej i gardła oraz zwiększeniem aktywności aminotransferazy alaninowej i zakażeniem górnych dróg oddechowych. Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane w przypadku DMF to nagłe zaczerwienienia skóry oraz zdarzenia ze strony układu pokarmowego. W przypadku stosowania interferonów często dochodzi do wystąpienia objawów grypopodobnych. Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane terapii GA to reakcje w miejscu wstrzyknięcia. Z kolei pacjenci stosujący TERI najczęściej zgłaszali takie objawy jak ból głowy, biegunka, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, nudności i łysienie (Tabela 51, Tabela 52).

Najważniejsze specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące leczenia PON uwzględniają bradyarytmię, zakażenia, obrzęk płamki żółtej, nowotwory skóry, wpływ leku na wątrobę oraz układ oddechowy. W przypadku DMF dimetylu zwraca się uwagę na ryzyko wystąpienia zmian w wynikach badań laboratoryjnych czynności nerek, polekowego uszkodzenia wątroby oraz postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii. Podczas leczenia interferonem beta (tym również Peg-IFN-B1a) zgłaszano przypadki wystąpienia mikroangiopatii zakrzepowej, w tym przypadki śmiertelne, a także zespołu nerczycowego. Podczas leczenia IFNB może wystąpić także uszkodzenie wątroby, reakcje w miejscu wstrzyknięcia, zaburzenia czynności wątroby, nerek i dróg moczowych oraz zmiany w wynikach badań laboratoryjnych. Do najważniejszych specjalnych ostrzeżeń i środków ostrożności dotyczących GA należy konieczność poinformowania pacjenta o zdarzeniach niepożądanych pojawiających się krótko po podaniu leku, takich jak rozszerzenie naczyń (uderzenie krwi), ból w klatce piersiowej, duszność, kołatania serca lub częstoskurcz. W przypadku terapii TERI należy

zwrócić uwagę na wpływ leku na wątrobę, reakcje ze strony układu oddechowego, zaburzenia hematologiczne oraz reakcje skórne (Tabela 53) [372–378].

Tabela 51.
Podsumowanie profilu bezpieczeństwa dotyczącego substancji stosowanych w RRMS [372–378]

Substancja lecznicza	Podsumowanie profilu bezpieczeństwa
PON	Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi są: zapalenie jamy nosowej i gardła, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej i zakażenie górnych dróg oddechowych
DMF	Najczęstszymi działaniami niepożądanymi (częstość występowania $\geq 10\%$) u pacjentów leczonych fumaranem dimetylu były nagłe zaczerwienienia skóry oraz zdarzenia ze strony układu pokarmowego (tj. biegunka, nudności, ból brzucha, bóle w nadbrzuszu). Objawy te pojawiały się zwykle w początkowej fazie leczenia (głównie w ciągu pierwszego miesiąca)
IFNB-1a SC	Najczęstszymi działaniami niepożądanymi związanymi z terapią produktem Rebif są objawy grypopodobne. Objawy te są zwykle najsilniej wyrażone na początku terapii, a częstość występowania tych objawów zmniejsza się w trakcie leczenia
IFNB-1a IM	Najczęstszym występującym działaniem niepożądanym związanym ze stosowaniem produktu AVONEX są objawy grypopodobne. Najczęściej opisywane objawy grypopodobne to: bóle mięśniowe, gorączka, dreszcze, pocenie się, osłabienie, bóle głowy i nudności. Objawy grypopodobne są szczególnie nasilone w początkowej fazie leczenia, a częstość ich występowania zmniejsza się podczas kontynuowania terapii Po wstrzyknięciu leku mogą wystąpić przejściowe objawy neurologiczne przypominające objawy nasilenia stwardnienia rozsianego (SR). W każdym momencie leczenia może wystąpić przejściowe wzmoczenie napięcia mięśniowego i (lub) ciężkie osłabienie mięśniowe uniemożliwiające wykonywanie ruchów dowolnych
IFNB-1b SC	Na początku leczenia często występują działania niepożądane, które zazwyczaj przemijają. Najczęściej obserwowano zespół objawów grypopodobnych (gorączka, dreszcze, bóle stawów, złe samopoczucie, pocenie się, ból głowy, bóle mięśniowe) wynikający głównie z działania farmakologicznego produktu leczniczego i reakcji w miejscu wstrzyknięcia Reakcje w miejscu wstrzyknięcia występowały często po podaniu produktu Betaferon/Extavia. Zaczerwienienie, obrzęk, przebarwienie, stan zapalny, ból, nadwrażliwość, martwica i reakcje nieswoiste wiązały się w istotnym stopniu z leczeniem produktem Betaferon/Extavia
peg-IFNB-1a	Do najczęściej występujących działań niepożądanych (ADR) (występujących częściej niż w przypadku stosowania placebo) po podaniu podskórnie produktu Plegridy 125 mikrogramów co 2 tygodnie należały: rumień w miejscu wstrzyknięcia, choroba grypopodobna, gorączka, bóle głowy, bóle mięśni, dreszcze, ból w miejscu wstrzyknięcia, osłabienie, świąd w miejscu wstrzyknięcia i bóle stawów
GA	We wszystkich badaniach klinicznych, reakcje w miejscu wstrzyknięcia były najczęstszymi reakcjami zgłaszanymi przez większość pacjentów przyjmujących produkt Copaxone/ Glatiramer acetate Teva/Remurel. W badaniach z grupą kontrolną liczba pacjentów zgłaszających te reakcje co najmniej raz, była większa wśród pacjentów przyjmujących produkt Copaxone/Glatiramer acetate Teva/Remurel (70%) w porównaniu do grupy placebo (37%) Do najczęstszych reakcji miejscowych, które były zgłaszane w badaniach klinicznych i po wprowadzeniu produktu do obrotu należały: rumień, ból, stwardnienie tkanek, świąd, obrzęk, zapalenie, nadwrażliwość oraz rzadkie przypadki lipoatrofii i martwicy skóry
TERI	Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi u pacjentów przyjmujących teryflunomid były: ból głowy, biegunka, zwiększenie aktywności AIAT, nudności i łysienie Ból głowy, biegunka, nudności i łysienie były łagodne lub umiarkowane, były przemijające i rzadko prowadziły do przerwania leczenia

AIAT – aminotransferaza alaninowa; DMF– fumaran dimetylu; GA– octan glatirameru; IFNB– interferon beta; IM – podanie domięśniowe (ang. intramuscular); OKR – okrelizumab; peg-IFN– pegylowany interferon; SC – podanie podskórne (ang. subcutaneous); TERI– teryflunomid

Tabela 52.
Zestawienie bardzo częstych i częstych zdarzeń niepożądanych występujących u pacjentów leczonych substancjami stosowanymi w RRMS (dane z ChPL) [372–378]

Substancja czynna	Bardzo często (≥10%)	Często (≥1% do <10%)
PON	zapalenie jamy nosowej i gardła, zakażenie górnych dróg oddechowych, zwiększenie aktywności aminotransferazy, asparaginianowej hipercholesterolemia, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, zwiększenie aktywności białka C-reaktywnego, zwiększenie aktywności aminotransferaz, zwiększenie stężenia cholesterolu we krwi	zakażenie dróg moczowych, zapalenie oskrzeli, grypa, nieżyt nosa, zakażenie dróg oddechowych, zakażenie wirusowe dróg oddechowych, zapalenie gardła, zapalenie zatok, zakażenie wirusowe, półpasiec, zapalenie gardła, zapalenie płuc, limfopenia, zmniejszenie liczby limfocytów, depresja, bezsenność, lęk, zawroty głowy, hipostezja, senność, migrena, obrzęk płamki żółte, uczucie wirwania, nadciśnienie tętnicze, duszność, kaszel, dyspepsja, ból pleców, ból stawów, ból w kończynach, skręcenie więzadła, zmęczenie, gorączka, obrzęk obwodowy, dyskomfort w klatce piersiowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy, asparaginianowej, hipercholesterolemia, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, zwiększenie aktywności białka C-reaktywnego, zwiększenie aktywności aminotransferaz, zwiększenie stężenia cholesterolu we krwi
DMF	nagle zaczerwienienie skóry, biegunka, nudności, bóle w nadbrzuszu, ból brzucha, obecność ciał ketonowych w moczu	zapalenie żołądka i jelit, limfopenia, leukopenia, uczucie pieczenia, uderzenia gorąca, wymioty, niestrawność, zapalenie żołądka, zaburzenia żołądka i jelit, zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginowej, zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej, świąd, wysypka, rumień, białkomocz, uczucie gorąca, obecność albuminy w moczu, zmniejszenie liczby białych krwinek
IFNB-1a-SC	neutropenia, limfopenia, leukopenia, małopłytkowość, niedokrwistość, bezobjawowe zwiększenie aktywności aminotransferaz, ból głowy, stany zapalne w miejscu wstrzyknięcia, reakcje w miejscu wstrzyknięcia, objawy grypopodobne	znaczne zwiększenie aktywności aminotransferaz, depresja, bezsenność, biegunka, wymioty, nudności, świąd, wysypka, wysypka rumieniowa, wysypka grudkowo-plamkowa, łysienie, ból mięśni, ból stawów, ból w miejscu wstrzyknięcia, zmęczenie, dreszcze, gorączka
IFNB-1a IM	ból głowy, objawy grypopodobne, gorączka, dreszcze, pocenie się	zmniejszenie liczby limfocytów, zmniejszenie liczby białych krwinek, zmniejszenie liczby granulocytów obojętnochłonnych, zmniejszenie hematokrytu, zwiększenie stężenia potasu we krwi, zwiększenie stężenia azotu mocznikowego we krwi, spastyczność mięśni, niedoczulica, wyciek wodnisty z nosa, wymioty, biegunka, nudności, wysypka, nasilone pocenie się, stłuczenia, kurcz mięśni, ból karku, bóle mięśni, bóle stawów, bóle kończyn, bóle pleców, sztywność mięśni, sztywność mięśniowo-szkieletowa, brak łaknienia, nagle zaczerwienienie, ból w miejscu wstrzyknięcia, rumień w miejscu wstrzyknięcia, siniak w miejscu wstrzyknięcia, osłabienie, ból, zmęczenie, złe samopoczucie, nocne pocenie się, depresja, bezsenność
IFNB-1b SC	bóle stawów	niedokrwistość, niedoczynność tarczycy, zwiększenie masy ciała, zmniejszenie masy ciała, splątanie, tachykardia, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi, pokrzywka, świąd, łysienie, krwotok miesięczkowy
peg-IFNB-1a	bóle głowy, bóle mięśni, bóle stawów, choroba grypopodobna, gorączka, dreszcze, rumień w miejscu wstrzyknięcia, ból w miejscu wstrzyknięcia, świąd w miejscu wstrzyknięcia, osłabienie	depresja, nudności, wymioty, łysienie, świąd, hipertermia, zapalenie w miejscu wstrzyknięcia, ból, krwiak w miejscu wstrzyknięcia, opuchlizna w miejscu wstrzyknięcia, obrzęk w miejscu wstrzyknięcia, wysypka w miejscu wstrzyknięcia, ciepło w miejscu wstrzyknięcia, przebarwienie w miejscu wstrzyknięcia, zwiększenie stężenia aminotransferazy alaninowej, zwiększenie stężenia aminotransferazy asparaginianowej, zwiększenie stężenia gamma-glutamylotransferazy, zmniejszenie liczby białych krwinek, zmniejszenie stężenia hemoglobiny, zwiększenie temperatury ciała

Substancja czynna	Bardzo często (≥10%)	Często (≥1% do <10%)
GA	zakażenie, grypa, niepokój, lęk, depresja, bóle głowy, rozszerzenie naczyń, duszność, nudności, wysypka, ból stawów, ból pleców, astenia, ból w klatce piersiowej, reakcje w miejscu wstrzyknięcia, ból	zapalenie oskrzeli, zapalenie żołądka i jelit, opryszczka Herpes simplex, zapalenie ucha środkowego, nieżyt nosa, ropień okołozębowy, kandydoza pochwy, łagodny nowotwór skóry, nowotwór, uogólnione powiększenie węzłów chłonnych, nadwrażliwość, anoreksja, jadłowstręt, zwiększenie masy ciała, nerwowość, zaburzenia smaku, wzmożone napięcie mięśniowe, migrena, zaburzenia mowy, omdlenie, drżenie, podwójne widzenie, zaburzenia oczu, zaburzenia ucha, kołatanie serca, częstoskurcz, kaszel, sezonowy nieżyt nosa, zaburzenia odbytniczo-odbytowe, zaparcia, próchnica zębów, niestrawność, trudności z przełykaniem, nietrzymanie kału, wymioty, nieprawidłowe testy czynnościowe wątroby, wylew podskórny lub dotkankowy, nadmierne pocenie się, świąd, zaburzenia skóry, pokrzywka, ból szyi, nagle parcie na mocz, częstomocz, zatrzymanie moczu, dreszcze, obrzęk twarzy, atrofia w miejscu wstrzyknięcia, reakcje miejscowe, obrzęk obwodowy, obrzęk, gorączka
TERI	ból głowy, biegunka, nudności, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, łysienie	grypa, zakażenie górnych dróg oddechowych, zakażenie dróg moczowych, zapalenie oskrzeli, zapalenie zatok, zapalenie gardła, zapalenie pęcherza moczowego, wirusowe zapalenie żołądka i jelit, opryszczka wargowa, zakażenie zęba, zapalenie krtani, grzybica stóp, neutropenia, niedokrwistość, łagodne reakcje alergiczne, lęk, parestezje, rwa kulszowa, zespół cieśni nadgarstka, kołatanie serca, nadciśnienie tętnicze, ból w nadbrzuszu, wymioty, ból zęba, zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, wysypka, trądzik, ból mięśniowo-szkieletowy, ból mięśni, ból stawów, częstomocz, obfite miesiączkowanie, ból, astenia, zmniejszenie masy ciała, zmniejszenie liczby neutrofilii, zmniejszenie liczby krwinek białych, zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej

DMF– fumaran dimetylu; GA– octan glatirameru; IFNB– interferon beta; IM – podanie domięśniowe (ang. intramuscular); OKR – okrelizumab; peg-IFN– pegylowany interferon; SC – podanie podskórne (ang. subcutaneous); TERI– teryflunomid

Tabela 53.
Zestawienie najważniejszych specjalnych ostrzeżeń i środków ostrożności dotyczących substancji stosowanych w RRMS (dane z ChPL) [372–378]

Substancja lecznicza	Najważniejsze specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	
	Kategoria	Szczegóły
PON	Bradyarytmia	Rozpoczynanie leczenia ponesimodem Przed rozpoczęciem leczenia ponesimodem należy u wszystkich pacjentów wykonać elektrokardiogram (EKG) w celu ustalenia, czy występują zaburzenia przewodnictwa. U pacjentów z potwierdzonymi wcześniejszymi stanami chorobowymi zaleca się monitorowanie po podaniu pierwszej dawki (patrz poniżej). Rozpoczęcie leczenia ponesimodem może skutkować przejściowym zmniejszeniem częstości akcji serca (ang. heart rate, HR) i opóźnieniami przewodzenia przedsionkowo-komorowego (AV), dlatego należy zastosować schemat wstępnego zwiększania dawki do osiągnięcia dawki podtrzymującej ponesimodu równej 20 mg. Po podaniu pierwszej dawki ponesimodu, zmniejszenie częstości akcji serca (HR) zwykle rozpoczyna się w ciągu godziny i osiąga swój nadir w ciągu 2-4 godzin. HR zwykle powraca do poziomu wyjściowego 4-5 godzin po podaniu. Średni spadek HR w 1. dniu dawkowania (2 mg) wynosił 6 uderzeń na minutę. Przy zwiększaniu dawki po 1. dniu, spadek HR jest mniej wyraźny i nie obserwuje się dalszego spadku HR po 3. dniu.
	Zakażenia	Ponesimod powoduje zmniejszenie liczby limfocytów we krwi obwodowej średnio do 30-40% wartości wyjściowej w wyniku odwracalnego zatrzymania limfocytów w tkankach limfatycznych. Z tego powodu ponesimod może zwiększać ryzyko zakażeń. Odnotowano zagrażające życiu i rzadkie śmiertelne zakażenia w związku z zastosowaniem modulatorów receptora sfingozyno-1-fosforanu (S1P). Przed rozpoczęciem leczenia ponesimodem powinny być dostępne ostatnie (tj. wykonane w ciągu ostatnich 6 miesięcy lub po przerwaniu wcześniejszego leczenia) wyniki badania pełnej morfologii krwi z rozmazem (w tym oznaczenie liczby limfocytów). Zaleca się również okresową ocenę pełnej morfologii krwi w trakcie leczenia. W razie potwierdzenia bezwzględnej liczby limfocytów <0,2 × 10 ⁹ /l należy przerwać leczenie ponesimodem do czasu, gdy liczba limfocytów powróci do poziomu >0,8 × 10 ⁹ /l, wówczas można rozważyć ponowne rozpoczęcie leczenia ponesimodem. Rozpoczęcie podawania ponesimodu u pacjentów z jakimkolwiek czynnym zakażeniem należy opóźnić, aż do czasu ustąpienia zakażenia.

Substancja lecznicza	Najważniejsze specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	
	Kategoria	Szczegóły
	Obrzęk płamki żółtej	Ponesimod zwiększa ryzyko wystąpienia obrzęku płamki żółtej. U wszystkich pacjentów zaleca się przeprowadzenie oceny dna oka, w tym płamki żółtej, przed rozpoczęciem leczenia i ponownie w dowolnym momencie, jeśli pacjent zgłosi jakiegokolwiek zmiany dotyczące widzenia podczas leczenia ponesimodem. W badaniach klinicznych u pacjentów ze wszystkimi dawkami ponesimodu częstość występowania obrzęku płamki żółtej wynosiła 0,7%, u większości pacjentów występowały wcześniejsze czynniki ryzyka lub współistniejące stany chorobowe. Większość przypadków wystąpiła w ciągu pierwszych 6 miesięcy terapii. U chorych z obrzękiem płamki żółtej nie należy rozpoczynać terapii ponesimodem do czasu jego ustąpienia. Nie oceniano skutków kontynuacji leczenia ponesimodem u pacjentów z obrzękiem płamki. U pacjentów z objawami wzrokowymi obrzęku płamki należy dokonać oceny i w razie potwierdzenia zaleca się przerwanie leczenia ponesimodem. Przed podjęciem decyzji o ewentualnym wznowieniu leczenia po ustąpieniu obrzęku płamki żółtej, należy wziąć pod uwagę potencjalne korzyści i ryzyko u konkretnego pacjenta. Obrzęk płamki żółtej u pacjentów z zapaleniem błony naczyniowej lub cukrzycą w wywiadzie. Pacjenci z zapaleniem błony naczyniowej w wywiadzie oraz chorzy na cukrzycę są narażeni na zwiększone ryzyko obrzęku płamki żółtej podczas terapii modulatorami receptora S1P. Dlatego też przed rozpoczęciem leczenia ponesimodem pacjenci ci powinni regularnie wykonywać badania dna oka, w tym płamki żółtej, a w trakcie terapii powinni być poddawani ocenie kontrolnej
	Działania na układ oddechowy	U pacjentów leczonych ponesimodem obserwowano, zależne od dawki, zmniejszenie natężonej objętości wydechowej pierwszo sekundowej (FEV1) i zmniejszenie zdolności dyfuzyjnej dla tlenu węgla (DLCO), najczęściej występujące w pierwszym miesiącu po rozpoczęciu leczenia Objawy oddechowe związane z leczeniem ponesimodem mogą zostać zniesione po podaniu krótko działającego agonisty beta2. Ponesimod należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów z ciężką chorobą układu oddechowego, zwłóknieniem płuc i przewlekłą obturacyjną chorobą płuc. Podczas terapii ponesimodem należy wykonać spirometryczną ocenę czynności oddechowej, jeśli jest to wskazane klinicznie.
	Uszkodzenie wątroby	U pacjentów leczonych ponesimodem może wystąpić zwiększenie aktywności aminotransferaz. Ostatnie (tj. w ciągu ostatnich 6 miesięcy) wyniki badań aktywności aminotransferaz i bilirubiny należy poddać przeglądowi przed rozpoczęciem leczenia ponesimodem. U pacjentów, u których występują objawy sugerujące zaburzenia czynności wątroby, takie jak: niewyjaśnione nudności, wymioty, ból brzucha, zmęczenie, brak łaknienia, wysypka z eozynofilią lub żółtaczka i (lub) ciemny moc w trakcie leczenia, należy monitorować hepatotoksyczność. Leczenie ponesimodem należy przerwać w przypadku potwierdzenia znacznego uszkodzenia wątroby (np. AIAT przekraczające 3-krotnie górną granicę normy, a bilirubina całkowita przekraczająca 2-krotnie górną granicę normy). Chociaż nie ma danych pozwalających ustalić, czy u pacjentów z istniejącymi wcześniej chorobami wątroby istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia podwyższonych wartości testów czynności wątroby podczas stosowania ponesimodu, należy zachować ostrożność podczas stosowania ponesimodu u pacjentów, u których w wywiadzie stwierdzono istotne choroby wątroby
	Zwiększone ciśnienie krwi	U pacjentów leczonych ponesimodem zaobserwowano łagodny, odwracalny wzrost ciśnienia tętniczego (średnia zmiana mniejsza niż 3 mmHg). Ciśnienie krwi powinno być regularnie monitorowane podczas leczenia ponesimodem i odpowiednio kontrolowane
	Nowotwory skóry	Ze względu na ryzyko rozwoju złośliwych nowotworów skóry, należy przestrzec pacjentów leczonych ponesimodem przed ekspozycją na promieniowanie słoneczne bez ochrony. Pacjenci ci nie powinni otrzymywać jednoczesnej fototerapii promieniowaniem UV-B lub fotochemioterapii PUVA.
	Zespół odwracalnej tylnej encefalopatii	U pacjentów otrzymujących modulator receptora S1P odnotowano rzadkie przypadki zespołu odwracalnej tylnej encefalopatii (– ang. posterior reversible encephalopathy syndrome, PRES). Takie przypadki nie były zgłaszane u pacjentów leczonych ponesimodem w programie badawczym. Jednakże, jeśli u pacjenta leczonego ponesimodem wystąpią jakiegokolwiek nieoczekiwane neurologiczne lub psychiatryczne objawy przedmiotowe lub podmiotowe (np. deficyty poznawcze, zmiany zachowania, korowe zaburzenia widzenia lub jakiegokolwiek inne neurologiczne przedmiotowe lub podmiotowe objawy korowe), jakiegokolwiek objaw przedmiotowy lub podmiotowy sugerujący wzrost ciśnienia wewnątrzczaszkowego lub przyspieszone pogorszenie stanu neurologicznego, lekarz powinien niezwłocznie zaplanować pełne badanie fizykalne i neurologiczne oraz rozważyć wykonanie badania MRI. Objawy zespołu PRES są zazwyczaj odwracalne, jednak mogą prowadzić do udaru niedokrwiennego lub krwotoku mózgowego. Opóźnienie rozpoznania i leczenia może być przyczyną trwałych następstw neurologicznych. W przypadku podejrzenia zespołu PRES, leczenie ponesimodem należy przerwać.

Substancja lecznicza	Najważniejsze specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	
	Kategoria	Szczegóły
DMF	Badania krwi/analizy laboratoryjne	W badaniach klinicznych u pacjentów leczonych fumaranem dimetylu obserwowano zmiany w wyn kach badań laboratoryjnych czynności nerek W wyniku leczenia fumaranem dimetylu może dojść do polekowego uszkodzenia wątroby, w tym zwiększenia stężenia enzymów wątrobowych i bilirubiny całkowitej U pacjentów leczonych produktem Tecfidera może wystąpić ciężka i długotrwała limfopenia
	PML	Stosowanie fumaranu dimetylu i innych produktów leczniczych zawierających fumarany wiązało się z przypadkami PML w przebiegu umiarkowanej do ciężkiej i długotrwałej limfopenii
	Nagłe zaczerwienienie skóry	Nagłe zaczerwienienie skóry stwierdzano u 34% uczestników badań klinicznych leczonych produktem Tecfidera
	Reakcje anafilaktyczne	Po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano przypadki reakcji anafilaktycznej/anafilaktoidalnej po podaniu produktu Tecfidera. Objawami mogą być duszność, hipoksja, niedociśnienie tętnicze, obrzęk naczynioruchowy, wysypka lub pokrzywka
	Zakażenia	W badaniach fazy III prowadzonych z kontrolą placebo u pacjentów leczonych produktem Tecfidera i u pacjentów otrzymujących placebo częstość występowania zakażeń (60% w porównaniu do 58%) oraz ciężkich zakażeń (2% w porównaniu do 2%) była podobna Stosowanie produktu Tecfidera wiązało się z przypadkami półpaśca
	Zespół Fanconiego	Podczas stosowania produktów leczniczych zawierających fumaran dimetylu w połączeniu z innymi estrami kwasu fumarowego zgłaszano przypadki zespołu Fanconiego
IFNB-1a-SC	Mikroangiopatia zakrzepowa	Podczas leczenia interferonem beta zgłaszano przypadki TMA (w tym przypadki śmiertelne), występującej pod postacią zakrzepowej płamicy małopłytkowej (TTP) lub hemolitycznego zespołu mocznicowego (HUS)
	Martwica w miejscu wstrzyknięcia	U pacjentów stosujących Rebif opisywano martwicę w miejscu wstrzyknięcia
	Zaburzenia czynności wątroby	W badaniach klinicznych z produktem Rebif często obserwowano bezobjawowe zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych (w szczególności AlAT), a u 1-3% pacjentów aktywność aminotransferazy wątrobowej zwiększyła się nawet ponad 5-ciokrotnie w stosunku do górnej granicy normy (GGN)
	Zaburzenia nerek i dróg moczowych (zespół nerczycowy)	Podczas leczenia produktami zawierającymi interferon beta zgłaszano przypadki zespołu nerczycowego wywołanego przez różne rodzaje nefropatii
	Zmiany wyn ków badań laboratoryjnych	Ze stosowaniem interferonów związane są zmiany wyników badań laboratoryjnych
	Zaburzenia czynności tarczycy	U pacjentów stosujących produkt Rebif mogą wystąpić nowe lub nasilić się istniejące zaburzenia czynności tarczycy
	Przeciwciała neutralizujące	W surowicy mogą powstawać przeciwciała neutralizujące, skierowane przeciw interferonowi beta-1a. Z danych klinicznych wynika, że po 24-48 miesiącach leczenia produktem Rebif 22 mikrogramy, u około 24% pacjentów powstają przeciwciała przeciw interferonowi beta-1a, których poziom w surowicy się utrzymuje. Jak wykazano, obecność przeciwciał osłabia odpowiedź farmakodynamiczną na interferon beta-1a (beta-2 m kroglobulina i neopteryna).
IFNB-1a IM	Mikroangiopatia zakrzepowa	Podczas leczenia interferonem beta zgłaszano przypadki TMA (w tym przypadki śmiertelne), występującej pod postacią zakrzepowej płamicy małopłytkowej (TTP) lub hemolitycznego zespołu mocznicowego (HUS)
	Zespół nerczycowy	Podczas leczenia produktami zawierającymi interferon beta zgłaszano przypadki zespołu nerczycowego wywołanego przez różne rodzaje nefropatii
	Zaburzenia czynności wątroby	Podczas leczenia interferonem beta, w badaniach po wprowadzeniu leku na rynek, opisywano uszkodzenie wątroby, w tym zwiększoną aktywność enzymów wątrobowych, zapalenie wątroby, autoimmunologiczne zapalenie wątroby i niewydolność wątroby

Substancja lecznicza	Najważniejsze specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	
	Kategoria	Szczegóły
IFNB-1b SC	Zmiany wyników badań laboratoryjnych	Z leczeniem interferonem są związane nieprawidłowe wyniki testów laboratoryjnych
	Przeciwciała neutralizujące	U leczonych pacjentów mogą powstać przeciwciała przeciw produktowi AVONEX. U niektórych pacjentów przeciwciała te (przeciwciała neutralizujące) zmniejszają in vitro aktywność interferonu beta-1a. Dane zebrane u pacjentów leczonych produktem AVONEX do trzech lat, wskazują, że u około 5% do 8% pacjentów zostają wytworzone przeciwciała neutralizujące
	Zaburzenia układu immunologicznego	Podawanie cytokin pacjentom z istniejącą wcześniej gammopatią monoklonalną związane było z rozwojem zespołu przeciekania włócniczkowego z objawami wstrząsopodobnymi i zgonem
	Zaburzenia żołądka i jelit	W czasie stosowania produktu Betaferon/Extavia rzadko obserwowano zapalenie trzustki, często związane ze zwiększonym stężeniem trójglicerydów we krwi
	Zaburzenia układu nerwowego	Produkt zawiera albuminę ludzką, co stwarza potencjalne ryzyko przeniesienia chorób wirusowych. Nie można wykluczyć ryzyka przeniesienia choroby Creutzfeldta-Jakoba (CJD)
	Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Bezobjawowe zwiększenie aktywności aminotransferaz w surowicy, w większości przypadków łagodne i przejściowe, obserwowano często w trakcie badań klinicznych, u pacjentów leczonych produktem Betaferon/Extavia Tak jak w przypadku innych beta interferonów, u pacjentów leczonych produktem Betaferon/Extavia rzadko donoszono o ciężkim uszkodzeniu wątroby, włączając w to przypadki niewydolności wątroby
	Zespół nerczycowy	Podczas leczenia produktami zawierającymi interferon beta zgłaszano przypadki zespołu nerczycowego wywołanego przez różne rodzaje nefropatii
	Mikroangiopatia zakrzepowa	Podczas leczenia interferonem beta zgłaszano przypadki TMA (w tym przypadki śmiertelne), występującej pod postacią zakrzepowej plamicy małopłytkowej (TTP) lub hemolitycznego zespołu mocznicowego (HUS)
	Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Może dojść do ostrych reakcji nadwrażliwości (rzadkie ale ciężkie reakcje takie jak skurcz oskrzeli, wstrząs anafilaktyczny i pokrzywka) W miejscu wstrzykiwania leku, u pacjentów, u których stosuje się Betaferon/Extavia, obserwowano martwicę
	Immunogenność (przeciwciała neutralizujące)	Podobnie, jak w przypadku wszystkich leków zawierających białko, w przypadku tego produktu istnieje ryzyko immunogenności W różnych kontrolowanych badaniach klinicznych w ustępująco-nawracającej postaci stwardnienia rozsianego i wtórnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego potwierdzono obecność przeciwciał neutralizujących interferon beta-1b w surowicy krwi w co najmniej 2 kolejnych testach u 23% do 41% pacjentów
peg-IFNB-1a	Uszkodzenie wątroby	Podczas leczenia produktami leczniczymi zawierającymi interferon beta zgłaszano zwiększenie stężenia transaminaz wątrobowych, zapalenie wątroby, autoimmunologiczne zapalenie wątroby i rzadkie przypadki ciężkiej niewydolności wątroby Podczas leczenia produktem Pegridy obserwowano zwiększone stężenie enzymów wątrobowych
	Reakcje nadwrażliwości	Zgłaszano przypadki ciężkich reakcji nadwrażliwości, włączając anafilaksję, jako rzadkie powikłania leczenia interferonem beta, w tym produktem Pegridy
	Reakcje w miejscu wstrzyknięcia	Podczas podskórnego stosowania interferonu beta zgłaszano reakcje w miejscu wstrzyknięcia, w tym martwicę w miejscu wstrzyknięcia
	Zmniejszenie liczby komórek w krwi obwodowej	U pacjentów przyjmujących interferon beta zgłaszano zmniejszenie liczby wszystkich rodzajów komórek krwi obwodowej, w tym, w rzadkich wypadkach, pancytopenię oraz ciężką trombocytopenię U pacjentów leczonych produktem Pegridy obserwowano cytopenię, w tym, w rzadkich wypadkach, ciężką neutropenię i trombocytopenię
	Zaburzenia nerek i dróg moczowych (zespół nerczycowy)	Podczas leczenia produktami zawierającymi interferon beta zgłaszano przypadki zespołu nerczycowego wywołanego przez różne rodzaje nefropatii

Substancja lecznicza	Najważniejsze specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	
	Kategoria	Szczegóły
	Mikroangiopatia zakrzepowa	Podczas leczenia interferonem beta zgłaszano przypadki TMA (w tym przypadki śmiertelne), występujące pod postacią zakrzepowej plamicy małopłytkowej (TTP) lub hemolitycznego zespołu mocznicowego (HUS)
	Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych	Z leczeniem interferonami związane są nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych
	Immunogenność (przeciwciała neutralizujące)	Organizm pacjenta może wytworzyć przeciwciała przeciw produktowi Plegridy Z danych pochodzących od pacjentów leczonych tym lekiem przez okres do 2 lat wynika, że u mniej niż 1% (5/715) tych chorych powstały neutralizujące przeciwciała skierowane przeciwko interferonowi beta-1a zawartemu w peginterferonie beta-1a utrzymujące się na stałym poziomie
GA	Informacje ogólne	Lekarz powinien wytłumaczyć pacjentowi, że w ciągu kilku minut po wstrzyknięciu produktu Copaxone/Glatiramer acetate Teva/Remurel u pacjenta mogą wystąpić następujące reakcje: rozszerzenie naczyń (uderzenie krwi), ból w klatce piersiowej, duszność, kołatania serca lub częstoskurcz. Większość tych objawów trwa krótko i ustępuje samoistnie bez następstw W rzadkich przypadkach zgłaszano drgawki i(lub) reakcje anafilaktoidalne lub alergiczne W rzadkich przypadkach mogą wystąpić poważne reakcje nadwrażliwości (np. skurcz oskrzeli, reakcja anafilaktyczna lub pokrzywka) W surowicy krwi pacjentów, otrzymujących długotrwale codzienne wstrzyknięcia produktu Copaxone/Glatiramer acetate Teva/Remurel, wykryto przeciwciała reagujące z octanem glatirameru. Nie ma dowodów na to, że przeciwciała reagujące z octanem glatirameru są przeciwciałami neutralizującymi lub, że ich powstawanie może wpływać na skuteczność kliniczną produktu Copaxone/Glatiramer acetate Teva/Remurel
	Wpływ na wątrobę	U pacjentów przyjmujących teryflunomid zaobserwowano zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych
	Hipoproteinemia	Ze względu na to, że teryflunomid wiąże się silnie z białkami, a liczba związanych cząsteczek jest zależna od stężenia albuminy, należy oczekiwać zwiększenia stężenia niezwiązanego teryflunomidu w osoczu u pacjentów z hipoproteinemią, np. w zespole nerczycowym
	Ciśnienie tętnicze krwi	Podczas stosowania teryflunomidu może wystąpić zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi
	Zakażenia	U pacjentów z ciężkim czynnikiem zakażeniem, rozpoczęcie leczenia teryflunomidem należy opóźnić do czasu ustąpienia zakażenia
TERI	Reakcje ze strony układu oddechowego	Śródmiąższowa choroba płuc (ILD, ang. Interstitial lung disease) była zgłaszana podczas stosowania teryflunomidu po dopuszczeniu do obrotu
	Zaburzenia hematologiczne	Zaobserwowano średnie zmniejszenie liczby białych krwinek o mniej niż 15% w stosunku do liczby wyjściowej Ryzyko zaburzeń hematologicznych jest zwiększone u pacjentów, u których wystąpiła wcześniej niedokrwistość, leukopenia i (lub) małopłytkowość oraz u pacjentów z zaburzeniami czynności szpiku kostnego, bądź narażonych na zahamowanie czynności szpiku kostnego
	Reakcje skórne	Po wprowadzeniu teryflunomidu do obrotu, zgłaszano przypadki ciężkich reakcji skórnych (w tym zespół Stevensa-Johnsona lub martwicę toksyczno-rozplywną naskórka) związane z jego stosowaniem W czasie stosowania teryflunomidu zgłaszano przypadki świeżo rozpoznanej łuszczycy (w tym łuszczycy krostkowej) oraz nasilenia wcześniejszych zmian łuszczycowych
	Neuropatia obwodowa	Wśród pacjentów przyjmujących produkt Aubagio zgłaszano przypadki neuropatii obwodowej

AIAT – aminotransferaza alaninowa; DMF– fumaran dimetylu; GA– octan glatirameru; IFNβ– interferon beta; IM – podanie domięśniowe (ang. intramuscular); OKR – okrelizumab; peg-IFN– pegylowany interferon; PML – postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia (ang. progressive multifocal leukoencephalopathy); SC – podanie podskórne (ang. subcutaneous); TERI– teryflunomid

7. Opublikowane przeglądy systematyczne

W ramach przeszukania systematycznego odnaleziono przegląd systematyczny Tong 2021 oceniający skuteczność leków z grupy modulatorów receptora sfingozyno-1-fosforanu 1 (S1P), w tym skuteczność należącego do tej grupy PON. Na podstawie oceny przeprowadzonej skalą AMSTAR II wiarygodność odnalezionego przeglądu uznano za niską (Tabela 54, Tabela 55).

Tabela 54.
Charakterystyka i ocena AMSTAR przeglądu systematycznego Tong 2021 [54]

Kryterium	Opis
Cel	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa leków z grupy modulatorów receptora sfingozyno-1-fosforanu 1 (S1P) i opracowanie najbardziej odpowiedniej strategii terapeutycznej w przepisywaniu leków S1P dla pacjentów z MS
Źródła informacji med. (data przeszukania / rodzaj analizy)	Pubmed, Embase, Cochrane L brary, rejestr clinicaltrials.gov (przeszukanie przeprowadzone do maja 2020 roku)/ przegląd systematyczny oraz metaanaliza sieciowa
Porównywane interwencje	<ul style="list-style-type: none"> • Ponesimod (w różnych dawkach) • Fingolimod (w różnych dawkach) • ozanimod • siponimod • laquinimod • amiselimod (w różnych dawkach)
Liczba badań (liczba pacjentów)	13 RCT (10 554 pacjentów)
Wnioski	W porównaniu z placebo, leki z grupy S1P, takie jak ponesimod, fingolimod, siponimod, ozanimod, amiselimod i lakwinimod mogą istotnie statystycznie zredukować ARR i postęp niesprawności u pacjentów z MS.
Ocena w skali AMSTAR2	Niska jakość

Tabela 55.
Skala oceny wiarygodności przeglądów systematycznych (AMSTAR2) – tłumaczenie własne

Domena	Tong 2021
1. Czy pytania badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierały elementy PICO?	TAK
2. Czy przegląd zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody użyte w przeglądzie zostały określone przed jego przeprowadzeniem i czy uzasadniono jakiegokolwiek znaczące odchylenia od protokołu?	TAK
3. Czy wybór rodzaju włączonych do przeglądu badań został uzasadniony przez autorów?	NIE
4. Czy autorzy przeglądu korzystali z obszernej strategii przeszukiwania literatury?	TAK
5. Czy wybór badań do przeglądu był przeprowadzony przez dwóch analityków?	TAK
6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?	TAK
7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę wykluczonych badań wraz z uzasadnieniem wykluczenia?	NIE
8. Czy autorzy przeglądu przedstawili wystarczająco dokładną charakterystykę włączonych badań?	TAK
9. Czy autorzy przeglądu użyli odpowiednich narzędzi do oceny ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu?	TAK

Domena	Tong 2021
10. Czy autorzy przeglądu zamieścili informacje o źródłach finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu?	NIE
11. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, to czy w przeglądzie użyto odpowiednich metod statystycznych w celu uzyskania łącznych wyników?	TAK
12. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, to czy w przeglądzie oceniono potencjalny wpływ ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach na wyniki meta-analizy lub innej kumulacji wyników?	TAK
13. Czy autorzy przeglądu wzięli pod uwagę ocenę ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach przy interpretacji / omówieniu wyników przeglądu?	TAK
14. Czy autorzy przeglądu odnieśli się w satysfakcjonujący sposób do obserwowanej w przeglądzie heterogeniczności wyników?	TAK
15. Jeśli przeprowadzono syntezę ilościową wyników, to czy w przeglądzie zamieszczono ocenę prawdopodobieństwa błędu publikacji i omówiono jej prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu?	TAK
16. Czy autorzy odnieśli się do potencjalnych źródeł konfliktu interesów, takich jak źródła finansowania przeglądu?	TAK
DOMENY KRYTYCZNE:	1
DOMENY NIEKRYTYCZNE:	2
JAKOŚĆ PRZEGLĄDU:	Niska jakość

Kolorem wyróżniono domeny krytyczne. Do oceny przeglądów systematycznych w skali AMSTAR II wykorzystuje się skalę opisową. Przegląd wysokiej jakości: brak lub jedna słabość/wada w domenie niekrytycznej; przegląd umiarkowanej jakości: >1 słabość/ wada w domenach niekrytycznych; przegląd niskiej jakości: jedna wada/słabość w domenie krytycznej +/- wady/słabości w domenach niekrytycznych; przegląd krytycznie niskiej jakości: >1 wada/słabość w domenach krytycznych +/- wady/słabości w domenach niekrytycznych.

8. Wnioski

Ponesimod stanowi skuteczną opcję terapeutyczną dla pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego, redukując częstość rzutów choroby i aktywność choroby oraz poprawiając sprawność pacjentów, a także zmniejszając poziom odczuwanego zmęczenia.

Wyniki 2-letniego badania klinicznego OPTIMUM wskazują, że terapia PON w porównaniu z TERI znamienne statystycznie redukuje średnioroczną częstość rzutów choroby o ponad 30%, jednocześnie cechując się zbliżonym efektem terapeutycznym odnośnie do wystąpienia akumulacji niesprawności utrwalonej przez 3 lub 6 miesięcy. Skuteczne działanie ponesimodu obserwowano zarówno wśród pacjentów z uprzednio nieleczoną DMT chorobą, jak i u osób będących po wcześniejszej terapii DMT (Tabela 56).

Przewaga PON nad TERI obejmowała także redukcję ryzyka wystąpienia rzutu choroby, redukcję występowania aktywnych zmian demielinizacyjnych Gd+ oraz redukcję liczby nowych i powiększających się ognisk demielinizacyjnych w obrazie T1. Leczenie PON w porównaniu z terapią TERI wiązało się także ze znamienym statystycznie zmniejszeniem aktywności choroby mierzonej złożonymi wskaźnikami NEDA-3 (tj. brak rzutu choroby, brak CDA3 i brak nowych lub powiększających się zmian Gd+ w obrazie T2) oraz NEDA-4 (brak rzutu choroby, brak CDA3, brak nowych lub powiększających się zmian Gd+ w obrazie T2 oraz brak zmniejszenia objętości mózgu o $\geq 0,4\%$ względem wartości wyjściowej).

Efekt terapeutyczny PON względem TERI był także widoczny w ramach istotnej statystycznie poprawy sprawności pacjentów ocenianej w ramach skali MSFC, a także istotnej statystycznie różnicy na korzyść PON względem TERI odnośnie do jednego z powszechniej występujących objawów MS – poziomu odczuwanego zmęczenia ocenianego w ramach kwestionariusza FSIQ-RMS (Tabela 56).

Obserwowane skuteczne działanie PON utrzymuje się w czasie, co potwierdzają wyniki 3-letnich oraz 6-letnich przedłużeń badań dla tej terapii.

Analiza występowania zdarzeń niepożądanych wskazuje, że ponesimod to terapia o dobrze poznanym, zbliżonym do innych wybiórczych modulatorów S1P profilu bezpieczeństwa. Stosowanie PON cechuje się porównywalnym do TERI profilem bezpieczeństwa – nie wykazano znamienych statystycznie różnic odnośnie występowania zdarzeń ogółem, ciężkich zdarzeń ogółem oraz zaprzestania terapii (Tabela 56), a także dla większości szczegółowych zdarzeń niepożądanych.



Dodatkowo przeprowadzona analiza bezpieczeństwa terapii wskazuje, że stosowanie PON wiązało się z najniższym spośród wszystkich DMT raportowanym w badaniach odsetkiem pacjentów, u których występowały SAE (Tabela 58).

Tabela 56.
Podsumowanie wyników analizy skuteczności i bezpieczeństwa dla porównania bezpośredniego PON vs TER1

Punkt końcowy		Wynik
ARR		ReR = 0,695 [0,570; 0,848]
Brak aktywności choroby	NEDA-3	OR = 1,70 [1,27; 2,28]
	NEDA-4	OR = 1,85 [1,24; 2,7]
Akumulacja niesprawności	CDA3	HR = 0,83 [0,58; 1,18]
	CDA6	HR = 0,84 [0,57; 1,24]
Zmiany w obrazie MRI	Aktywne zmiany Gd+ w obrazie MRI/rok	ReR = 0,44 [0,36; 0,54]
	Nowe lub powiększające się zmiany Gd+ w obrazie T1/skan	ReR = 0,42 [0,31; 0,56]
Zmiana w skali MSFC		MD = 0,059 [0,001; 0,117]
Ocena zmęczenia (FSIQ-RMS)		MD = -3,57 [-5,83; -1,32]
Jakość życia (kwestionariusz SF-36)		NS we wszystkich komponentach
Zdarzenia niepożądane ogółem		OR = 1,07 [0,74; 1,54]
Ciężkie zdarzenia ogółem		OR = 0,50 [0,09; 2,74]
Zaprzestanie terapii ogółem		OR = 1,02 [0,74; 1,39]

Punkt końcowy		Wynik
ARR		ReR = 0,695 [0,570; 0,848]
Brak aktywności choroby	NEDA-3	OR = 1,70 [1,27; 2,28]
	NEDA-4	OR = 1,85 [1,24; 2,7]
Akumulacja niesprawności	CDA3	HR = 0,83 [0,58; 1,18]
	CDA6	HR = 0,84 [0,57; 1,24]
Zmiany w obrazie MRI	Aktywne zmiany Gd+ w obrazie MRI/rok	ReR = 0,44 [0,36; 0,54]
	Nowe lub powiększające się zmiany Gd+ w obrazie T1/skan	ReR = 0,42 [0,31; 0,56]
Zmiana w skali MSFC		MD = 0,059 [0,001; 0,117]
Ocena zmęczenia (FSIQ-RMS)		MD = -3,57 [-5,83; -1,32]
Jakość życia (kwestionariusz SF-36)		NS we wszystkich komponentach
Zdarzenia niepożądane ogółem		OR = 1,07 [0,74; 1,54]
Ciężkie zdarzenia ogółem		OR = 0,50 [0,09; 2,74]
Zaprzestanie terapii ogółem		OR = 1,02 [0,74; 1,39]

Tabela 58.
Podsumowanie wyników analizy bezpieczeństwa dla porównania pośredniego PON vs DMT z PL B.29 (zestawienie wyników)

Punkt końcowy	Wynik
Zaprzestanie terapii z powodu AE	PON: 55/679 (8%)
	DMF: 110/880 (13%)
	TERI: 142/1405 (10%)
	IFNB-1a-SC: 53/722 (7%)
	IFNB-1a-IM: 53/1370 (4%)
	IFNB-1b-SC: 28/1202 (2%)
	Peg-IFNB: 25/512 (5%)
AE ogółem	GA: 96/3187 (3%)
	PON: 600/679 (88%)
	DMF: 864/934 (93%)
	TERI: 1303/1462 (89%)
	IFNB-1a-SC: 183/221 (83%)
	IFNB-1a-IM: 392/496 (79%)
SAE ogółem	Peg-IFNB: 481/512 (94%)
	GA: 756/1185 (64%)
	PON: 9/679 (1%)
	DMF: 152/934 (16%)
	TERI: 111/1405 (8%)
	IFNB-1a-SC: 35/625 (6%)
SAE ogółem	IFNB-1a-IM: 84/1084 (8%)
	IFNB-1b-SC: 101/952 (11%)
	Peg-IFNB: 55/512 (11%)
	GA: 239/3160 (8%)

9. Ograniczenia

Uzyskane wyniki oraz przedstawione wnioski należy interpretować mając na uwadze istnienie ograniczeń, które napotkano w czasie opracowywania analizy klinicznej:

1. brak badań bezpośrednio porównujących PON z DMF, IFNB-1a-IM, IFNB-1a-SC, IFNB-1b-SC, peg-IFNB-1a oraz GA, co spowodowało konieczność wnioskowania w oparciu o porównanie pośrednie metodą MTC; badania włączone do MTC cechowały się pewną heterogenicznością, aczkolwiek należy mieć na uwadze, że wybrana metoda porównania jest najlepszym dostępnym w tej sytuacji sposobem oceny efektywności klinicznej i stanowiła też metodę akceptowaną przez AOTMiT w procesach oceny innych leków stosowanych w MS [341, 342],
2. w badaniu OPTIMUM porównującym PON bezpośrednio z TERI 1/3 pacjentów stosowała uprzednio DMT, przy czym analiza warstwowa wykazała, że PON jest skuteczną terapią zarówno u chorych uprzednio nieleczonych, jak i pacjentów mimo zastosowanego wcześniej leczenia; należy też dodać, że populacja wnioskowana obejmuje chorych zarówno uprzednio nieleczonych jak i leczonych DMT, zatem badanie OPTIMUM odpowiada populacji będącej przedmiotem wniosku o refundację,
3. czas trwania przedłużenia badania OPTIMUM wynosi aktualnie 48-tygodni, aczkolwiek dostępne są też dłuższe dane dla 6-letniego okresu stosowania PON (Olsson 2014), które przedstawiono w niniejszej analizie i które potwierdzają skuteczne działanie PON w RRMS,
4. do badania OPTIMUM włączano także pacjentów z SPMS, aczkolwiek była to nieliczna grupa kilkunastu pacjentów z SPMS w każdym z ramion badania (3% w całym badaniu), a przeprowadzona w analizie w podgrupach (Aneks [7]) wskazuje na spójny efekt terapeutyczny w RRMS i SPMS (p dla interakcji $>0,05$).

10. Dyskusja

Stwardnienie rozsiane to choroba przewlekła, która dotyka ludzi młodych. Istotą choroby są zmiany demielinizacyjne, które doprowadzają do nieodwracalnych uszkodzeń układu nerwowego i bezpowrotnej utraty funkcji neurologicznych. Najczęściej występującą formą choroby jest postać rzutowo-remisyjna, którą charakteryzują naprzemiennie występujące okresy zaostrzeń (rzutów) i okresy bezobjawowe (remisyjne) choroby. Przebieg choroby wiąże się z trudnościami w codziennym funkcjonowaniu chorego w tym, co szczególnie ważne w przypadku ludzi w wieku produkcyjnym, w podejmowaniu aktywności zawodowej. Chorobie towarzyszy często depresja oraz niezależne od pory dnia zmęczenie.

Działające w Polsce programy lekowe dedykowane MS poprawiły sytuację chorych, ale jak wskazują lekarze należy pamiętać o konieczności ich modyfikacji oraz poszerzenia puli nowych preparatów, które stale pojawiają się na rynku. Dodatkowo, stosowanie preparatów w ramach programów lekowych obwarowane jest wieloma ograniczeniami, podczas gdy pożądanym jest, by móc wybierać leki z dostosowaniem do konkretnego pacjenta [379, 380].

W maju 2021 roku dopuszczono do stosowania na terenie Unii Europejskiej podawany doustnie ponesimod (produkt leczniczy Ponvory®). Ponesimod jest modulatorem receptora S1P. Lekiem o podobnym mechanizmie działania jest refundowany obecnie w programie lekowym B.46 fingolimod. Ponesimod w porównaniu z fingolimodem wyróżnia się krótszym czasem półtrwania – oznacza to, że ulega szybszej eliminacji z organizmu co jest korzystne w przypadku konieczności przerwania terapii z przyczyn takich jak np. ciąża. Niewątpliwą mocną stroną ponesimodu jest jego doustna forma podania oraz jednorazowe, dzienne dawkowanie. Ponadto stosowanie ponesimodu nie wymaga premedykacji, a także dodatkowego długiego monitorowania czynności sercowych podczas stosowania pierwszych dawek leku. W wydanych w lipcu 2021 roku wytycznych *Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group* (MSTCG), ponesimod został zaliczony do grupy leków o wysokiej skuteczności.

Wyniki niniejszej analizy klinicznej opierają się na porównaniu bezpośrednim ponesimodu z innym doustnym DMT tj. teryflunomidem przeprowadzonym w ramach dużego (>1 000 pacjentów), wieloośrodkowego – przeprowadzonego także w ośrodkach w Polsce – badania III fazy (OPTIMUM). Z powodu braku innych badań randomizowanych dla ponesimodu ocenę porównania ponesimodu z pozostałymi komparatorami tj. DMT z programu lekowego B.29 przeprowadzono w oparciu o porównanie pośrednie [redacted]

Przedstawione w analizie wyniki badania III fazy OPTIMUM wykazały istotną statystycznie przewagę ponesimodu nad teryflunomidem odnośnie do redukcji rzutów choroby, redukcji aktywności choroby oraz zmian demielinizacyjnych w obrazie MRI. Udowodniona w badaniu OPTIMUM ponad 30-procentowa redukcja rocznej częstości występowania rzutów choroby do jakiej się przyczynia stosowanie ponesimodu ma wpływ na ograniczenie stosowania przez pacjentów glikokortykosteroidów wprowadzanych w celu leczenia aktywnego rzutu choroby [23]. W dalszej kolejności ma to wpływ na ograniczenie kosztów leczenia pacjenta z RRMS. Ponadto badanie OPTIMUM dostarczyło dowodów na korzyść ze stosowania ponesimodu odnośnie oceny niesprawności przeprowadzonej z zastosowaniem skali EDSS oraz MSFC – przy obu analizach wykazano istotną statystycznie przewagę interwencji w porównaniu z teryflunomidem.

Badanie OPTIMUM jest także pierwszym badaniem III fazy przeprowadzonym wśród chorych ze stwardnieniem rozsianym, uwzględniającym ocenę zmęczenia jako jednego z kluczowych punktów końcowych poddanych analizie. W badaniu zastosowano kwestionariusz FSIQ RMS, na podstawie którego wykazano, że pacjenci stosujący ponesimod odczuwają niższy poziom zmęczenia w porównaniu z pacjentami stosującymi teryflunomid. Autorzy badania OPTIMUM zwrócili uwagę, na wysoką specyficzność i czułość opracowanego kwestionariusza w przeciwieństwie do innych, mniej miarodajnych ocen stopnia zmęczenia raportowanych przez pacjenta. Zmniejszony poziom zmęczenia oraz niesprawności pacjenta z RRMS ma przełożenie na lepsze funkcjonowanie pacjenta, w tym jego zwiększoną produktywność.

W ramach analizy wyników porównania bezpośredniego z teryflunomidem wykazano także istotną statystycznie przewagę ponesimodu odnośnie do szansy wystąpienia stanu bez trójskładnikowej aktywności choroby NEDA-3 (tj. brak rzutu choroby, brak CDA3 i brak nowych lub powiększających się zmian Gd+ w obrazie T2) oraz braku czteroskładnikowej aktywności choroby NEDA-4 (brak rzutu choroby, brak CDA3, brak nowych lub powiększających się zmian Gd+ w obrazie T2 oraz brak zmniejszenia objętości mózgu o $\geq 0,4\%$ względem wartości wyjściowe). Wskaźniki NEDA łączą ze sobą parametry kliniczne oraz zmiany w MRI obrazując tym samym poziom tak pożądanego w leczeniu RRMS „wyciszenia” choroby [381].

[REDACTED]

Kryteria włączenia do porównania pośredniego spełniło 50 badań randomizowanych [2]. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Analizując wyniki porównań ponesimodu z IFNB-1b-SC i peg-IFNB-1a trzeba pamiętać, że dla bardzo rzadko stosowanego w Polsce peg-IFNB-1a (mniej niż 390 pacjentów w 2020 roku, gdzie najczęściej stosowana terapia czyli fumaran dimetylu objął blisko 7 000 chorych) opublikowane jest wyłącznie jedno badanie randomizowane ADVANCE, co do którego eksperci NICE zgłaszali pewne zastrzeżenia [36]. Wskazali, że badanie ADVANCE wiązało się z uzyskaniem niespotykanie wysokich wyników dla porównania peg-IFNB-1a z placebo. Zgłoszono także pewne zastrzeżenia do innego badania (INCOMIN), sugerującego przewagę w skuteczności IFNB-1b-SC nad IFNB-1a-IM. W ramach oceny NICE zwrócono uwagę, że oba te badania nie do końca są zgodne z doświadczeniami klinicznymi, ponieważ interferony beta uznaje się za leki charakteryzujące się zbliżoną skutecznością [36]. Wydają się to także potwierdzać opublikowane metaanalizy sieciowe, w ramach których różnice pomiędzy placebo i IFNB-1b-SC oraz placebo i peg-IFNB-1a odnośnie do postępu niesprawności pacjentów (CDA3) nie były znamienne statystycznie [382, 383].

Opinia ekspertów NICE oraz wskazane powyżej metaanalizy sieciowe dla porównania interferonów z placebo pozwalają także odnieść się do braku możliwości przeprowadzenia w ramach MTC porównania pośredniego ponesimodu z IFNB-1b-SC dla punktów końcowych obejmujących akumulację niesprawności⁴. Wspomniane powyżej metaanalizy sieciowe wskazujące na brak różnic w CDA3 dla porównania placebo i IFNB-1b-S.C., a także opinia NICE uznająca interferony za leki o porównywalnej skuteczności pozwalają spodziewać się, że podobnie jak w przypadku pozostałych porównań ponesimodu z interferonami, także IFNB-1b-SC i ponesimod mogą cechować się podobną skutecznością ocenianą w ramach akumulacji niesprawności (CDA) [36, 382, 383].

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Ze względu na fakt, że leczenie MS to proces długoterminowy i przewlekły, znaczenie ma profil bezpieczeństwa stosowanej terapii. EMA w toku rejestracji ponesimodu wskazała, że profil

⁴ Porównanie nie było możliwe do przeprowadzenia z powodu braku raportowania HR [95%CI] dla CDA3 i CDA6 w badaniach dla IFNB-1b-SC.

bezpieczeństwa ponesimodu jest dobrze poznany i zbliżony do innych modulatorów S1P, których profil bezpieczeństwa uznano za akceptowalny [34]. Jak raportowano w długoterminowym przedłużeniu badania Olsson 2014 – większość pacjentów (około 60%) dalej stosowała ponesimod nawet przez 9 lat. W ramach przeprowadzonej poszerzonej analizy bezpieczeństwa nie odnaleziono do tej pory żadnego opublikowanego komunikatu bezpieczeństwa dotyczącego ponesimodu – chociaż na względzie należy mieć fakt, że lek ten został zarejestrowany w połowie 2021 roku. W przypadku dwóch innych doustnych leków z PL B.29 odnaleziono komunikaty o przypadkach postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (komunikat dotyczący fumaranu dimetylu) oraz łuszczycy i dislipidemii (komunikat dotyczący teryflunomidu). Z kolei analiza komunikatów związanych ze stosowaniem interferonów wykazała, że w przypadku tego typu leków pojawia występowaniem rzadkich, ale ciężkich przypadków płucnego nadciśnienia tętniczego i wzrost ryzyka wystąpienia mikroangiopatii zakrzepowej (w tym przypadków śmiertelnych).

Należy podkreślić, że występujące podczas leczenia ponesimodem zwiększone ryzyko hepatotoksyczności, a konkretniej podwyższonych stężeń aminotransferaz jest typowe dla leków z grupy modulatorów receptora S1P, w tym stosowanego już od dłuższego czasu i uznanego w praktyce klinicznej fingolimodu (refundowanego w Polsce w ramach PL B.46). U pacjenta rozpoczynającego stosowanie ponesimodu zgodnie z zaleceniami charakterystyki produktu leczniczego zaleca się miareczkowanie pierwszej dawki co przeciwdziała występowaniu negatywnym efektom kardiologicznym (np. bradykardii). Jednocześnie w porównaniu z innymi modulatorami receptora S1P ponesimod wymaga krótszego monitorowania pracy serca podczas otrzymywania pierwszej dawki leku.

Podsumowując, ponesimod to nowy, wygodny w stosowaniu doustny lek dla pacjentów z RRMS, będący terapią o udowodnionej skuteczności w ramach dużego badania randomizowanego III fazy, w którym komparator stanowił inny lek stosowany doustnie – teryflunomid. Ponesimod wykazuje istotną statystycznie przewagę nad teryflunomidem odnośnie do większości punktów końcowych dotyczących skuteczności, w tym redukcji aktywności choroby, a także w odniesieniu do odczuwanego poziomu zmęczenia przez pacjenta. W porównaniu z innymi lekami dostępnymi w ramach PL B.29 ponesimod wykazuje statystycznie istotną przewagę odnośnie do redukcji częstości rzutów przy porównywalnym efekcie terapeutycznym mierzonym poprzez ocenę progresji niesprawności pacjentów. Jednocześnie terapia ponesimodem została uznana przez EMA za leczenie o akceptowalnym profilu bezpieczeństwa, co umożliwia długotrwałe przyjmowanie leku.

11. Ocena zgodności analizy z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku


Tabela 59.
Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 08.01.2021 dla analizy klinicznej

Wymaganie	Rozdział/Tabela
§ 2.	
Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.	Rozdz. 2 Aneks A APD Rozdz. 7, 8
§ 4.1 Analiza kliniczna zawiera:	
1. opis problemu zdrowotnego	APD Rozdz. 2
2. opis technologii opcjonalnych	APD Rozdz. 7, 8
3. przegląd systematyczny badań pierwotnych	Rozdz. 2
4. kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	Rozdz. 2.2
5. wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych	Rozdz. 7
§ 4.2 Przegląd spełnia następujące kryteria:	
6. zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. a, z populacją docelową wskazaną we wniosku	Rozdz. 1.2
7. zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. b, z charakterystyką wnioskowanej technologii.	Rozdz. 1.2
§ 4.3 Przegląd zawiera:	
8. porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z innymi technologiami opcjonalnymi	Rozdz. 1.2
9. wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria, o których mowa w ust. 1 pkt 4	Rozdz. 3.1, 3.2
10. opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Aneks A
11. opis procesu selekcji badań (...) w postaci diagramu	Rozdz. 3.1, 3.2
12. charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu (...)	Aneks C
13. zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami, o których mowa w ust. 1 pkt 4 lit. c, w postaci tabelarycznej	Rozdz. 5 Aneks F, G, H
14. informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku (...)	Rozdz. 6
§ 4.4	
Jeżeli nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.	Nie dotyczy

APD [6]; Aneks [7]

12. Bibliografia

1. MZ. (2021) Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 października 2021 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2021 roku. Załącznik do obwieszczenia. Dostęp: <https://www.gov.pl/attachment/fe1ca9c-28ff-4009-9764-7006523fad00>.
2. [Redacted]
4. AOTMiT. (2016) Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA); wersja 3.0, sierpień 2016. Dostęp: http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne_hta/2016/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf.
5. Minister Zdrowia. (2021) Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dostęp: <http://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20210000074/O/D20210074.pdf>.
6. Niemczyk-Szechowska P, Jagielska J. (2021) Analiza problemu decyzyjnego. Ponesimod (Ponvory®) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego. HTA Consulting.
7. Niemczyk-Szechowska P, Jagielska J. (2021) Analiza kliniczna - Aneks. Ponesimod (Ponvory®) w leczeniu pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego. HTA Consulting.
8. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kristjansson E, Henry DA. (2017) AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ* 358:j4008.
9. NICE. (2003) Quality assessment for Case series. NICE guidelines. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg3/documents/appendix-4-quality-of-case-series-form2>.
10. Dias S, Welton NJ, Sutton AJ, Ades AE. (2011) NICE DSU Technical Support Document 2: A Generalised Linear Modelling Framework for Pairwise and Network Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials. Dostęp: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK310366/pdf/Bookshelf_NBK310366.pdf.
11. Dias S, Sutton AJ, Ades AE, Welton NJ. (2013) Evidence synthesis for decision making 2: a generalized linear modeling framework for pairwise and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Med Decis Making* 33(5):607–617.
12. Dias S, Sutton AJ, Welton NJ, Ades AE. (2013) Evidence synthesis for decision making 3: heterogeneity--subgroups, meta-regression, bias, and bias-adjustment. *Med Decis Making* 33(5):618–640.
13. Kappos L, Fox RJ, Burcklen M, Freedman MS, Havrdová EK, Hennessy B, Hohlfeld R, Lublin F, Montalban X, Pozzilli C, Scherz T, D'Ambrosio D, Linscheid P, Vaclavkova A, Pirozek-Lawniczek M, i in. (2021) Ponesimod Compared With Teriflunomide in Patients With Relapsing Multiple Sclerosis in the Active-Comparator Phase 3 OPTIMUM Study: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol* 78(5):558–567.
14. DiBernardo A, Turkoz I, Kutch M, Ait Tihyaty M. (2021) P359. Ponesimod demonstrated increased clinical benefit over teriflunomide in early disease subgroup compared with overall population. Presented at The 37th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis,ECTRIMS 2021, 13-15 October 2021, Vienna, Austria. Dostęp: <https://www.ectrims-congress.eu/2021/abstracts/abstract-submission/late-breaking-news-abstract-submission.html>.
15. Barkhof F, Schuier M, Turkoz I. (2021) Relationships between brain volume and disability, cognition, motor function, and MS-fatigue in RMS: MS-fatigue and ambulation move at their own pace. Presented at The 37th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis, ECTRIMS 2021, 13-15 October 2021, Vienna, Austria. Dostęp: <https://www.ectrims-congress.eu/2021/abstracts/abstract-submission/late-breaking-news-abstract-submission.html>.
16. Kappos L, Burcklen M, Freedman M, Fox R, Havrdova E, Hennessy B, Hohlfeld R, Lublin FD, Montalban X, Pozzilli C. (2020) Effect of oral ponesimod on clinical disease activity and mri-based outcomes in patients with relapsing multiple sclerosis: phase 3 optimum study. *Multiple Sclerosis Journal* 26:151–152.
17. Kappos L, Burcklen M, Freedman MS. (2020) Effect of oral ponesimod on clinical disease activity and MRI-based outcomes in patients with relapsing multiple sclerosis: Phase 3 OPTIMUM study (#P0071). Presented at the 9th Joint ACTRIMS-ECTRIMS Meeting, September 11-13, 2020; Virtual. Dostęp: <https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/1352458520974937>.
18. Kappos L, Burcklen M, Freedman M. (2019) Efficacy and safety of ponesimod compared to teriflunomide in patients with relapsing multiple sclerosis: results of the randomized, active controlled, double-blind, parallel-

- group phase 3 OPTIMUM study. Presented at ECTRIMS 2019 Congress (Stockholm, Sweden). Dostęp: <https://onlinelibrary.ectrims-congress.eu/ectrims/2019/stockholm/279416/ludwig.kappos.efficacy.and.safety.of.ponesimod.compared.to.teriflunomide.in.html>.
19. Keenan A, Jamieson C, Katz E, Zwingers T. (2021) P202.Changes in Fatigue Status on the FSIQ-RMS Symptoms Domain in the Phase 3 OPTIMUM Study. *Multiple Sclerosis Journal* 27(IS):110–111.
 20. Keenan A, Turkoz I, Murray R, Ait Tihyaty M. (2021) Assessment of composite disability accumulation of ponesimod relative to teriflunomide in the optimum phase 3 study. *European Journal of Neurology* 28(Suppl.1):388.
 21. Keenan A, Le H, Pelligra C. (2021) Evaluating the Impact of Fatigue Symptoms on Work Productivity and Activity Impairment Using Longitudinal Data from the Phase III OPTIMUM Study. *Multiple Sclerosis Journal* 27:111–112.
 22. Keenan A, Turkoz I, Murray R. (2021) Treatment Effect of Ponesimod in RMS Patients with and Without Disease Activity. *Multiple Sclerosis Journal* 27(Suppl 1.):31.
 23. Obando C, Turkoz I, Simples J. (2021) Effect of Ponesimod Compared With Teriflunomide on Treatment With Concomitant Corticosteroids for Relapse in Patients with Relapsing Forms of Multiple Sclerosis. Presented at the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS) 37th Annual Conference; October 13-15, 2021; Vienna, Austria. Dostęp: <https://www.ectrims-congress.eu/2021/abstracts/information-for-speakers-authors.html>.
 24. Sprenger T, Vaclavkova A, Burcklen M, Freedman M, Fox R, Havrdova E, Hennessy B, Walter V, Hohlfeld R, Lublin FD. (2020) Cardiac safety of ponesimod in relapsing multiple sclerosis in the randomized, active-controlled, doubleblind, parallel-group phase 3 optimum study. *Multiple Sclerosis Journal* 26:211.
 25. Sprenger T, Burcklen M, Freedman MS, Fox R, Havrdová EK, Hennessy B, Hohlfeld R, Lublin F, Montalban X, Pozzilli C, Vaclavkova A, Scherz T, Linscheid P, Pirozek-Lawniczek M, Kracker H, i in. (2020) Safety and Tolerability of Ponesimod Compared to Teriflunomide in Patients with Relapsing Multiple Sclerosis: Results of the Randomized, Active-Controlled, Double-Blind, Parallel-Group Phase 3 OPTIMUM Study (1770). *Neurology* 94(15 Supplement):
 26. Fox R, Kappos L, Burcklen M, Freedman M, Havrdova E, Hennessy B, Hohlfeld R, Lublin FD, Montalban X, Pozzilli C. (2020) Effect on disability measures and msfc in patients with relapsing multiple sclerosis from the phase 3 ponesimod versus teriflunomide optimum study. *Multiple Sclerosis Journal* 26:216–217.
 27. Fox R, Kappos L, Burcklen M, Freedman M, Havrdová E, Hennessy B, Hohlfeld R, Lublin F, Montalban X, Pozzilli C, Scherz T, Linscheid P, Pirozek-Lawniczek M, Kracker H, Sprenger T. (2020) Efficacy Outcome Measures of Oral Ponesimod Compared to Teriflunomide in Patients with Relapsing Multiple Sclerosis: Results of the Randomized, Active-Controlled, Double-Blind, Parallel-Group Phase 3 OPTIMUM Study (3972). *Neurology* 94(15 Supplement):
 28. Fox R, Kappos L, Burcklen M. (2020) Effect on disability measures and MSFC in patients with relapsing multiple sclerosis from the phase 3 ponesimod versus teriflunomide optimum study. P#0204. Presented at MSVirtual2020. Dostęp: <https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/1352458520974937>.
 29. Cole M, Keenan A, Le H. (2021) Evaluating the Impact of Fatigue Symptoms on Work Productivity and Activity Impairment using Longitudinal Data from the Phase III OPTIMUM study. *Multiple Sclerosis Journal* 27(IS):111.
 30. Cole M, Keenan A, Le H. (2021) Evaluating the Impact of Fatigue Symptoms on Work Productivity and Activity Impairment using Longitudinal Data from the Phase III OPTIMUM study [poster P204] Presentation at the ACTRIMS Virtual Forum, 25-27 February. 2021. Dostęp: <https://actrims.mclms.net/en/package/6206/course/11533/view>.
 31. 
 32. (2021) Multicenter, Randomized, Double-blind, Parallel-group, Active-controlled, Superiority Study to Compare the Efficacy and Safety of Ponesimod to Teriflunomide in Subjects With Relapsing Multiple Sclerosis NCT02425644. clinicaltrials.gov Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02425644> (30.6.2021).
 33. Multicenter, randomized, double-blind, parallel-group, active-controlled, superiority study to compare the efficacy and safety of ponesimod to teriflunomide in subjects with relapsing multiple sclerosis. Dostęp: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2012-000540-10/PL> (1.8.2022).
 34. EMA. (2021) Assessment report Ponvory. International non-proprietary name: ponesimod. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ponvory-epar-public-assessment-report_en.pdf.
 35. FDA. PONVORY (ponesimod). Approval. Dostęp: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/213498s000lbl.pdf.

36. NICE. (2021) Single Technology Appraisal. Ponesimod for treating relapsing multiple sclerosis [ID1393] Committee Papers. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10556/documents/committee-papers>.
37. Olsson T, Boster A, Fernández Ó, Freedman MS, Pozzilli C, Bach D, Berkani O, Mueller MS, Sidorenko T, Radue E-W, Melanson M. (2014) Oral ponesimod in relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised phase II trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 85(11):1198–1208.
38. Gisleskog PO, Valenzuela B, Scherz T, Burcklen M, Pérez-Ruixo JJ, Poggesi I. (2021) An Exposure-Response Analysis of the Clinical Efficacy of Ponesimod in a Randomized Phase II Study in Patients with Multiple Sclerosis. *Clin Pharmacokinet* 60(9):1227–1237.
39. Fernandez O, Pozzilli C, Freedman M. (2012) Pharmacodynamic effect, safety and tolerability of ponesimod, a selective sphingosine 1-phosphate receptor-1 modulator, in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Multiple sclerosis*. 18:417–418.
40. Freedman M, Olsson T, Melanson M. (2012) Dose-dependent effect of ponesimod, an oral, selective sphingosine 1-phosphate receptor-1 modulator, on magnetic resonance imaging outcomes in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Multiple sclerosis* 18:420–421.
41. Olsson T, Boster A, Fernandez O, Freedman M. (2012) Efficacy and safety of ponesimod, an oral, selective sphingosine 1-phosphate receptor-1 modulator, in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: results from a phase IIb, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Multiple sclerosis* 18:49–50.
42. (2021) Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group, Dose-finding Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of Three Doses of ACT-128800, an Oral S1P1 Receptor Agonist, Administered for Twenty-four Weeks in Patients With Relapsing-remitting Multiple Sclerosis NCT01006265. [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01006265) Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01006265> (30.6.2021).
43. Multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, dose finding study to evaluate the efficacy, safety, and tolerability of three doses of ACT-128800, an oral S1P1 receptor agonist, administered for twenty-four weeks in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. Dostęp: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2008-006786-92/results> (1.8.2022).
44. Freedman M, Boster A, Fernandez O, Melanson M, Pozzilli C, D'Ambrosio D, Sidorenko T, Olsson T. (2013) Long-Term Efficacy, Safety and Tolerability of Ponesimod in Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (P01.156). *Neurology* 80(7 Supplement):P01.156-P01.156.
45. Freedman M, Pozzilli C, Havrdova E, Coyle PK, Lemle A. (2020) P0215. Long-term efficacy and safety of ponesimod: results from randomized phase II core and extension studies in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal* 26:222.
46. Freedman M, Pozzilli C, Havrdova E, Coyle PK. (2020) Reversibility of clinical abnormalities associated with ponesimod: results from randomised phase II core and extension studies in relapsing remitting multiple sclerosis. *European Journal of Neurology* 27:213.
47. Freedman M, Pozzilli C, Havrdova E. (2020) Long-term efficacy and safety of ponesimod: Results from randomized phase II core and extension studies in relapsing-remitting multiple sclerosis. Presented at 28th European Charcot Foundation (Ottawa Canada). Dostęp: <https://www.charcot-ms.org/28th-annual-meeting-digital/poster-presentations/treatment/mark-s-freedman-37>.
48. Havrdová E, Achiron A, Coyle P, D'Ambrosio D, Erälina J-P, Hennessy B, Lindenstroem E, Lycke J, Izquierdo G, Pozzilli C, Freedman M. (2018) Efficacy and Safety of 2 Doses of Ponesimod (10 and 20 mg o.d.): Interim Analysis of a Phase II Extension Trial in Relapsing-remitting Multiple Sclerosis (P3.398). *Neurology* 90(15 Supplement):
49. Havrdova E, Achiron A, Coyle PK. Efficacy and safety of 2 doses of ponesimod (10 and 20 mg once daily): Interim analysis of a Phase II extension trial in relapsing-remitting myltiple sclerosis. Dostęp: <https://onlinelibrary.ectrims-congress.eu/ectrims/2017/ACTRIMS-ECTRIMS2017/200806/eva.havrdova.efficacy.and.safety.of.2.doses.of.ponesimod.2810.and.20.mg.o.d.29.ht> ml (23.6.2021).
50. Havrdova E, Achiron A, Coyle PK. (2017) Efficacy and safety of 2 doses of ponesimod (10 and 20 mg o.d.): Interim analysis of a phase II extension trial in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal* 23:606–607.
51. Keenan A, Breu V, Le H. (2020) Treatment persistency for patients in a phase 2 long-term extension study of ponesimod. P0177. Presented at MSvirtual 2020 meeting. Dostęp: <https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/1352458520974937>.
52. Pozzilli C, Fernandez O, Olsson T. (2013) Maintenance of efficacy, safety and tolerability of ponesimod in patients with relapsing remitting multiple sclerosis: Phase II extension study. *Multiple sclerosis* 19:456–457.
53. Multicenter, randomized, double-blind, parallel-group extension to study AC 058B201 to investigate the long-term safety, tolerability, and efficacy of 10, 20, and 40 mg/day ponesimod, an oral S1P1 receptor agonist, in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Clinical Trials Register_2009-011470-15*. Dostęp: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2009-011470-15/PL> (2.7.2021).
54. Tong J, Zou Q, Chen Y, Liao X, Chen R, Ma L, Zhang D, Li Q. (2021) Efficacy and acceptability of the S1P receptor in the treatment of multiple sclerosis: a meta-analysis. *Neurol Sci* 42(5):1687–1695.

55. Masjedi S-S, Etemadifar M, Zadeh NM, Afzali M. (2021) Assessment of fingolimod versus dimethyl fumarate for the treatment of multiple sclerosis; a 24-month follow-up study. *Am J Clin Exp Immunol* 10(3):86–92.
56. Fox R, Burcklen M, Freedman M, Havrdova E, Hennessy B, Hohlfeld R, Lublin FD, Montalban X, Pozzilli C, Scherz T. (2020) Ponesimod versus teriflunomide in relapsing multiple sclerosis: efficacy results from the OPTIMUM phase 3 randomised, double-blind superiority study. *European journal of neurology* 27:338.
57. Clinical Trials Register_2012-000540-10. Dostęp: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2012-000540-10/PL> (2.7.2021).
58. Calabresi PA, Kieseier BC, Arnold DL, Balcer LJ, Boyko A, Pelletier J, Liu S, Zhu Y, Seddighzadeh A, Hung S, Deykin A, ADVANCE Study Investigators. (2014) Pegylated interferon β -1a for relapsing-remitting multiple sclerosis (ADVANCE): a randomised, phase 3, double-blind study. *Lancet Neurol* 13(7):657–665.
59. Kieseier BC, Calabresi PA, Liu S, Zhu Y, Sperling B, Sheikh SI. (2013) Effect of peginterferon β -1a on disability progression in patients with relapsing remitting multiple sclerosis: Year 1 data from the pivotal phase 3 ADVANCE study". *Multiple Sclerosis Journal* 19:223.
60. Calabresi P, Kieseier B, Arnold DL. (2013) Peginterferon β -1a provides improvements in clinical and radiological disease activity in relapsing-remitting multiple sclerosis: Year 1 findings from the phase 3 ADVANCE study. *Multiple Sclerosis Journal* 19:NA.
61. Kinter E, Guo S, Altincatal A, Proskorovsky I, Phillips G, Sperling B. (2014) Peginterferon Beta-1a Treatment Reduces the Impact of Multiple Sclerosis Relapse and Disability Progression on Health-Related Quality of Life: Results from the ADVANCE Trial (P4.177). *Neurology* 82(10 Supplement):
62. Arnold DL, Calabresi PA, Kieseier BC, Sheikh SI, Deykin A, Zhu Y, Liu S, You X, Sperling B, Hung S. (2014) Effect of peginterferon beta-1a on MRI measures and achieving no evidence of disease activity: results from a randomized controlled trial in relapsing-remitting multiple sclerosis. *BMC Neurol* 14:240.
63. Newsome SD, Guo S, Altincatal A, Proskorovsky I, Kinter E, Phillips G, You X, Sabatella G. (2015) Impact of peginterferon beta-1a and disease factors on quality of life in multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord* 4(4):350–357.
64. Kieseier B, Calabresi P, Song T, Zhu Y, Hung S. (2013) Safety and tolerability of peginterferon β -1a in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: Data from the pivotal phase 3 ADVANCE study". *Multiple Sclerosis Journal* 19:493.
65. Biogen. (2014) A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of PEGylated Interferon Beta-1a (BIIB017) in Subjects With Relapsing Multiple Sclerosis NCT00906399. clinicaltrials.gov Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00906399> (10.6.2021).
66. A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Placebo-Controlled, Study to Evaluate the Efficacy and Safety of PEGylated Interferon β -1a (BIIB017) in Subjects with Relapsing Multiple Sclerosis - ADVANCE". EUCTR2008-006333-27-LV 10474233. Dostęp: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2008-006333-27/GB> (14.6.2021).
67. Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Miller DH, Phillips JT, Lublin FD, Giovannoni G, Wajgt A, Toal M, Lynn F, Panzara MA, Sandrock AW, AFFIRM Investigators. (2006) A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 354(9):899–910.
68. Lublin FD, Cutter G, Giovannoni G, Pace A, Campbell NR, Belachew S. (2014) Natalizumab reduces relapse clinical severity and improves relapse recovery in MS. *Mult Scler Relat Disord* 3(6):705–711.
69. Balcer LJ, Galetta SL, Polman CH, Eggenberger E, Calabresi PA, Zhang A, Scanlon JV, Hyde R. (2012) Low-contrast acuity measures visual improvement in phase 3 trial of natalizumab in relapsing MS. *J Neurol Sci* 318(1–2):119–124.
70. 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, i in. (2007) Health-related quality of life in multiple sclerosis: effects of natalizumab. *Annals of Neurology* 62(4):335–346.
71. 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 E-W, Rudick RA, i in. (2007) Natalizumab reduces visual loss in patients with relapsing multiple sclerosis. *Neurology* 68(16):1299–1304.
72. Hutchinson M, Kappos L, Calabresi PA, Confavreux C, Giovannoni G, Galetta SL, Havrdova E, Lublin FD, Miller DH, O'Connor PW, Phillips JT, Polman CH, Radue E-W, Rudick RA, Stuart WH, i in. (2009) The efficacy of natalizumab in patients with relapsing multiple sclerosis: subgroup analyses of AFFIRM and SENTINEL. *J Neurol* 256(6):1035–1037.
73. Saida T, Yamamura T, Kondo T, Yun J, Yang M, Li J, Mahadavan L, Zhu B, Sheikh SI. (2019) 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* 19(1):5.
74. Saida T, Yamamura Y, Kondo T. (2020) Placebo-controlled Phase 3 study of delayed-release dimethyl fumarate in patients with relapsing multiple sclerosis from Asia-Pacific and other countries. *Multiple Sclerosis* 22:2016.

75. EU Clinical Trials Registry. „A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Efficacy and Safety Study of BG00012 in Subjects From the Asia-Pacific Region and Other Countries With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis.” EUCTR 2013-004533-32. Dostęp: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2013-004533-32/PL> (14.6.2021).
76. Kira J, Nakahara J, Sazonov DV. (2020) Efficacy and safety of ofatumumab versus placebo in relapsing multiple sclerosis patients in Japan and Russia: results from the phase 2 APOLITOS study. *26(3):219*.
77. Hauser SL, Bar-Or A, Cohen JA, Comi G, Correale J, Coyle PK, Cross AH, de Seze J, Leppert D, Montalban X, Selmaj K, Wiendl H, Kerloeguen C, Willi R, Li B, i in. (2020) Ofatumumab versus Teriflunomide in Multiple Sclerosis. *N Engl J Med* 383(6):546–557.
78. Novartis Pharmaceuticals. (2021) A Randomized, Double-blind, Double-dummy, Parallel-group Study Comparing the Efficacy and Safety of Ofatumumab Versus Teriflunomide in Patients With Relapsing Multiple Sclerosis. *clinicaltrials.gov* Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02792218> (19.10.2021).
79. Novartis Pharmaceuticals. (2021) A Randomized, Double-blind, Double-dummy, Parallel-group Study Comparing the Efficacy and Safety of Ofatumumab Versus Teriflunomide in Patients With Relapsing Multiple Sclerosis. *clinicaltrials.gov* Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02792231> (19.10.2021).
80. Cree BAC, Goldman MD, Corboy JR, Singer BA, Fox EJ, Arnold DL, Ford C, Weinstock-Guttman B, Bar-Or A, Mientus S, Sienkiewicz D, Zhang Y, Karan R, Tenenbaum N, ASSESS Trial Investigators. (2020) Efficacy and Safety of 2 Fingolimod Doses vs Glatiramer Acetate for the Treatment of Patients With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol* 78(1):1–13.
81. Cree B, Goldman M, Corboy J, Singer B, Fox E, Arnold D, Ford C, Weinstock-Guttman B, Bar-Or A, Mientus S, Sienkiewicz D, Zhang Y, Karan R, Tenenbaum N. (2019) Efficacy and Safety of Fingolimod 0.5 mg and 0.25 mg Versus Glatiramer Acetate 20 mg in Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis – ASSESS Study Group (S56.009). *Neurology* 92(15 Supplement):S56.009.
82. Novartis Pharmaceuticals. (2019) A 12-month, Randomized, Rater- and Dose-blinded Study to Compare the Efficacy and Safety of Fingolimod 0.25 mg and 0.5 mg Administered Orally Once Daily With Glatiramer Acetate 20 mg Administered Subcutaneously Once Daily in Patients With Relapsing-remitting Multiple Sclerosis NCT01633112. *clinicaltrials.gov* Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01633112> (10.6.2021).
83. O'Connor P, Filippi M, Arnason B, Comi G, Cook S, Goodin D, Hartung H-P, Jeffery D, Kappos L, Boateng F, Filippov V, Groth M, Knappertz V, Kraus C, Sandbrink R, i in. (2009) 250 microg or 500 microg interferon beta-1b versus 20 mg glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis: a prospective, randomised, multicentre study. *Lancet Neurol* 8(10):889–897.
84. Boiko AN, Lashch NYu, Sharanova SN, Zakharova MN, Trifonova OV, Simaniv TO, Lysogorskaya EV, Gur'yanova OE, Kotov SV, Yakushina TI, Lizhdvoi VYu, Belova YuA, Khabirov FA, Babicheva NN, Khaibullin TI, i in. (2018) A Comparative Placebo-Controlled Clinical Trial of the Efficacy and Safety of Glatiramer Acetate 20 mg in Patients with Relapsing Multiple Sclerosis: First-Year Study Results. *Neurosci Behav Physiol* 48(3):351–357.
85. Boyko A, Zakharova MN, Simaniv TO. (2016) 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* 22(S3):287.
86. Bornstein MB, Miller A, Slagle S, Weitzman M, Crystal H, Drexler E, Keilson M, Merriam A, Wassertheil-Smoller S, Spada V. (1987) A pilot trial of Cop 1 in exacerbating-relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 317(7):408–414.
87. Vollmer TL, Sorensen PS, Selmaj K, Zipp F, Havrdova E, Cohen JA, Sasson N, Gilgun-Sherki Y, Arnold DL, BRAVO Study Group. (2014) A randomized placebo-controlled phase III trial of oral laquinimod for multiple sclerosis. *J Neurol* 261(4):773–783.
88. Vollmer T, Soelberg Sorensen P, Arnold DL. (2011) A placebo-controlled and active comparator phase III trial (BRAVO) for relapsing-remitting multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal* 17:S507–S508.
89. Coles A, Compston AC, Selmaj K. (2008) Alemtuzumab vs. Interferon Beta-1a in Early Multiple Sclerosis. *New England Journal of Medicine* 359(17):1786–1801.
90. Graves J, Galetta SL, Palmer J, Margolin DH, Rizzo M, Bilbruck J, Balcer LJ. (2013) Alemtuzumab improves contrast sensitivity in patients with relapsing–remitting multiple sclerosis. *Mult Scler* 19(10):1302–1309.
91. Genzyme, a Sanofi Company. (2015) A Phase II, Randomized, Open-Label, Three-Arm Study Comparing Low- and High-Dose Alemtuzumab and High-Dose Subcutaneous Interferon Beta-1a (Rebif®) in Patients With Early, Active Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis NCT00050778. *clinicaltrials.gov* Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00050778> (10.6.2021).
92. Cohen JA, Coles AJ, Arnold DL, Confavreux C, Fox EJ, Hartung H-P, Havrdova E, Selmaj KW, Weiner HL, Fisher E, Brinar VV, Giovannoni G, Stojanovic M, Ertik BI, Lake SL, i in. (2012) Alemtuzumab versus interferon beta 1a as first-line treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet* 380(9856):1819–1828.
93. Coles A, Brinar V, Arnold D, Cohen J, Confavreux C, Fox E, Hartung H, Havrdova E, Selmaj K, Weiner H, Giovannoni G, Stojanovic M, Lake S, Margolin D, Panzara M, i in. (2012) Efficacy and Safety Results from

- Comparison of Alemtuzumab and Rebif® Efficacy in Multiple Sclerosis I (CARE-MS I): A Phase 3 Study in Relapsing-Remitting Treatment-Naïve Patients (S01.006). *Neurology* 78(1 Supplement):S01.006-S01.006.
94. Balcer LJ, Arnold DL, Cohen JA, Coles AJ, Confavreux C, Fox EJ, Hartung H-P, Havrdova E, Selmaj KW, Weiner HL, Brinar V, Giovannoni G, Stojanovic M, Cinar A, Margolin DH, i in. (2013) Alemtuzumab improves visual outcomes in treatment-naïve patients with relapsing-/INS;remitting multiple sclerosis (RRMS): Analysis from the phase 3 CARE-MS I study. *Journal of the Neurological Sciences* 333:e375.
 95. Krieger S, Lubetzki C, Palmer J. (2014) Alemtuzumab reduces disease activity in treatmentnaive patients with highly active relapsing-remitting multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal* 20:106–7.
 96. Genzyme, a Sanofi Company. (2014) A Phase 3 Randomized, Rater-Blinded Study Comparing Two Annual Cycles of Intravenous Alemtuzumab to Three-Times Weekly Subcutaneous Interferon Beta-1a (Rebif®) in Treatment-Naïve Patients With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis NCT00530348. clinicaltrials.gov Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00530348> (10.6.2021).
 97. A Phase 3 Randomized, Rater-Blinded Study Comparing Two Annual Cycles of Intravenous Alemtuzumab to Three-Times Weekly Subcutaneous Interferon Beta-1a (Rebif®) in treatment Naïve Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis.EUCTR 2007-001161-14. Dostęp: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2007-001161-14/PL> (14.6.2021).
 98. Coles AJ, Twyman CL, Arnold DL, Cohen JA, Confavreux C, Fox EJ, Hartung H-P, Havrdova E, Selmaj KW, Weiner HL, Miller T, Fisher E, Sandbrink R, Lake SL, Margolin DH, i in. (2012) Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet* 380(9856):1829–1839.
 99. Giovannoni G, Arnold DL, Cohen J. (2012) Disability improvement with alemtuzumab vs. interferonb- 1a in relapsing-remitting multiple sclerosis patients who relapsed on prior therapy (CARE-MS II). *Multiple Sclerosis Journal* 18:419–20.
 100. Graves J, Balcer L, Palmer J, Margolin D, Galetta S. (2014) Alemtuzumab Improves Visual Outcomes vs. Subcutaneous Interferon Beta-1a in Patients With Active Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (RRMS) Who Relapsed on Prior Therapy: Analysis From the CARE-MS II Study (I7-1.010). *Neurology* 82(10 Supplement):
 101. Havrdova E, Arnold DL, Cohen J. (2012) Safety of alemtuzumab in relapsing-remitting multiple sclerosis patients who relapsed on prior therapy (CARE-MS II). *Multiple Sclerosis Journal* 18:235.
 102. LaGanke C, Arnold DL, Cohen J. (2013) Adverse event profile of alemtuzumab over time in active relapsing-remitting multiple sclerosis patients who experienced disease activity while on prior therapy (CARE-MS II). *Neurology* 80(7 supplement):
 103. Moreau T, Margolin DH, Kasten L. (2014) Alemtuzumab improves quality of life in relapsing remitting multiple sclerosis patients who relapsed on prior therapy: 3-year follow-up of CARE-MS II. *Multiple Sclerosis Journal* 20(86):.
 104. Twyman C, Montalban X, Arnold D, Cohen J, Coles A, Confavreux C, Fox E, Hartung H, Havrdova E, Selmaj K, Weiner H, Miller T, Lake S, Margolin D, Panzara M, i in. (2013) Relapse Outcomes with Alemtuzumab vs IFNB-1a in Active Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis Patients Who Experienced Disease Activity While on Prior Therapy (CARE-MS II) (P07.098). *Neurology* 80(7 Supplement):P07.098-P07.098.
 105. Confavreux C, Twyman C, Arnold DL. (2012) Efficacy of alemtuzumab in relapsingremitting multiple sclerosis (RRMS) patients with highly active disease despite therapy. *European Journal of Neurology* 19:88.
 106. Genzyme, a Sanofi Company. (2017) A Phase 3, Randomized, Rater- and Dose-Blinded Study Comparing Two Annual Cycles of Intravenous Low- and High-Dose Alemtuzumab to Three-Times Weekly Subcutaneous Interferon Beta 1a (Rebif®) in Patients With Relapsing Remitting Multiple Sclerosis Who Have Relapsed On Therapy NCT00548405. clinicaltrials.gov Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00548405> (10.6.2021).
 107. A Phase 3 Randomized, Rater- and Dose-Blinded Study Comparing Two Annual Cycles of Intravenous Low- and High-Dose Alemtuzumab to Three-Times Weekly Subcutaneous Interferon Beta-1a (Rebif®) in Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis Who Have Relapsed On Therapy EUCTR 2007-001162-32. Dostęp: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2007-001162-32/PL> (14.6.2021).
 108. Giovannoni G, Comi G, Cook S, Rammohan K, Rieckmann P, Sørensen PS, Vermersch P, Chang P, Hamlett A, Musch B, Greenberg SJ. (2010) A Placebo-Controlled Trial of Oral Cladribine for Relapsing Multiple Sclerosis. *New England Journal of Medicine* 362(5):416–426.
 109. Schippling S, Sormani MP, Stefano ND, Giovannoni G, Galazka A, Keller B, Alexandri N. (2018) In Clarity the Severity and Frequency of Relapses are Lower in Patients with Relapsing-remitting Multiple Sclerosis Treated with Cladribine Tablets Versus Placebo. *Multiple Sclerosis and Related Disorders* 26:262.
 110. Schippling S, Sormani MP, De Stefano N. (2019) CLARITY: an analysis of severity and frequency of relapses in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis treated with cladribine tablets or placebo. *Multiple Sclerosis Journal* 25:466–467.
 111. Schippling S, Sormani MP, De Stefano N. (2019) Severity and frequency of relapses in patients with relapsing-remitting MS treated with cladribine tablets in CLARITY and placebo in CLARITY extension. *European Journal of Neurology* 26:857–858.

112. Afolabi D, Albor C, Zalewski L, Altmann DR, Baker D, Schmierer K. (2018) Positive impact of cladribine on quality of life in people with relapsing multiple sclerosis. *Mult Scler* 24(11):1461–1468.
113. Cook S, Vermersch P, Comi G, Giovannoni G, Rammohan K, Rieckmann P, Sørensen PS, Hamlett A, Miret M, Weiner J, Vigiotta V, Musch B, Greenberg SJ, CLARITY Study Group. (2011) Safety and tolerability of cladribine tablets in multiple sclerosis: the CLARITY (CLAdRiBine Tablets treating multiple sclerosis orally) study. *Mult Scler* 17(5):578–593.
114. Giovannoni G, Rammohan K, Cook S. (2017) Cladribine tablets in high disease activity (HDA) subgroups from the CLARITY study of patients with relapsing multiple sclerosis (RMS). *European Journal of Neurology* 24:203–204.
115. Giovannoni G, Rammohan K, Cook S. (2018) Efficacy of cladribine tablets 3.5 mg/kg in high disease activity (HDA) subgroups of patients with relapsing multiple sclerosis (RMS) in the CLARITY study. *Multiple Sclerosis Journal* 24:396–397.
116. Giovannoni G, Soelberg Sorensen P, Cook S, Rammohan KW, Rieckmann P, Comi G, Dangond F, Hicking C, Vermersch P. (2019) Efficacy of Cladribine Tablets in high disease activity subgroups of patients with relapsing multiple sclerosis: A post hoc analysis of the CLARITY study. *Mult Scler* 25(6):819–827.
117. Giovannoni G, Cook S, Rammohan K, Rieckmann P, Sørensen PS, Vermersch P, Hamlett A, Vigiotta V, Greenberg S, CLARITY study group. (2011) Sustained disease-activity-free status in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis treated with cladribine tablets in the CLARITY study: a post-hoc and subgroup analysis. *Lancet Neurol* 10(4):329–337.
118. Vermersch P, Rammohan K, Damian D. The CLARITY study: efficacy outcomes among patients who received... by Patrick Vermersch. Dostęp: <https://onlinelibrary.ectrims-congress.eu/ectrims/2019/stockholm/278984/p.vermersch.the.clarity.study.efficacy.outcomes.among.patient.s.who.received.html?f=listing%3D3%2Abrowseby%3D8%2Asortby%3D1%2Amedia%3D1> (14.6.2021).
119. Rammohan K, Giovannoni G, Comi G, Cook S, Rieckmann P, Soelberg Sørensen P, Vermersch P, Hamlett A, Kurukulasuriya N. (2012) Cladribine tablets for relapsing–remitting multiple sclerosis: Efficacy across patient subgroups from the phase III CLARITY study. *Multiple Sclerosis and Related Disorders* 1(1):49–54.
120. EMD Serono. (2014) A Phase III, Randomized, Double-blind, Three-arm, Placebo-controlled, Multi-center Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Oral Cladribine in Subjects With Relapsing-remitting Multiple Sclerosis (RRMS) NCT00213135. clinicaltrials.gov Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00213135> (10.6.2021).
121. A phase III, randomised, double-blind, three-arm, placebo-controlled, multi-center study to evaluate the safety and efficacy of oral Cladribine in subjects with relapsing remitting multiple sclerosis. EUCTR2004-005148-28. Dostęp: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2004-005148-28/GB> (14.6.2021).
122. Lublin FD, Cofield SS, Cutter GR, Conwit R, Narayana PA, Nelson F, Salter AR, Gustafson T, Wolinsky JS, CombiRx Investigators. (2013) Randomized study combining interferon and glatiramer acetate in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 73(3):327–340.
123. Lublin F, Cofield S, Cutter G, Salter A, Wang J, Conwit R, Narayana P, Nelson F, Gustafson T, Wolinsky J. (2013) EDSS Changes in CombiRx: Blinded, 7-Year Extension Results for Progression and Improvement (P04.121). *Neurology* 80(7 Supplement):P04.121-P04.121.
124. Lublin F, Cofield S, Cutter G, Salter A, Wang J, Conwit R, Narayana P, Nelson F, Gustafson T, Wolinsky J. (2013) Relapse Activity in the CombiRx Trial: Blinded, 7-Year Extension Results (S01.002). *Neurology* 80(7 Supplement):S01.002-S01.002.
125. Lublin FD, Cofield SS, Cutter GR, Gustafson T, Krieger S, Narayana PA, Nelson F, Salter AR, Wolinsky JS. (2017) Long-term follow-up of a randomized study of combination interferon and glatiramer acetate in multiple sclerosis: Efficacy and safety results up to 7 years. *Mult Scler Relat Disord* 18:95–102.
126. Lublin F. (2014) A Multi-Center, Double-Blind, Randomized Study Comparing the Combined Use of Interferon Beta-1a and Glatiramer Acetate to Either Agent Alone in Patients With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (CombiRx) NCT00211887. clinicaltrials.gov Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00211887> (10.6.2021).
127. Fox RJ, Miller DH, Phillips JT, Hutchinson M, Havrdova E, Kita M, Yang M, Raghupathi K, Novas M, Sweetser MT, Vigiotta V, Dawson KT, CONFIRM Study Investigators. (2012) Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 or glatiramer in multiple sclerosis. *N Engl J Med* 367(12):1087–1097.
128. Fox R, Miller D, Phillips JT, Kita M, Hutchinson M, Havrdova E, Yang M, Zhang R, Vigiotta V, Dawson K. (2012) Clinical Efficacy of BG-12 in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (RRMS): Data from the Phase 3 CONFIRM Study (S01.003). *Neurology* 78(1 Supplement):S01.003-S01.003.
129. Hutchinson M, Fox RJ, Philips JT. (2013) Efficacy and safety of BG-12 (dimethyl fumarate) in relapsing-remitting multiple sclerosis in the phase 3 CONFIRM study. *Multiple Sclerosis Journal* 19:683.
130. Hutchinson M, Fox RJ, Miller DH, Phillips JT, Kita M, Havrdova E, O’Gorman J, Zhang R, Novas M, Vigiotta V, Dawson KT. (2013) Clinical efficacy of BG-12 (dimethyl fumarate) in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: subgroup analyses of the CONFIRM study. *J Neurol* 260(9):2286–2296.

131. Havrdova E, Miller A, Fox RJ. (2012) Clinical and neuroimaging outcomes with BG-12 treatment in CONFIRM (comparator and an oral fumarate in relapsing-remitting multiple sclerosis), a multicenter, randomized, placebocontrolled, phase-3 study. *European Journal of Neurology* 19(Suppl.1):87.
132. Kita M, Fox RJ, Phillips JT, Hutchinson M, Havrdova E, Sarda SP, Agarwal S, Kong J, Zhang A, Viglietta V, Sheikh SI, Seidman E, Dawson KT. (2014) Effects of BG-12 (dimethyl fumarate) on health-related quality of life in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: findings from the CONFIRM study. *Mult Scler* 20(2):253–257.
133. Kita M, Fox RJ, Phillips JT, Hutchinson M, Havrdova E, Sarda SP, Kong J, Viglietta V, Sheikh SI, Dawson KT. (2012) PND58 Effects of BG-12 on Quality of Life in Relapsing–Remitting Multiple Sclerosis: Findings From the Phase 3 Confirm Study. *Value in Health* 15(7):A556.
134. Hutchinson M, Zhang A, Yang M, Zhang R, Kurukulasuriya N, Fox R, Gold R. (2014) Clinical Efficacy of Delayed-Release Dimethyl Fumarate in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (RRMS) Patients with Highly Active Disease: An Integrated Analysis of the Phase 3 DEFINE and CONFIRM Studies (P3.189). *Neurology* 82(10 Supplement):
135. Biogen. (2015) A Randomized, Multicenter, Placebo-Controlled and Active Reference (Glatiramer Acetate) Comparison Study to Evaluate the Efficacy and Safety of BG0012 in Subjects With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis NCT00451451. clinicaltrials.gov Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00451451> (10.6.2021).
136. A Randomized, Multicenter, Placebo-Controlled and Active Reference (Glatiramer Acetate) Comparison Study to Evaluate the Efficacy and Safety of BG0012 in Subjects With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. EUCTR2006-003697-10-BE. Dostęp: <https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-003697-10-BE> (14.6.2021).
137. Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA, Ford CC, Goldstein J, Lisak RP, Myers LW, Panitch HS, Rose JW, Schiffer RB. (1995) Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis: results of a phase III multicenter, double-blind placebo-controlled trial. The Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group. *Neurology* 45(7):1268–1276.
138. Weinstein A, Schwid SR, Schiffer RB, McDermott MP, Giang DW, Goodman AD, Schwid SI. (1999) Neuropsychologic status in multiple sclerosis after treatment with glatiramer. *Arch Neurol* 56(3):319–324.
139. Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA, Ford CC, Goldstein J, Lisak RP, Myers LW, Panitch HS, Rose JW, Schiffer RB, Vollmer T, Weiner LP, Wolinsky JS. (1998) Extended use of glatiramer acetate (Copaxone) is well tolerated and maintains its clinical effect on multiple sclerosis relapse rate and degree of disability. Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group. *Neurology* 50(3):701–708.
140. Gold R, Kappos L, Arnold DL, Bar-Or A, Giovannoni G, Selmaj K, Tornatore C, Sweetser MT, Yang M, Sheikh SI, Dawson KT. (2012) Placebo-Controlled Phase 3 Study of Oral BG-12 for Relapsing Multiple Sclerosis. *New England Journal of Medicine* 367(12):1098–1107.
141. Selmaj K, Gold R, Kappos L. (2011) Safety and tolerability of BG-12 in the phase 3 DEFINE trial in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal* 17:451.
142. Agarwal S, Kappos L, Gold R, Arnold D, Bar-Or A, Giovannoni G, Selmaj K, Kong J, Sheikh S, Dawson K. (2012) Effects of BG-12 on Quality of Life in Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: Findings from the DEFINE Study (P07.102). *Neurology* 78(1 Supplement):P07.102-P07.102.
143. Giovannoni G, Gold R, Kappos L, Arnold D, Bar-Or A, Selmaj K, Zhang A, Sheikh S, Dawson K. (2012) BG-12 Increases the Proportion of Patients Free of Clinical and Radiologic Disease Activity in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: Findings from the DEFINE Study (PD5.005). *Neurology* 78(1 Supplement):PD5.005-PD5.005.
144. Giovannoni G, Gold R, Kappos L. (2012) Analysis of clinical and radiological disease activity-free status in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis treated with BG-12: Findings from the DEFINE study. *Journal of Neurology* 259:s106.
145. Havrdova E, Gold R, Fox R, Kappos L, Phillips JT, Zhang A, Kurukulasuriya N, Sheikh S, Viglietta V, Dawson K, Giovannoni G. (2013) BG-12 (Dimethyl Fumarate) Treatment for Relapsing–Remitting Multiple Sclerosis (RRMS) Increases the Proportion of Patients Free of Measured Clinical and Neuroradiologic Disease Activity in the Phase 3 Studies (P07.106). *Neurology* 80(7 Supplement):P07.106-P07.106.
146. Kappos L, Gold R, Arnold DL. (2011) BG-12 effects on patient-reported outcomes in relapsingremitting multiple sclerosis: Results from the DEFINE study. *Multiple Sclerosis Journal* 17:488–489.
147. Kappos L, Gold R, Arnold DL. (2012) Effects of BG-12 on quality of life in relapsing-remitting multiple sclerosis: Findings from the phase 3 DEFINE study. *Value in Health* 15:A557.
148. Kappos L, Gold R, Arnold DL. (2014) Quality of life outcomes with BG-12 (dimethyl fumarate) in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: The DEFINE study. *Multiple Sclerosis* 20:243–252.
149. Bar-Or A, Gold R, Kappos L, Arnold DL, Giovannoni G, Selmaj K, O’Gorman J, Stephan M, Dawson KT. (2013) Clinical efficacy of BG-12 (dimethyl fumarate) in patients with relapsing–remitting multiple sclerosis: subgroup analyses of the DEFINE study. *J Neurol* 260(9):2297–2305.

150. Biogen. (2015) A Randomized, Multicenter, Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose-Comparison Study to Determine the Efficacy and Safety of BG00012 in Subjects With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. NCT00420212. clinicaltrials.gov Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00420212> (13.6.2021).
151. „A Randomized, Multicenter, Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose-Comparison Study to Determine the Efficacy and Safety of BG00012 in Subjects with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis - N/A”. EUCTR2006-003696-12. Dostęp: <https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-003696-12-GR> (15.6.2021).
152. Etemadifar M, Janghorbani M, Shaygannejad V. (2006) Comparison of Betaferon, Avonex, and Rebif in treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 113(5):283–287.
153. Comi G, Filippi M, Wolinsky JS. (2001) European/Canadian multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study of the effects of glatiramer acetate on magnetic resonance imaging–measured disease activity and burden in patients with relapsing multiple sclerosis. European/Canadian Glatiramer Acetate Study Group. *Ann Neurol* 49(3):290–297.
154. Panitch H, Goodin DS, Francis G, Chang P, Coyle PK, O'Connor P, Monaghan E, Li D, Weinshenker B, EVIDENCE Study Group. Evidence of Interferon Dose-response: European North American Comparative Efficacy, University of British Columbia MS/MRI Research Group. (2002) Randomized, comparative study of interferon beta-1a treatment regimens in MS: The EVIDENCE Trial. *Neurology* 59(10):1496–1506.
155. Coyle P, Fang J, Hassan A, Cha C, Dangond F, Reder A, Freedman M. (2015) No Evidence of Disease Activity in Patients with Relapsing MS Treated with Interferon Beta-1a SC tiw Versus Interferon Beta-1a IM qw in the EVIDENCE Study (P7.220). *Neurology* 84(14 Supplement):
156. Coyle PK, Fang J, Hassan A. (2014) No evident disease activity in relapsing MS patients treated with interferon β -1a SC vs. interferon β -1a IM: Subgroup analyses of the EVIDENCE study. *Multiple Sclerosis Journal* 20:114.
157. Coyle PK, Fang J, Hassan A. (2015) No evidence of disease activity in patients with relapsing ms treated with interferon β -1a SC tiw versus interferon β -1a IM qw in the evidence study”. *Neurology* 84 (2015) CONFERENCE START: Apr CONFERENCE END: 2015 Apr 25, 67th American Academy of Neurology Annual Meeting, AAN 2015 Washington, DC United States.
158. Coyle PK, Reder AT, Freedman MS, Fang J, Dangond F. (2017) Early MRI results and odds of attaining „no evidence of disease activity” status in MS patients treated with interferon β -1a in the EVIDENCE study. *J Neurol Sci* 379:151–156.
159. Sandberg-Wollheim M, Bever C, Carter J, Färkkilä M, Hurwitz B, Lapierre Y, Chang P, Francis GS, EVIDENCE Study Group. (2005) Comparative tolerance of IFN beta-1a regimens in patients with relapsing multiple sclerosis. The EVIDENCE study. *J Neurol* 252(1):8–13.
160. Kappos L, Radue E-W, O'Connor P, Polman C, Hohlfeld R, Calabresi P, Selmaj K, Agoropoulou C, Leyk M, Zhang-Auberson L, Burtin P, FREEDOMS Study Group. (2010) A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 362(5):387–401.
161. Chin P, von Rosenstiel P, Haering D. (2012) Fingolimod leads to early clinical and MRI benefits in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurology* 259:S70–S71.
162. Devonshire V, Havrdova E, Radue EW, O'Connor P, Zhang-Auberson L, Agoropoulou C, Häring DA, Francis G, Kappos L. (2012) Relapse and disability outcomes in patients with multiple sclerosis treated with fingolimod: subgroup analyses of the double-blind, randomised, placebo-controlled FREEDOMS study. *The Lancet Neurology* 11(5):420–428.
163. Kremenutzky M, O'Connor P, Hohlfeld R, Zhang-Auberson L, von Rosenstiel P, Meng X, Grinspan A, Hashmonay R, Kappos L. (2014) Impact of prior treatment status and reasons for discontinuation on the efficacy and safety of fingolimod: Subgroup analyses of the Fingolimod Research Evaluating Effects of Daily Oral Therapy in Multiple Sclerosis (FREEDOMS) study. *Mult Scler Relat Disord* 3(3):341–349.
164. Novartis. (2012) A 24-month, Double-blind, Randomized, Multicenter, Placebo-controlled, Parallel-group Study Comparing the Efficacy and Safety of Fingolimod 1.25 mg and 0.5 mg Administered Orally Once Daily Versus Placebo in Patients With Relapsing-remitting Multiple Sclerosis. NCT00289978. clinicaltrials.gov Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00289978> (13.6.2021).
165. A 24-month, double-blind, randomized, multicenter, placebo-controlled, parallel-group study comparing efficacy and safety of FTY720 1.25 mg and 0.5 mg administered orally once daily versus placebo in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. EUCTR2005-000365-19. Dostęp: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2005-000365-19/GB> (15.6.2021).
166. Calabresi PA, Radue E-W, Goodin D, Jeffery D, Rammohan KW, Reder AT, Vollmer T, Agius MA, Kappos L, Stites T, Li B, Cappiello L, von Rosenstiel P, Lublin FD. (2014) Safety and efficacy of fingolimod in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (FREEDOMS II): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol* 13(6):545–556.
167. Calabresi P, Radue E-W, Goodin D. (2012) Efficacy and safety of fingolimod in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS): Results from an additional 24-month double-blind, placebo-controlled study (FREEDOMS II study). *Neurology* 79:e90–e91.

168. Calabresi P, Goodin DS, Kappos L. (2012) Efficacy and safety of fingolimod in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS): Results from an additional 24-month double-blind, placebo-controlled study (FREEDOMS II study). *Multiple Sclerosis Journal* 18:205–6.
169. Goodin D, Jeffery D, Kappos L, Lublin F, Radue E-W, Rammohan K, Reder A, Vollmer T, Agius M, Stites T, Li B, Cappiello L, Rosenstiel P von, Calabresi P. (2013) Fingolimod Reduces Annualized Relapse Rate in Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: FREEDOMS II Study Subgroup Analysis (P07.102). *Neurology* 80(7 Supplement):P07.102-P07.102.
170. Novartis. *24-month Double-blind, Randomized, Multicenter, Placebo-controlled, Parallel-group Study Comparing the Efficacy and Safety of 0.5 mg and 1.25 mg Fingolimod (FTY720) Administered Orally Once Daily Versus Placebo in Patients With Relapsing-remitting Multiple Sclerosis With Optional Extension Phase. NCT00355134.* 2012.
171. A 24-month double-blind, randomized, multicenter, placebocontrolled, parallel-group study comparing the efficacy and safety of 0.5 mg and 1.25 mg fingolimod (FTY720) administered orally once daily versus placebo in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. EUCTR2008-002096-27. Dostęp: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2008-002096-27/PL> (15.6.2021).
172. Khan O, Rieckmann P, Boyko A, Selmaj K, Zivadinov R, GALA Study Group. (2013) Three times weekly glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Ann Neurol* 73(6):705–713.
173. Khan O, Rieckmann P, Boyko A. (2012) A phase 3 trial to assess the efficacy and safety of glatiramer acetate injections 40mg administered 3 times a week compared to placebo. *Multiple Sclerosis Journal* 18:512.
174. Rieckmann P, Boyko A, Selmaj K, Zivadinov R, Khan O. (2013) Reduction of RRMS Disease Activity with a Three Times Weekly Regimen of Glatiramer Acetate 40 mg Injection: A Post Hoc Analysis from the GALA Study (P07.090). *Neurology* 80(7 Supplement):P07.090-P07.090.
175. Teva Pharmaceutical Industries, Ltd. (2018) A Multinational, Multicenter, Randomized, Parallel-group Study Performed in Subjects With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (RRMS) to Assess the Efficacy, Safety and Tolerability of Glatiramer Acetate (GA) Injection 40 mg Administered Three Times a Week Compared to Placebo in a Double-blind Design. clinicaltrials.gov Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01067521> (13.6.2021).
176. A multinational, multicenter, randomized, parallel-group study performed in subjects with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (RRMS) to assess the efficacy, safety and tolerability of Glatiramer Acetate (GA) injection 40 mg administered three times a week compared to placebo in a double-blind design. EUCTR 2009-018084-27. Dostęp: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2009-018084-27/GB> (15.6.2021).
177. Cohen J, Belova A, Selmaj K, Wolf C, Sormani MP, Oberyé J, van den Tweel E, Mulder R, Koper N, Voortman G, Barkhof F, Glatiramer Acetate Clinical Trial to Assess Equivalence With Copaxone (GATE) Study Group. (2015) Equivalence of Generic Glatiramer Acetate in Multiple Sclerosis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol* 72(12):1433–1441.
178. Cohen J, Belova A, Selmaj K, Wolf C, Oberyé J, Tweel E, Koper N, Voortman G, Barkhof F. (2014) Generic glatiramer acetate is equivalent to Copaxone® on efficacy and safety: results of the randomized double-blind GATE trial in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal* 20:38–39.
179. Synthon BV. (2016) Multi-centre, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group, 9 Month, Equivalence Trial Comparing the Efficacy and Safety and Tolerability of GTR (Synthon BV) to Copaxone® (Teva) in Subjects With Relapsing Remitting Multiple Sclerosis Followed by an Open-label 15 Month GTR Treatment Part Evaluating the Long-term GTR Treatment Effects. NCT01489254. clinicaltrials.gov Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01489254> (13.6.2021).
180. A clinical trial comparing the efficacy, and safety and tolerability of two disease modifying MS drugs (GTR and Copaxone®) in patients with relapsing remitting multiple sclerosis for 9 months followed by a 15 month GTR treatment part to evaluate efficacy and safety of long-term GTR treatment. EUCTR2011-000888-27. Dostęp: <https://icrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-000888-27-GR> (15.6.2021).
181. Wolinsky JS, Borresen TE, Dietrich DW, Wynn D, Sidi Y, Steinerman JR, Knappertz V, Kolodny S, GLACIER Study Group. (2015) GLACIER: An open-label, randomized, multicenter study to assess the safety and tolerability of glatiramer acetate 40 mg three-times weekly versus 20 mg daily in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord* 4(4):370–376.
182. Teva Pharmaceutical Industries. (2015) An Open-Label, Randomized, Multi-Center, Parallel-Arm Study to Assess the Safety and Tolerability of Glatiramer Acetate 40 mg/mL Three Times a Week Compared to 20 mg/mL Daily Subcutaneous Injections in Subjects With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis_NCT01874145. clinicaltrials.gov Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01874145> (16.9.2021).
183. Duquette P, Girard M, Daspault L. (1993) Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. I. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. The IFNB Multiple Sclerosis Study Group. *Neurology* 43(4):655–661.

184. Sibley WA, Ebers GC, Lublin FD. (1995) Interferon beta-1b in the treatment of multiple sclerosis: final outcome of the randomized controlled trial. The IFNB Multiple Sclerosis Study Group and The University of British Columbia MS/MRI Analysis Group. *Neurology* 45(7):1277–1285.
185. De Stefano N, Sormani MP, Stubinski B, Blevins G, Drulovic JS, Issard D, Shotekov P, Gasperini C. (2012) Efficacy and safety of subcutaneous interferon β -1a in relapsing-remitting multiple sclerosis: further outcomes from the IMPROVE study. *J Neurol Sci* 312(1–2):97–101.
186. De Stefano N, Curtin F, Stubinski B, Blevins G, Drulovic J, Issard D, Shotekov P, Gasperini C, IMPROVE Study Investigators. (2010) Rapid benefits of a new formulation of subcutaneous interferon beta-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler* 16(7):888–892.
187. Merck KGaA, Darmstadt, Germany. (2014) A Two-arm, Randomized, Double-blind, Control Group-compared, Multicenter, Phase IIIb Study With Monthly MRI and Biomarker Assessments to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of Rebif® New Formulation (IFN Beta-1a) in Subjects With Relapsing Remitting Multiple Sclerosis. NCT00441103. clinicaltrials.gov Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00441103> (13.6.2021).
188. EU Clinical Trials Registry. „Estudio en fase IIIb, multicentrico, comparado con grupo de control, doble ciego, aleatorizado y de dos brazos, con evaluaciones mensuales por resonancia magnetica y biomarcadores para evaluar la eficacia, la seguridad y la tolerabilidad de Rebif New Formulation (IFN β -1a) en pacientes con esclerosis multiple remitente-recurrente. A two-arm, randomized, double-blind, control group-compared, multicenter, phase IIIb study with monthly MRI and biomarker assessments to evaluate the efficacy, safety, and tolerability of Rebif(R) New Formulation (IFN- β -1a) in subjects with relapsing remitting multiple sclerosis. - IMPROVE (Investigating MRI Parameters with Rebif(R) imprOVEd formulation)”. EUCTR2006-003037-32. Dostęp: <https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-003037-32-IT> (15.6.2021).
189. Durelli L, Verdun E, Barbero P, Bergui M, Versino E, Ghezzi A, Montanari E, Zaffaroni M, Independent Comparison of Interferon (INCOMIN) Trial Study Group. (2002) Every-other-day interferon beta-1b versus once-weekly interferon beta-1a for multiple sclerosis: results of a 2-year prospective randomised multicentre study (INCOMIN). *Lancet* 359(9316):1453–1460.
190. Kappos L, Li D, Calabresi P. (2011) Ocrelizumab in relapsing-remitting multiple sclerosis: a phase 2, randomised, placebo-controlled, multicentre trial. *The Lancet* 378:1779–1787.
191. Genentech, Inc. (2020) Phase II, Multicenter, Randomized, Parallel-Group, Partially Blinded, Placebo and Avonex Controlled Dose Finding Study to Evaluate the Efficacy As Measured by Brain MRI Lesions, and Safety of 2 Dose Regimens of Ocrelizumab in Patients With RRMS. NCT00676715. clinicaltrials.gov Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00676715> (13.6.2021).
192. Phase II, multicenter, randomized, parallel-group, partially blinded, placebo and Avonex controlled dose finding study to evaluate the efficacy as measured by brain MRI lesions, and safety of 2 dose regimens of ocrelizumab in patients with RRMS.. EUCTR2007-006338-32-IT. Dostęp: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2007-006338-32/IT> (15.6.2021).
193. Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA, Herndon RM, Richert JR, Salazar AM, Fischer JS, Goodkin DE, Granger CV, Simon JH, Alam JJ, Bartoszak DM, Bourdette DN, Braiman J, Brownscheidle CM, i in. (1996) Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG). *Ann Neurol* 39(3):285–294.
194. Jacobs L, Rudick R, Simon J. (2000) Extended observations on MS patients treated with IM interferon-beta1a (Avonex): implications for modern MS trials and therapeutics. *J Neuroimmunol* 107(2):167–173.
195. Fischer JS, Priore RL, Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA, Herndon RM, Richert JR, Salazar AM, Goodkin DE, Granger CV, Simon JH, Grafman JH, Lezak MD, O'Reilly Hovey KM, Perkins KK, i in. (2000) Neuropsychological effects of interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis. Multiple Sclerosis Collaborative Research Group. *Ann Neurol* 48(6):885–892.
196. Rudick RA, Goodkin DE, Jacobs LD, Cookfair DL, Herndon RM, Richert JR, Salazar AM, Fischer JS, Granger CV, Simon JH, Alam JJ, Simonian NA, Campion MK, Bartoszak DM, Bourdette DN, i in. (1997) Impact of interferon beta-1a on neurologic disability in relapsing multiple sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG). *Neurology* 49(2):358–363.
197. Miller A, Lublin F, O'Connor P, Taniou C, Dive-Pouletty C. (2012) Impact of Relapses with Sequelae on Disability, Health-Related Quality of Life, and Fatigue in a Population with Relapsing Forms of Multiple Sclerosis Using Data from TEMSO, a Pivotal Phase III Teriflunomide Trial (P07.082). *Neurology* 78(1 Supplement):P07.082-P07.082.
198. Mokhber N, Azarpazhooh A, Orouji E, Khorram B, Modares Gharavi M, Kakhi S, Khallaghi H, Azarpazhooh MR. (2015) Therapeutic effect of Avonex, Rebif and Betaferon on quality of life in multiple sclerosis. *Psychiatry Clin Neurosci* 69(10):649–657.
199. Mokhber N, Azarpazhooh A, Orouji E, Rao SM, Khorram B, Sahraian MA, Foroghipoor M, Gharavi MM, Kakhi S, Nikkha K, Azarpazhooh MR. (2014) Cognitive dysfunction in patients with multiple sclerosis treated with different types of interferon beta: a randomized clinical trial. *J Neurol Sci* 342(1–2):16–20.
200. Montalban X, Arnold DL, Weber MS, Staikov I, Piasecka-Strczynska K, Willmer J, Martin EC, Dangond F, Syed S, Wolinsky JS. (2019) Placebo-Controlled Trial of an Oral BTK Inhibitor in Multiple Sclerosis. *New England Journal of Medicine* 380(25):2406–2417.

201. Hauser SL, Bar-Or A, Comi G, Giovannoni G, Hartung H-P, Hemmer B, Lublin F, Montalban X, Rammohan KW, Selmaj K, Traboulsee A, Wolinsky JS, Arnold DL, Klingelschmitt G, Masterman D, i in. (2017) Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. *New England Journal of Medicine* 376(3):221–234.
202. Hoffmann-La Roche. (2020) A Randomized, Double-Blind, Double-Dummy, Parallel-Group Study To Evaluate the Efficacy and Safety of Ocrelizumab in Comparison to Interferon Beta-1a (Rebif®) in Patients With Relapsing Multiple Sclerosis. NCT01247324. clinicaltrials.gov Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01247324> (13.6.2021).
203. A Randomized, Double-Blind, Double-Dummy, Parallel-Group Study To Evaluate The Efficacy And Safety Of Ocrelizumab In Comparison To Interferon Beta-1a (Rebif®) In Patients With Relapsing Multiple Sclerosis. EUCTR2010-020315-36-BE. Dostęp: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2010-020315-36/GB> (15.6.2021).
204. Hoffmann-La Roche. (2020) A Randomized, Double-Blind, Double-Dummy, Parallel-Group Study To Evaluate the Efficacy and Safety of Ocrelizumab in Comparison to Interferon Beta-1a (Rebif) in Patients With Relapsing Multiple Sclerosis. NCT01412333. clinicaltrials.gov Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01412333> (13.6.2021).
205. Ebers GC, Rice G, Lesaux J. (1998) Randomised double-blind placebo-controlled study of interferon beta-1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. PRISMS (Prevention of Relapses and Disability by Interferon beta-1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis) Study Group. *Lancet* 352(9139):1498–1504.
206. Traboulsee A, Li DKB, Cascione M, Fang J, Dangond F, Miller A. (2018) Effect of interferon beta-1a subcutaneously three times weekly on clinical and radiological measures and no evidence of disease activity status in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis at year 1. *BMC Neurol* 18(1):143.
207. Wong S, Aldridge J, Hettle R, Khurana IS, Siddiqui MK. (2018) Analysis of 6-month Confirmed Disability Progression in RRMS Patients Treated with Subcutaneous Interferon beta-1a (P6.361). *Neurology* 90(15 Supplement):
208. PRISMS Study Group and the University of British Columbia MS/MRI Analysis Group. (2001) PRISMS-4: Long-term efficacy of interferon-beta-1a in relapsing MS. *Neurology* 56(12):1628–1636.
209. Gold R, Rieckmann P, Chang P, Abdalla J, PRISMS Study Group. (2005) The long-term safety and tolerability of high-dose interferon beta-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis: 4-year data from the PRISMS study. *Eur J Neurol* 12(8):649–656.
210. Cohen JA, Arnold DL, Comi G, Bar-Or A, Gujrathi S, Hartung JP, Cravets M, Olson A, Frohna PA, Selmaj KW, RADIANCE Study Group. (2016) Safety and efficacy of the selective sphingosine 1-phosphate receptor modulator ozanimod in relapsing multiple sclerosis (RADIANCE): a randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Neurol* 15(4):373–381.
211. Cohen J, Arnold DL, Comi G. (2014) Phase 2 results of the RADIANCE trial: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of oral RPC1063 in relapsing multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal* 20:497.
212. Comi G, Cohen J, Arnold DL. (2015) Efficacy results of the phase 2 portion of the RADIANCE trial. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of oral RPC1063 in adults with relapsing multiple sclerosis. *Neurology* 84:.
213. Cohen JA, Comi G, Selmaj KW, Bar-Or A, Arnold DL, Steinman L, Hartung H-P, Montalban X, Kubala Havrdová E, Cree BAC, Sheffield JK, Minton N, Raghupathi K, Huang V, Kappos L, i in. (2019) Safety and efficacy of ozanimod versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis (RADIANCE): a multicentre, randomised, 24-month, phase 3 trial. *Lancet Neurol* 18(11):1021–1033.
214. Cohen J, Comi G, Selmaj K, Bar-Or A, Arnold D, Steinman L, Hartung H-P, Montalbán X, Havrdová E, Cree B, Sheffield J, Raghupathi K, Kappos L. (2018) Clinical and Magnetic Resonance Imaging Results From RADIANCE Part B, a Multicenter, Randomized, Double-Blind, Phase 3 Trial of Ozanimod Versus Intramuscular Interferon β -1a in Relapsing Multiple Sclerosis (RMS) (P3.410). *Neurology* 90(15 Supplement):
215. Cohen J, Comi G, Selmaj. (2017) Ozanimod vs interferon [beta]-1a: clinical and MRI results of RADIANCE part B - A 2-year Phase 3 trial in relapsing multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal* 23:981–982.
216. Steinman L, Comi G, Cree B. (2019) Higher Rates of No Evidence of Disease Activity (NEDA) in Relapsing Multiple Sclerosis Patients Treated with Ozanimod Vs Interferon β -1a in the Phase 3 Radiance Trial. *International journal of MS care* 21:29.
217. Singer B, Bandari D, Cascione M, LaGanke C, Huddleston J, Bennett R, Dangond F, REFORMS Study Group. (2012) Comparative injection-site pain and tolerability of subcutaneous serum-free formulation of interferon β -1a versus subcutaneous interferon β -1b: results of the randomized, multicenter, Phase IIIb REFORMS study. *BMC Neurol* 12:154.
218. EMD Serono. (2013) A Randomized, Multicenter, Two Arm, Open Label, Twelve Week Phase IIIb Study to Evaluate the Tolerability of Rebif (New Formulation) (IFN Beta-1a) and Betaseron (IFN Beta-1b) in IFN-naive Subjects With Relapsing Remitting Multiple Sclerosis (RRMS) Followed by a Single Arm, Eighty-two Week Minimum, Rebif (New Formulation) Only Safety Extension. NCT00428584. clinicaltrials.gov Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00428584> (13.6.2021).

219. Saida T, Kira J-I, Kishida S, Yamamura T, Sudo Y, Ogiwara K, Tibung JT, Lucas N, Subramanyam M, Natalizumab Trial Principal Investigators. (2017) Efficacy, safety, and pharmacokinetics of natalizumab in Japanese multiple sclerosis patients: A double-blind, randomized controlled trial and open-label pharmacokinetic study. *Mult Scler Relat Disord* 11:25–31.
220. Biogen. (2014) Multicenter Study of BG00002 in Japanese Subjects With RRMS, Consisting of a Multiple-Dose, Open-Label Evaluation of Its Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics (Part A) and a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multiple-Dose Evaluation of Safety and Efficacy (Part B). NCT01440101. [clinicaltrials.gov Dostęp: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01440101](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01440101) (13.6.2021).
221. Saida T, Kikuchi S, Itoyama Y, Hao Q, Kurosawa T, Nagato K, Tang D, Zhang-Auberson L, Kira J. (2012) A randomized, controlled trial of fingolimod (FTY720) in Japanese patients with multiple sclerosis. *Mult Scler* 18(9):1269–1277.
222. Saida T, Kikuchi S, Itoyama Y. (2011) Oral fingolimod (FTY720) in Japanese patients with relapsing multiple sclerosis: Results of a 6-month, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 study. *Multiple Sclerosis Journal* 17:S418–S419.
223. Novartis. (2011) A 6-month, Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Parallel-group, Multicenter Study Comparing Efficacy and Safety of FTY720 0.5 mg and 1.25 mg Administered Orally Once Daily in Patients With Relapsing Multiple Sclerosis. NCT00537082. [clinicaltrials.gov Dostęp: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00537082](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00537082) (13.6.2021).
224. Comi G, Kappos L, Selmaj KW, Bar-Or A, Arnold DL, Steinman L, Hartung H-P, Montalban X, Kubala Havrdová E, Cree BAC, Sheffield JK, Minton N, Raghupathi K, Ding N, Cohen JA, i in. (2019) Safety and efficacy of ozanimod versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis (SUNBEAM): a multicentre, randomised, minimum 12-month, phase 3 trial. *Lancet Neurol* 18(11):1009–1020.
225. Comi G, Arnold D, Cree B, Kappos L, Selmaj K, Bar-Or A, Steinman L, Hartung H-P, Montalbán X, Havrdová E, Sheffield J, Raghupathi K, Cohen J. (2018) Ozanimod Demonstrates Efficacy and Safety in a Multicenter, Randomized, Double-Blind, Double-Dummy, Active-Controlled Phase 3 Trial of Relapsing Multiple Sclerosis (SUNBEAM) (P3.396). *Neurology* 90(15 Supplement):
226. Deluca J, Cohen J, Cree B. (2019) Sustained improvement in cognitive processing speed in multiple sclerosis patients completing 18 months of ozanimod treatment: results from the phase 3 SUNBEAM Trial". *Multiple Sclerosis Journal* 25:NP22.
227. Deluca J, Huang D, Cohen JA. (2019) Assessment of cognitive processing speed in the phase 3 SUNBEAM trial demonstrates sustained improvement in ozanimod-treated patients. *Multiple Sclerosis Journal* 25:NP20.
228. Comi G. (2017) Ozanimod demonstrates efficacy and safety in a phase 3 trial of relapsing multiple sclerosis (SUNBEAM)". Multiple Sclerosis Journal Conference: 7th JointECTRIMS-ACTRIMS, MSPARIS2017. France. Dostęp: <https://onlinelibrary.ectrims-congress.eu/ectrims/2017/ACTRIMS-ECTRIMS2017/202595/giancarlo.comi.ozanimod.demonstrates.efficacy.and.safety.in.a.phase.3.trial.of.html>.
229. Deluca J, Huang D, Cohen J. (2018) Ozanimod-treated patients exhibited improvements in cognitive processing speed in the phase 3 SUNBEAM trial of relapsing multiple sclerosis (RMS). *Multiple Sclerosis Journal* 24:263–264.
230. Clinical Trials Register. A Phase 3, Multi-center, Randomized, Double-Blind, Double-Dummy, Active-Controlled, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of RPC1063 Administered Orally to Relapsing Multiple Sclerosis Patients. EUCTR 2014-002320-27. Dostęp: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-002320-27/PL> (1.11.2021).
231. O'Connor P, Wolinsky JS, Confavreux C, Comi G, Kappos L, Olsson TP, Benzerdjeb H, Truffinet P, Wang L, Miller A, Freedman MS. (2011) Randomized Trial of Oral Teriflunomide for Relapsing Multiple Sclerosis. *New England Journal of Medicine* 365(14):1293–1303.
232. Chan A, De Seze J, Truffinet P. (2015) Efficacy of teriflunomide treatment in achieving no evidence of disease activity over a 2-year period: Post hoc analysis of the TEMSO study. European Journal of Neurology 22 CONFERENCE START: Jun 20 CONFERENCE END: 2015 Jun 23, 1st Congress of the European Academy of Neurology Berlin Germany.
233. Kremenchutzky M, O'Connor P, Wolinsky JS. (2012) More MS patients remain free from disease activity with teriflunomide versus placebo in TEMSO, a phase III trial". *Annals of Neurology* 72 pp.S72, CONFERENCE START: Oct CONFERENCE END: 2012 Oct 10, 137th Annual Meeting of the American Neurological Association Boston, MA United States.
234. Sprenger T, Sormani MP, Wolinsky JS. (2017) Evaluation of the long-term treatment effect of teriflunomide on cognitive outcomes and association with brain volume change: data from TEMSO and its extension study". Multiple Sclerosis Journal Conference: 7th JointECTRIMS-ACTRIMS, MSPARIS2017. France. 23 (2017): 331.
235. O'Connor PW, Lublin FD, Wolinsky JS, Confavreux C, Comi G, Freedman MS, Olsson TP, Miller AE, Dive-Pouletty C, Bégo-Le-Bagousse G, Kappos L. (2013) Teriflunomide reduces relapse-related neurological sequelae, hospitalizations and steroid use. *J Neurol* 260(10):2472–2480.

236. Miller AE, O'Connor P, Wolinsky JS, Confavreux C, Kappos L, Olsson TP, Truffinet P, Wang L, D'Castro L, Comi G, Freedman MS. (2012) Pre-specified subgroup analyses of a placebo-controlled phase III trial (TEMSo) of oral teriflunomide in relapsing multiple sclerosis. *Mult Scler* 18(11):1625–1632.
237. Sanofi. (2013) A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group Design Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Teriflunomide in Reducing the Frequency of Relapses and Delaying the Accumulation of Physical Disability in Subjects With Multiple Sclerosis With Relapses. NCT00134563. clinicaltrials.gov Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00134563> (13.6.2021).
238. A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group design study to evaluate the efficacy and safety of teriflunomide (HMR1726D) in reducing the frequency of relapses and delaying the accumulation of physical disability in subjects with multiple sclerosis with relapses. EUCTR2004-000555-42. Dostęp: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2004-000555-42/GB> (15.6.2021).
239. Vermersch P, Czlonkowska A, Grimaldi LME, Confavreux C, Comi G, Kappos L, Olsson TP, Benamor M, Bauer D, Truffinet P, Church M, Miller AE, Wolinsky JS, Freedman MS, O'Connor P, i in. (2014) Teriflunomide versus subcutaneous interferon beta-1a in patients with relapsing multiple sclerosis: a randomised, controlled phase 3 trial. *Mult Scler* 20(6):705–716.
240. Vermersch P, Czlonkowska A, Grimaldi L, Confavreux C, Comi G, Kappos L, Olsson T, Jodl S, Bauer D, Truffinet P, Miller A, Wolinsky J, Freedman M, O'Connor P. (2012) A MULTICENTER, RANDOMIZED, PARALLEL-GROUP, RATER-BLINDED STUDY COMPARING THE EFFECTIVENESS AND SAFETY OF TERIFLUNOMIDE AND SUBCUTANEOUS INTERFERON BETA-1A IN PATIENTS WITH RELAPSING MULTIPLE SCLEROSIS. *Multiple Sclerosis* 18:S9–S10.
241. Sanofi. (2016) A Multi-center, Randomized, Parallel-group, Rater-blinded Study Comparing the Effectiveness and Safety of Teriflunomide and Interferon Beta-1a in Patients With Relapsing Multiple Sclerosis Plus a Long Term Extension Period. NCT00883337. clinicaltrials.gov Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00883337> (13.6.2021).
242. A multi-center, randomized, parallel-group, rater-blinded study comparing the effectiveness and safety of teriflunomide and interferon beta-1a in patients with relapsing multiple sclerosis plus a long-term extension period. EUCTR 2008-006226-34. Dostęp: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2008-006226-34/GB> (16.6.2021).
243. O'Connor PW, Li D, Freedman MS, Bar-Or A, Rice GPA, Confavreux C, Paty DW, Stewart JA, Scheyer R, Teriflunomide Multiple Sclerosis Trial Group, University of British Columbia MS/MRI Research Group. (2006) A Phase II study of the safety and efficacy of teriflunomide in multiple sclerosis with relapses. *Neurology* 66(6):894–900.
244. Confavreux C, O'Connor P, Comi G, Freedman MS, Miller AE, Olsson TP, Wolinsky JS, Bagulho T, Delhay J-L, Dukovic D, Truffinet P, Kappos L, TOWER Trial Group. (2014) Oral teriflunomide for patients with relapsing multiple sclerosis (TOWER): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol* 13(3):247–256.
245. Kappos L, Comi G, Confavreux C, Freedman M, Miller A, Olsson T, Wolinsky J, Bagulho T, Delhay J, Zheng Y, Truffinet P, O'Connor P. The efficacy and safety of teriflunomide in patients with relapsing MS: results from TOWER, a phase III, placebocontrolled study. 1 październik 201250–51.
246. O'Connor P, Lublin FD, Wolinsky JS. (2013) Teriflunomide reduces relapse-related sequelae, hospitalizations and corticosteroid use: A post-HOC analysis of the phase 3 TOWER study. *Neurology* 80 (2013): CONFERENCE START: 2013 Mar 16 CONFERENCE END: 2013 Mar 23.
247. Miller AE, Macdonell R, Comi G, Freedman MS, Kappos L, Mäurer M, Olsson TP, Wolinsky JS, Bozzi S, Dive-Pouletty C, O'Connor PW. (2014) Teriflunomide reduces relapses with sequelae and relapses leading to hospitalizations: results from the TOWER study. *J Neurol* 261(9):1781–1788.
248. Sanofi. (2016) A Multi-center Double-blind Parallel-group Placebo-controlled Study of the Efficacy and Safety of Teriflunomide in Patients With Relapsing Multiple Sclerosis. NCT00751881. clinicaltrials.gov Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00751881> (13.6.2021).
249. A multi-center double-blind parallel-group placebo-controlled study of the efficacy and safety of teriflunomide in patients with relapsing multiple sclerosis using interferon-beta 1a (Rebif®) as an open-label rater-blind calibrator . EUCTR2007-004452-36. Dostęp: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2007-004452-36/GB> (15.6.2021).
250. Cohen JA, Barkhof F, Comi G, Hartung H-P, Khatri BO, Montalban X, Pelletier J, Capra R, Gallo P, Izquierdo G, Tiel-Wilck K, de Vera A, Jin J, Stites T, Wu S, i in. (2010) Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 362(5):402–415.
251. Cohen J, Hartung H-P, Khatri B, Silva D, Meier DP, Ritter S, Tomic D, Barkhof F, Kappos L, Montalban X. (2017) Early switch to fingolimod for achieving no evidence of multiple sclerosis disease activity: 7-year analysis of data from the TRANSFORMS study (P4.390). *Neurology* 88(16 Supplement):
252. Cohen JA, Barkhof F, Comi G, Izquierdo G, Khatri B, Montalban X, Pelletier J, Eckert B, Häring DA, Francis G. (2013) Fingolimod versus intramuscular interferon in patient subgroups from TRANSFORMS. *J Neurol* 260(8):2023–2032.

253. Kappos L, Cohen J, Barkhof F, Khatri B, Hartung HP, Ritter S, Meier DP, Tomic D, Montalban X. (2015) Effect of fingolimod versus interferon-beta1a on neda-4 (no evidence of disease activity or worsening) in the transforms study. *Journal of the Neurological Sciences* 357:e315–e316.
254. Khatri B, Barkhof F, Comi G, Jin J, Francis G, Cohen J. (2012) Fingolimod Treatment Increases the Proportion of Patients Who Are Free from Disease Activity in Multiple Sclerosis Compared to IFN-b1a: Results from a Phase 3, Active-Controlled Study (TRANSFORMS) (PD5.006). *Neurology* 78(1 Supplement):PD5.006-PD5.006.
255. Montalban X, Cohen J, Barkhof F, Khatri B, Hartung H, Ritter S, Meier DP, Tomic D, Kappos L. (2015) Effect of fingolimod versus interferon-beta1a on no evidence of disease activity or worsening (NEDA-4) in the TRANSFORMS study (P4.001). *Neurology* 84(14 Supplement):
256. Novartis. (2017) A 12-month Double-blind, Randomized, Multicenter, Active-controlled, Parallel-group Study Comparing the Efficacy and Safety of 0.5 mg and 1.25 mg Fingolimod (FTY720) Administered Orally Once Daily Versus Interferon β -1a (Avonex) Administered im Once Weekly in Patients With Relapsing-remitting Multiple Sclerosis With Optional Extension Phase. NCT00340834. clinicaltrials.gov Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00340834> (13.6.2021).
257. Teva Pharmaceutical Industries. (2015) An Open-Label, Randomized, Multi-Center, Parallel-Arm Study to Assess the Safety and Tolerability of Glatiramer Acetate 40 mg/mL Three Times a Week Compared to 20 mg/mL Daily Subcutaneous Injections in Subjects With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. clinicaltrials.gov Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01874145> (28.10.2021).
258. A 12-month double-blind, randomized, multicenter, active controlled, parallel-group study comparing the efficacy and safety of 0.5 mg and 1.25 mg fingolimod (FTY720) administered orally once daily versus interferon β -1a (Avonex®) administered i.m. once weekly in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis with optional Extension Phase. EUCTR2006-000704-17-GB. Dostęp: <https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-000704-17-GB> (15.6.2021).
259. Margolin D, Kieseier B, Palmer J, Ziemssen T. (2014) Alemtuzumab Has Similar Efficacy and Safety in Active Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (RRMS) Patients Who Were Treatment-Naive or Who Relapsed on Prior Therapy (P2.209). *Neurology* 82(10 Supplement):
260. Arroyo González R, Kita M, Crayton H, Havrdova E, Margolin DH, Lake SL, Giovannoni G. (2017) Alemtuzumab improves quality-of-life outcomes compared with subcutaneous interferon beta-1a in patients with active relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler* 23(10):1367–1376.
261. Giovannoni G, Gold R, Fox RJ, Kappos L, Kita M, Yang M, Sarda SP, Zhang R, Viglietta V, Havrdova E. (2015) Relapses Requiring Intravenous Steroid Use and Multiple-Sclerosis-related Hospitalizations: Integrated Analysis of the Delayed-release Dimethyl Fumarate Phase III Studies. *Clin Ther* 37(11):2543–2551.
262. Giovannoni G, Gold R, Fox RJ. (2014) Delayed-release dimethyl fumarate and relapses requiring intravenous steroid use and MS-related hospitalizations: Integrated analysis of the phase 3 DEFINE and CONFIRM studies. *Journal of Neurology* 261:S303.
263. Gold R, Zhang A, Yang M. (2014) Clinical efficacy of delayed-release dimethyl fumarate in relapsing-remitting MS (RRMS) patients with highly active disease: Integrated analysis of the phase 3 DEFINE and CONFIRM studies. *Journal of Neurology* 261:S303–S304.
264. Havrdova E, Giovannoni G, Gold R, Fox RJ, Kappos L, Phillips JT, Okwukenye M, Marantz JL. (2017) Effect of delayed-release dimethyl fumarate on no evidence of disease activity in relapsing-remitting multiple sclerosis: integrated analysis of the phase III DEFINE and CONFIRM studies. *Eur J Neurol* 24(5):726–733.
265. Havrdova E, Gold R, Fox R. (2014) Effect of delayed-release dimethyl fumarate on freedom from measured clinical and neuroradiological disease activity in relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS) patients: An integrated analysis of DEFINE and CONFIRM. *Neurology* 82:1.
266. Havrdova E, Gold R, Fox R. (2014) Delayed-release dimethyl fumarate and freedom from measured clinical and neuroradiologic disease activity in relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS) patients: Integrated analysis of DEFINE and CONFIRM. *Journal of Neurology* 261:S304-305.
267. Havrdova E, Gold R, Fox RJ. (2013) Effect of BG-12 (dimethyl fumarate) on freedom from measured clinical and neuroradiological disease activity over time in patients with relapsing remitting multiple sclerosis: Results from the phase 3 studies. *Multiple Sclerosis Journal* 19:211–2.
268. Havrdova E, Gold R, Fox RJ. (2012) Relapses requiring intravenous steroid use and MS-related hospitalisations: Findings from the phase 3 DEFINE and CONFIRM studies. *Multiple Sclerosis Journal* 18:204–5.
269. Kappos L, Fox R, Gold R, Kita M, Phillips JT, Sarda S, Zhong L, Niecko T, Kurukulasuriya N, Giovannoni G. (2014) Effect of Delayed-Release Dimethyl Fumarate on Health-Related Quality of Life in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (RRMS) Patients According to Prior Therapy: An Integrated Analysis of the Phase 3 DEFINE and CONFIRM Studies (P3.162). *Neurology* 82(10 Supplement):
270. Chin P, Calabresi P, Zhang Y. (2013) Early effect of fingolimod on clinical and MRI related outcomes in relapsing multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal* (18):187.

271. Bergvall NK, Tomic D, Sfikas N. (2014) Impact of fingolimod on achieving no evidence of disease activity in pre-treated patients with high disease activity in FREEDOMS and FREEDOMS II. *Multiple Sclerosis Journal* 20(S1):117–8.
272. Freedman M, Kappos L, Cree B. (301)n.e. Efficacy of fingolimod on NEDA-4 in pooled FREEDOMS and FREEDOMS II studies by subgroups of baseline characteristics". *Multiple Sclerosis Journal* 23 (2015): 301-302. Efficacy of fingolimod on NEDA-4 in pooled FREEDOMS and FREEDOMS II studies by subgroups of baseline characteristic. *Multiple Sclerosis Journal* 23:2015.
273. Derfuss T, Bergvall NK, Sfikas N, Tomic DL. (2015) Efficacy of fingolimod in patients with highly active relapsing–remitting multiple sclerosis. *Current Medical Research and Opinion* 31(9):1687–1691.
274. Kappos L, Radue E-W, Sprenger T. (2015) Effect of fingolimod on the revised, more comprehensive measure of no evidence of disease activity and worsening (NEDA-4) at 12 and 24 months. *Neurology* 22:1.
275. Langdon D, Penner IK, Calabrese P. (2016) Fingolimod effects on PASAT scores in RRMS and relation of patient characteristics to PASAT. *European Journal of Neurology* 23(Suppl.2):414–415.
276. Kappos L, Traboulsee AL, Arnold DL. (2016) Ocrelizumab no evidence of disease activity (NEDA) status at 96 weeks in patients with relapsing multiple sclerosis: analysis of the Phase III Double-blind, double-dummy, interferon β -1a-controlled OPERA I and OPERA II Studies. *Swiss Medical Weekly* 146:46.
277. Turner B, Cree BAC, Kappos L, Montalban X, Papeix C, Wolinsky JS, Buffels R, Fiore D, Garren H, Han J, Hauser SL. (2019) Ocrelizumab efficacy in subgroups of patients with relapsing multiple sclerosis. *J Neurol* 266(5):1182–1193.
278. (2014) A Phase 2/3, Multi-center, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled (Part A) and Double-Blind, Double-dummy, Active-controlled (Part B), Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of RPC1063 Administered Orally to Relapsing Multiple Sclerosis Patients." EUCTR 2012-002714-40. Dostęp: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2012-002714-40/GB>.
279. Cree B, Bar-Or A, Comi G. (2018) Safety of ozanimod versus interferon [beta]-1a in phase 3 studies in relapsing multiple sclerosis (SUNBEAM and RADIANCE part B). *Multiple Sclerosis Journal* (24):24–25.
280. Comi G, De Seze J, Thangavelu K. (2015) Teriflunomide safety in subsets of patients with relapsing MS: Results from the TEMSO and TOWER studies. *Multiple Sclerosis Journal* 23:541.
281. Comi G, De Seze J, Thangavelu K. (2015) Teriflunomide efficacy in subsets of patients with relapsing MS: Results from TEMSO and TOWER studies. *Multiple Sclerosis Journal* 23:531.
282. Macdonell R, Stangel M, Mäurer M, Dukovic D, Truffinet P, Bozzi S, Dive-Pouletty C, Freedman M. (2015) Teriflunomide Shows Consistent Clinical Efficacy on Severe Relapses across Two Phase 3 Trials in Patients with Relapsing forms of Multiple Sclerosis, TEMSO and TOWER (P7.212). *Neurology* 84(14 Supplement):
283. EMA. (2020) Tecfidera® (dimethyl fumarate): Updated recommendations in the light of cases of progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) in the setting of mild lymphopenia. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/dhpc/tecfidera-dimethyl-fumarate-updated-recommendations-light-cases-progressive-multifocal_en.pdf.
284. (2013) FDA Approved Drugs. Tecfidera. Dostęp: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&AppNo=204063> (25.10.2021).
285. NICE UK. (2014) Dimethyl fumarate for treating relapsing-remitting multiple sclerosis TA 320. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta320/resources/dimethyl-fumarate-for-treating-relapsing-remitting-multiple-sclerosis-pdf-82602480191173>.
286. CADTH. CADTH recommendations. Tecfidera (dimethyl fumarate). Dostęp: https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr_complete_Tecfidera_September_30-13.pdf.
287. IQWiG. (2014) Dimethyl fumarate – Benefit assessment according to §35a Social Code Book V1. Dostęp: https://www.iqwig.de/download/a14-14_dimethyl-fumarate_extract-of-dossier-assessment.pdf?rev=185545.
288. Health AGD of. (2013) PBAC. Dimethyl Fumarate, capsules, 120 mg and 240 mg, Tecfidera® - July 2013. Australian Government Department of Health Dostęp: <https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2013-07/dimethyl-fumarate> (25.10.2021).
289. EMA. (2020) Zeposia International non-proprietary name: ozanimod. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/zeposia-epar-public-assessment-report_en.pdf.
290. (2020) FDA-Approved Drugs. Zeposia. Dostęp: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&AppNo=209899> (25.10.2021).
291. (2021) CADTH. Clinical Review Report . Ozanimod (Zeposia). Dostęp: [https://cadth.ca/sites/default/files/cdr/clinical/SR0652%20Zeposia%20-%20Final%20Clinical%20Review%20Report%20\(with%20redactions\).pdf](https://cadth.ca/sites/default/files/cdr/clinical/SR0652%20Zeposia%20-%20Final%20Clinical%20Review%20Report%20(with%20redactions).pdf).

292. EMA. (2013) Assessment report. Lemtrada. International non-proprietary name: ALEMTUZUMAB. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/lemtrada-epar-public-assessment-report_en.pdf.
293. (2001) FDA-Approved Drugs_Alemtuzumab. Dostęp: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&AppNo=103948> (25.10.2021).
294. CADTH. (2014) Common Drug Review. alemtuzumab (Lemtrada, intravenous). Dostęp: https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/clinical/SR0405_Lemtrada_RRMS_CL_Report.pdf.
295. HAS France. (2016) COMMISSION DE LA TRANSPARENCE. Lemtrada.
296. NICE UK. (2014) Alemtuzumab for treating highly active relapsing remitting multiple sclerosis TA312. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta312/resources/alemtuzumab-for-treating-highly-active-relapsing-remitting-multiple-sclerosis-pdf-82602423084229>.
297. EMA. (2011) Assessment report. Gilenya International nonproprietary name: Fingolimod. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/gilenya-epar-public-assessment-report_en.pdf.
298. (2010) FDA-Approved Drugs. Gilenya. Dostęp: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&AppNo=022527> (25.10.2021).
299. NICE UK. (2012) Fingolimod for the treatment of highly active relapsing–remitting multiple sclerosis TA 254. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta254/resources/fingolimod-for-the-treatment-of-highly-active-relapsing-remitting-multiple-sclerosis-pdf-82600491525829>.
300. IQWiG. (2016) Fingolimod (new therapeutic indication) – Benefit assessment according to §35a Social Code Book. Dostęp: https://www.iqwig.de/download/A16-19_Fingolimod_Addendum-to-Commission-A15-48.pdf.
301. IQWiG. (2015) Fingolimod–Benefit assessment according to 35a Social Code Book. Dostęp: https://www.iqwig.de/download/a15-12_fingolimod_extract-of-dossier-assessment.pdf?rev=185380.
302. IQWiG. (2014) Fingolimod (new therapeutic indication) – Benefit assessment according to §35a Social Code Book. Reports – Commission No. A14-21. Dostęp: https://www.iqwig.de/download/a14-21_fingolimod-new-therapeutic-indication_extract-of-dossier-assessment.pdf.
303. IQWiG. (2012) Fingolimod – Benefit assessment according to § 35a Social Code Book. Reports - Commission No. A11-23. Dostęp: https://www.iqwig.de/download/a11-23_fingolimod_extract_of_dossier_assessment.pdf.
304. EMA. (2006) SCIENTIFIC DISCUSSION. Avonex. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-discussion/avonex-epar-scientific-discussion_en.pdf.
305. EMA. (2006) SCIENTIFIC DISCUSSION. Rebif. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-discussion-variation/rebif-h-c-136-x-0051-epar-scientific-discussion-extension_en.pdf.
306. (1996) FDA-Approved Drugs. Avonex. Dostęp: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&AppNo=103628> (25.10.2021).
307. (2002) FDA-Approved Drugs. Rebif. Dostęp: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&AppNo=103780> (25.10.2021).
308. NICE UK. (2018) Beta interferons and glatiramer acetate for treating multiple sclerosis TA 527. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta527/resources/beta-interferons-and-glatiramer-acetate-for-treating-multiple-sclerosis-pdf-82606845513157>.
309. EMA. (2008) ASSESSMENT REPORT FOR EXTAVIA. International Nonproprietary Name: INTERFERON BETA-1B. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/extavia-epar-public-assessment-report_en.pdf.
310. EMA. (2006) Product name: BETA FERON> Scientific discussion. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-discussion-variation/betaferon-h-c-81-ii-38-epar-scientific-discussion-variation_en.pdf.
311. (2003) FDA-Approved Drugs. Betaseron. Dostęp: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&AppNo=103471> (25.10.2021).
312. (2009) FDA-Approved Drugs. Extavia. Dostęp: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&AppNo=125290> (25.10.2021).
313. EMA. (2017) Assessment report MAVENCLAD International non-proprietary name: cladribine. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/mavenclad-epar-public-assessment-report_en.pdf.

314. (2019) FDA-Approved Drugs. Mavenclad. Dostęp: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&AppNo=022561> (25.10.2021).
315. NICE UK. (2019) Cladribine for treating relapsing–remitting multiple sclerosis TA 616. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta616/resources/cladribine-for-treating-relapsingremitting-multiple-sclerosis-pdf-82608960149701>.
316. PBAC. (2011) Cladribine, tablet, 10 mg, Movectro®. Dostęp: <https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2011-03/pbac-psd-cladribine-march11>.
317. IQWiG. (2018) Cladribine (multiple sclerosis) – Benefit assessment according to §35a Social Code Book V1. Dostęp: https://www.iqwig.de/download/a17-62_cladribine_extract-of-dossier-assessment_v1-0.pdf?rev=185134.
318. EMA. (2010) Assessment report for TYSABRI International Non-proprietary Name: natalizumab. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/tysabri-h-c-603-a20-0029-epar-assessment-report-article-20_en.pdf.
319. (2004) FDA-Approved Drugs. Tysabri. Dostęp: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&AppNo=125104> (25.10.2021).
320. NICE UK. (2007) Natalizumab for the treatment of adults with highly active relapsing–remitting multiple sclerosis TA127. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta127/resources/natalizumab-for-the-treatment-of-adults-with-highly-active-relapsingremitting-multiple-sclerosis-pdf-8259813838313>.
321. PBAC. (2006) PUBLIC SUMMARY DOCUMENT. Natalizumab, concentrated solution for IV infusion, 300 mg per 15 mL, Tysabri®. Dostęp: <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2006-11/natalizumab.pdf>.
322. PBAC. (2007) Public Summary Report. Natalizumab, concentrated solution for IV infusion, 300 mg per 15 mL, Tysabri. Dostęp: <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2007-11/Natalizumab%20TYSABRI%20Biogen%20Idec%207%20PSD%20Nov%2007%20FINAL.pdf>.
323. CADTH. (2009) CADTH recommendation. Tysabri (natalizumab). Dostęp: https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr_complete_Tysabri-Resubmission_February-25-2009.pdf.
324. (2006) CADTH. Natalizumab. Dostęp: <https://www.cadth.ca/natalizumab> (31.10.2021).
325. (2001) FDA-Approved Drugs. Copaxone. Dostęp: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&AppNo=020622> (25.10.2021).
326. CADTH. (2017) Common Drug Review Subsequent Entry Non-Biologic Complex Drug Submission. Glatiramer acetate. Dostęp: https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SE0510_Glatect_SENB_Complex_Drug_Submission_Report.pdf.
327. EMA. (2017) Assessment report Ocrevus International non-proprietary name: ocrelizumab. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ocrevus-epar-public-assessment-report_en.pdf.
328. (2017) FDA-Approved Drugs. Ocrevus. Dostęp: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&AppNo=761053> (25.10.2021).
329. NICE UK. (2018) Ocrelizumab for treating relapsing–remitting multiple sclerosis. TA 553. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta533/resources/ocrelizumab-for-treating-relapsingremitting-multiple-sclerosis-pdf-82606899260869>.
330. CADTH. (2017) CADTH recommendation. Ocrevus (ocrelizumab). Dostęp: https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0519_Ocrevus_RMS_complete_Nov-23-17.pdf.
331. IQWiG. (2018) Ocrelizumab (multiple sclerosis) – Benefit assessment according to §35a Social Code Book V1. Dostęp: https://www.iqwig.de/download/a18-06_ocrelizumab_extract-of-dossier-assessment_v1-0.pdf?rev=184755.
332. EMA. (2014) Assessment report Plegridy. International non-proprietary name: peginterferon beta-1a. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/plegridy-epar-public-assessment-report_en.pdf.
333. (2014) FDA-Approved Drugs. Plegridy. Dostęp: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&AppNo=125499> (25.10.2021).
334. NICE UK. (200)n.e. Peginterferon beta-1a for treating relapsing–remitting multiple sclerosis TA624. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta624/resources/peginterferon-beta1a-for-treating-relapsingremitting-multiple-sclerosis-pdf-82609017256645>.

335. EMA. (2013) Assessment report AUBAGIO. International non-proprietary name: TERIFLUNOMIDE. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/aubagio-epar-public-assessment-report_en.pdf.
336. CADTH. (2014) Teriflunomide (Aubagio) (14 mg film-coated tablet). Dostęp: https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/clinical/SR0350_Aubagio_CL_Report_e.pdf.
337. (2012) FDA-Approved Drugs. Aubagio. Dostęp: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&AppNo=202992> (25.10.2021).
338. NICE UK. (2014) Teriflunomide for treating relapsing–remitting multiple sclerosis. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta303/resources/teriflunomide-for-treating-relapsing-remitting-multiple-sclerosis-pdf-82602364297669>.
339. IQWiG. (2014) Teriflunomide – Benefit assessment according to §35a Social Code Book V1. Dostęp: https://www.iqwig.de/download/a13-38_teriflunomid_extract-of-dossier-assessment.pdf?rev=185744.
340. PBAC. (2013) Public Summary Document Product: Teriflunomide, tablet, 14 mg, Aubagio. Dostęp: <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2013-07/teriflunomide-psd-07-2013.pdf>.
341. AOTMiT. (2018) Ocrevus, ocrelizumabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 30 mg/ml, 1 fiol. 10 ml, EAN 5902768001174, w ramach programu lekowego: „Leczenie stwardnienia rozlanego okrelizumabem po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu (ICD-10: G35)”. Dostęp: <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2018/883-materialy-2018/5674-157-2018-zlc>.
342. AOTMiT. (2021) Mavenclad, Cladribinum, Tabletki, 10 mg, 6, tabl., kod EAN: 4054839365355; Mavenclad, Cladribinum, Tabletki, 10 mg, 4, tabl., kod EAN: 4054839365348; Mavenclad, Cladribinum, Tabletki, 10 mg, 1, tabl., kod EAN: 04054839365331. Dostęp: <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2021/965-materialy-2021/7501-125-2021-zlc>.
343. URPL. (2020) Komunikat do fachowych pracowników ochrony zdrowia Tecfidera®(fumarandimetylu): Nowe zalecenia wynikające z wystąpienia przypadków postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (ang. progressive multifocal leukoencephalopathy, PML) w przebiegu łagodnej limfopenii. Dostęp: http://www.urpl.gov.pl/sites/default/files/Komunikat%20Tecfidera_0.pdf.
344. FDA. (2016) Drug Safety-related Labeling Changes (SrLC). Tecfidera. Dostęp: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/index.cfm?event=searchdetail.page&DrugNameID=46#>.
345. MHRA. (2015) Dimethyl fumarate (Tecfidera): fatal PML in an MS patient with severe, prolonged lymphopenia. Dostęp: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/dimethyl-fumarate-tecfidera-fatal-pml-in-a-ms-patient-with-severe-prolonged-lymphopenia>.
346. MHRA. (2016) Dimethyl fumarate (Tecfidera): updated advice on risk of progressive multifocal leukoencephalopathy. Dostęp: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/dimethyl-fumarate-tecfidera-updated-advice-on-risk-of-progressive-multifocal-leukoencephalopathy>.
347. URPL. (2015) Komunikat do fachowego personelu medycznego. Temat: Tecfidera (fumarandimetylu): nowe środki zaradcze mające na celu zmniejszenie ryzyka wystąpienia PML - zwiększone monitorowanie i zasady odstawiania leku. Dostęp: http://urpl.gov.pl/sites/default/files/Komunikat_Tecfidera.pdf.
348. EMA. (2018) PRAC recommendations on signals Adopted at the 9-12 April 2018 PRAC meeting. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-9-12-april-2018-prac-meeting_en.pdf.
349. EMA. (2018) New product information wording – Extracts from PRAC recommendations on signals. Adopted at the 3-6 September 2018 PRAC. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/new-product-information-wording-extracts-prac-recommendations-signals-adopted-3-6-september-2018_en.pdf.
350. URPL. (2014) Komunikat do fachowego personelu medycznego sporządzony na zlecenie Komitetu ds. Oceny Ryzyka w Ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (PRAC) z dnia 4 listopada 2014 r. Tecfidera (fumarandimetylu): postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia (ang. Progressive Multifocal Leukoencephalopathy, PML) u pacjenta z ciężką i długotrwałą limfopenią. Dostęp: http://urpl.gov.pl/sites/default/files/Komunikat_Tecfidera_25_listopada2014.pdf.
351. FDA. (2014) FDA Drug Safety Communication: FDA warns about case of rare brain infection PML with MS drug Tecfidera. Dostęp: <https://www.fda.gov/media/90402/download>.
352. (2014) PRAC recommendations on signals Adopted at the PRAC meeting of 3-6 November 2014. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-prac-meeting-3-6-november-2014_en.pdf.
353. FDA. (2020) Drug Safety-related Labeling Changes (SrLC). Rebif. Dostęp: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/index.cfm?event=searchdetail.page&DrugNameID=1989#>.
354. URPL. (2014) Komunikat do fachowych pracowników ochrony zdrowia. Interferony beta: ryzyko wystąpienia mikroangiopatii zakrzepowej i zespołu nerczycowego. Dostęp: http://urpl.gov.pl/sites/default/files/Interferon_beta_Komunikat.pdf.

355. MHRA. (2014) Interferon-beta: risk of thrombotic microangiopathy and risk of nephrotic syndrome. Dostęp: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/interferon-beta-risk-of-thrombotic-microangiopathy-and-risk-of-nephrotic-syndrome>.
356. EMA. (2015) PRAC recommendations on signals. Adopted at the PRAC meeting of 7-10 April 2015. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-prac-meeting-7-10-april-2015_en.pdf.
357. FDA. (2020) Drug Safety-related Labeling Changes (SrLC). Interferon beta-1a (Avonex). Dostęp: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/index.cfm?event=searchdetail.page&DrugNameID=1991#>.
358. FDA. (2020) Drug Safety-related Labeling Changes (SrLC). Interferon beta-1b (Extavia). Dostęp: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/index.cfm?event=searchdetail.page&DrugNameID=228>.
359. FDA. (2020) Drug Safety-related Labeling Changes (SrLC). Interferon beta-1b (Betaseron). Dostęp: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/index.cfm?event=searchdetail.page&DrugNameID=123>.
360. FDA. (2021) Drug Safety-related Labeling Changes (SrLC). Peginterferon beta-1a (Plegridy). Dostęp: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/index.cfm?event=searchdetail.page&DrugNameID=336>.
361. FDA. (2021) Drug Safety-related Labeling Changes (SrLC). Peginterferon beta-1a (Plegridy). Dostęp: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/index.cfm?event=searchdetail.page&DrugNameID=336>.
362. FDA. (2020) Drug Safety-related Labeling Changes (SrLC). Glatiramer acetate (Copaxone). Dostęp: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/index.cfm?event=searchdetail.page&DrugNameID=1430#>.
363. FDA. (2021) Drug Safety-related Labeling Changes (SrLC). Teriflunomide (Aubagio). Dostęp: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/index.cfm?event=searchdetail.page&DrugNameID=103>.
364. EMA. (2019) New product information wording – Extracts from PRAC recommendations on signals. Adopted at the 2-5 September 2019 PRAC. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/new-product-information-wording-extracts-prac-recommendations-signals-adopted-2-5-september-2019_en.pdf.
365. EMA. (2019) PRAC recommendations on signals Adopted at the 8-11 April 2019 PRAC meeting. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-8-11-april-2019-prac-meeting_en.pdf.
366. EMA. (2018) PRAC recommendations on signals Adopted at the 14-17 May 2018 PRAC meeting. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-14-17-may-2018-prac-meeting_en.pdf.
367. EMA. (2018) New product information wording – Extracts from PRAC recommendations on signals Adopted at the 1-4 October 2018 PRAC. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/new-product-information-wording-extracts-prac-recommendations-signals-adopted-1-4-october-2018-prac_en.pdf.
368. EMA. (2017) New product information wording – Extracts from PRAC recommendations on signals Adopted at the 3-6 April 2017 PRAC. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/new-product-information-wording-extracts-prac-recommendations-signals-adopted-3-6-april-2017-prac_en.pdf.
369. EMA. (2021) Ponvory. EMA authorization details. Text, Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/ponvory\(11.6.2021\)](https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/ponvory(11.6.2021)).
370. WHO. (2020) WHO Uppsala Monitoring Centre. Dostęp: <http://www.vigiaccess.org/>.
371. (2021) EudraVigilance [ADRREPORTS]. Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzanym działaniu niepożądanych leków. Dostęp: <http://www.adrreports.eu/pl/search.html#>.
372. ChPL Ponvory (ponesimod). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ponvory-epar-product-information_pl.pdf.
373. ChPL Plegridy (peginterferon beta 1a). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/plegridy-epar-product-information_pl.pdf.
374. ChPL Tecfidera (fumaran dimetylu). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tecfidera-epar-product-information_pl.pdf.
375. ChPL Rebif (IFNB-1a). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rebif-epar-product-information_pl.pdf.
376. CHPL Aubagio (teryflunomid). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/aubagio-epar-product-information_pl.pdf.
377. ChPL Avonex (IFNB-1a). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/avonex-epar-product-information_pl.pdf.

378. ChPL Betaferon (IFNB-1b). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/betaferon-epar-product-information_pl.pdf.
379. (2021) Prof. Konrad Rejdak: Leczenie SM skrojone dla pacjenta. Dostęp: <https://www.rp.pl/przyszlosc-ochrony-zdrowia/art90121-prof-konrad-rejdak-leczenie-sm-skrojone-dla-pacjenta> (12.10.2021).
380. Misiurewicz-Gabi A. (2020) Długoterminowe planowanie ścieżki leczenia SM. Dostęp: <https://www.termedia.pl/mz/Dlugoterminowe-planowanie-sciezki-leczenia-SM,39013.html>.
381. Kurowska K. (2018) Jak skroić leczenie SM na miarę potrzeb? - O personalizacji terapii stwardnienia rozsianego. Dostęp: <https://newsrm.tv/jak-skroic-leczenie-sm-na-miare-potrzeb-o-personalizacji-terapii-stwardnienia-rozsianego/> (18.10.2021).
382. McCool R, Wilson K, Arber M, Fleetwood K, Toupin S, Thom H, Bennett I, Edwards S. (2019) Systematic review and network meta-analysis comparing ocrelizumab with other treatments for relapsing multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders* 29:55–61.
383. Melendez-Torres GJ, Armoiry X, Court R, Patterson J, Kan A, Auguste P, Madan J, Counsell C, Ciccarelli O, Clarke A. (2018) Comparative effectiveness of beta-interferons and glatiramer acetate for relapsing-remitting multiple sclerosis: systematic review and network meta-analysis of trials including recommended dosages. *BMC Neurol* 18(1):162.

13. Spis tabel, wykresów i rysunków

Tabele	
Tabela 1.	Schemat przeprowadzenia analizy dla ponesimodu w RRMS (PICOS)..... 14
Tabela 2.	Kryteria włączenia i wykluczenia badań do analizy klinicznej – przeszukanie dla ponesimodu..... 17
Tabela 3. 18
Tabela 4.	Badania i przeglądy systematyczne dla PON spełniające kryteria włączenia do analizy klinicznej..... 26
Tabela 5.	Badania zakwalifikowane do porównania pośredniego metodą MTC [2]..... 29
Tabela 6.	Raporty opracowane przez EMA, FDA oraz różne agencje HTA włączone prezentujące wyniki badań włączonych do porównania pośredniego metodą MTC [2] 36
Tabela 7.	Ocena homogeniczności badań włączonych do analizy w zakresie metodyki..... 42
Tabela 8.	Podsumowanie oceny ryzyka błędu systematycznego badań RCT uwzględnionych w analizie na podstawie Cochrane Handbook 46
Tabela 9.	Ocena homogeniczności populacji docelowej badań włączonych do analizy klinicznej 49
Tabela 10.	Charakterystyka badań w zakresie dostępności analizowanych punktów końcowych 53
Tabela 11.	Definicje najważniejszych punktów końcowych ocenianych w badaniach włączonych do analizy klinicznej [2] 55
Tabela 12.	Roczna częstość rzutów MS (ARR) dla porównania PON vs TERI..... 61
Tabela 13.	Odsetek pacjentów z rzutem choroby dla porównania PON vs TERI (badanie OPTIMUM)..... 61
Tabela 14.	Zmiana* w skali EDSS (wartość wyjściowa vs 108 tydzień leczenia) dla porównania PON vs TERI (badanie OPTIMUM) 62
Tabela 15.	Akumulacja niesprawności MS dla porównania PON vs TERI (badanie OPTIMUM) 63
Tabela 16.	Wystąpienie jednej ze składowych CDA3 dla porównania PON vs TERI (badanie OPTIMUM)..... 63
Tabela 17.	Zmiany w obrazie MRI dla porównania PON vs TERI (badanie OPTIMUM) 64
Tabela 18.	Brak aktywności choroby dla porównania PON vs TERI (badanie OPTIMUM) 65
Tabela 19.	Zmiana poziomu zmęczenia pacjentów (wartość wyjściowa vs 108. tydzień leczenia) mierzona kwestionariuszem FSIQ-RMS dla porównania PON vs TERI* (badanie OPTIMUM)..... 66
Tabela 20.	Odsetek pacjentów z poprawą odnośnie poziomu zmęczenia dla porównania PON vs TERI (badanie OPTIMUM)..... 66
Tabela 21.	; Zmiana w poziomie sprawności pacjentów (wartość wyjściowa vs 108 tydzień leczenia) mierzona skalą MSFC dla porównania PON vs TERI* (badanie OPTIMUM)..... 67
Tabela 22.	Zmiana w poziomie sprawności pacjentów (baseline vs 108 tydzień leczenia) w poszczególnych komponentach skali MFSC dla porównania PON vs TERI* (badanie OPTIMUM)..... 67
Tabela 23.	Zmiana w skali SDMT (wartość wyjściowa vs 108 tydzień leczenia) dla porównania PON vs TERI* (badanie OPTIMUM) 69
Tabela 24.	Zaprzestanie terapii dla porównania PON vs TERI (OPTIMUM)..... 69
Tabela 25.	Zdarzenia niepożądane ogółem dla porównania PON vs TERI (badanie OPTIMUM)..... 70
Tabela 26.	Szczegółowe zdarzenia niepożądane raportowane u ≥5% pacjentów dla porównania PON vs TERI (badanie OPTIMUM) 71
Tabela 27.	Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania* z uwzględnieniem ich rodzaju dla porównania PON vs TERI (badanie OPTIMUM) raportowane w trakcie trwania oraz 15 dni po zakończeniu terapii..... 71
Tabela 28.	Zdarzenia niepożądane prowadzące do zaprzestania terapii z uwzględnieniem ich rodzaju dla porównania PON vs TERI (badanie OPTIMUM) 72

Tabela 29.	Szczegółowe ciężkie zdarzenia niepożądane dla porównania PON vs TERI (badanie OPTIMUM).....	72
Tabela 30.	Zmiana jakości życia mierzona kwestionariuszem SF-36 między wartością wyjściową (<i>baseline</i>) a 108. tygodniem leczenia dla porównania PON vs TERI* (badanie OPTIMUM).....	73
Tabela 31.	Roczna częstość rzutów MS (ARR) dla PON→PON vs TERI→PON.....	74
Tabela 32.	Odsetek pacjentów z rzutem choroby dla porównania dla PON→PON vs TERI→PON	75
Tabela 33.	Zmiany w obrazie MRI dla porównania PON→PON vs TERI→PON	75
Tabela 34.	Progresja niesprawności MS dla porównania dla PON→PON vs TERI→PON	76
Tabela 35.	Roczna część rzutów MS (ARR) dla PON (20 mg) – przedłużenie badania Olsson	76
Tabela 36.	Zmiana w obrazie MRI dla PON (20 mg) – przedłużenie badania Olsson 2014.....	76
Tabela 37.	Progresja niesprawności MS dla PON (20 mg) – przedłużenie badania Olsson	77
Tabela 38.	Zaprzestanie terapii z jakiegokolwiek przyczyny w grupie PON (20 mg) – badanie Olsson i przedłużenie badania Olsson 2014	77
Tabela 39.	Zdarzenia niepożądane w grupie PON (20 mg) – przedłużenie badania Olsson 2014	77
Tabela 40.	Porównanie PON z komparatorami metodą MTC – ARR.....	78
Tabela 41.	Porównanie PON z komparatorami metodą MTC – CDA3	78
Tabela 42.	Porównanie PON z komparatorami metodą MTC – CDA6	79
Tabela 43.	Porównanie PON z komparatorami metodą MTC – zaprzestanie terapii z jakiegokolwiek przyczyny	79
Tabela 44.	Podsumowanie wyników porównania pośredniego PON z komparatorami	80
Tabela 45.	Zestawienie danych dotyczących zaprzestania z powodu AE dla porównania pośredniego PON vs komparatory	81
Tabela 46.	Zestawienie danych dotyczących odsetka pacjentów z AE ogółem	81
Tabela 47.	Zestawienie danych dotyczących odsetka pacjentów z SAE.....	82
Tabela 48.	Podsumowanie komunikatów dotyczących bezpieczeństwa substancji stosowanych w MS.....	85
Tabela 49.	Zestawienie zdarzeń niepożądanych zgłoszonych EMA za pomocą systemu EudraVigilance (stan na 2 października 2021 roku)* [366].....	88
Tabela 50.	Zestawienie liczby zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu ocenianych interwencji raportowanych przez WHO (stan na 5 października 2021 roku)* [365].....	88
Tabela 51.	Podsumowanie profilu bezpieczeństwa dotyczącego substancji stosowanych w RRMS [367–373]	90
Tabela 52.	Zestawienie bardzo częstych i częstych zdarzeń niepożądanych występujących u pacjentów leczonych substancjami stosowanymi w RRMS (dane z ChPL) [367–373].....	91
Tabela 53.	Zestawienie najważniejszych specjalnych ostrzeżeń i środków ostrożności dotyczących substancji stosowanych w RRMS (dane z ChPL) [367–373].....	92
Tabela 54.	Charakterystyka i ocena AMSTAR przeglądu systematycznego Tong 2021 [50].....	97
Tabela 55.	Skala oceny wiarygodności przeglądów systematycznych (AMSTAR2) – tłumaczenie własne	97
Tabela 56.	Podsumowanie wyników analizy skuteczności i bezpieczeństwa dla porównania bezpośredniego PON vs TERI	100
Tabela 57.	Podsumowanie wyników analizy skuteczności i bezpieczeństwa dla porównania pośredniego MTC: PON vs DMT z PL B.29	100
Tabela 58.	Podsumowanie wyników analizy bezpieczeństwa dla porównania pośredniego PON vs DMT z PL B.29 (zestawienie wyników)	101
Tabela 59.	Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 08.01.2021 dla analizy klinicznej.....	107

Wykresy

Wykres 1.	Roczna częstość rzutów MS (ARR) dla porównania PON vs TERI (badanie OPTIMUM).....	61
Wykres 2.	Zmiana w skali EDSS (wartość wyjściowa vs 108 tydzień leczenia) dla porównania PON vs TERI* (badanie OPTIMUM).....	62
Wykres 3.	Czas do wystąpienia CDA3 dla porównania PON vs TERI (badanie OPTIMUM)	63
Wykres 4.	Aktywne zmiany Gd ⁺ w obrazie MRI/rok (A) i średnia zmiana w objętości mózgu (B) dla porównania PON vs TERI	64

Wykres 5.	Zmiana poziomu zmęczenia pacjentów względem (baseline vs 12, 24, 60, 80. i 108. tydzień leczenia) mierzona kwestionariuszem FSIQ-RMS dla porównania PON vs TERI (badanie OPTIMUM).....	66
Wykres 6.	Zmiana w poziomie sprawności pacjentów (baseline vs 108 tydzień leczenia) mierzona skalą MSFC dla porównania PON vs TERI* (badanie OPTIMUM).....	67
Wykres 7.	Zmiana w poziomie sprawności pacjentów (baseline vs 108. tydzień leczenia) w komponencie T25FW skali MSFC dla porównania PON vs TERI (badanie OPTIMUM)	68
Wykres 8.	Zmiana w poziomie sprawności pacjentów (baseline vs 108 tydzień leczenia) w komponencie 9-HPT skali MSFC dla porównania PON vs TERI*	68
Wykres 9.	Zmiana w poziomie niesprawności pacjentów (baseline vs 108 tydzień leczenia) w komponencie PASAT-3 skali MSFC dla porównania PON vs TERI (badanie OPTIMUM).....	68
Wykres 10.	Zmiana w skali SDMT (baseline vs 108 tydzień leczenia) dla porównania PON vs TERI* (badanie OPTIMUM).....	69

Rysunki

Rysunek 1.	Schemat selekcji badań dla PON zgodnie z PRISMA	26
Rysunek 2.	Schemat selekcji badań klinicznych z randomizacją do MTC zgodnie z PRISMA (aktualizacje oryginalnego przeszukania)	29
Rysunek 3.	Schemat badania OPTIMUM.....	40
Rysunek 4.	Budowa sieci MTC dla porównania PON z komparatorami	60