

ANALIZA KLINICZNA – ANEKS



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
ANEKS A. WYNIKI PRZESZUKAŃ	7
A.1. Przeszukanie dla interwencji	7
A.2. Przeszukanie do porównania pośredniego	10
ANEKS B. BADANIA WYKLUCZONE Z ANALIZY	26
ANEKS C. CHARAKTERYSTYKA BADAŃ RCT	29
C.1. PON vs TERI	29
C.2. PON vs PLC	31
C.3. PEG-INFB-1a vs PLC	33
C.4. IFNB-1a-IM vs PLC	35
C.5. IFNB-1a-SC vs PLC	40
C.6. DMF vs PLC	43
C.7. TERI vs PLC	47
C.8. GA vs DMF vs PLC	61
C.9. IFNB-1b-SC vs PLC	63
C.10. TERI vs IFNB-1b-SC	64
C.11. IFNB-1b-SC vs GA	66
C.12. GA (20 mg) vs GA (40 mg)	68
C.13. IFNB-1a-SC vs IFNB-1a-IM	69
C.14. IFNB-1a-IM vs IFNB-1a-SC vs IFNB-1b-SC	71
C.15. IFNB-1a-IM vs GA	74
C.16. IFNB-1a-IM vs IFNB-1b-SC	76
C.17. IFNB-1a-SC vs IFNB-1b-SC	77
C.18. NAT vs PLC	79
C.19. ALEM vs IFNB-1a-SC	82
C.20. FIN vs PLC	88
C.21. FIN vs IFNB-1a-IM	93
C.22. FIN vs GA	95
C.23. OKR vs IFNB-1a-SC	97
C.24. KLAD vs PLC	101
C.25. OZA vs PLC	102
C.26. OZA vs IFNB-1a-IM	104

C.27. OFA vs TERI	107
C.28. OFA vs PLC.....	111
ANEKS D. CHARAKTERYSTYKA PRZEDŁUŻEŃ BADAŃ RANDOMIZOWANYCH	113
ANEKS E. OCENA WIARYGODNOŚCI BADAŃ RCT	115
ANEKS F. SZCZEGÓŁOWE WYNIKI BADAŃ.....	129
F.1. Jednostkowe wyniki badań włączonych do porównania pośredniego	129
F.2. Wyniki badania OPTIMUM	137
F.2.1. Ekspozycja na leczenie.....	137
F.2.2. Analiza w podgrupach dla porównania bezpośredniego PON vs TERI.....	138
F.2.3. Wpływ obciążenia choroby na aktywność zawodową pacjentów	139
ANEKS G. PORÓWNANIE POŚREDNIE [POUFNE]	140
G.1. Szczegółowe wyniki analizy MTC.....	140
G.1.1. ARR	140
G.1.2. CDA3	142
G.1.3. CDA6	144
G.1.4. Zaprzestanie terapii z jakiegokolwiek przyczyny	146
G.2. Sieci porównań.....	148
G.2.1. ARR	148
G.2.2. CDA3	149
G.2.3. CDA6	150
G.2.4. Zaprzestanie terapii z jakiegokolwiek przyczyny	151
G.3. Modele wykorzystane do przeprowadzenia MTC [dane poufne]	152
G.3.1. Dane dla ARR.....	152
G.3.2. Dane dla CDA3 i CDA6.....	159
1.1.1. Dane dla zaprzestania terapii z jakiegokolwiek przyczyny	164
ANEKS H. BADANIE OLSSON 2014	169
H.1. Charakterystyka badania Olsson 2014.....	169
H.2. Wyniki badania Olsson 2014	170
H.2.1. Zmiany w obrazie MRI	170
H.2.2. Rzuty choroby	170
H.2.3. Zaprzestanie terapii.....	171
H.2.4. Zdarzenia niepożądane.....	171
SPIS TABEL, WYKRESÓW I RYSUNKÓW	173

Indeks skrótów

AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ALEM	Alemtuzumab
ARR	Roczna częstość rzutów (<i>Annualized Relapse Rate</i>)
bd	Brak danych
DMF	Fumaran dimetylu (<i>dimethyl fumarate</i>)
DMT	Leki modyfikujące przebieg choroby (<i>Disease-Modifying Therapies</i>)
EDSS	Rozszerzona skala niesprawności ruchowej (<i>Expanded Disability Status Scale</i>)
FIN	Fingolimod
GA	Octan glatirameru (<i>glatiramer acetate</i>)
Gd	Gadolin
Gd+	Gadolino zależne (np. zmiany)
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>)
IVRS	Interaktywny system odpowiedzi głosowych (<i>Interactive Voice Response System</i>)
KLAD	Kladrybina

NAT	Natalizumab
OFA	Ofatumumab
OKR	Okrelizumab
OZA	Ozanimod
peg-IFNB-1a	Pegylowany interferon beta 1a
PLC	Placebo
PON	Ponesimod
QD	Raz na dobę (<i>łac. quaque die</i>)
RRMS	Rzutowo-remisyjna postać stwardnienia rozsianego (<i>Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis</i>)
SD	Odchylenie standardowe (<i>standard deviation</i>)
TERI	Teryflunomid
TIW	Podanie trzy razy w tygodniu (<i>three times in week</i>)

Aneks A. Wyniki przeszukań

A.1. Przeszukanie dla interwencji

Tabela 1.
Wynik wyszukiwania w bazie PubMed dla PON

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik	Aktualizacja I	Aktualizacja II
#1	ponesimod	73	82	85
#2	ponvory	73	82	85
#3	"ACT 128800"	3	3	4
#4	ACT128800	73	82	85
#5	"ACT-128800"	3	3	4
#6	"RG 3477"	8	10	10
#7	RG3477	0	0	0
#8	"RG-3477"	0	0	0
#9	"854107-55-4"	0	0	0
#10	"854107 55 4"	3	3	3
#11	"854107554"	0	0	0
#12	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	84	95	98
#13	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 Filters: from 2021/6/1 - 3000/12/12	x	17	x
#14	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 Filters: from 2021/10/1 - 3000/12/12	x	x	3
Data przeszukania: 10 czerwca 2021 roku				
Data pierwszej aktualizacji przeszukania: 5 października 2021 roku				
Data drugiej aktualizacji przeszukania: 10 grudnia 2021 roku				

Tabela 2.
Wynik wyszukiwania w bazie Embase dla PON

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik	Aktualizacja	Aktualizacja II
#1	ponesimod AND [embase]/lim	201	215	237
#2	'ponesimod'/exp AND [embase]/lim	194	203	229
#3	ponvory AND [embase]/lim	1	3	5
#4	'act 128800' AND [embase]/lim	43	44	47
#5	act128800 AND [embase]/lim	9	9	9

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik	Aktualizacja	Aktualizacja II
#6	'act-128800' AND [embase]/lim	43	44	47
#7	'rg 3477' AND [embase]/lim	1	1	1
#8	rg3477 AND [embase]/lim	0	0	0
#9	'rg-3477' AND [embase]/lim	1	1	1
#10	'854107-55-4' AND [embase]/lim	155	0	188
#11	'854107 55 4' AND [embase]/lim	155	167	188
#12	'854107554' AND [embase]/lim	0	0	188
#13	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12	205	219	241
	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 AND [1-6-2021]/sd	x	17	x
	(#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12) AND [1-10-2021]/sd	x	x	23
Data przeszukania: 10 czerwca 2021 roku				
Data aktualizacji przeszukania: 5 października 2021 roku				
Data drugiej aktualizacji przeszukania: 10 grudnia 2021 roku				

Tabela 3.
Wynik wyszukiwania w bazie Cochrane dla PON

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik	Aktualizacja	Aktualizacja II
#1	ponesimod	63	64	64
#2	ponvory	0	0	0
#3	"ACT 128800"	13	13	13
#4	ACT128800	0	0	0
#5	'ACT-128800'	13	13	13
#6	"RG 3477"	0	0	0
#7	RG3477	0	0	0
#8	"RG-3477"	0	0	0
#9	"854107-55-4"	0	0	0
#10	"854107 55 4"	0	0	0
#11	"854107554"	0	0	0
#12	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	71	72	72
#13	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 with Cochrane Library publication date from Jun 2021 to present	x	1	x
Data przeszukania: 10 czerwca 2021 roku				
Data aktualizacji przeszukania: 5 października 2021 roku				
Data drugiej aktualizacji przeszukania: 10 grudnia 2021 roku				

Tabela 4.
Słowa kluczowe zastosowane w celu przeszukania pozostałych źródeł informacji medycznej

Źródło informacji medycznej	Link do strony	Słowa kluczowe lub sposób wyszukiwania	Wynik (liczba zakwalifikowanych opracowań)	
			Przeszukanie pierwotne	Aktualizacja
Strony towarzystw naukowych i kongresów naukowych				
Polskie Towarzystwo Stwardnienia Rozsianego (PTSR)	https://www.ptsr.org.pl/	Ponesimod Ponvory	0 0	0 0
European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS)	https://www.ectrims.eu/ , https://onlinelibrary.ectrims-congress.eu/ectrims	Ponesimod Ponvory	7 (3) 0	18 (3) 0
Americas Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ACTRIMS)	https://www.actrims.org/	Ponesimod Ponvory	0 0	0 0
ACTRIMS Forum 2021 (Poster Presentations)	https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/13524585211015908	Ponesimod Ponvory	4 (3) 0 (0)	4 (3) 0 (0)
Platforma MSVirtual 2020	https://library.msvirtual2020.org/virtual-library-search?product_id=7	Przeszukanie ręczne	12 (10)	12 (0)
European Academy of Neurology (EAN)	https://www.ean.org/	Ponesimod Ponvory:	0 (0) 0 (0)	0 (0) 0 (0)
European Academy of Neurology (EAN) Virtual Congress 2021	https://www.eanvirtualcongress.org/#	Ponesimod Ponvory	0 (0) 0 (0)	0 (0) 0 (0)
American Academy of Neurology (AAN)	https://www.aan.com/	Ponesimod Ponvory	7 (3) 0 (0)	7 (0) 0 (0)
Rejestry i raporty z badań klinicznych na stronach agencji				
ClinicalTrials.gov	https://clinicaltrials.gov/	Ponesimod Ponvory	16 (1) 2 (0)	16 (0) 2 (0)
clinicaltrialsregister.eu	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search	Ponesimod Ponvory	1 (1) 0 (0)	5 (0) 0 (0)
FDA	https://www.fda.gov/	Ponesimod Ponvory	34 (1) 14 (1*)	34 (0) 14 (0)
EMA	https://www.ema.europa.eu/	Ponesimod Ponvory	34 (1) 9 (1*)	36 (0) 9 (0)
NICE	https://www.nice.org.uk/	Ponesimod Ponvory	1 (0) 0 (0)	1 (1) 0 (0)
Rejestry badań klinicznych na stronach producentów leków				
Janssen-Cilag	https://globaltrialfinder.janssen.com/	Ponesimod Ponvory	0 0	0 0

Data przeszukania: 11 czerwca 2021 roku.

Data aktualizacji przeszukania: 10 grudnia 2021 roku

*Ten sam dokument zidentyfikowany poprzez zapytanie „Ponesimod”

A.2. Przeszukanie do porównania pośredniego

Szczegółowe wyniki podstawowego przeglądu systematycznego zawarto w dokumencie źródłowym

[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]

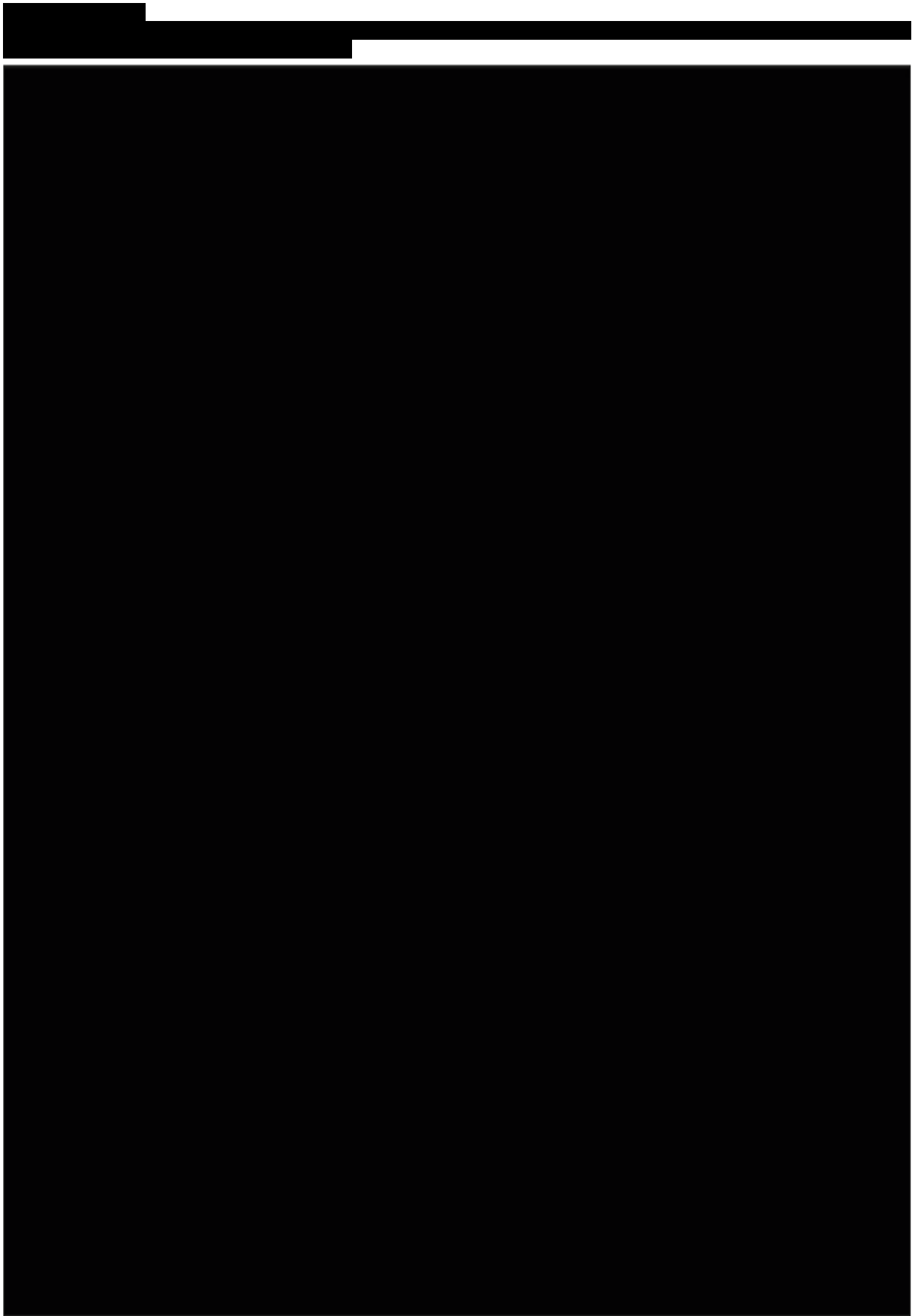
[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Large Redacted Block]		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]



*Język publikacji, brak pełnej referencji do publikacji.

■	[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]	■

Tabela 7.
Wynik wyszukiwania w bazie PubMed dla porównania pośredniego – aktualizacja oryginalnego przeszkowania

Lp.	Słowa kluczowe	Aktualizacja I	Aktualizacja II
#1	'multiple sclerosis' OR 'multiple sclerosis' [MeSH Terms] OR 'demyelinating disease' OR cns OR ms OR rrms OR rms OR ppms OR spms OR 'ha-rms' OR 'hda-rms'	697 852	709 300
#2	disseminated OR insular OR multiple OR 'relapsing-remitting' OR progressive	2 898 685	2 948 927
#3	scleros* OR sclerot*	224 828	227 554
#4	#2 AND #3	119 630	121 281
#5	#1 OR #4	719 080	730 833
#6	ponesimod OR 'ponesimod' [MeSH Terms] OR 'act 128800' OR act128800 OR 'act-128800' OR 'rg 3477' OR rg3477 OR 'rg-3477' OR '854107-55-4' OR 854107554	90	95
#7	alemtuzumab OR 'alemtuzumab' [MeSH Terms] OR '3a189dh42v' OR campath OR 'ldp 103' OR 'ldp 03' OR ldp103 OR ldp03 OR lemtrada OR mabcampath OR 'monoclonal antibody cd52'	3791	3874
#8	'dimethyl fumarate' OR 'dimethyl fumarate' [MeSH Terms] OR '2756-87-8' OR 'azl o 211089' OR 'bg 00012' OR 'bg-00012' OR bg00012 OR 'bg 12' OR bg12 OR 'dimethyl ester fumaric acid' OR 'dimethyl trans-ethylenedicarboxylate' OR 'dimethyltransethylenedicarboxylate' OR dimethylfumarate OR dmf OR 'fag201' OR 'fag-201' OR fag201 OR fp187 OR 'fp-187' OR fumaderm OR 'fumaric acid dimethyl ester' OR panaclar OR psorinovo OR skilarence OR tecfidera OR 'trans butenedioic acid dimethyl ester'	24 660	28 029
#9	'fingolimod hydrochloride' OR fingolimod OR 'fingolimod' [MeSH Terms] OR '162359-56-0' OR 'fty 720' OR 'fty-720' OR fty720 OR gilenia OR gilenya OR 'ach-fingolimod' OR 'mar-fingolimod' OR 'mylan-fingolimod' OR 'pms-fingolimod' OR 'taro-fingolimod' OR 'teva-fingolimod'	3400	3463
#10	'glatiramer acetate' OR 'glatiramer acetate' [MeSH Terms] OR glatiramer OR glatiramyl OR '147245-92-9' OR '28704-27-0' OR cop1 OR 'cop 1' OR copaxone OR 'copolymer1' OR 'co-polymer1' OR 'copolymer-1' OR 'co-polymer-1' OR copolymeri OR 'co-polymeri' OR 'copolymer-i' OR 'co-polymer-i' OR cpx OR glatopa OR marcyto OR perscleran OR remurel OR sclerthon OR glatect OR 'teva-glatirameracetate' OR brabio OR cliff OR 'tv 5010' OR 'tv-5010' OR tv5010	7515	7602
#11'	'interferon beta' OR 'interferon beta' [MeSH Terms] OR 'interferon β-1a' OR 'interferon β-1b' OR fif OR fiblaferon OR naferon OR frone OR hemferon OR '77238-31-4' OR mr21 OR 'mr-21' OR 'mr 21' OR bm532 OR 'bm-532' OR 'bm 532' OR peginterferon OR 'pegylated interferon' OR avonex OR '74899-71-1' OR 'biib 017' OR biib017 OR cinnovex OR neoferon OR 'neo feron' OR plegridy OR rebif OR 'ifn beta' OR 'sampeginterferon β-1a' OR 'beta serine' OR '145155-23-3' OR actoferon OR 'actoferon' OR beneseron OR 'beneseron' OR betaferon OR 'beta feron' OR betaseron OR 'beta-seron' OR blastoferon OR 'blasto feron' OR extavia OR uribeta OR betaifn OR 'beta-ifn' OR 'beta-ifn-1a' OR 'beta-ifn-1b' OR ifnbeta OR 'ifn-beta' OR 'ifn-beta-ser' OR ifnb OR 'rifn β-1b' OR 'sh 579' OR sh579 OR 'zk157046' OR zk157046	101 373	102 488
#12	natalizumab OR 'natalizumab' [MeSH Terms] OR '189261-10-7' OR 'an 100226' OR an100226 OR antegren OR 'anti-alpha4 integrin' OR 'anti-vla4' OR 'anti-vla 4' OR tysabri	3 897	3958
#13	ocrelizumab OR 'ocrelizumab' [MeSH Terms] OR ocrevus OR '637334-45-3' OR 'rhumab 2h7' OR 'monoclonal ant body 2h7' OR 'pro 70769' OR pro70769 OR pr070769 OR rhumab2h7	617	654
#14	teriflunomide OR 'teriflunomide' [MeSH Terms] OR aubagio OR '163451-81-8' OR '(z)-2-cyano-alpha,alpha,alpha-trifluoro-3-hydroxy-p-crotonotoluidide' OR 'a 771726' OR 'a77 1726' OR a771726 OR 'a77-1726' OR 'hmr 1726' OR hmr1726 OR 'rs 61980' OR rs61980 OR 'su 0020' OR su0020	877	903

Lp.	Słowa kluczowe	Aktualizacja I	Aktualizacja II
#15	siponimod OR 'siponimod' [MeSH Terms] OR '1230487-00-9' OR '1230487-85-0' OR 'baf 312' OR baf312 OR mayzent OR nvpbaf312nx	168	178
#16	ozanimod OR 'ozanimod' [MeSH Terms] OR '1306760-87-1' OR '1618636-37-5' OR 'rpc 1063' OR rpc1063 OR zeposia	121	140
#17	cladribine OR 'cladr bine' [MeSH Terms] OR '4291-63-8' OR cldado OR biodribin OR intocel OR leustat OR leustatin OR leustatine OR litak OR litax OR mavenciad OR movectro OR mylinax OR 'rwjand26251' OR rwj26251	2312	2348
#18	ofatumumab OR 'ofatumumab' [MeSH Terms] OR arzerra OR 'gsk 1841157' OR gsk1841157 OR 'humac cd20' OR 'humax cd20' OR humaxcd20 OR 'omb 157' OR omb157 OR '679818-59-8'	646	659
#19	#6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18	144 448	146 227
#20	#5 AND #19	16 297	16 568
#21	((("randomized controlled trial") OR (random*) OR (RCT) OR(((singl* OR doubl* OR trebl* OR tripl*) AND (blind* OR mask*)) OR(single blind) OR (double blind) OR (triple blind) OR (placebo) OR(placebo-controlled) OR (blinding) OR (controlled clinical trial) OR(random* AND controlled AND study*) OR (random* AND controlledAND trial*) OR ((random OR randomly) AND (allocation ORallocate*))))))	1 775 388	1 800 676
#22	#20 AND #21	2399	2443
#23	#20 AND #21 Filters: from 2021/1/1 - 3000/12/12	125	x
#24	#20 AND #21 Filters: from 2021/9/1 - 3000/12/12	x	65
Data pierwszej aktualizacji przeszukania: 14 września 2021 roku			
Data drugiej aktualizacji przeszukania: 10 grudnia 2021 roku			

Tabela 8.

Wynik wyszukiwania w bazie Embase dla porównania pośredniego - aktualizacja oryginalnego przeszukania

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik	Aktualizacja
#1	('multiple sclerosis' OR 'multiple sclerosis/exp OR 'demyelinating disease' OR cns OR ms OR rrms OR rms OR ppms OR spms OR 'ha-rms' OR 'hda-rms') AND [embase]/lim	882 202	895 221
#2	(disseminated OR insular OR multiple OR 'relapsing-remitting' OR progressive) AND [embase]/lim	2 198 355	2 236 709
#3	(scleros* OR sclerot*) AND [embase]/lim	317 215	323 051
#4	#2 AND #3	173 188	176 874
#5	#1 OR #4	910 118	923 672
#6	(ponesimod OR 'ponesimod/exp OR 'act 128800' OR act128800 OR 'act-128800' OR 'rg 3477' OR rg3477 OR 'rg-3477' OR '854107-55-4' OR 854107554) AND [embase]/lim	217	241
#7	(alemtuzumab OR 'alemtuzumab/exp OR '3a189dh42v' OR campath OR 'ldp 103' OR 'ldp 03' OR ldp103 OR ldp03 OR lemtrada OR mabcampath OR 'monoclonal antibody cd52') AND [embase]/lim	17 663	18 013
#8	('dimethyl fumarate' OR 'dimethyl fumarate/exp OR '2756-87-8' OR 'azl o 211089' OR 'bg 00012' OR 'bg-00012' OR bg00012 OR 'bg 12' OR bg12 OR 'dimethyl ester fumaric acid' OR 'dimethyl trans-ethylenedicarboxylate' OR 'dimethyltransethylenedicarboxylate' OR dimethylfumarate OR dmf OR 'fag201' OR 'fag-201' OR fag201 OR fp187 OR 'fp-187' OR fumaderm OR 'fumaric acid dimethyl ester' OR panaclar OR psorinovo OR skilarence OR tecfidera OR 'trans butenedioic acid dimethyl ester') AND [embase]/lim	12 825	13 186

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik	Aktualizacja
#9	('fingolimod hydrochloride' OR fingolimod OR 'fingolimod'/exp OR '162359-56-0' OR 'fty 720' OR 'fty-720' OR fty720 OR gilenia OR gilenya OR 'ach-fingolimod' OR 'marfingolimod' OR 'mylan-fingolimod' OR 'pms-fingolimod' OR 'tarofingolimod' OR 'teva-fingolimod') AND [embase]/lim	11 074	11 437
#10	('glatiramer acetate' OR 'glatiramer acetate'/exp OR glatiramer OR glatiramyl OR '147245-92-9' OR '28704-27-0' OR cop1 OR 'cop 1' OR copaxone OR 'copolymer1' OR 'co-polymer1' OR 'copolymer-1' OR 'co-polymer-1' OR copolymeri OR 'co-polymeri' OR 'copolymer-i' OR 'co-polymer-i' OR cpx OR glatopa OR marcyto OR perscleran OR remurel OR sclerthon OR glatect OR 'teva glatiramer acetate' OR brabio OR cliff OR 'tv 5010' OR 'tv-5010' OR tv5010) AND [embase]/lim	13 928	14 227
#11'	('interferon beta' OR 'interferon beta'/exp OR 'interferon β-1a' OR 'interferon β-1b' OR fif OR fiblaferon OR naferon OR frone OR hemferon OR '77238-31-4' OR mr21 OR 'mr-21' OR 'mr21' OR bm532 OR 'bm-532' OR 'bm 532' OR peginterferon OR 'pegylated interferon' OR avonex OR '74899-71-1' OR 'biib 017' OR biib017 OR cinnovex OR neoferon OR 'neo feron' OR plegridy OR rebif OR 'ifn beta' OR 'sampeginterferon β-1a' OR 'beta serine' OR '145155-23-3' OR actoferon OR 'acto feron' OR beneseron OR betaferon OR 'beta feron' OR betaseron OR blastoferon OR 'blasto feron' OR extavia OR ur beta OR betaifn OR 'beta-ifn' OR 'beta-ifn-1a' OR 'beta-ifn-1b' OR ifnbeta OR 'ifn-beta' OR 'ifn-beta-ser' OR ifnb OR 'rifn β-1b' OR 'sh 579' OR sh579 OR 'zk157046' OR zk157046) AND [embase]/lim	326 978	334 351
#12	(natalizumab OR 'natalizumab'/exp OR '189261-10-7' OR 'an 100226' OR an100226 OR antegren OR 'antialpha4 integrin' OR 'anti-vla4' OR 'anti-vla 4' OR tysabri) AND [embase]/lim	11 788	12 146
#13	(ocrelizumab OR 'ocrelizumab'/exp OR ocrevus OR '637334-45-3' OR 'rhumb 2h7' OR 'monoclonal antibody 2h7' OR 'pro 70769' OR pro70769 OR pr070769 OR rhumab2h7) AND [embase]/lim	2483	2756
#14	(teriflunomide OR 'teriflunomide'/exp OR aubagio OR '163451-81-8' OR '(z)-2-cyano-alpha, alpha, alpha-trifluoro-3-hydroxy-p-crotonotoluidide' OR 'a 771726' OR 'a77 1726' OR a771726 OR 'a77-1726' OR 'hmr 1726' OR hmr1726 OR 'rs 61980' OR rs61980 OR 'su 0020' OR su0020) AND [embase]/lim	3493	3700
#15	(siponimod OR 'siponimod'/exp OR '1230487-00-9' OR '1230487-85-0' OR 'baf 312' OR baf312 OR mayzent OR nvpbaf312nx) AND [embase]/lim	587	659
#16	(ozanimod OR 'ozanimod'/exp OR '1306760-87-1' OR '1618636-37-5' OR 'rpc 1063' OR rpc1063 OR zeposia) AND [embase]/lim	452	506
#17	(cladribine OR 'cladribine'/exp OR '4291-63-8' OR cldado OR biodribin OR intocel OR leustat OR leustatin OR leustatine OR litak OR litax OR mavenciad OR movectro OR mylinax OR 'rwjand26251' OR rwj26251) AND [embase]/lim	7638	7828
#18	(ofatumumab OR 'ofatumumab'/exp OR arzerra OR 'gsk 1841157' OR gsk1841157 OR 'humac cd20' OR 'humax cd20' OR humaxcd20 OR 'omb 157' OR omb157 OR '679818-59-8') AND [embase]/lim	3310	3391
#19	#6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18	381 589	390 079
#20	#5 AND #19	43 155	44 284
#21	('randomized controlled trial'/exp OR 'randomized controlled trial' OR random* OR rct OR ((singl* OR doubl* OR trebl* OR tripl*) AND (blind* OR mask*)) OR (single AND ('blind'/exp OR 'blind')) OR (double AND ('blind'/exp OR 'blind')) OR (triple AND ('blind'/exp OR 'blind')) OR 'placebo'/exp OR 'placebo' OR 'placebo controlled' OR 'blinding'/exp OR 'blinding' OR (controlled AND clinical AND trial) OR (random* AND controlled AND study*) OR (random* AND controlled AND trial*) OR ((random OR randomly) AND (allocation OR allocate*)) AND [embase]/lim	2 206 440	2 242 294
#22	#20 AND #21	9182	9404
#23	#20 AND #21 AND [1-1-2021]/sd	709	x

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik	Aktualizacja
#24	#20 AND #21 AND [1-9-2021]/sd	x	318
Data pierwszej aktualizacji przeszukania: 17 września 2021 roku			
Data drugiej aktualizacji przeszukania: 10 grudnia 2021 roku			

Tabela 9.
Wynik wyszukiwania w bazie Cochrane dla porównania pośredniego - aktualizacja oryginalnego przeszukania

Lp.	Słowa kluczowe	Aktualizacja I	Aktualizacja II
#1	'multiple sclerosis' OR 'demyelinating disease' OR cns OR ms OR rrms OR rms OR ppms OR spms OR 'ha-rms' OR 'hda-rms'	54 225	55 373
#2	MeSH descriptor: [Multiple Sclerosis] explode all trees	3692	3791
#3	#1 OR #2	54 225	55 373
#4	disseminated OR insular OR multiple OR 'relapsing-remitting' OR progressive	119 068	121 766
#5	scleros* OR sclerot*	17 938	18 266
#6	#4 AND #5	12 174	12 389
#7	#3 OR #6	54 778	55 944
#8	ponesimod OR 'act 128800' OR act128800 OR 'act-128800' OR 'rg 3477' OR rg3477 OR 'rg-3477' OR '854107-55-4' OR 854107554	72	72
#9	alemtuzumab OR '3a189dh42v' OR campath OR 'ldp 103' OR 'ldp 03' OR ldp103 OR ldp03 OR lemtrada OR mabcampath OR 'monoclonal ant body cd52'	755	763
#10	MeSH descriptor: [Alemtuzumab] explode all trees	153	154
#11	#9 OR #10	755	763
#12	'dimethyl fumarate' OR '2756-87-8' OR 'azl o 211089' OR 'bg 00012' OR 'bg-00012' OR bg00012 OR 'bg 12' OR bg12 OR 'dimethyl ester fumaric acid' OR 'dimethyl trans-ethylenedicarboxylate' OR 'dimethyltransethylenedicarboxylate' OR dimethylfumarate OR dmf OR 'fag201' OR 'fag-201' OR fag201 OR fp187 OR 'fp-187' OR fumaderm OR 'fumaric acid dimethyl ester' OR panaclar OR psorinovo OR skilarence OR tecfidera OR 'trans butenedioic acid dimethyl ester'	3265	3323
#13	MeSH descriptor: [Dimethyl Fumarate] explode all trees	100	101
#14	#12 OR #13	3265	3323
#15	'fingolimod hydrochloride' OR fingolimod OR '162359-56-0' OR 'fty 720' OR 'fty-720' OR fty720OR gilenia OR gilenya OR 'ach-fingolimod' OR 'mar-fingolimod' OR 'mylan-fingolimod' OR 'pms-fingolimod' OR 'taro-fingolimod' OR 'teva-fingolimod'	613	622
#16	MeSH descriptor: [Fingolimod Hydrochloride] explode all trees	159	163
#17	#15 OR #16	613	
#18	'glatiramer acetate' OR glatiramer OR glatiramyl OR '147245-92-9' OR '28704-27-0' OR cop1 OR 'cop 1' OR copaxone OR 'copolymer1' OR 'copolymer1' OR 'copolymer-1' OR 'co-polymer-1' OR copolymeri OR 'copolymeri' OR 'copolymer-i' OR 'co-polymer-i' OR cpx OR glatopa OR marcyto OR perscleran OR remurel OR sclerthon OR glatect OR 'teva-glatiramercetate' OR brabio OR cliff OR 'tv 5010' OR 'tv-5010' OR tv5010	1781	1799
#19	MeSH descriptor: [Glatiramer Acetate] explode all trees	180	183

Lp.	Słowa kluczowe	Aktualizacja I	Aktualizacja II
#20	#18 OR #19	1781	
#21	'interferon beta' OR 'interferon β-1a' OR 'interferon β-1b' OR fif OR fiblaferon OR naferon OR frone OR hemferon OR '77238-31-4' OR mr21 OR 'mr-21' OR 'mr 21' OR bm532 OR 'bm-532' OR 'bm 532' OR peginterferon OR 'pegylated interferon' OR avonex OR '74899-71-1' OR 'biib 017' OR biib017 OR cinnovex OR neoferon OR 'neo feron' OR plegridy OR rebif OR 'ifn beta' OR 'sampeginterferon β-1a' OR 'beta serine' OR '145155-23-3' OR actoferon OR 'acto feron' OR beneseron OR 'beneseron' OR betaferon OR 'beta feron' OR betaseron OR 'beta-seron' OR blastoferon OR 'blasto feron' OR extavia OR uribeta OR betaifn OR 'beta-ifn' OR 'beta-ifn-1a' OR 'beta-ifn-1b' OR ifnbeta OR 'ifn-beta' OR 'ifn-beta-ser' OR ifnb OR 'rifn β-1b' OR 'sh 579' OR sh579 OR 'zk157046' OR zk157046	7039	7073
#22	MeSH descriptor: [Interferon-beta] explode all trees	767	775
#23	#21 OR #22	7039	7073
#24	natalizumab OR '189261-10-7' OR 'an 100226' OR an100226 OR antegren OR 'anti-alpha4 integrin' OR 'anti-vla4' OR 'anti-vla 4' OR tysabri	480	488
#25	MeSH descriptor: [Natalizumab] explode all trees	90	90
#26	#24 OR #25	480	488
#27	ocrelizumab OR ocrevus OR '637334-45-3' OR 'rhumab 2h7' OR 'monoclonal antibody 2h7' OR 'pro 70769' OR pro70769 OR pr070769 OR rhumab2h7	271	279
#28	teriflunomide OR aubagio OR '163451-81-8' OR '(z)-2-cyano-alpha, alpha, alpha-trifluoro-3-hydroxy-p-crotonotoluidide' OR 'a 771726' OR 'a77 1726' OR a771726 OR 'a77-1726' OR 'hmr 1726' OR hmr1726 OR 'rs 61980' OR rs61980 OR 'su 0020' OR su0020	63087	64 966
#29	siponimod OR '1230487-00-9' OR '1230487-85-0' OR 'baf 312' OR baf312 OR mayzent OR nvpbf312nx	118	126
#30	ozanimod OR '1306760-87-1' OR '1618636-37-5' OR 'rpc 1063' OR rpc1063 OR zeposia	131	135
#31	cladribine OR '4291-63-8' OR cldado OR biodribin OR intocel OR leustat OR leustatin OR leustatine OR litak OR litax OR mavenclad OR movectro OR mylinax OR 'rwjand26251' OR rwj26251	422	430
#32	MeSH descriptor: [Cladribine] explode all trees	101	102
#33	#31 OR #32	422	430
#34	ofatumumab OR arzerra OR 'gsk 1841157' OR gsk1841157 OR 'humac cd20' OR 'humax cd20' OR humaxcd20 OR 'omb 157' OR omb157 OR '679818-59-8'	292	301
#35	#8 OR #11 OR #14 OR #17 OR #20 OR #23 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #33 OR #34	76114	78 125
#36	#7 AND #35	8079	8245
#37	#7 AND #35 with Cochrane Library publication date from Jan 2021 to present	463	x
#38	#37 In Trials	347	x
#39	#7 AND #35 with Cochrane Library publication date from Sep 2021 to present	x	144
#40	#39 in Trials	x	113
Data pierwszej aktualizacji przeszukania: 17 września 2021 roku			
Data drugiej aktualizacji przeszukania: 10 grudnia 2021 roku			

Tabela 10.
Słowa kluczowe zastosowane w celu przeszukania pozostałych źródeł informacji medycznej

Źródło informacji medycznej	Link do strony	Słowa kluczowe lub sposób wyszukiwania	Wynik (liczba zakwalifikowanych opracowań)	
				Aktualizacja
Strony towarzystw naukowych i kongresów naukowych				
Polskie Towarzystwo Stwardnienia Rozsianego (PTSR)	https://www.ptsr.org.pl/	Ponesimod	0 (0)	0 (0)
		Interferon beta	0 (0)	0 (0)
		Peginterferon beta	0 (0)	0 (0)
		Dimethyl fumarate	0 (0)	0 (0)
		Glatiramer acetate	0 (0)	0 (0)
		Teriflunomide	0 (0)	0 (0)
		Natalizumab	0 (0)	0 (0)
		Ocrelizumab	0 (0)	0 (0)
		Fingolimod	0 (0)	0 (0)
		Cladribine	0 (0)	0 (0)
		Ozanimod	0 (0)	0 (0)
Ofatumumab	0 (0)	0 (0)		
ACTRIMS Forum 2021 (Poster Presentations)	https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/135245852111015908	Ponesimod	3 (0)	3 (0)
		Interferon beta	118 (0)	118 (0)
		Peginterferon beta	6 (0)	6 (0)
		Dimethyl fumarate	88 (0)	88 (0)
		Glatiramer acetate	110 (0)	110 (0)
		Teriflunomide	72 (0)	72 (0)
		Natalizumab	133 (0)	133 (0)
		Ocrelizumab	87 (0)	87 (0)
		Fingolimod	115 (0)	115 (0)
		Cladribine	49 (0)	49 (0)
		Ozanimod	3 (0)	3 (0)
Ofatumumab	12 (0)	12 (0)		
European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS)	https://congrex.com/client/ectrims/	Ponesimod	0 (0)	0 (0)
		Interferon beta	0 (0)	0 (0)
		Peginterferon beta	0 (0)	0 (0)
		Dimethyl fumarate	0 (0)	0 (0)
		Glatiramer acetate	0 (0)	0 (0)
		Teriflunomide	0 (0)	0 (0)
		Natalizumab	0 (0)	0 (0)
		Ocrelizumab	0 (0)	0 (0)
		Fingolimod	0 (0)	0 (0)
		Cladribine	0 (0)	0 (0)
		Ozanimod	0 (0)	0 (0)
Ofatumumab	0 (0)	0 (0)		
European Academy of Neurology (EAN)	https://www.ean.org/	Ponesimod	0 (0)	0 (0)
		Interferon beta	0 (0)	0 (0)
		Peginterferon beta	0 (0)	0 (0)
		Dimethyl fumarate	0 (0)	0 (0)
		Glatiramer acetate	1 (0)	1 (0)
		Teriflunomide	1 (0)	1 (0)
		Natalizumab	0 (0)	0 (0)
		Ocrelizumab	0 (0)	0 (0)
		Fingolimod	0 (0)	0 (0)
		Cladribine	2 (0)	2 (0)
		Ozanimod	0 (0)	0 (0)
Ofatumumab	0 (0)	0 (0)		
European Academy of Neurology (EAN) Virtual Congress 2021	https://www.eanvirtualcongress.org/#	Ponesimod	0 (0)	0 (0)
		Interferon beta	4 (0)	4 (0)
		Peginterferon beta	3 (0)	3 (0)
		Dimethyl fumarate	5 (0)	5 (0)
		Glatiramer acetate	1 (0)	1 (0)
		Teriflunomide	3 (0)	3 (0)
		Natalizumab	8 (0)	8 (0)
		Ocrelizumab	10 (0)	10 (0)
		Fingolimod	11 (0)	11 (0)
		Cladribine	7 (0)	7 (0)
		Ozanimod	1 (0)	1 (0)
Ofatumumab	3 (0)	3 (0)		

Źródło informacji medycznej	Link do strony	Słowa kluczowe lub sposób wyszukiwania	Wynik (liczba zakwalifikowanych opracowań)	
				Aktualizacja
National Multiple Sclerosis Society (NMSS)	https://www.nationalmssociety.org/	Ponesimod	3 (0)	3 (0)
		Interferon beta	61 (0)	64 (0)
		Peginterferon beta	6 (0)	6 (0)
		Dimethyl fumarate	70 (0)	72 (0)
		Glatiramer acetate	80 (0)	80 (0)
		Teriflunomide	41 (0)	41 (0)
		Natalizumab	57 (0)	57 (0)
		Ocrelizumab	80 (0)	80 (0)
		Fingolimod	68 (0)	68 (0)
		Cladribine	44 (0)	46 (0)
Ozanimod	21 (0)	21 (0)		
Ofatumumab	30 (0)	32 (0)		
American Academy of Neurology (AAN)	https://www.aan.com/	Ponesimod	7 (0)	7 (0)
		Interferon beta	230 (0)	239 (0)
		Peginterferon beta	299 (0)	301 (0)
		Dimethyl fumarate	68 (0)	68 (0)
		Glatiramer acetate	138 (0)	138 (0)
		Teriflunomide	60 (0)	60 (0)
		Natalizumab	138 (0)	145 (0)
		Ocrelizumab	64 (0)	64 (0)
		Fingolimod	112 (0)	114 (0)
		Cladribine	39 (0)	39 (0)
Ozanimod	12 (0)	14 (0)		
Ofatumumab	16 (0)	16 (0)		
Rejestry i raporty z badań klinicznych na stronach agencji				
ClinicalTrials.gov	https://clinicaltrials.gov/	Ponesimod	16 (0)	16 (0)
		Interferon beta	394 (0)	394 (0)
		Peginterferon beta	27 (0)	27 (0)
		Dimethyl fumarate	125 (0)	125 (0)
		Glatiramer acetate	130 (0)	130 (0)
		Teriflunomide	53 (0)	53 (0)
		Natalizumab	133 (0)	133 (0)
		Ocrelizumab	97 (0)	97 (0)
		Fingolimod	122 (0)	122 (0)
		Cladribine	135 (0)	135 (0)
Ozanimod	31 (0)	31 (0)		
Ofatumumab	139 (0)	139 (0)		
clinicaltrialsregister.eu	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search	Ponesimod	1 (0)	1 (0)
		Interferon beta	112 (0)	114 (0)
		Peginterferon beta	10 (0)	11 (0)
		Dimethyl fumarate	54 (0)	54 (0)
		Glatiramer acetate	766 (0)	70 (0)
		Teriflunomide	38 (0)	40 (0)
		Natalizumab	60 (0)	63 (0)
		Ocrelizumab	33 (0)	33 (0)
		Fingolimod	56 (0)	56 (0)
		Cladribine	38 (0)	39 (0)
Ozanimod	10 (0)	10 (0)		
Ofatumumab	76(0)	79 (0)		
FDA	https://www.fda.gov/	Ponesimod	5 (0)	7 (0)
		Interferon beta	242 (0)	242 (0)
		Peginterferon beta	41 (0)	41 (0)
		Dimethyl fumarate	96 (0)	97 (0)
		Glatiramer acetate	100 (0)	104 (0)
		Teriflunomide	68 (0)	68 (0)
		Natalizumab	74 (0)	75 (0)
		Ocrelizumab	40 (0)	42 (0)
		Fingolimod	130 (0)	137 (0)
		Cladribine	60 (0)	62 (0)
Ozanimod	27 (0)	29 (0)		
Ofatumumab	56(0)	58 (0)		

Źródło informacji medycznej	Link do strony	Słowa kluczowe lub sposób wyszukiwania	Wynik (liczba zakwalifikowanych opracowań)	
				Aktualizacja
EMA	https://www.ema.europa.eu/	Ponesimod	30 (0)	34 (0)
		Interferon beta	2621 (0)	2621 (0)
		Peginterferon beta	2320 (0)	2328 (0)
		Dimethyl fumarate	1211 (0)	1211 (0)
		Glatiramer acetate	2440 (0)	2447 (0)
		Teriflunomide	92 (0)	92 (0)
		Natalizumab	194 (0)	194 (0)
		Ocrelizumab	88 (0)	88 (0)
		Fingolimod	182 (0)	183 (0)
		Cladribine	145 (0)	149 (0)
		Ozanimod	64 (0)	69 (0)
Ofatumumab	120 (0)	122 (0)		
NICE	https://www.nice.org.uk/	Ponesimod	1 (0)	1 (0)
		Interferon beta	23 (0)	23 (0)
		Peginterferon beta	6 (0)	6 (0)
		Dimethyl fumarate	13 (0)	13 (0)
		Glatiramer acetate	15 (0)	15 (0)
		Teriflunomide	8 (0)	8 (0)
		Natalizumab	11 (0)	11 (0)
		Ocrelizumab	11 (0)	11 (0)
		Fingolimod	16 (0)	17 (0)
		Cladribine	11 (0)	11 (0)
		Ozanimod	6 (0)	6 (0)
Ofatumumab	10 (0)	13 (0)		

Data przeszukania: 17 września 2021 roku.

Data aktualizacji przeszukania: 10 grudnia 2021 roku.

Aneks B. Badania wykluczone z analizy

Poniżej przedstawiono badania wykluczone z analizy na etapie pełnych tekstów wraz z przyczyną wykluczenia dla przeprowadzonych w ramach niniejszej analizy:

- przeszukania dla interwencji (Tabela 11),
- aktualizacji przeszukania dla porównania pośredniego (Tabela 12).

Lista badań wykluczonych z oryginalnego przeszukania dla porównania pośredniego znajduje się w dokumencie źródłowym [REDACTED]

Tabela 11.
Badania wykluczone z analizy na etapie pełnych tekstów wraz z przyczyną wykluczenia (przeszukanie dla PON)

Lp.	Autor i rok	Przyczyna	Szczegóły wykluczenia	Referencja
1.	Chua 2020	PUNKTY KOŃCOWE	Badanie dotyczące oceny preferencji pacjenta leczonego na MS	Chua GN; Beyer A; Hennessy B; Brooks A; Tervonen T PND103 Patient Preferences for Multiple Sclerosis Treatment during a Phase 3 Trial Value in health. 2020;23:S641-
2.	Kappos 2019	INNE	Opis badania OPTIMUM (brak przedstawionych wyników)	Kappos L; Burcklen M; Freedman MS; Fox R; Havrdova EK; Hennessy B; Hohlfeld R; Lublin F; Montaban X; Pozzilli C; et al. 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 Multiple sclerosis journal. 2019;25:30-31
3.	NCT01093326	INNE	Opis badania klinicznego (brak przedstawionych wyników)	Clinical Study to Investigate the Long-term Safety, Tolerability, and Efficacy of Ponesimod in Patients With Relapsing-remitting Multiple Sclerosis https://clinicaltrials.gov/show/NCT01093326 . 2010;:
4.	Keenan 2020	INNE	Przegląd systematyczny dostępny w formie abstraktu konferencyjnego	Keenan, A.; Guiang, H.; Salvo, E.; Situ, A.; Singh, S. Network meta-analysis for cumulative disability accumulation in relapsing multiple sclerosis Neurology. 2020;94:
5.	Stoneman 2021	INNE	Przegląd systematyczny dostępny w formie abstraktu konferencyjnego	Stoneman D.; Drudge C.; Zhao M.; Worthington E.; Cameron C.; Haring D.; Samjoo I.; Adlard N. Relapse reduction by disease-modifying therapies for relapsing multiple sclerosis: A network meta-analysis. Multiple Sclerosis Journal 2021;27(2 SUPPL):739
6.	Oliveira 2020	INTERWEN CJA	Przegląd systematyczny dotyczący różnic w definicjach punktów końcowych MS. Brak uwzględnienia ponesimodu	Oliveira, M.L.; Lucchetta, R.C.; Bonetti, A.D.F.; Fernandez-Llimós, F.; Becker, J.; Gonçalves, M.V.M.; Tauil, C.B.; Pontarolo, R.; Wiens, A. Efficacy outcomes reported in trials of multiple sclerosis: A systematic scoping review Multiple Sclerosis and Related Disorders. 2020;45:
7.	Zierhut 2020	INNE	Przegląd systematyczny dostępny w formie abstraktu konferencyjnego	Zierhut, M.; Kracker, H.; Scherz, T.; Keenan, A.; Hennessy, B. Comparative efficacy of relapsing multiple sclerosis therapies: A model-based meta-analysis for annual relapse rate Multiple Sclerosis Journal. 2020;26:141

Lp.	Autor i rok	Przyczyna	Szczegóły wykluczenia	Referencja
8.	Zierhut 2020	INNE	Przegląd systematyczny dostępny w formie abstraktu konferencyjnego	Zierhut, M.; Kracker, H.; Scherz, T.; Keenan, A.; Hennessy, B. Comparative efficacy of relapsing multiple sclerosis therapies: A longitudinal model-based meta-analysis for confirmed disability accumulation Multiple Sclerosis Journal. 2020;26:140-141
9.	Baldin 2020	METODYKA	Przegląd niesystematyczny	Baldin, Elisa; Lugaresi, Alessandra Ponesimod for the treatment of relapsing multiple sclerosis. Expert Opin Pharmacother. 2020 Nov;21(16):1955-1964. doi: 10.1080/14656566.2020.1799977. Epub 2020 Aug 18.
10.	Vaclavkova 2021	PUNKTY KONCOWE	Analizę dodatkową dotyczącą czasu wzrostu stężenia aminotransferazy alaninowej u pacjentów z badania OPTIMUM	Vaclavkova A.; Walter V.; DiBernardo A.; Ait-Tihyat M. „Analysis and evaluation of ponesimod hepatic safety data”. Multiple Sclerosis Journal / 2021;27(2 SUPPL):734-735.

Tabela 12.
Badania wykluczone z analizy na etapie pełnych tekstów wraz z przyczyną wykluczenia (przeszukanie aktualizacyjne do porównania pośredniego)

Lp.	Autor i rok	Przyczyna	Szczegóły wykluczenia	Referencja
1.	Chow 2021	POPULACJA	Wyłącznie pacjenci z PPMS	Højsgaard Chow H, Ta bot J, Lundell H. Dimethyl Fumarate Treatment in Patients With Primary Progressive Multiple Sclerosis: A Randomized, Controlled Trial. <i>Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.</i> 2021 Aug 24;8(5):e1037. doi:
2.	Liu 2021	METODYKA	Przegląd systematyczny	Liu Z, Liao Q, Wen H, Zhang Y Disease modifying therapies in relapsing-remitting multiple sclerosis: A systematic review and network meta-analysis. <i>Autoimmun Rev.</i> 2021 Jun;20(6):102826. doi: 10.1016/j.autrev.2021.102826. Epub 2021 Apr 18.
3.	Tong 2021	METODYKA	Przegląd systematyczny	Tong J, Zou Q, Chen Y, Liao X, Chen R, Ma L, Zhang D. Efficacy and acceptability of the S1P receptor in the treatment of multiple sclerosis: a meta-analysis. <i>Neurol Sci.</i> 2021 May;42(5):1687-1695. doi: 10.1007/s10072-021-05049-w. Epub 2021
4.	Bartosik-Psujek 2021	METODYKA	Przegląd systematyczny	Bartos k-Psujek H, Kaczyński Ł, Górecka M, Rolka M, Wójcik R, Zięba P, Kaczor M. Cladr bine tablets versus other disease-modifying oral drugs in achieving no evidence of disease activity (NEDA) in multiple sclerosis-A systematic review and network meta-analysis. <i>Mult Scler Relat Disord.</i> 2021 Apr;49:102769. doi: 10.1016/j.msard.2021.102769. Epub 2021 Jan 16
5.	Lingohr-Smith 2021	METODYKA	Przegląd systematyczny	Lingohr-Smith M.; Deitelzweig C.; Lin G.; Lin J. PND2 Efficacy and Safety of Disease-Modifying Therapies for the Treatment of Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: A Systematic Review. <i>Value in Health</i> (2021) 24 Supplement 1 (S158). Date of Publication: 1 Jun 2021
6.	Lingohr Smith 2021	METODYKA	Przegląd systematyczny	Lingohr-Smith M.; Deitelzweig C.; Lin G.; Lin J Disease-Modifying Therapies for the Treatment of Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: A Comparison of Their Efficacy for Reducing Relapse Rate. <i>Multiple Sclerosis Journal</i> (2021) 27:1 SUPPL (34-35). Date of Publication: 2021
7.	Zierhut 2021	METODYKA	Przegląd systematyczny	Zierhut M.; Kracker H.; Scherz T. Keenan A.; Hennessy Comparative efficacy of relapsing multiple sclerosis therapies: A longitudinal model-based meta-analysis for confirmed disability accumulation <i>Multiple Sclerosis Journal</i> (2020) 26:3 SUPPL (140-141). Date of Publication: 1 Dec 2020

Lp.	Autor i rok	Przyczyna	Szczegóły wykluczenia	Referencja
8.	Boyko 2019a	INNE	Publikacja w języku rosyjskim	Boyko A.N.; Bakhtiyarova K.Z.; Dudin V.A.; Zaslavsky L.G.; Malkova N.A.; Parshina Y.V.; Fedulov A.S.; Zinkina-Orikhan A.V.; Linkova Y.N.; Ivanov R.A.; Chernovskaya T.V. The new pegylated interferon beta-1a (Sampeginterferon beta-1a, BCD-054) in the treatment of relapsing multiple sclerosis. Zhurnal Nevrologii i Psichiatrii imeni S.S. Korsakova (2019) 119:10 (100-109). Date of Publication: 2019
9.	Boyko 2019b	INNE	Publikacja w języku rosyjskim	Boyko A.N.; Bosenko L.P.; Vasilovskiy V.V.; Volkova L.I.; Zakharova M.N.; Kotov S.V.; Lekomtseva E.V.; Negrich T.I.; Parshina E.V.; Patrusheva O.P.; Prokopenko S.V.; Sazonov D.V.; Timchenko L.V.; Trinitatskiy Y.; Khabirov F.A.; Khavunka M.; Chichanovskaya Zhurnal Nevrologii i Psichiatrii imeni S.S. Korsakova (2019) 119:2 (73-85). L.V.; Sherman M.A.; Ivanov R.A.; Lin'kova Y.; Stukalina E.Y.; Zinkina-Orikhan A.V.; Obukhova .Efficacy, tolerability and safety of the treatment with teberif: The results of a 2-year randomized clinical trial of treatment naïve patients with relapsing multiple sclerosis, who have not received dmt, after switching from other interferon β-1a
10.	Boyko 2017	INNE	Publikacja w języku rosyjskim	Boyko A.N.; Alifirova V.M. Efficacy, safety and tolerability of glatiramer acetate injections in dose 40 mg/ml in patients with relapsing-relapsing multiple sclerosis. Zhurnal Nevrologii i Psichiatrii imeni S.S. Korsakova (2017) 117:11 (135-139).

Aneks C. Charakterystyka badań RCT

C.1. PON vs TERI

OPTIMUM			
Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepięone badanie kliniczne fazy III, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo PON względem TERI w populacji pacjentów z RRMS^a			
Kryteria włączenia			
1) wiek 18–55 lat; 2) RRMS zdiagnozowane na podstawie kryteriów McDonald z 2010 r.; 3) Uzyskanie wyniku w skali EDSS 0–5,5 pkt; 4) Udokumentowana na podstawie obrazu MRI aktywność choroby; 5) ≥ 2 udokumentowane kliniczne rzuty choroby w ciągu ostatnich 24 do 1 miesiąca przed skringiem lub ≥ 1 kliniczny rzut choroby w ciągu 12 do 1 miesiąca przed skringiem; 6) jedną lub więcej zmian chorobowych mózgu związanych ze wzmocnieniem (Gd+ w badaniu MRI wykonanym w ciągu 6 miesięcy przed wyjściową oceną EDSS; 7) pacjenci nieleczeni lub wcześniej leczeni interferonem (IFN) β -1a, IFN β -1b, octanem glatirameru, natalizumabem lub fumaranem dimetylu; 8) Pacjenci, którzy wyrazili zgodę na zastosowanie procedury przyspieszonej eliminacji teryflunomidu po ostatniej dawce badanego leku			
Kryteria wykluczenia			
1) Cięża lub karmienie piersią; 2) Diagnoza PPMS; 3) Pacjenci z poważnymi schorzeniami lub otrzymujący terapię na tego typu schorzenia (np. sercowo-naczyniowe, płucne, immunologiczne, wątrobowe, okulistyczne, oczne i nowotwory złośliwe); 4) Pacjenci, u których niemożliwe jest przeprowadzenie badania MRI lub z klinicznie istotnymi schorzeniami medycznymi lub chirurgicznymi, które w opinii badacza naraziłyby pacjenta na ryzyko biorąc udział w badaniu			
Charakterystyka populacji			
Cecha populacji	PON	TERI	
Liczba pacjentów	567	566	
Odsetek mężczyzn [%]	36%	34%	
Wiek w latach, średnia (SD)	36,7 (8,74)	36,8 (8,74)	
Czas w latach od pojawienia się pierwszych objawów MS średnia (SD)	7,63 (6,78)	7,65 (6,78)	
Liczba rzutów w ciągu ostatnich 12 miesięcy, średnia (SD)	1,2 (0,61)	1,3 (0,65)	
Odsetek pacjentów wcześniej leczonych DMT [%]	Ogółem*	38%	37%
	Interferon β -1a**	19%	22%
	Interferon β -1b**	13%	13%
	Peginterferon β -1a**	1%	1%
	Octan glatirameru**	17%	15%
	Natalizumab	0%	0%
	Fingolimod	0%	0%
	Fumaran dimetylu**	1%	2%
	Inne	bd	bd
Średnia punktacja w skali EDSS (SD)	2,57 (1,17)	2,56 (1,23)	
Odsetek pacjentów bez zmian Gd+ [%]	40%	35%	
Liczba zmian Gd+ w sekwencji T1, średnia	bd	bd	

OPTIMUM		
Liczba zmian w sekwencji T2, średnia (SD)	bd	bd
Objętość zmian w sekwencji T2 w cm ³ , średnia (SD)	8,301 (10,346)	9,489 (11,265)
Znormalizowana objętość mózgu w cm ³ , średnia (SD)	bd	bd
Interwencja		
Schemat badania	Porównanie w układzie grup równoległych w stosunku 1:1: PON vs TERI przez 108 tygodni	
Interwencje	PON podawany doustnie w dawce 20 mg (14-dniowym stopniowym zwiększaniem dawki zaczynając od 2 mg w celu złagodzenia działania nasercowego pierwszej dawki) TERI podawany doustnie w dawce 14 mg	
Okres interwencji (OI)/Okres Obserwacji (OB.)	OI:108 tygodni	
Uwagi	Pacjenci po zakończeniu fazy randomizowanej mogli uczestniczyć w przedłużeniu badania (w ramach którego wszyscy otrzymywali leczenie PON w dawce 20 mg OPTIMUM_LT)	
Metodyka		
Typ i podtyp badania wg AOTMiT	IIA	
Randomizacja	TAK, metoda komputerowa, schemat 1:1, ze stratyfikacją ze względu na uprzednie stosowanie w ciągu 2 lat DMT (tak/nie) oraz wyniku <i>baseline</i> w skali EDSS (<3,5 pkt / ≥3,5 pkt)	
Ukrycie kodu alokacji	Prawidłowe (system interaktywnych odpowiedzi IRT)	
Kierunek badania	Prospektywny	
Zaślepienie	TAK, podwójnie zaślepienie	
Utrata z badania (%)	<ul style="list-style-type: none"> • PON: 2/567 (<1%) nieotrzymanie zaplanowanego leczenia, 94/567 (17%) utrata ogółem, opis prawidłowy; 37/567 (7%) – AE; 26/567 (5%) – inne powody; 12/567 (2%) – określone wcześniej kryteria zakończenia leczenia; 11/567 (2%) – brak skuteczności; 6/567 (1%) – nieznaną przyczyną; 2/567 (<1%) – utrata z okresu obserwacji • TERI: wszyscy pacjenci otrzymali zaplanowane leczenie; 93/566 (16%); utrata, opis prawidłowy 14/566 (2%); przyczyny: 30/566 (5%) – inne powody; 16/566 (3%) - określone wcześniej kryteria zakończenia leczenia; 24/566 (4%) – brak skuteczności; 4/566 (1%) – nieznaną przyczyną; 2/566 (<1%) – utrata z okresu obserwacji; 2/566 (<1%) - zgon 	
Metodyka implementacji danych utraconych	Technika wielokrotnej imputacji	
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	Do analizy bezpieczeństwa włączano pacjentów, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę badanego leku	
Testowana hipoteza wyjściowa	<i>Superiority</i>	
I-rzędowy punkt końcowy	ARR	
Pozostałe punkty końcowe podlegające ocenie	<ul style="list-style-type: none"> • zmiana w kwestionariuszu FSIQ RMS, • liczba zmian w MRI, • zmiana objętości mózgu, • czas do wystąpienia CDA3, • czas do wystąpienia CDA6, • NEDA 3, • NEDA-4, • bezpieczeństwo terapii 	
Metoda analizy wyników	Skuteczność : ITT Bezpieczeństwo: mITT	

OPTIMUM	
Lokalizacja badania	162 ośrodki (Ameryka Północna, Europa, Meksyk, Izrael, Turcja)
Sponsor badania	Janssen Research & Development LLC and Actelion Pharmaceuticals

a) W badaniu wzięło udział 3% pacjentów z SPMS

*Leczenie w ciągu 2 lat przed rozpoczęciem badania

**Dane z raportu CSR – dotyczy odsetków pacjentów stosujących kiedykolwiek co najmniej 1 terapię

C.2. PON vs PLC

Olsson 2014			
Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne fazy II, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo PON w różnej dawce* względem PLC w populacji pacjentów z RRMS			
Kryteria włączenia			
1) wiek 18–55 lat; 2) RRMS zdiagnozowane na podstawie kryteriów McDonald'a z 2005 r.; 3) Uzyskanie wyników w skali EDSS 0–5,5 pkt; 4) Udokumentowana na podstawie obrazu MRI aktywność choroby; 5) ≥ 1 kliniczny rzut choroby w ciągu 12 miesięcy przed skrinowaniem; 6) ≥ 1 kliniczny rzut choroby w ciągu 24 miesięcy przez skrinowaniem lub co najmniej 1 zmiana Gd+ w T1 rozpoznana podczas badania MRI			
Kryteria wykluczenia			
1) Stosowanie systemowego leczenia kortykosteroidami w ciągu 30 dni przed randomizacją; 2) Stosowanie leków immunomodulujących (interferony, octanu glatirameru) oraz niektórych immunosupresantów (cyklosporyny, sirolimusa, kwasu mykofenolowego) w ciągu 3 miesięcy przed randomizacją lub innych immunosupresantów (azatiopryna, metotreksat, natalizumab) i leków biologicznych (daklizumab) w ciągu 6 miesięcy przed randomizacją; 3) Stosowanie cyklofosfamidu, mitokasantronu, kladrybiny, alemtuzumabu i rytuksymabu			
Charakterystyka populacji			
Cecha populacji	PON (20 mg)	PLC	
Liczba pacjentów	114	121	
Odsetek mężczyzn [%]	33%	30%	
Wiek w latach, średnia (SD)	35,5 (8,5)	36,6 (8,6)	
Czas w latach od pojawienia się pierwszych objawów MS średnia (SD)	7,3 (6,3)	6,9 (5,7)	
Liczba rzutów w ciągu ostatnich 12 miesięcy, średnia (SD)	bd	bd	
Odsetek pacjentów wcześniej leczonych DMT [%]	Ogółem	bd	bd
	Interferon β-1a	bd	bd
	Interferon β-1b	bd	bd
	Peginterferon β-1a	bd	bd
	Octan glatirameru	bd	bd
	Natalizumab	bd	bd
	Fingolimod	bd	bd
	Fumaran dimetylu	bd	bd
	Inne	bd	bd
Średnia punktacja w skali EDSS (SD)	2,2 (1,31)	2,2 (1,23)	
Odsetek pacjentów bez zmian Gd+ [%]	60%	53%	

Olsson 2014		
Liczba zmian Gd+ w sekwencji T1, średnia	2,5 (6,61)	1,7 (3,31)
Liczba zmian w sekwencji T2, średnia (SD)	bd	bd
Objętość zmian w sekwencji T2 w cm³, średnia (SD)	7,747 (10, 005)	6,125 (8,988)
Znormalizowana objętość mózgu w cm³, średnia (SD)	bd	bd
Interwencja		
Schemat badania	Porównanie w układzie grup równoległych w stosunku 1:1: PON* vs PLC przez 24 tygodnie	
Interwencje	PON podawany doustnie w dawce 20 mg* (z 7-dniowym stopniowym okresem stosowania PON w dawce 10 mg) PLC	
Okres interwencji (OI)/Okres Obserwacji (OB)	OI: 24 tygodnie	
Uwagi	Pacjenci po zakończeniu 24-tygodniowego leczenia mogli rozpocząć udział w nierandomizowanym przedłużeniu badania Olsson 2014 trwającym 432 tygodni. Przedłużenie badania składało się z 3 okresów obserwacyjnych: 96 tygodni, 432 tygodni (brak danych o czasie trwania 3. Okresu)	
Metodyka		
Typ i podtyp badania wg AOTMiT	IIA	
Randomizacja	TAK, metoda blokowa, schemat 1:1, ze stratyfikacją ze względu na ośrodek	
Ukrycie kodu alokacji	Prawidłowe (system interaktywnych odpowiedzi)	
Kierunek badania	Prospektywny	
Zaślepienie	TAK, podwójnie zaślepienie (zaślepienie pacjenta, badacza , sponsora)	
Utrata z badania (%)	<ul style="list-style-type: none"> • PON: opis prawidłowy; 2/116 (2%) nieotrzymanie zaplanowanego leczenia, 15/114 (13%) zaprzestanie terapii ogółem; 6/114 (5%) – AE; 5/116 (5%) – decyzja pacjenta; inne powody; 2/114 (2%) – naruszenie protokołu badania; 1/114 (<1%) – decyzja badacza; 1/114 (<1%) – wycofanie zgody na udział w badaniu • PLC: opis prawidłowy; wszyscy pacjenci otrzymali zaplanowane leczenie; 11/121 (9%) zaprzestanie terapii ogółem; 3/121 (2%) – AE; 2/121 (2%) – zdefiniowane w protokole kryteria zakończenia leczenia; 1/121 (<1%) – wycofanie zgody; 1/121 (<1%) – względy administracyjne 	
Metodyka implementacji danych utraconych	bd	
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	Do analizy bezpieczeństwa włączano pacjentów, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę badanego leku	
Testowana hipoteza wyjściowa	<i>Superiority</i>	
I-rzędowy punkt końcowy	Skumulowana liczba nowych zmian Gd+ w T1 między 12 i 24 tygodniem leczenia	
Pozostałe punkty końcowe podlegające ocenie	<ul style="list-style-type: none"> • ARR • czas do wystąpienia rzutu choroby, • skumulowana liczba nowych lub powiększających się zmian Gd+ w T1 między 12 i 24 tygodniem leczenia, • skumulowana liczba unikatowych zmian między 12 i 24 tygodniem leczenia • zmiana objętości mózgu, • bezpieczeństwo terapii 	
Metoda analizy wyników	Skuteczność : mITT Bezpieczeństwo: mITT	
Lokalizacja badania	94ośrodki (Europa, Kanada, Australia, Stany Zjednoczone)	

Olsson 2014

Sponsor badania

Actelion Pharmaceuticals Ltd

*Ze względu na przedmiot niniejszej analizy przedstawiono charakterystykę pacjentów stosujących zarejestrowaną dawkę PON tj. 20 mg dziennie. Nie przedstawiono porównania z PON w dawce 10 i 40 mg.

C.3. PEG-INFB-1a vs PLC

ADVANCE^a

Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne fazy III oceniające skuteczność i bezpieczeństwo pegylowanego interferonu beta-1a w porównaniu z PLC w populacji pacjentów z RRMS

Kryteria włączenia

1) Wiek 18–65; 2) RRMS zdiagnozowane na podstawie kryteriów McDonald'a 1–4 (Polman 2005); 3) 0–5 w skali EDSS; 4) ≥ 2 udokumentowane rzuty w ciągu ostatnich 3 lat, przy czym wystąpienie ≥ 1 w ciągu 12 mies. przed randomizacją
Stosowanie antykoncepcji przez pacjentów w wieku reprodukcyjnym w okresie badania i 3 mies. po jego zakończeniu

Kryteria wykluczenia

1) Progresywne formy MS; Znana alergia na którykolwiek składnik preparatu PEG-INFB-1a; 2) Poważna alergia, reakcja anafilaktyczna lub nadwrażliwość na leki; 3) Terapia INFB zakończona później niż 6 mies. przed randomizacją lub terapia trwająca ≥ 4 tyg.; 4) Istotna klinicznie choroba sercowa, endokrynologiczna, hematologiczna, immunologiczna, metaboliczna, urologiczna, płucna, neurologiczna, dermatologiczna, psychiatryczna lub inna poważna choroba wykluczająca udział w badaniu klinicznym; 5) Przebyte nowotwory (z wyjątkiem wyleczonego raka podstawnkomórkowego lub płaskonabłonkowego skóry); 6) Napady padaczkowe lub omdlenia w ciągu 3 mies. przed włączeniem do badania; 7) Myśli samobójcze lub epizod ciężkiej depresji w ciągu 3 mies. przed włączeniem do badania; 8) Nieprawidłowe EKG; 9) Zakażenie wirusem HIV lub aktywne zakażenie WZW typu B lub C; 10) Nieprawidłowe wyniki krwi przekraczające którekolwiek z wartości granicznych określonych poniżej: 11) Aminotransferaza alaninowa >2 górnej granicy normy; 12) Aminotransferaza alaninowa/Aminotransferaza asparaginianowa >2 górnej granicy normy; 13) Bilirubina $>1,5$ górnej granicy normy; 14) Leukocyty $<3700/\text{mm}^3$; 15) Bezwzględna liczba neutrofilii = $1500/\text{mm}^3$; 16) Płytki krwi $<150,000/\text{mm}^3$; 17) Hb $< 10 \text{ g/dL}$ u kobiet oraz $<11 \text{ g/dL}$ u mężczyzn; 18) Kreatynina $>$ górnej granicy normy; 19) Czas protrombinowy lub czas kaolinowo-kefalinowy $>1,2$ górnej granicy normy; 20) Rzut MS mający miejsce w ciągu 50 dni przed randomizacją i/lub brak stabilizacji po poprzednim rzucie; 21) Uprzednia terapia PEG-INFB-1a; 22) Nadwrażliwość na paracetamol, ibuprofen, naproksen lub aspirynę; 23) Kobiety w wieku reprodukcyjnym z pozytywnym wynikiem testu ciąży podczas skriningu; 24) Kobiety w ciąży lub karmienie piersią; 25) Nadużywanie narkotyków lub alkoholu w ciągu 2 lat przed włączeniem do badania; 26) Przeciwwskazania do badania MRI (wszczepiony rozrusznik serca lub inne metalowe urządzenia)

Oceniane punkty końcowe

I-rzędowy PK: ARR w 48. tyg. (rzut choroby definiowany jako nowe lub nawracające objawy neurologiczne niezwiązane z gorączką lub infekcją, utrzymujące się przez co najmniej 24 godziny, którym towarzyszą nowe obiektywne wyniki neurologiczne potwierdzone przez niezależną neurologiczną komisję oceniającą i oddzielone od wystąpienia innych potwierdzonych nawrotów o co najmniej 30 dni)

Pozostałe PK: liczba nowych/nowo powiększonych zmian T2 zależnych po 1 roku, liczba nowych zmian T1 zależnych, atrofia mózgu, odsetek pacjentów, u których doszło do nawrotu po 1 roku, odsetek pacjentów z trwałą niepełnosprawnością po 1 roku, zmiany w EDSS i MSFC, zmiana pkt w skali MSFC oraz w komponencie fizycznej skali SF-12, CDP12, CDP24, odsetek pacjentów bez nawrotów, HRQoL, NEDA, poprawa jakości życia, bezpieczeństwo

Charakterystyka populacji

Cecha populacji	PEG-INFB-1a 2W 125 µg	PLC
Liczba pacjentów	512	500
Odsetek mężczyzn [%]	29	28
Wiek w latach, średnia (SD)	36,9 (9,8)	36,3 (9,7)
Czas w latach od pojawienia się pierwszych objawów MS, średnia (SD)	6,9 (6,6)	6,3 (6,3)
Liczba rzutów w ciągu ostatnich 12 miesięcy, średnia (SD)	1,6 (0,7)	1,6 (0,7)
Odsetek pacjentów wcześniej leczonych DMT [%]	Ogółem	17
	Interferon beta-1a	<1
		1

ADVANCE^a		
Interferon beta-1b	2	1
Octan glatirameru	5	5
Inne	11	12
Średnia punktacja w skali EDSS (SD)	2,47 (1,3)	2,44 (1,2)
Odsetek pacjentów bez zmian Gd+ [%]	65	59
Liczba zmian Gd+ w sekwencji T1, średnia (SD)	27,8 (28,1)^b	28,1 (29,2)^b
Liczba zmian w sekwencji T2, średnia (SD)	48,7 (36,8)	50,6 (35,7)
Objętość zmian w sekwencji T2 w cm³, średnia (SD)	9,8 (11,6)	10,1 (11,9)
Znormalizowana objętość mózgu w cm³, średnia (SD)	bd	bd
Interwencja		
Schemat badania	Porównanie w układzie równoległym w schemacie 1:1;1^a PEG-INFB-1a vs PLC przez 48 tyg.,	
Interwencje	PEG-INFB-1a: podanie podskórne za pomocą ampułko-strzykawki w dawce 125 µg Q2W PLC: podanie podskórne za pomocą ampułko-strzykawki w dawce 125 µg 2W	
Okres interwencji / obserwacji po zakończonym leczeniu	OI: 96 tyg. (PEG-INFB-1a vs PLC: 48 tyg., PEG-INFB-1a: 96 tyg.)	
Uwagi	Po 48 tygodniach leczenia pacjenci z grupy PLC zostali przydzieleni do PEG-INFB-1a co 2. lub 4 tyg.	
Metodyka		
Typ i podtyp badania wg AOTMiT	IIA	
Randomizacja	TAK, randomizacja centralna w schemacie 1:1:1 ^a , przeprowadzona przy użyciu IVRS, stratyfikacja ze względu na lokalizację	
Ukrycie kodu alokacji	Prawidłowe (IVRS)	
Kierunek badania	Prospektywny	
Zaślepienie	TAK (zaślepieniu podlegali pacjenci, badacz oraz osoby oceniające wyniki)	
Utrata z badania (%)	<ul style="list-style-type: none"> • Peg-IFNB: 74/512 (14%), przyczyny AE (n=24), utrata z okresu obserwacji (n=2); wycofanie zgody (n=35), decyzja badacza (n=4), zgon (n=1), inne (n=8) • PLC: 44/500 (9%), przyczyny AE (n=5); utrata z okresu obserwacji (n=3); wycofanie zgody (n=30), zgon (n=2), inne (n=4) 	
Metodyka implementacji danych utraconych	Imputacja brakujących danych stosowana była w odniesieniu do analizy wrażliwości za pomocą metody LOCF, ponadto zastosowano analizę zachowawczą za pomocą metody wielokrotnej imputacji	
Testowana hipoteza wyjściowa	<i>Superiority</i>	
I-rzędowy punkt końcowy	ARR	

ADVANCE ^a	
Pozostałe punkty końcowe podlegające ocenie	<ul style="list-style-type: none"> • liczba nowych/nowo powiększonych zmian T2 zależnych po 1 roku, • liczba nowych zmian T1 zależnych, • zmniejszenie objętości mózgu, • odsetek pacjentów, u których doszło do nawrotu po 1 roku, odsetek pacjentów z trwałą niepełnosprawnością po 1 roku, • zmiany w EDSS i MSFC, • zmiana pkt w skali MSFC oraz w komponencie fizycznej skali SF-12, • CDP12, • CDP24, • odsetek pacjentów bez nawrotów, HRQoL, • NEDA, • poprawa jakości życia, • bezpieczeństwo
Metoda analizy wyników	<p>Skuteczność: ITT (lub mITT w przypadku oceny NEDA – z analizy wykluczano pacjentów, u których stwierdzono nawrót choroby oraz nowo powiększające się zmiany w sekwencji T2.</p> <p>Bezpieczeństwo: mITT (do analizy bezpieczeństwa włączono wszystkich pacjentów, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku)</p>
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Belgia, Bułgaria, Chile, Chorwacja, Estonia, Francja, Grecja, Gruzja, Hiszpania, Holandia, Indie, Łotwa, Kanada, Kolumbia, Meksyk, Niemcy, Nowa Zelandia, Peru, Polska, Rumunia, Rosja, Serbia, Ukraina, USA, Wielka Brytania)
Sponsor badania	Biogen

LOCF- (ang. last observation carried forward)- – w miejsce brakujących danych implementowana jest ostatnia obserwowana wartość

a) Badanie miało trzy ramiona (PEG-INFB-1a 2W 125 µg vs PEG-INFB-1a 4W 125 µg vs PLC), ze względu na zakres analizy uwzględniono dwa z nich (opisane w tabeli powyżej).

b) Liczba zmian hipointensywnych w sekwencji T1.

C.4. IFNB-1a-IM vs PLC

BRAVO		
Wieloośrodkowe, randomizowane badanie fazy 3, zaprojektowane w celu oceny skuteczności, bezpieczeństwa i farmakokinetyki terapii LAQ, IFNB-1a-IM oraz PLC u pacjentów z RRMS		
Kryteria włączenia		
1) Wiek 18-55 lat; 2) Diagnoza RRMS (zgodnie z kryteriami McDonald'a z 2005); 3) ≤ 5,5 pkt w skali EDSS; 4) ≥1 rzut MS w ciągu 12 miesięcy przed randomizacją, 5) ≥2 rzuty MS w ciągu 24 miesięcy przed randomizacją lub ≥1 rzut w okresie 12-24 miesięcy przed randomizacją i jedna nowa zmiana Gd+ w okresie 12 miesięcy przed randomizacją		
Kryteria wykluczenia		
1) Progresywne formy MS; 2) Terapia kortykosteroidami w okresie 30 dni przed skринingiem; 3) Stosowanie terapii eksperymentalnej, terapii badanej, immunosupresji (z włączeniem mitoksantronu) w okresie 6 miesięcy przed skринingiem; 4) Stosowanie GA w okresie 2 miesięcy przed skринingiem; 5) Stosowanie kiedykolwiek wcześniej NAT, LAQ, 2 CdA lub jakiegokolwiek rodzaju INF-β.		
Charakterystyka populacji^a		
Cecha populacji	IFNB-1a-IM	PLC
Liczba pacjentów	447	450
Odsetek mężczyzn [%]	31	29
Wiek w latach, mediana (P25, P75)	38,5 (30,3, 45,9)	37,5 (30,3, 45,4)
Czas w latach od pojawienia się pierwszych objawów MS, mediana (P25, P75)	5,3 (2,4, 10,3)	4,7 (2,0, 9,7)
Liczba rzutów w ciągu ostatnich 12 miesięcy, mediana (P25, P75)	1,0 (1,0, 2,0)	1,0 (1,0, 2,0)

BRAVO		
Odsetek pacjentów wcześniej leczonych DMT [%]	9	6
Punktacja w skali EDSS, mediana (P25, P75)	2,5 (1,5, 3,5)	2,5 (1,5, 3,5)
Odsetek pacjentów bez zmian Gd+ [%]	62	67
Liczba zmian Gd+ w sekwencji T1, średnia	bd	bd
Liczba zmian w sekwencji T2	bd	bd
Objętość zmian w sekwencji T2 [cm ³], mediana (P25, P75)	5,7 (1,9, 11,7)	4,7 (1,7, 10,3)
Znormalizowana objętość mózgu [cm ³], średnia (SD)	1,586 (84)	1,586 (93)
Interwencja		
Schemat badania	LAQ 0,6 mg vs IFN β -1a-IM 30 μ g vs PLC przez 24 miesiące	
Interwencje	Ramię I: LAQ 0,6 mg podawany doustnie QD Ramię II: IFN β -1a-IM 30 μ g podawany domięśniowo QW Ramię III: PLC podawane doustnie QD	
Okres interwencji / obserwacji po zakończonym leczeniu	24 mies. OI	
Metodyka		
Typ i podtyp badania wg AOTMIT	IIA	
Randomizacja	Randomizacja komputerowa w schemacie 1:1:1 ze stratyfikacją ze względu na miejsce badania	
Ukrycie kodu alokacji	bd	
Kierunek badania	prospektywny	
Zaślepienie	TAK (podwójne zaślepienie w przypadku LAQ oraz PLC; brak zaślepienia w przypadku IFN β -1a; zaślepienie oceny wyników dotyczyło wszystkich badanych interwencji)	
Utrata z badania (%)	TAK; opis prawidłowy <ul style="list-style-type: none"> • IFNβ-1a-IM: 69/447 (15%), przyczyny: zgon (n=1); AE (n=26), brak zgody na zmianę warunków badania (n=3), wycofanie zgody (n=27), wniosek lekarza/badacza (n=4), niestosowanie się do zaleceń (n=1), ciąża (n=4), utrata z okresu obserwacji (n=2), inne (n=1) • PLC: 91/450 (20%), przyczyny: AE (n=19), brak zgody na zmianę warunków badania (n=8), wycofanie zgody (n=39), wniosek lekarza/badacza (n=6), niestosowanie się do zaleceń (n=3), ciąża (n=8), utrata z okresu obserwacji (n=8) 	
Metodyka implementacji danych utraconych	bd	
Testowana hipoteza wyjściowa	bd	
I-rzędowy punkt końcowy	ARR	
Pozostałe punkty końcowe podlegające ocenie	<ul style="list-style-type: none"> • zmiana znormalizowanej objętości mózgu w ciągu 24 miesięcy, • potwierdzone pogorszenie niesprawności w okresie 3 miesięcy ocenione w skali EDSS, • nieprawność oceniona skalą MSFC w 24 miesiącu (lub wcześniej w przypadku wcześniejszego zakończenia udziału w badaniu), • potwierdzenie pogorszenie niesprawności oceniane w skali EDSS w okresie 6 miesięcy. 	
Metoda analizy wyników	Analiza skuteczności – ITT Do analizy bezpieczeństwa włączono wszystkich pacjentów, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku – mITT	
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (bd)	

BRAVO**Sponsor badania**

Teva Pharmaceuticals

P25 – percentyl 25; P75 – percentyl 75

a) W charakterystyce populacji uwzględniono tylko ramiona spełniające kryteria włączenia do analizy.

MSCRG**Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepiene badanie kliniczne fazy III, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo IFNB-1a-IM względem PLC w populacji pacjentów z RRMS.****Kryteria włączenia**

1) Wiek 18–55 lat; 2) MS zdiagnozowane co najmniej 1 rok wcześniej; 3) Wynik baseline 1,0-3,5 pkt w skali EDSS; 4) ≥ 2 udokumentowane rzuty choroby w ciągu ostatnich 3 lat; 5) Brak rzutów choroby w ciągu ostatnich 2 miesięcy; 6) RRMS uwzględniająca pacjentów z całkowitą remisją choroby (całkowity powrót do stanu niesprawności z przed rzutu choroby) i z częściową remisją choroby (niepełny powrót do stanu z przed rzutu choroby)

Kryteria wykluczenia

1) Uprzednia terapia lekami immunosupresyjnymi lub IFNB, hormonem adrenokortykotropowym lub kortykosteroidami stosowana w ciągu ostatnich 2 miesięcy; 2) Ciąża lub karmienie piersią; 3) Brak chęci stosowania środków antykoncepcyjnych; 4) PPMS lub inna choroba wpływająca na pogorszenie czynności narządów

Oceniane punkty końcowe**I-rzędowy PK: Pozostałe PK:****Charakterystyka populacji**

Cecha populacji	IFNB-1a-IM	PLC
Liczba pacjentów	158	143
Odsetek mężczyzn [%]	25	28
Wiek w latach, średnia (SE)	36,7 (0,6)	36,9 (0,6)
Czas od pojawienia się pierwszych objawów MS [lata], średnia (SD)	Bd	bd
Ilość rzutów w ciągu ostatnich 12 miesięcy, średnia (SE) ^a	1,2 (0,05)	1,2 (0,05)
Odsetek pacjentów wcześniej leczonych DMT [%]	Bd	bd
Średnia punktacja w skali EDSS (SE)	2,4 (0,06)	2,3 (0,07)
Odsetek pacjentów bez zmian Gd+ [%]	48	46
Liczba zmian Gd+ w sekwencji T1, średnia (SE)	3,2 (0,6)	2,3 (0,4)
Liczba zmian w sekwencji T2, średnia (SD)	Bd	bd
Objętość zmian w sekwencji T2 w cm ³	Bd	bd
Znormalizowana objętość mózgu w cm ³ , średnia (SD)	Bd	bd

Interwencja**Schemat badania**

- Porównanie w układzie grup równoległych w stosunku 1:1: INF- β 1a-IM vs PLC przez 104 tygodnie

InterwencjeIFNB-1a-IM (Avonex): podawany domięśniowo w dawce 30 μ g tygodniowo lub PLC**Okres interwencji / obserwacji po zakończonym leczeniu**

OI 104 tyg

Metodyka

MSCRG	
Typ i podtyp badania wg AOTMiT	IIA
Randomizacja	TAK, metoda rzutu monetą
Ukrycie kodu alokacji	bd
Kierunek badania	Prospektywny
Zaślepienie	TAK (podwójne)
Utrata z badania (%)	5/301 (2%), opis niejasny
Metodyka implementacji danych utraconych	Bd
Testowana hipoteza wyjściowa	Bd
I-rzędowy punkt końcowy	Czas do wystąpienia trwałego pogłębienia niesprawności (wzrost o co najmniej 1 pkt w skali EDSS w stosunku do wartości <i>baseline</i> , utrzymujący się min. 6 miesięcy)
Pozostałe punkty końcowe podlegające ocenie	<ul style="list-style-type: none"> • liczba rzutów choroby, liczba i objętość zmian Gd+, • objętość zmian w sekwencjach T2 zależnych, • bezpieczeństwo
Metoda analizy wyników	ITT (w odniesieniu do wszystkich zrandomizowanych pacjentów)
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (USA)
Sponsor badania	Narodowy Instytut Zdrowia (NIH), Narodowy Instytut Zaburzeń Neurologicznych i Udaru Mózgu (NINDS), Biogen Inc.

a) Określony w publikacji jako roczny wskaźnik rzutów przez rozpoczęciem badania

Kappos 2011 ^a		
Wieloośrodkowe, randomizowane, częściowo zaślepienie badanie kliniczne fazy II, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo OKR w dawce 600 mg i w dawce 2000 mg względem IFNB-1a-IM i PLC w populacji pacjentów z RRSM		
Kryteria włączenia		
1) Wiek 18–55 lat; 2) MS zdiagnozowane w oparciu o wytyczne McDonald; 3) Uzyskanie wyniku w skali EDSS 1–6 pkt; 4) ≥ 2 udokumentowane kliniczne rzuty choroby w ciągu ostatnich 3 lat przed skринingiem lub ≥ 1 kliniczny rzut choroby w ciągu ostatniego roku przed skринingiem; 5) Wynik badania MRI mózgu wskazujący na zapalną aktywność choroby z ≥ 6 zmianami T2 lub dwoma rzutami w ciągu 2 ostatnich lat		
Kryteria wykluczenia		
1) Diagnoza PPMS lub SPMS; 2) RRMS trwające > 15 lat, przy jednoczesnym osiągnięciu podczas skринingiem wyniku w skali EDSS ≤ 2 pkt.; 3) Uprzednio lub obecnie występująca neurologiczna lub autoimmunologiczne schorzenie; 4) Uprzednia terapia rytuksymabem lub terapia celowana ukierunkowana na limfocyty B, stosowanie w ciągu ostatnich 24 tygodni blokerów transportu limfocytów, stosowanie β interferonów, octanu glatinameru, dożylniej immunoglobuliny, plazmaferezy oraz immunosupresyjnego leczenia w ciągu 12 tygodni, stosowanie układowych glukokortykosterydów w ciągu ostatnich 4 tygodni oraz nietolerancja IFNB		
Charakterystyka populacji		
Cecha populacji	IFNB-1a-IM	PLC
Liczba pacjentów	54	54
Odsetek mężczyzn [%]	41	33
Wiek w latach, średnia (SD)	38,1 (9,3)	38,0 (8,8)
Czas w latach od pojawienia się pierwszych objawów MS mediana (zakres)	5,3 (0,8–35,2)	4,8 (0,6–26,2)
Liczba rzutów w ciągu ostatnich 12 miesięcy, średnia (SD)	bd	bd

Kappos 2011 ^a	
Odsetek pacjentów wcześniej leczonych DMT [%]	Ogółem 31 30
Średnia punktacja w skali EDSS (SD)	3,1 (1,5) 3,2 (1,4)
Odsetek pacjentów bez zmian Gd+ [%]	bd bd
Liczba zmian Gd+ w sekwencji T1, średnia	2,3 (5,26) 1,6 (4,05)
Liczba zmian w sekwencji T2, średnia (SD)	bd bd
Objętość zmian w sekwencji T2 w cm ³ , średnia (SD)	13,21 (17,21) 8,95 (9,78)
Znormalizowana objętość mózgu w cm ³ , średnia (SD)	bd bd
Interwencja	
Schemat badania	Porównanie w układzie grup równoległych w stosunku 1:1:1:1 OKR 600 mg vs OKR 2000 mg vs INF-β 1a-IM vs PLC przez 24 tygodnie, następnie przedłużenie badania ze stosowaniem OKR w każdym z ramiona
Interwencje	IFNB-1a-IM: podawany domięśniowo w dawce 30 µg 1 x w tygodniu przez 24 tyg. PLC: podawany w 1. i 15. dnia pierwszego cyklu leczenia – przez 24 tyg.
Okres interwencji / obserwacji po zakończonym leczeniu	OI: 24 tyg. faza badania RCT, następnie przedłużenie badania trwające 72 tyg. ^a /48 tyg. (po zakończonym przedłużeniu badania)
Metodyka	
Typ i podtyp badania wg AOTMiT	IIA
Randomizacja	TAK, za pomocą list randomizacyjnych i systemu IVRS, schemat 1:1:1:1, ze stratyfikacją ze względu na region pochodzenia
Ukrycie kodu alokacji	Prawidłowe (IVRS)
Kierunek badania	Prospektywny
Zaślepienie	TAK, podwójnie zaślepienie z maskowaniem (z wyjątkiem grupy IFNB-1a-IM, przy której tylko osoba oceniająca wynik była zaślepiena)
Utrata z badania (%)	IFNB-1a-IM: 5/54 (9%) opis prawidłowy, 3 – wycofanie zgody na udział w badaniu, 2 – AE PLC: 2/54 (4%) opis prawidłowy, 1 – odmowa przyjęcia leczenia, 1 – brak skuteczności terapii
Metodyka implementacji danych utraconych	Brak imputacji danych dla brakujących danych z ARR. W przypadku brakujących danych związanych z liczbą zmian T1 w danym punkcie czasowym, imputacje przeprowadzono poprzez przypisanie średniej dostępnej po obserwacji bazowej i przed 24 tyg.
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	Raportowano zdarzenia występujące w 24-tygodniowych przedziałach czasowych (0–24, 24–48 tyg., 48–72 tyg., 72–96 tyg., 96–120 tyg., 120–144 tyg.)
Testowana hipoteza wyjściowa	Superiority
I-rzędowy punkt końcowy	liczba powiększonych zmian w sekwencji T1 w 12, 16, 20 i 24 tygodniu
Pozostałe punkty końcowe podlegające ocenie	<ul style="list-style-type: none"> • ARR, • odsetek pacjentów bez rzutu, • łączna liczba powiększonych zmian T1 (od 4–24 tyg.), • łączna liczba nowych zmian T1, zmiana w całkowitej objętości T2 (do 24 tyg.), • bezpieczeństwo
Metoda analizy wyników	ITT
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Belgia, Bułgaria, Czechy, Dania, Finlandia, Francja, Niemcy, Kanada, Włochy, Meksyk, Holandia, Rosja, Rumunia, Serbia, Słowacja, Hiszpania, Szwajcaria, Ukraina, , USA, Wielka Brytania)

Kappos 2011^a**Sponsor badania**

F. Hoffmann – La Roche

a) W charakterystyce populacji uwzględniono tylko ramiona spełniające kryteria włączenia do analizy.

C.5. IFNB-1a-SC vs PLC**PRISMS****Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepione, badanie z grupą kontrolną fazy 3, zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii IFNB-1a-SC względem PLC u pacjentów z RRMS****Kryteria włączenia**

- 1) Pacjenci dorośli; 2) Rzutowo-remisyjna postać stwardnienia rozsianego; 3) ≥ 2 rzuty w okresie ostatnich dwóch lat; 4) 0-5,0 pkt w skali EDSS.

Kryteria wykluczenia

- 1) Przebyta w ciągu 12 miesięcy przed skринingiem którakolwiek terapia: leczenie INF; naświetlanie gruczołów limfatycznych; leczenie cyklofosfamidem, leczenie DMT lub lekami immunosupresyjnymi.

Charakterystyka populacji^a

Cecha populacji	INF B-1a-SC	PLC
Liczba pacjentów	184	187
Odsetek mężczyzn [%]	34	25
Wiek w latach, mediana (IQR)	35,6 (28,4–41,0)	34,6 (28,8–40,4)
Czas od pojawienia się pierwszych objawów MS [lata]	bd	Bd
Liczba rzutów w ciągu ostatnich 12 miesięcy	bd	Bd
Odsetek pacjentów wcześniej leczonych DMT [%]	bd	Bd
Średnia punktacja w skali EDSS (SD)	2,5 (1,3)	2,4 (1,2)
Odsetek pacjentów bez zmian Gd+ [%]	bd	Bd
Liczba zmian Gd+ w sekwencji T1, średnia	bd	Bd
Liczba zmian w sekwencji T2	bd	Bd
Objętość zmian w sekwencji T2	bd	Bd
Znormalizowana objętość mózgu [cm ³]	bd	Bd

Interwencja**Schemat badania**

- INF B-1a-SC 44 μ g vs INF B-1a-SC 22 μ g vs PLC przez 24 miesiące

Interwencje

Ramię I: INF B-1a 44 μ g podawany podskórnym Q3W
 Ramię II: INF B-1a 22 μ g podawany podskórnym Q3W
 Ramię III: PLC podawany podskórnym Q3W

Okres interwencji / obserwacji po zakończonym leczeniu

24 mies. OI

Metodyka**Typ i podtyp badania wg AOTMiT**

IIA

PRISMS	
Randomizacja	TAK; randomizacja w schemacie 1:1:1, przeprowadzona centralnie z użyciem programu komputerowego, stratyfikacja ze względu na ośrodek badawczy, wygenerowanie kodu metodą blokową
Ukrycie kodu alokacji	Tak, brak opisu
Kierunek badania	Prospektywny
Zaślepienie	TAK (podwójne)
Utrata z badania (%)	INF B-1a-SC 44 µg: 19/184 (10,3%), opis prawidłowy, przyczyny: wycofanie zgody pacjenta (n=6), AE (n=9), ciąża (n=3), naruszenie protokołu badania (n=1) PLC: 17/187 (9,1%), opis prawidłowy, przyczyny: wycofanie zgody pacjenta (n=10), AE (n=2), progresja choroby (n=3), zgon (n=1), ciąża (n=1)
Metodyka implementacji danych utraconych	Wyniki uzyskane dla pacjentów, którzy przedwcześnie przerwali badanie, włączano do analizy statystycznej, przy jednoczesnym uwzględnieniu czasu uczestnictwa w badaniu lub użyciu standaryzowanego wskaźnika okresu uczestnictwa w badaniu.
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	bd
Testowana hipoteza wyjściowa	Bd
I-rzędowy punkt końcowy	liczba rzutów w okresie badania
Pozostałe punkty końcowe podlegające ocenie	<ul style="list-style-type: none"> • czas do wystąpienia pierwszego i drugiego rzutu, • odsetek pacjentów bez rzutu choroby, • progresja niesprawności oceniana skalą EDSS, • niewydolność ruchowa (ambulation index) • wskaźnik ambulatoryjny, funkcjonowanie kończyn górnych (arm-function index), • potrzeba zastosowania terapii steroidami oraz hospitalizacji, • aktywność choroby oceniana na podstawie MRI, zachorowalność, • status zdrowia psychicznego mierzony za pomocą skali poczucia beznadziejności Becka, skali skłonności do depresji (CES-D) oraz kwestionariuszem ogólnego stanu zdrowia.
Metoda analizy wyników	ITT
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Austria, Belgia, Finlandia, Holandia, Niemcy, Szwajcaria, Szwecja, Kanada)
Sponsor badania	Ares-Serono International SA

a) W charakterystyce populacji uwzględniono tylko ramiona spełniające kryteria włączenia do analizy
IQR – rozstęp kwartylny

IMPROVE	
Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie, badanie z grupą kontrolną fazy III, zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii INF B-1a-SC względem PLC u pacjentów z RRMS	
Kryteria włączenia	
<ul style="list-style-type: none"> • 1) Wiek 18–60 lat; 2) RRMS zdiagnozowane na podstawie kryteriów McDonald; 3) ≥ 2 rzuty w okresie ostatnich dwóch lat; 4) 0-5,0 pkt w skali EDSS; 5) Aktywna choroba zdefiniowana jako ≥ 1 rzut choroby lub ≥ 1 zmiana Gd+ w MRI występujące w ciągu 6 miesięcy przed randomizacją 	
Kryteria wykluczenia^a	
<p>1) Jakakolwiek inna choroba (inna niż MS); 2) Zapalenie nerwu wzrokowego; 3) Wcześniejsze stosowanie przeciwciał monoklonalnych, mitoksantronu, cytostatyków lub leków immunosupresyjnych (z wyjątkiem kortykosteroidów i hormonu adrenokortykotropowego); 4) całkowite napromienianie układu limfoidalnego; 5) Otrzymywanie w ciągu 3 miesięcy przed rozpoczęciem badania jakiegokolwiek leku DMT; terapii cytokinowej lub antycytokinowej, dożyłnej immunoglobuliny, plazmaferezy, jakkolwiek leku eksperymentalnego lub procedury eksperymentalnej</p>	

IMPROVE		
Charakterystyka populacji^a		
Cecha populacji	INF B-1a-SC	PLC
Liczba pacjentów	120	60
Odsetek mężczyzn [%]	27	30
Wiek w latach, średnia (SD)	34,0 (7,8)	35,2 (10,5)
Czas od pojawienia się pierwszych objawów MS [lata]	bd	bd
Liczba rzutów w ciągu ostatnich 12 miesięcy	bd	bd
Odsetek pacjentów wcześniej leczonych DMT [%]	bd	bd
Średnia punktacja w skali EDSS (SD)	bd	bd
Odsetek pacjentów bez zmian Gd+ [%]	bd	bd
Liczba zmian Gd+ w sekwencji T1, średnia	bd	bd
Liczba zmian w sekwencji T2	bd	bd
Objętość zmian w sekwencji T2	bd	bd
Znormalizowana objętość mózgu [cm ³]	bd	bd
Interwencja		
Schemat badania	• INF B-1a-SC 44 µg vs PLC przez 16 tygodni	
Interwencje	Ramię I: INF B-1a 44 µg podawany podskórnym Q3W Ramię II: PLC podawany podskórnym Q3W	
Okres interwencji / obserwacji po zakończonym leczeniu	16 tygodni OI	
Uwagi	Po 16 tygodniowej fazie randomizowanej, pacjenci z grupy IFNB-1a kontynuowali leczenie do 40 tygodnia, a pacjenci z grupy PLC rozpoczęli leczenie IFNB-1a trwające następne 24 tygodnie	
Metodyka		
Typ i podtyp badania wg AOTMiT	IIA	
Randomizacja	TAK; randomizacja centralna w schemacie 2:	
Ukrycie kodu alokacji	Tak, brak opisu	
Kierunek badania	Prospektywny	
Zaslepienie	TAK (podwójne)	
Utrata z badania (%) ^a	IFNB-1a: 11/120 (9%), opis prawidłowy AE (n=2), zgon (n=1), progresja choroby (n=2), naruszenie protokołu (n=1), utrata z okresu obserwacji (n=1), odmowa MRI (n=1), brak możliwości przyjęcia podskórnego leku (n=1), brak spełnienia kryterium włączenia (n=1) PLC: 4/60 (7%), opis prawidłowy: AE (n=1), brak przestrzegania zaleceń (n=1), wycofanie zgody przez pacjenta (n=1)	
Metodyka implementacji danych utraconych	bd	
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	Bd	

IMPROVE	
Testowana hipoteza wyjściowa	Bd
I-rzędowy punkt końcowy	Całkowita liczba różnych zmian Gd+ w MRI w 16 tygodniu leczenia
Pozostałe punkty końcowe podlegające ocenie	• bezpieczeństwo terapii
Metoda analizy wyników	ITT
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (brak danych o lokalizacjach badania)
Sponsor badania	Merck KGaA

a) Dane dotyczące kryteriów wykluczenia pochodzą z raportu ze strony clinicaltrials.gov (NCT00441103)

C.6. DMF vs PLC

APEX Part I		
Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie, badanie z grupą kontrolną fazy 3, zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii DMF względem PLC u pacjentów z RRMS		
Kryteria włączenia		
<ul style="list-style-type: none"> • 1) Wiek 18–55 lat; 2) RRMS zdiagnozowane na podstawie kryteriów McDonald'a; 3) 0-5,0 pkt w skali EDSS; 4) Wyniki MRI potwierdzające RRMS i aktywna choroba potwierdzona jako ≥ 1 rzut choroby w okresie 12 miesięcy przed randomizacją lub obecność zmiany Gd+ w MRI na 6 miesięcy przed randomizacją; 		
Kryteria wykluczenia		
1) Diagnoza PPMS; 2) Obecne lub przebyte w przeszłości zapalenie nerwu wzrokowego; 3) Dodatni wyn k testu na przeciwciała przeciwko akwaporynie 4; 4) Występowanie rzutu choroby w ciągu 50 dni przed randomizacją lub brak stabilizacji choroby po ostatnim rzucie choroby; 5) Ekspozycja na przeciwwskazane leki		
Charakterystyka populacji		
Cecha populacji	DMF	PLC
Liczba pacjentów	111	113
Odsetek mężczyzn [%]	30	26
Wiek w latach, średnia (SD)	37,3 (8,3)	36,0 (7,5)
Czas od pojawienia się pierwszych objawów MS [lata]	bd	bd
Liczba rzutów w ciągu ostatnich 12 miesięcy, średnia (SD)	1,4 (0,7)	1,4 (0,7)
Odsetek pacjentów wcześniej leczonych DMT [%]	57	57
Średnia punktacja w skali EDSS (SD)	2,2 (1,3)	1,9 (1,3)
Odsetek pacjentów bez zmian Gd+ [%]	2,0 (0,5)	2,0 (0,5)
Liczba zmian Gd+ w sekwencji T1, średnia (SD)	bd	bd
Liczba zmian w sekwencji T2	bd	bd
Objętość zmian w sekwencji T2 [cm ³]; średnia (SD)	6,7 (7,7)	8,2 (10,3)

APEX Part I	
Znormalizowana objętość mózgu [cm³]	bd Bd
Interwencja	
Schemat badania	• DMF (240 µg BID) vs vs PLC przez 24 tygodnie
Interwencje	Ramię I: DMF w dawce 240 µg podawany doustnie BID Ramię II: PLC podawany doustnie BID
Okres interwencji / obserwacji po zakończonym leczeniu	24 tygodnie OI
Metodyka	
Typ i podtyp badania wg AOTMIT	IIA
Randomizacja	TAK; randomizacja w schemacie 1:1, przeprowadzona centralnie z użyciem centralnego systemu głosowego, stratyfikacja ze względu na kraj, w którym prowadzono badanie
Ukrycie kodu alokacji	Tak, brak opisu
Kierunek badania	Prospektywny
Zaślepienie	TAK (podwójne)
Utrata z badania (%)	DMF: 6/113 (5%), opis prawidłowy, przyczyny: AE (n=3); wycofanie zgody pacjenta (n=3), PLC: 6/111 (5%), opis niepełny, przyczyny: AE (n=1), inne (n=4), zgon (n=1), wycofanie zgody pacjenta (n=1)
Metodyka implementacji danych utraconych	Wyniki uzyskane dla pacjentów, którzy przedwcześnie przerwali badanie, włączano do analizy statystycznej, przy jednoczesnym uwzględnieniu czasu uczestnictwa w badaniu lub użyciu standaryzowanego wskaźnika okresu uczestnictwa w badaniu.
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	bd
Testowana hipoteza wyjściowa	bd
I-rzędowy punkt końcowy	Całkowita liczba nowych zmian Gd+ między 12 a 24 tygodniem leczenia
Pozostałe punkty końcowe podlegające ocenie	<ul style="list-style-type: none"> • liczba nowych lub powiększających się zmian Gd+ w obrazie T2, • ARR, • odsetek pacjentów z rzutami choroby, • bezpieczeństwo, • zaprzestanie terapii
Metoda analizy wyników	Skuteczność i bezpieczeństwa: ITT
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Czechy, Japonia, Korea Południowa, Polska, Tajwan)
Sponsor badania	Biogen
DEFINE	
Randomizowane, wieloośrodkowe badanie III fazy, prowadzone w grupach równoległych, zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania DMF w porównaniu do PLC w leczeniu pacjentów z RRMS.	
Kryteria włączenia	
1) wiek 18-55 lat; 2) RRMS wg kryteriów McDonald'a; 3) wyn k EDSS 0,0-5,0 pkt; 4) ≥1 udokumentowany rzuty MS w okresie ostatnich 12 mies. lub MRI wykazujące na ≥1 zmianę GD, wykonane w ciągu 6 tyg. przed randomizacją.	

DEFINE		
Kryteria wykluczenia		
1) rzut choroby lub terapia kortykosteroidami w ciągu 50 dni przed randomizacją i/lub stan pacjenta niestabilny po uprzednim rzucie w momencie randomizacji; 2) wcześniejsza terapia lekiem Fumadem lub DMF, terapia za pomocą całkowitego limfoidalnego naświetlania, terapia chlorambucylem, immunizacja receptorami komórek T lub jakimkolwiek innym przeciwciałem monoklonalnym (z wyjątkiem natalizumabu); 3) terapia cyklofosfamidem w ciągu roku przed randomizacją; terapia cyklosporyną, azatiopryną, mitoksantronem, plazmaferezą lub cytaferezą, mykofenolanem mofetylu w ciągu 6 mies. przed randomizacją; 4) terapia IFN α / β lub GA w ciągu 3 mies. przed randomizacją		
Oceniane punkty końcowe		
I-rzędowy pk: Pozostałe pk:		
Charakterystyka populacji		
Cecha populacji	DMF BIDD	PLC
Liczba pacjentów	410	408
Odsetek mężczyzn [%]	28	25
Wiek w latach, średnia (SD)	38,1 (9,1)	38,5 (9,1)
Czas w latach od pojawienia się pierwszych objawów MS średnia (SD)	5,6 (5,4)	5,8 (5,8)
Liczba rzutów w ciągu ostatnich 12 miesięcy, średnia (SD)	1,3 (0,7)	1,3 (0,7)
Odsetek pacjentów wcześniej leczonych DMT [%]	Ogółem 40	42
Średnia punktacja w skali EDSS (SD)	2,4 (1,3)	2,5 (1,2)
Liczba zmian wzmocnionych GD: średnia (SD)	1,2 (3,3)	1,6 (3,4)
Interwencja		
Schemat badania	Porównanie w układzie grup równoległych w stosunku 1:1: DMF vs PLC przez 48 tyg.	
Interwencje	DMF po w dawce 240 mg BID PLC w schemacie imitującym ocenianą interwencję	
Okres interwencji / obserwacji po zakończonym leczeniu	OI 48 tyg. / 2 lata	
Metodyka		
Typ i podtyp badania wg AOTMiT	IIA	
Randomizacja	TAK (IVRS ze stratyfikacją)	
Ukrycie kodu alokacji	TAK	
Kierunek badania	Prospektywne	
Zaślepienie	<ul style="list-style-type: none"> pacjenci i lekarze: TAK osoby oceniające wyniki: TAK PLC imitujące ocenianą interwencję	
Utrata z badania (%)	DMF BID: Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia: <1%, Przerwanie terapii: 31%, Przerwanie badania: 23%. PLC: Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia: <1%, Przerwanie terapii: 35%, Przerwanie badania: 22%.	
Opis utraty pacjentów z badania prawidłowy		
Metodyka implementacji danych utraconych	bd	

DEFINE	
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	MedDRA 13.1
Testowana hipoteza wyjściowa	Superiority
I-rzędowy punkt końcowy	Odsetek pacjentów z rzutami.
Pozostałe punkty końcowe podlegające ocenie	<ul style="list-style-type: none"> • Zmiany w obrazie MRI, • roczna częstość rzutów, • zmiana punktacji EDSS, • profil bezpieczeństwa
Metoda analizy wyników	mITT (wszyscy pacjenci zrandomizowani do badania, którzy przyjęli ≥ 1 dawkę leku)
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (międzynarodowe)
Sponsor badania	Biogen Idec

Badanie miało 3 ramiona (DMF BID vs DMF TID vs PLC), ze względu na zakres analizy uwzględniono dwa z nich (opisane w tabeli powyżej)

Montalban 2019 ^a		
Wieloośrodkowe, randomizowane, otwarte badanie z grupą kontrolną fazy II, zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii inhibitora BTK względem DMF i PLC u pacjentów z RRMS		
Kryteria włączenia		
<ul style="list-style-type: none"> • 1) Wiek 18–65 lat; 2) RRMS lub SPMS z nakładającymi się rzutami (diagnoza SPMS oparta na ocenie badacza); 3) 0-6,0 pkt w skali EDSS; 		
Kryteria wykluczenia		
1) Diagnoza PPMS; 2) SPMS bez nakładających się rzutów choroby; 3) Choroba trwająca ponad 15 lat z EDSS wynoszącym ≤ 2 punkty; 4) Ekspozycja na DMF na 6 miesięcy przed randomizacją		
Charakterystyka populacji		
Cecha populacji	DMF	PLC
Liczba pacjentów	54	53
Odsetek mężczyzn [%]	28	26
Wiek w latach, średnia (SD)	42,4 (10,8)	41,6 (10,8)
Czas od pojawienia się pierwszych objawów MS [lata], mediana (zakres)	7,3 (0,3–32,5)	7,5 (0,1–39,4)
Liczba rzutów w ciągu ostatnich 12 miesięcy, średnia (SD)	bd	bd
Odsetek pacjentów wcześniej leczonych DMT [%]	bd	bd
Średnia punktacja w skali EDSS (SD)	3,0 (1,7)	3,2 (1,7)
Odsetek pacjentów bez zmian Gd+ [%]	65	55
Liczba zmian Gd+ w sekwencji T1, średnia (SD)	2,20 (6,79)	1,19 (1,91)
Liczba zmian w sekwencji T2	bd	bd
Objętość zmian w sekwencji T2 [cm ³]; średnia (SD)	6,7 (7,7)	8,2 (10,3)
Znormalizowana objętość mózgu [cm ³]	18,84 (17,67)	15,89 (12,63)

Montalban 2019^a	
Interwencja	
Schemat badania	• DMF (240 µg BID) vs vs PLC przez 24 tygodni
Interwencje	DMF w dawce 240 µg podawany doustnie BID PLC podawany doustnie BID
Okres interwencji / obserwacji po zakończonym leczeniu	24 tygodnie OI
Metodyka	
Typ i podtyp badania wg AOTMiT	IIA
Randomizacja	TAK; randomizacja komputerowa w schemacie 1:1:1:1: ^a
Ukrycie kodu alokacji	Tak, IVRS
Kierunek badania	Prospektywny
Zaślepienie	Brak zaślepienia (badanie otwarte)
Utrata z badania (%)	DMF: 2/54 (4%) opis prawidłowy, przyczyny: AE (n=2) PLC: 5/54 (9%), opis prawidłowy, przyczyny: AE (n=4); utrata z obserwacji (n=1)
Metodyka implementacji danych utraconych	Brak opisu
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	bd
Testowana hipoteza wyjściowa	bd
I-rzędowy punkt końcowy	Całkowita liczba nowych zmian Gd+ między w 12., 16., 20. i 24 tygodniu leczenia
Pozostałe punkty końcowe podlegające ocenie	<ul style="list-style-type: none"> • ARR, • odsetek pacjentów z rzutami choroby, • bezpieczeństwo
Metoda analizy wyników	mITT
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Bułgaria, Czechy, Hiszpania, Polska, Rosja, Serbia, Słowacja, Ukraina)
Sponsor badania	EMD Serono Research & Development Institute, Inc.

a) W charakterystyce populacji uwzględniono tylko ramiona spełniające kryteria włączenia do analizy

C.7. TERI vs PLC

TEMSO	
Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie III fazy zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii TERI podawanego w różnych dawkach względem PLC u pacjentów z RRMS	
Kryteria włączenia	
1) Wiek 18-55 lat; 2) Diagnoza MS w oparciu o kryteria McDonald, 3) MS o przebiegu rzutowym z/bez progresji choroby 4) Wynik w skali EDSS ≤ 5,5; 5) ≥ 2 rzuty choroby w okresie ostatnich 2 lat/1 rzut choroby w okresie ostatniego roku, przy jednoczesnym braku rzutu w okresie 60 dni przed randomizacją	
Kryteria wykluczenia	
1) Inne choroby układowe; 2) Ciąża lub planowanie zajścia w ciążę podczas trwania badania	

TEMSO		
Charakterystyka populacji ^a		
Cecha populacji	TERI 14mg	PLC
Liczba pacjentów	359	363
Odsetek mężczyzn [%]	29	34
Wiek w latach, średnia (SD)	37,8 (8,2)	38,4 (9,0)
Czas od pojawienia się pierwszych objawów MS [lata] (SD)	8,7 (6,7)	8,6 (7,1)
Liczba rzutów w ciągu ostatnich 12 miesięcy, średnia (SD)	1,3 (0,7)	1,4 (0,7)
Odsetek pacjentów wcześniej leczonych DMT ^b [%]	Ogółem	25
	IFNB-1a	16
	IFNB-1b	5
	GA	12
Średnia punktacja w skali EDSS (SD)	2,67 (1,24)	2,68 (1,34)
Odsetek pacjentów bez zmian Gd+ [%]	65	62
Liczba zmian Gd+ w sekwencji T1, średnia (SD)	1,81 (5,17)	1,66 (3,55)
Liczba zmian w sekwencji T2	Bd	Bd
Objętość zmian w sekwencji T2 [cm ³], średnia (SD)	Bd	Bd
Znormalizowana objętość mózgu [cm ³] (SD)	Bd	bd
Interwencja		
Schemat badania	TERI 7mg vs TERI 14mg vs PLC	
Interwencje	Ramię I: TERI podawany doustnie w dawce 7 mg QD Ramię II: TERI podawany doustnie w dawce 14 mg QD Ramię III: PLC	
Okres interwencji / obserwacji po zakończonym leczeniu	108 tyg. OI	
Metodyka		
Typ i podtyp badania wg AOTMiT	II A	
Randomizacja	TAK; w schemacie 1:1:1 ze stratyfikacją ze względu na wyjściowy wynik w skali EDSS ($\leq 3,5$ pkt lub $> 3,5$ pkt) i ośrodek badawczy; randomizacja blokowa	
Ukrycie kodu alokacji	Bd	
Kierunek badania	prospektywny	
Zaślepienie	TAK (podwójne)	
Utrata z badania (%)	TERI 14mg: 95/358 (27%) opis prawidłowy; przyczyny: AE (n=38); brak skuteczności (n=17); progresja choroby (n=2); naruszenie protokołu badania (n=2); utrata z okresu obserwacji (n=2); wycofanie zgody na udział w badaniu (n=26); inne (n=5) PLC: 104/363 (29%) opis prawidłowy; przyczyny: AE (n=29); brak skuteczności (n=24); progresja choroby (n=11); naruszenie protokołu badania (n=3); utrata z okresu obserwacji (n=4); wycofanie zgody na udział w badaniu (n=33)	
Metodyka implementacji danych utraconych	bd	

TEMSO	
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	bd
Testowana hipoteza wyjściowa	bd
I-rzędowy punkt końcowy	ARR
Pozostałe punkty podlegające ocenie	<ul style="list-style-type: none"> • CDA3, • całkowita objętość zmian, • liczba zmian Gd+, • objętość zmian w hipointensywnych obrazach T1-zależnych, złożony punkt końcowy – definiowany jako liczba zmian Gd+ lub nowe/powiększone zmiany w obrazach T2-zależnych, atrofia mózgu, • ocena zmęczenia w skali FIS.
Metoda analizy wyników	mITT (w odniesieniu do wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy przyjmowali terapię co najmniej 1 dzień)
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Czechy, Estonia, Polska, Rosja, Ukraina, Austria, Dania, Finlandia, Francja, Niemcy, Włochy, Holandia, Norwegia, Portugalia, Szwecja, Szwajcaria, Turcja, UK, Kanada, Chile, USA)
Sponsor badania	Sanofi-Aventis

a) W charakterystyce populacji uwzględniono tylko ramiona spełniające kryteria włączenia do analizy

b) Odnosi się do pacjentów leczonych DMT w okresie ostatnich 2 lat

TERMS		
Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie II fazy zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii TERI podawanego w różnych dawkach względem PLC u pacjentów z RRMS		
Kryteria włączenia		
1) Wiek 18-65 lat; 2) Diagnoza MS, 3) Wynik w skali EDSS ≤ 6; 4) 2 rzuty choroby w okresie ostatnich 3 lat i 1 rzut choroby w okresie ostatniego roku		
Kryteria wykluczenia		
1) Stosowanie GA, interferonów lub innych niekortykosteroidowych leków immunomodulatorowych w ciągu 4 miesięcy przed rozpoczęciem badania		
Charakterystyka populacji^a		
Cecha populacji	TERI 14 mg	PLC
Liczba pacjentów	57	61
Odsetek mężczyzn [%]	26	33
Wiek w latach, średnia (SD)	39,2 (8,7)	40,1 (9,1)
Czas od pojawienia się pierwszych objawów MS [lata] (SD)	8,5 (7,1)	8,6 (7,9)
Liczba rzutów w ciągu ostatnich 12 miesięcy, mediana (zakres)	1 (0–3)	1 (0–3)
Odsetek pacjentów wcześniej leczonych DMT [%]	Ogółem	bd
Punktacja w skali EDSS, mediana (zakres)	2,0 (0–6,5)	2,5 (0–6)
Odsetek pacjentów bez zmian Gd+ [%]	bd	bd
Liczba zmian Gd+ w sekwencji T1, średnia (SE)	2,32 (0,61)	2,10 (0,62)
Liczba zmian w sekwencji T2, średnia (SE)	0,80 (0,26)	0,66 (0,27)

TERMS		
Objętość zmian w sekwencji T2 [mm ³], średnia (SD)	8,475 (bd)	9,119 (bd)
Znormalizowana objętość mózgu [cm ³] (SD)	bd	bd
Interwencja		
Schemat badania	TERI 7mg vs TERI 14 mg vs PLC	
Interwencje	Ramię I: TERI podawany doustnie w dawce 7 mg QD Ramię II: TERI podawany doustnie w dawce 14 mg QD Ramię III: PLC	
Okres interwencji / obserwacji po zakończeniu leczenia	36 tygodni OI	
Metodyka		
Typ i podtyp badania wg AOTMIT	II A	
Randomizacja	TAK; w schemacie 1:1:1 (brak opisu metody)	
Ukrycie kodu alokacji	bd	
Kierunek badania	prospektywny	
Zaślepienie	TAK (podwójne)	
Utrata z badania (%)	TERI 14mg: 11/57 (19%) opis prawidłowy; przyczyny: AE (n=8); brak skuteczności (n=2); wycofanie zgody na udział w badaniu (n=1); PLC: 4/61 (7%) opis prawidłowy; przyczyny: AE (n=4);	
Metodyka implementacji danych utraconych	bd	
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	bd	
Testowana hipoteza wyjściowa	bd	
I-rzędowy punkt końcowy	Liczba wszystkich nowych zmian w obrazie MRI	
Pozostałe punkty podlegające ocenie	<ul style="list-style-type: none"> • Liczba zmian Gd+ w obrazie T1 • Liczba nowych lub powiększających się zmian Gd+ w obrazie T2 • bezpieczeństwo 	
Metoda analizy wyników	Skuteczność: mITT (w odniesieniu do wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy przyjmowali terapię co najmniej 1 dzień), Bezpieczeństwo: ITT	
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Kanada)	
Sponsor badania	Sanofi-Aventis	

TOWER

Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie, badanie fazy III, zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii TERI podawanego w różnych dawkach względem PLC u pacjentów z RRMS

Kryteria włączenia

1) Zdiagnozowana RRMS zgodnie z kryteriami McDonald'a z 2005 z/bez progresji; 2) ≤5,5 pkt w skali EDSS; 3) ≥1 rzut MS w ciągu 12 miesięcy przed randomizacją lub ≥2 rzuty MS w ciągu 24 miesięcy przed randomizacją.

Kryteria wykluczenia

TOWER			
1) Obecność innych istotnych chorób; 2) Ciąża lub planowana ciąża/ojcostwo w trakcie trwania badania; 3) Karmienie piersią; 4) Terapia cytokinami, IFNB, GA zakończona później niż 3 miesiące przed randomizacją; 5) Przebyta kiedykolwiek wcześniej terapia NAT lub innymi lekami immunosupresyjnymi			
Charakterystyka populacji^a			
Cecha populacji	TERI 14 mg	PLC	
Liczba pacjentów	372	389	
Odsetek mężczyzn [%]	31	30	
Wiek w latach, średnia (SD)	38,2 (9,4)	38,1 (9,1)	
Czas od pojawienia się pierwszych objawów MS [lata], średnia (SD)	8,18 (6,73) ^b	7,64 (6,70)	
Liczba rzutów w ciągu ostatnich 12 miesięcy, średnia (SD) ^c	1,4 (0,7)	1,4 (0,8)	
Odsetek pacjentów wcześniej leczonych DMT [%] ^d	Ogółem	34	35
	IFNB-1a	17	15
	IFNB-1b	9	10
	GA	10	13
Średnia punktacja w skali EDSS (SD)	2,71 (1,35)	2,69 (1,36)	
Odsetek pacjentów bez zmian Gd+ [%]	bd	bd	
Liczba zmian Gd+ w sekwencji T1, średnia	bd	bd	
Liczba zmian w sekwencji T2	bd	bd	
Objętość zmian w sekwencji T2	bd	bd	
Znormalizowana objętość mózgu [cm ³]	bd	bd	
Interwencja			
Schemat badania	TERI 7mg vs TERI 14mg vs PLC		
Interwencje	Ramię I: Teryflunomid w dawce 14 mg podawany doustnie QD Ramię II: Teryflunomid w dawce 7 mg podawany doustnie QD Ramię III: PLC podawane doustnie QD		
Okres interwencji / obserwacji po zakończonym leczeniu	48 tyg. OI		
Metodyka			
Typ i podtyp badania wg AOTMiT	II A		
Randomizacja	TAK; randomizacja w schemacie 1:1:1, przeprowadzona centralnie z użyciem systemu IVRS, stratyfikacja ze względu na ośrodek badawczy i liczbę punktów EDSS (≤3,5 pkt lub >3,5 pkt)		
Ukrycie kodu alokacji	TAK; prawidłowe (IVRS)		
Kierunek badania	prospektywny		
Zaślepienie	TAK (podwójne)		
Utrata z badania (%)	TERI 14 mg: 128/372 (34%) opis niejasny, przyczyny: brak rozpoczęcia terapii (n=2), AE (n=58), brak skuteczności leczenia (n=20), niestosowanie się do zaleceń (n=4), utrata z okresu obserwacji (n=3), inne (n=41)	PLC: 126/389 (32%) opis niejasny, przyczyny: brak rozpoczęcia terapii (n=1), AE (n=26), brak skuteczności leczenia (n=37), niestosowanie się do zaleceń (n=15), utrata z okresu obserwacji (n=6), inne (n=41)	

TOWER	
Metodyka implementacji danych utraconych	bd
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	bd
Testowana hipoteza wyjściowa	bd
I-rzędowy punkt końcowy	ARR
Pozostałe punkty końcowe podlegające ocenie	<ul style="list-style-type: none"> • czas do wystąpienia CDA3; • czas do pierwszego rzutu; odsetek pacjentów, u których nie wystąpił rzut; odsetek pacjentów, u których nie wystąpiła progresja niesprawności; • zmiana punktacji w skali EDSS w 48 tygodniu, • zmiana punktacji FIS i SF-36 w 48 tygodniu i podczas ostatniej wizyty kontrolnej
Metoda analizy wyników	mITT (w odniesieniu do wszystkich pacjentów, którzy przyjęli co najmniej 1 dawkę leku)
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Australia, Austria, Belgia, Kanada, Chile, Chiny, Czechy, Estonia, Francja, Niemcy, Grecja, Meksyk, Holandia, Filipiny, Polska, Rumunia, Słowacja, Hiszpania, Szwecja, Tajlandia, Tunezja, Turcja, Ukraina, UK, USA)
Sponsor badania	Genzyme

a) W charakterystyce populacji uwzględniono tylko ramiona spełniające kryteria włączenia do analizy

b) Wynik odnosi się do 371 pacjentów

c) Dane nie odnoszą się do 1 pacjenta w grupie TER1 i PLC

d) Dotyczy ostatnich 2 lat przed rozpoczęciem badania

GA vs PLC

Boiko 2018

Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne fazy III, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo leku GA, jego analogu (BCD-063) oraz PLC w populacji pacjentów z RRMS.

Kryteria włączenia

1) Wiek 18–55 lat; 2) RRMS zdiagnozowane na podstawie kryteriów McDonald z 2005 r.; 3) Zdiagnozowanie choroby minimum 1 rok przed skringiem; 4) Uzyskanie wyniku w skali EDSS 0–5,5 pkt; 5) ≥ 1 rzut choroby oraz ≥ 1 zidentyfikowana zmiana Gd+ w ciągu ostatniego roku przed skringiem; 6) Brak neurologicznego pogorszenia przez co najmniej 4 tygodnie przed skringiem i 1. wizytą kontrolną badania; 7) Stosowanie antykoncepcji przez pacjentów w wieku reprodukcyjnym

Kryteria wykluczenia

1) Diagnoza PPMS lub SPMS; 2) Diagnoza innych chorób, które mogłyby by wpłynąć na ocenę ciężkości objawów MS

Charakterystyka populacji

Cecha populacji	GA (BCD-063)	GA (Copaxone)	PLC
Liczba pacjentów	61	61	28
Odsetek mężczyzn [%]	bd	bd	bd
Wiek w latach, średnia (SD)	bd	bd	bd
Czas w latach od pojawienia się pierwszych objawów MS średnia (SD)	5,53	4,45	4,44
Liczba rzutów w ciągu ostatnich 12 miesięcy, średnia (SD)	1,28	1,28	1,21
Odsetek pacjentów wcześniej leczonych DMT [%]	Ogółem	bd	bd
	Interferon	bd	bd
	Octan glatirameru	bd	bd
	Natalizumab	bd	bd

Boiko 2018				
	Fingolimod	bd	bd	bd
	Fumaran dimetylu	bd	bd	bd
	Inne	bd	bd	bd
	Średnia punktacja w skali EDSS (SD)	bd	bd	bd
	Odsetek pacjentów bez zmian Gd+ [%]	bd	bd	bd
	Liczba zmian Gd+ w sekwencji T1, średnia	bd	bd	bd
	Liczba zmian w sekwencji T2, średnia (SD)	bd	bd	bd
	Objętość zmian w sekwencji T2 w cm³, średnia (SD)	bd	bd	bd
	Znormalizowana objętość mózgu w cm³, średnia (SD)	bd	bd	bd
Interwencja				
Schemat badania	Porównanie w układzie grup równoległych BCD-063 vs GA vs PLC			
Interwencje	BCD-063 / GA podawane raz dziennie, s.c., w dawce 20 mg (pełna strzykawka) przez 48 tygodni			
Okres interwencji / obserwacji po zakończonym leczeniu	48 tyg. OI			
Metodyka				
Typ i podtyp badania wg AOTMIT	IIA			
Randomizacja	TAK, randomizacja w schemacie 2:2:1 (brak opisu metody)			
Ukrycie kodu alokacji	bd			
Kierunek badania	prospektywny			
Zaślepienie	TAK (podwójnie)			
Utrata z badania (%)	Wszystkie ramiona: 8/158 (5%), przyczyny: brak rozpoczęcia terapii (n=3), naruszenie kryteriów włączenia/wykluczenia (n=5); naruszenie kryterium włączenia/wykluczenia (GA (Copaxone): n=2; PLC: n=3) Zaprzestanie leczenia (ogółem): BCD-063: 3/61 (5%), GA (Copaxone): 1/63 (2%) Zaprzestanie leczenia (związane ze stosowanymi lekami): BCD-063: 1/61 (1%), GA (Copaxone): 1/63 (2%)			
Metodyka implementacji danych utraconych	bd			
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	bd			
Testowana hipoteza wyjściowa	<i>Non-inferiority</i>			
I-rzędowy PK	Ilość rzutów potwierdzonych w obrazie MRI u jednego pacjenta w ciągu roku			
Pozostałe punkty końcowe podlegające ocenie	punkty końcowe związane z rzutami MS (liczba rzutów); punkty końcowe związane z parametrami obrazu MRI (odsetek pacjentów z Gd+, zmiany T2); bezpieczeństwo			
Metoda analizy wyników	mITT – w odniesieniu do wszystkich pacjentów, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku (badanego leku, referencyjnego leku jak i PLC)			
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Rosja)			
Sponsor badania	Biocad			

Bornstein 1987		
Jednośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo GA w porównaniu z PLC w populacji pacjentów z RRMS		
Kryteria włączenia		
1) Wiek 20–35; 2) ≥ 2 udokumentowane rzuty w ciągu 2 lat; 3) ≤ 6 pkt w skali Kurtzkego (dawna nazwa skali EDSS); 4) Stabilny stan psychospołeczny		
Kryteria wykluczenia		
1) Progresywne formy MS; 2) Ciąża		
Charakterystyka populacji		
Cecha populacji	GA	PLC
Liczba pacjentów	25	23
Odsetek mężczyzn [%]	44	43
Wiek w latach, średnia (SD)	30,0 (bd)	31,1 (bd)
Czas w latach od pojawienia się pierwszych objawów MS, średnia (SD)	4,9 (bd)	6,4 (bd)
Liczba rzutów w ciągu ostatnich 12 miesięcy, średnia (SD)	bd	bd
Odsetek pacjentów wcześniej leczonych DMT [%]	bd	bd
Średnia punktacja w skali EDSS (SD)	2,9 (bd)	3,1 (bd)
Odsetek pacjentów bez zmian Gd+ [%]	bd	bd
Liczba zmian Gd+ w sekwencji T1, średnia	bd	bd
Liczba zmian w sekwencji T2, średnia (SD)	bd	bd
Objętość zmian w sekwencji T2 w cm ³ , średnia (SD)	bd	bd
Znormalizowana objętość mózgu w cm ³ , średnia (SD)	bd	bd
Interwencja		
Schemat badania	Porównanie w układzie równoległym: GA vs PLC przez 24 mies.	
Interwencje	GA: podanie podskórne w dawce 20 mg QD PLC: podanie podskórne w dawce 20 mg QD	
Okres interwencji / obserwacji po zakończonym leczeniu	OI: 24 mies.	
Metodyka		
Typ i podtyp badania wg AOTMiT	IIA	
Randomizacja	TAK, pacjentów rekrutowano w dopasowanych parach, a losowe przypisanie pierwszego pacjenta determinowało przydział drugiego. Nie jest jasne, w jaki sposób została wygenerowana losowa sekwencja.	
Ukrycie kodu alokacji	bd	
Kierunek badania	Prospektywny	
Zaślepienie	TAK, (zaślepieniu podlegali pacjenci oraz lekarze)	
Utrata z badania (%)	5/25 (20), 1 – zaostrzenie choroby, 4 – inne	2/23 (9), 2 – zaburzenia psychiczne
Metodyka implementacji danych utraconych	bd	

Bornstein 1987	
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	bd
Testowana hipoteza wyjściowa	<i>Superiority</i>
I-rzędowy punkt końcowy	Odsetek pacjentów bez zaostrzeń
Pozostałe punkty końcowe podlegające ocenie	<ul style="list-style-type: none"> • częstość zaostrzeń, • zmiana wyn ku EDSS względem <i>baseline</i>, • czas do potwierdzonej progresji niesprawności, • bezpieczeństwo
Metoda analizy wyników	mITT (analizie podlegało 48 z 50 zrandomizowanych pacjentów, analizie nie podlegało 2 pacjentów z nieużytecznymi danymi)
Lokalizacja badania	Jednośrodkowe (Izrael)
Sponsor badania	bd

Eur/Can GA		
Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo GA w porównaniu z PLC w populacji pacjentów z RRMS		
Kryteria włączenia		
1) RRMS trwająca od co najmniej roku; 2) Wiek 18–50; 3) Wynik 0–5 w skali EDSS; 4) ≥ 1 rzut choroby w ciągu 2 lat przed rozpoczęciem choroby oraz ≥ 1 zmiana Gd+ w MRI; 5) Brak występowania rzutów i stosowanie kortykosteroidów na 30 dni przed badaniem MRI		
Kryteria wykluczenia		
1) Wcześniejsze stosowanie GA lub doustnej mieliny; 2) Napromieniowanie limfoidalne; 3) Stosowanie immunosupresji z zastosowaniem cytotoksycznych leków w ciągu 2 wcześniejszych lat przed badaniem lub stosowanie azatiopryny, cyklosporyny, interferonów, deoksypregualiny lub stałe przyjmowanie kortykosteroidów w czasie 6 miesięcy przed rozpoczęciem badania; 4) Równoczesne stosowanie innych terapii eksperymentalnych w MS; 5) Inne choroby systemowe lub choroby psychiczne 6) Ciąża; 7) Nadwrażliwość na stosowanie metod uwidaczniania zmian w MRI		
Charakterystyka populacji		
Cecha populacji	GA	PLC
Liczba pacjentów	119	120
Odsetek mężczyzn [%]	bd	bd
Wiek w latach, średnia (SD)	34,1 (7,4)	34,0 (7,5)
Czas w latach od pojawienia się pierwszych objawów MS, średnia (SD)	7,9 (5,5)	8,3 (5,5)
Liczba rzutów w ciągu ostatnich 2 lat, średnia (SD)	2,8 (1,8)	2,5 (1,4)
Odsetek pacjentów wcześniej leczonych DMT [%]	bd	bd
Średnia punktacja w skali EDSS (SD)	2,3 (1,1)	2,4 (1,2)
Odsetek pacjentów bez zmian Gd+ [%]	bd	bd
Liczba zmian Gd+ w sekwencji T1, średnia	bd	bd
Liczba zmian w sekwencji T2, średnia (SD)	1,2 (1,7)	1,0 (1,5)
Objętość zmian w sekwencji T2 w cm³, średnia (SD)	20,0 (17,2)	20,5 (18,8)
Znormalizowana objętość mózgu w cm³, średnia (SD)	bd	bd

Eur/Can GA	
Interwencja	
Schemat badania	Porównanie w układzie równoległym: GA vs PLC przez 36 tygodni
Interwencje	GA: podanie podskórne w dawce 20 mg QD PLC: podanie podskórne w dawce 20 mg QD
Okres interwencji / obserwacji po zakończonym leczeniu	OI: 36 tygodni
Metodyka	
Typ i podtyp badania wg AOTMiT	IIA
Randomizacja	TAK, randomizacja komputerowa przeprowadzona przez departament sponsora, stratyfikacja ze względu na ośrodek
Ukrycie kodu alokacji	bd
Kierunek badania	Prospektywny
Zaślepienie	TAK, (zaślepieniu podlegali pacjenci oraz lekarze)
Utrata z badania (%)	GA: 7/119 (6%) opis prawidłowy; przyczyny: AE (n=3); wycofanie zgody (n=4), PLC: 7/120 (6%) opis prawidłowy; przyczyny: (AE=2); brak skuteczności leczenia (n=1), brak odpowiedniego stosowania się do zaleceń (n=1), utrata z okresu obserwacji (n=1), odmowa przeprowadzania badania MRI (n=2)
Metodyka implementacji danych utraconych	bd
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	bd
Testowana hipoteza wyjściowa	<i>Superiority</i>
I-rzędowy punkt końcowy	Liczba wszystkich nowych zmian w obrazie MRI
Pozostałe punkty końcowe podlegające ocenie	<ul style="list-style-type: none"> • Odsetek pacjentów z rzutami choroby • bezpieczeństwo
Metoda analizy wyników	ITT
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Europa, Kanada)
Sponsor badania	bd

GALA

Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne III fazy oceniające skuteczność, bezpieczeństwo oraz tolerancję octanu glatirameru w porównaniu z placebo w populacji pacjentów z RRMS

Kryteria włączenia

- 1) Wiek 18–55; 2) RRMS zdiagnozowane na podstawie zmodyfikowanych kryteriów McDonalda; 3) 0–5,5 w skali EDSS;
- 4) Pacjenci w stanie wolnym od rzutów przez ≥ 30 dni, o stabilnym stanie neurologicznym; 5) Spełnienie jednego z warunków: a. ≥ 1 udokumentowany rzut choroby w ciągu 12 mies. przed skringiem, b. ≥ 2 udokumentowane rzuty w ciągu 24 mies. przed skringiem; c. 1 udokumentowany nawrót między 12. a 24 mies. przed skringiem, d. ≥ 1 udokumentowaną zmianą wzmacniającą w sekwencji T1-gD w MRI wykonane w ciągu 12 mies. przed skringiem; 6) Stosowanie antykoncepcji przez kobiety w wieku reprodukcyjnym w okresie badania

Kryteria wykluczenia

GALA		
1) Progresywna forma MS; 2) Stosowanie leków eksperymentalnych i/lub udział w badaniach klinicznych w ciągu 6 mies. przed skriningiem; 3) Stosowanie leków immunosupresyjnych (w tym mitoksydantronu i fingolimodu, leków cytotoksycznych lub leczenia kortykosteroidami > 30 dni) w ciągu 6 mies. przed skriningiem; 4) Stosowanie natalizumabu lub innych przeciwciał monoklonalnych w ciągu 2 lat przed skriningiem; 5) Stosowanie kladrybiny w ciągu 2 lat przed skriningiem; 6) Wcześniejsze leczenie immunomodulatorami (w tym IFNB-1a, IFNB-1b oraz immunoglobuliną IV w ciągu 2 mies. przed skriningiem; 7) Uprzednia terapia octanem glatirameru lub innym glatiramerem; 8) Brak możliwości wykonania badania MRI		
Charakterystyka populacji		
Cecha populacji	GA	PLC
Liczba pacjentów	943	461
Odsetek mężczyzn [%]	32	32
Wiek w latach, średnia (SD)	37,4 (9,4)	38,1 (9,2)
Czas w latach od pojawienia się pierwszych objawów MS, średnia (SD)	7,7 (6,7)	7,6 (6,4)
Liczba rzutów w ciągu ostatniego roku, średnia (SD)	1,3 (0,6)	1,3 (0,6)
Odsetek pacjentów wcześniej leczonych DMT [%]	Ogółem 14	14
Średnia punktacja w skali EDSS (SD)	2,8 (1,2)	2,7 (1,2)
Odsetek pacjentów bez zmian Gd+ [%]	bd	bd
Liczba zmian Gd+ w sekwencji T1, średnia (SD)	1,7 (4,7)	1,4 (3,7)
Liczba zmian w sekwencji T2, średnia (SD)	38 (26,3)	36,7 (26,7)
Objętość zmian w sekwencji T2 w cm ³ , średnia (SD)	19,7 (20,7)	17,4 (17,4)
Znormalizowana objętość mózgu w cm ³ , średnia (SD)	1533,9 (110,6)	1537,9 (110,8)
Interwencja		
Schemat badania	Porównanie w układzie równoległym w schemacie 2:1: GA vs PLC przez 52 tygodnie	
Interwencje	GA: podanie podskórne w dawce 40 mg/ml TIW przez 52 tygodnie.; PLC: podanie podskórne w dawce 40 mg/ml TIW przez 52 tygodnie	
Okres interwencji / obserwacji po zakończonym leczeniu	OI: 52 tygodnie.	
Metodyka		
Typ i podtyp badania wg AOTMIT	IIA	
Randomizacja	TAK, metoda permutowanych bloków ze stratyfikacją ze względu na ośrodek	
Ukrycie kodu alokacji	Brak opisu	
Kierunek badania	Prospektywny	
Zaślepienie	TAK, (zaślepieniu podlegali pacjenci, personel medyczny, lekarze oraz osoby oceniające wyn ki)	
Utrata z badania (%)	84/943 (9%), opis prawidłowy, 29 – AE, 34 – wycofanie zgody, 7 – ciąża, 5 – utrata z okresu obserwacji, 4 – brak ponownej zgody po nawrocie choroby; 5 – inne	31/461 (7%), opis prawidłowy, 6 – AE, 17 – wycofanie zgody, 4 – ciąża, 1 – utrata z okresu obserwacji, 1 – brak ponownej zgody po nawrocie choroby; 2 – inne
Metodyka implementacji danych utraconych	bd	
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	bd	

GALA	
Testowana hipoteza wyjściowa	<i>Superiority</i>
I-rzędowy punkt końcowy	ARR
Pozostałe punkty końcowe podlegające ocenie	<ul style="list-style-type: none"> • całkowita liczba nowych/nowo powiększonych zmian T2 zależnych w 6. i 12. miesiącu, • całkowita liczba nowych zmian T1 zależnych w 6. i 12. miesiącu, • całkowita liczba zmian Gd+ w 6. i 12. miesiącu, • liczba nowych lub powiększonych zmian T2 w 6., 12. i 36. miesiącu, liczba zmian Gd+ lub nowe zmiany w obrazach T1-zależnych, • atrofia mózgu definiowana jako procentowa zmiana w objętości mózgu w okresie 12 miesięcy, • bezpieczeństwo, • czas od pierwszego potwierdzenia nawrotu, • odsetek pacjentów bez nawrotów, łączna liczba ciężkich nawrotów (zdefiniowana jako przypadki wymagające hospitalizacji lub dożylnego podania steroidów)
Metoda analizy wyników	ITT
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Bułgaria, Chorwacja, Czechy, Estonia, Gruzja, Izrael, Litwa, Niemcy, Polska, Rumunia, Rosja, RPA, Ukraina, USA, Węgry, Włochy, Wielka Brytania)
Sponsor badania	Teva Pharmaceutical Industries Ltd.

GATE			
Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne III fazy oceniające skuteczność, bezpieczeństwo oraz tolerancję octanu glatirameru (leku oryginalnego i generycznego) w porównaniu z placebo w populacji pacjentów z RRMS			
Kryteria włączenia			
1) Wiek 18–55; 2) RRMS zdiagnozowane na podstawie zmodyfikowanych kryteriów McDonald; 3) 0–5,5 w skali EDSS; 3) ≥1 udokumentowany rzut choroby w ciągu 12 mies. przed skringiem, 4) 1–15 zmian Gd+ w obrazie T1 MRI			
Kryteria wykluczenia			
1) Istotne kliniczne schorzenie lub nieprawidłowości laboratoryjne; 2) Wcześniejsze leczenie GA lub lekiem immunosupresyjnym			
Charakterystyka populacji			
Cecha populacji	GA (lek generyczny)	GA (Copaxone)	PLC
Liczba pacjentów	353	357	84
Odsetek mężczyzn [%]	34	32	32
Wiek w latach, średnia (SD)	32,6 (8,6)	33,8 (9,0)	32,6 (8,7)
Czas w latach od pojawienia się pierwszych objawów MS, średnia (SD)	5,5 (5,3)	6,4 (6,0)	5,7 (6,0)
Liczba rzutów w ciągu ostatnich 2 lat średnia (SD)	1,9 (0,9)	1,8 (0,9)	1,9 (0,9)
Odsetek pacjentów wcześniej leczonych DMT [%]	16	17	12
Średnia punktacja w skali EDSS (SD)	2,6 (1,2)	2,7 (1,2)	2,7 (1,2)
Odsetek pacjentów bez zmian Gd+ [%]	bd	bd	bd
Liczba zmian Gd+ w sekwencji T1, średnia (SD)	2,5 (3,5)	2,5 (3,9)	2,8 (4,1)

GATE			
Liczba zmian w sekwencji T2, średnia (SD)	51,9 (37,7)	49,6 (31,9)	47,6 (34,7)
Objętość zmian w sekwencji T2 w mm ³ , średnia (SD)	9096 (10410)	8311 (8386)	9122 (11842)
Znormalizowana objętość mózgu w cm ³ , średnia (SD)	1482,0 (85,5)	1480,6 (79,7)	1482,3 (76,6)
Interwencja			
Schemat badania	Porównanie w układzie równoległym w schemacie 4,3:4,3:1 GA (lek generyczny) vs GA (Copaxone) vs PLC przez 36 tygodnie		
Interwencje	GA: podanie podskórne w dawce 20 mg/ml TIW przez 36 tygodnie.; PLC: podanie podskórne w dawce 20 mg/ml TIW przez 36 tygodnie		
Okres interwencji / obserwacji po zakończonym leczeniu	OI: 36 tygodni (9 miesięcy)		
Metodyka			
Typ i podtyp badania wg AOTMiT	IIA		
Randomizacja	TAK, centralna randomizacja ze stratyfikacją ze względu na region geograficzny (Unia Europejska, Ameryka Północna, reszta świata) oraz liczbę zmian Gd+ podczas skriningu		
Ukrycie kodu alokacji	Prawidłowe (użycie systemu interaktywnych odpowiedzi głosowych)		
Kierunek badania	Prospektywny		
Zaślepienie	TAK, (zaślepieniu podlegali pacjenci, personel medyczny, personel oceniający obrazy MRI)		
Utrata z badania (%)	GA (lek generyczny) 23/353 (7%), opis prawidłowy, AE (n=7), ciąża (n=1); wycofanie zgody (n=11), utrata z okresu obserwacji (n=1), inne przyczyny (n=3) GA (Copaxone): 33/357 (9%), opis prawidłowy, AE (n=2), ciąża (n=3); wycofanie zgody (n=20), utrata z okresu obserwacji (n=2), inne przyczyny (n=6) PLC: 3/84 (4%), opis prawidłowy, AE (n=2), wycofanie zgody (n=1),		
Metodyka implementacji danych utraconych	bd		
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	bd		
Testowana hipoteza wyjściowa	Equivalence*		
I-rzędowy punkt końcowy	Całkowita liczba nowych zmian Gd+ w 7, 8. i 9. miesiącu leczenia		
Pozostałe punkty końcowe podlegające ocenie	<ul style="list-style-type: none"> • ARR, • Odsetek pacjentów bez rzutu choroby, • Liczba nowych zmian Gd+ w T2, • Zmiana w objętości nowych zmian Gd+ w obrazie T2 • Zmiana objętości mózgu, • Zmiana w EDSS • bezpieczeństwo, • czas od pierwszego potwierdzenia nawrotu, • odsetek pacjentów bez nawrotów, łączna liczba ciężkich nawrotów (zdefiniowana jako przypadki wymagające hospitalizacji lub dożylnego podania steroidów) 		
Metoda analizy wyników	ITT		
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Białoruś, Bośnia i Hercegowina, Bułgaria, Chorwacja, Czechy, Estonia, Gruzja, Meksyk, Mołdawia, Niemcy, Polska, Rumunia, Rosja, RPA, Serbia, Ukraina, USA, Węgry, Włochy, Wielka Brytania)		
Sponsor badania	Synthon BV		

*Hipoteza dotycząca porównania GA (lek generyczny) vs GA (Copaxone)

Copolymer 1 MS		
Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie, badanie 3 fazy, zaprojektowane w celu oceny skuteczności, bezpieczeństwa terapii GA względem PLC u pacjentów z RRMS		
Kryteria włączenia		
1) Wiek 18-45 lat; 2) 0-5,0 pkt w skali EDSS; 3) ≥ 2 rzuty w okresie ostatnich 2 lat; 4) Pojawienie się pierwszego rzutu co najmniej na rok przed randomizacją; 5) Okres stabilizacji neurologicznej trwający co najmniej 30 dni przed randomizacją; 6) Stosowanie antykoncepcji w przypadku kobiet		
Kryteria wykluczenia		
1) Terapia steroidami w okresie poniżej 30 dni przed randomizacją; 2) Przebyta którakolwiek terapia: GA; chemioterapia lekami o działaniu immunosupresyjnym i cytotoksycznym (azatopiryną, cyklofosfamidem, cyklosporyną); 3) naświetlanie gruczołów limfatycznych; 4) Ciąża/laktacja; 5) Cukrzyca insulinozależna; 6) Obecność wirusa HIV lub HTLV-I; 7) Zachorowanie na boreliozę; 8) Konieczność terapii z użyciem aspiryny lub długotrwałego stosowania niesteroidowych leków przeciwzapalnych w okresie trwania badania.		
Charakterystyka populacji		
Cecha populacji	GA	PLC
Liczba pacjentów	125	126
Odsetek mężczyzn [%]	29,6	23,8
Czas od pojawienia się pierwszych objawów MS [lata]	Bd	bd
Liczba rzutów w ciągu ostatnich 12 miesięcy	Bd	bd
Odsetek pacjentów wcześniej leczonych DMT [%]	Bd	bd
Wiek w latach, średnia (SD)	34,6 (6,0)	34,3 (6,5)
Średnia punktacja w skali EDSS	2,8 (1,2)	2,4 (1,3)
Odsetek pacjentów bez zmian Gd+ [%]	Bd	bd
Liczba zmian Gd+ w sekwencji T1, średnia	Bd	bd
Liczba zmian w sekwencji T2	Bd	bd
Objętość zmian w sekwencji T2	Bd	bd
Znormalizowana objętość mózgu [cm ³]	Bd	bd
Interwencja		
Schemat badania	• GA vs PLC przez 24 miesiące	
Interwencje	Ramię I: GA w dawce 20 mg podawany podskórnym QD Ramię II: PLC podawane podskórnym QD	
Okres interwencji / obserwacji po zakończonym leczeniu	24 msc. OI	
Metodyka		
Typ i podtyp badania wg AOTMiT	IIA	
Randomizacja	Randomizacja przeprowadzona centralnie w schemacie 1:1 (brak opisu metody)	
Ukrycie kodu alokacji	Bd	
Kierunek badania	prospektywny	
Zaślepienie	TAK (podwójne)	
Utrata z badania (%)	GA: 19/125 (15%), opis niejasny; przyczyny: ciąża (n=3), zaprzestanie terapii z powodu progresji choroby (n=1), SAE (n=2), AE (n=3) PLC: 17/126 (13,5%), opis niejasny; przyczyny: niestosowanie się do zaleceń (n=2), AE (n=1)	

Copolymer 1 MS	
Metodyka implementacji danych utraconych	Imputacja brakujących danych stosowana była w odniesieniu do zmian EDSS za pomocą metody LOCF
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	Dane dotyczące bezpieczeństwa zbierano co miesiąc. Pełna ocena neurologiczna odbywał się co 3 miesiące.
Testowana hipoteza wyjściowa	Bd
I-rzędowy punkt końcowy	<ul style="list-style-type: none"> • ARR, • liczba rzutów w ciągu 24 miesięcy, liczba rzutów po okresie 24 miesięcy
Pozostałe punkty końcowe podlegające ocenie	<ul style="list-style-type: none"> • odsetek pacjentów, u których nie wystąpił rzut, • średni czas do pierwszego rzutu, • CDA3, • zmiana oceny w skali EDSS oraz skali niewydolności ruchowej (ambulation index)
Metoda analizy wyników	ITT
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (USA)
Sponsor badania	Teva Pharmaceutical Industries, Ltd, FDA Orphan Drug Program no. FD-R000559-01, National Multiple Sclerosis Society, Teva Pharmaceutical Industries, Ltd

LOCF- (ang. last observation carried forward)- – w miejsce brakujących danych implementowana jest ostatnia obserwowana wartość

C.8. GA vs DMF vs PLC

CONFIRM			
Wieloośrodkowe, randomizowane badanie fazy III zaprojektowane w celu porównania skuteczności i bezpieczeństwa terapii DMF oraz GA względem PLC u pacjentów z RRMS			
Kryteria włączenia			
1) Diagnoza RRMS (zgodnie z kryteriami McDonald'a z 2005); 2) Wiek 18-55 lat; 3) ≤5 pkt w skali EDSS; 4) ≥1 rzut MS w ciągu 12 miesięcy przed randomizacją lub ≥1 nowa zmiana Gd+ w obrazie MRI mózgu wykonanym w ciągu 6 tygodni przed randomizacją			
Kryteria wykluczenia			
1) Progresywne formy MS; 2) Inne choroby istotne klinicznie; 3) Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych; 4) Przebyta terapia GA lub innymi przeciwwskazanymi lekami.			
Charakterystyka populacji ^a			
Cecha populacji	DMF	GA	PLC
Liczba pacjentów	359	350	363
Odsetek mężczyzn [%]	32	29	31
Wiek w latach, średnia (SD)	37,8 (9,4)	36,7 (9,1)	36,9 (9,2)
Czas od pojawienia się pierwszych objawów MS [lata], średnia (SD)	4,9 (5,1) ^b	4,4 (4,7) ^b	4,8 (5,0) ^b
Liczba rzutów w ciągu ostatnich 12 miesięcy, średnia (SD)	1,3 (0,6)	1,4 (0,6)	1,4 (0,8)
Odsetek pacjentów wcześniej leczonych DMT [%]	28	29	31
Średnia punktacja w skali EDSS (SD)	2,6 (1,2)	2,6 (1,2)	2,6 (1,2)

CONFIRM			
Odsetek pacjentów bez zmian Gd+ [%]	bd	bd	bd
Liczba zmian Gd+ w sekwencji T1, średnia (SD)	bd	bd	bd
Liczba zmian w sekwencji T2	bd	bd	bd
Objętość zmian w sekwencji T2, średnia (SD) [cm ³]	bd	bd	bd
Znormalizowana objętość mózgu, średnia (SD) [cm ³]	bd	bd	bd
Interwencja			
Schemat badania	DMF BID vs DMF TID vs GA vs PLC		
Interwencje	<ul style="list-style-type: none"> • Ramię I: DMF w dawce 240 mg podawany doustnie BID • Ramię II: DMF w dawce 240 mg podawany doustnie TID • Ramię III: GA w dawce 20 mg podawany podskórnie QD • Ramię IV: PLC podawane doustnie 		
Okres interwencji / obserwacji po zakończonym leczeniu	96 tyg. OI		
Metodyka			
Typ i podtyp badania wg AOTMI	II A		
Randomizacja	TAK, randomizacja centralna w schemacie 1:1:1:1, z użyciem systemu IVRS, stratyfikacja ze względu na miejsce badania		
Ukrycie kodu alokacji	Prawidłowe (IVRS)		
Kierunek badania	prospektywny		
Zaślepienie	TAK, zaślepienie zastosowano wyłącznie w stosunku do grup otrzymujących DMF lub PLC. Zespół oceniający wyniki podlegali zaślepieniu odnośnie do wszystkich zrandomizowanych ramion.		
Utrata z badania (%)	<p>DMF: 78/362 (22%), opis niejasny; przyczyny: brak rozpoczęcia leczenia (n = 3), AE (n = 21), utrata z okresu obserwacji (n = 9), wycofanie zgody na udział w badaniu (n = 9), decyzja badacza (n = 2), niestosowanie się do zaleceń (n = 4); inne (n = 30)</p> <p>GA: 68/360 (19%), opis niejasny; przyczyny: brak rozpoczęcia leczenia (n=10); zgon (n=1); AE (n=10); utrata z okresu obserwacji (n=11); wycofanie zgody na udział w badaniu (n=17); decyzja badacza (n=2); niestosowanie się do zaleceń (n=3); inne (n=14)</p> <p>PLC: 85/363 (23%), opis niejasny; przyczyny: zgon (n=1), AE (n=11); utrata z okresu obserwacji (n=11); wycofanie zgody pacjenta (n=14); decyzja badacza (n=6); niestosowanie się do zaleceń (n=8); inne (n=34)</p>		
Metodyka implementacji danych utraconych	Dla punktów końcowych opartych na badaniu MRI utracone dane były imputowane w oparciu o założenie, iż współczynnik wzrostu liczby nowych zmian w obrazach MRI będzie stały, obliczony na podstawie wyników uzyskanych we wcześniejszych pomiarach.		
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	MedDRA		
Testowana hipoteza wyjściowa	Brak		
I-rzędowy punkt końcowy	ARR		

CONFIRM	
Pozostałe punkty końcowe podlegające ocenie	<ul style="list-style-type: none"> • liczba nowych lub powiększonych zmian T2, • liczba nowych zmian T1, • odsetek pacjentów, u których wystąpił rzut, czas do progresji niesprawności, określony jako uzyskanie co najmniej 1 punktu więcej w skali EDSS, • porównanie korzyści i ryzyka dla terapii DMF i GA w porównaniu z PLC, • liczba zmian Gd+.
Metoda analizy wyników	mITT (do analizy włączano pacjentów, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę leku). Analiza oparta na wszystkich zaobserwowanych danych uzyskanych dla pacjentów przed zmianą na alternatywną terapię MS.
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Australia, Białoruś, Belgia, Bośnia i Hercegowina, Bułgaria, Chorwacja, Czechy, Estonia, Grecja, Hiszpania, Indie, Irlandia, Izrael, Francja, Kanada, Kostaryka, Łotwa, Macedonia, Meksyk, Mołdawia, Niemcy, Nowa Zelandia, Polska, Rumunia, Serbia, Słowacja, Stany Zjednoczone, Ukraina)
Sponsor badania	Biogen

a) W charakterystyce populacji uwzględniono tylko ramiona spełniające kryteria włączenia do analizy

b) Czas od diagnozy

C.9. IFNB-1b-SC vs PLC

IFNB MS		
Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii IFNB-1b-SC względem PLC u pacjentów z MS.		
Kryteria włączenia		
1) MS zdiagnozowane klinicznie lub laboratoryjnie min. rok przed rozpoczęciem badania; 2) Wiek 18-50 lat; 3) ≤5,5 pkt w skali EDSS; 4) ≥ 2 ostre rzuty choroby w okresie ostatnich 2 lat; 5) Stabilny stan kliniczny w ciągu ostatnich 30 dni, przy jednoczesnym braku terapii hormonem adrenokortykotropowym lub prednizonem		
Kryteria wykluczenia		
1) Uprzednie leczenie azatiopryną / cyklofosfamidem		
Charakterystyka populacji^a		
Cecha populacji	IFNB-1b-SC	PLC
Liczba pacjentów	124	123
Odsetek mężczyzn [%]	38	35
Wiek w latach, średnia (SE)	35,2 (0,6)	36,0 (0,6)
Czas od pojawienia się pierwszych objawów MS [lata] (SD)	bd	bd
Liczba rzutów w ciągu ostatnich 12 miesięcy	bd	bd
Odsetek pacjentów wcześniej leczonych DMT [%]	bd	bd
Średnia punktacja w skali EDSS (SE)	3,0 (0,1)	2,8 (0,1)
Odsetek pacjentów bez zmian Gd+ [%]	bd	bd
Liczba zmian Gd+ w sekwencji T1, średnia (SD)	bd	bd
Liczba zmian w sekwencji T2	bd	bd
Objętość zmian w sekwencji T2 [cm³], średnia (SD)	bd	bd
Znormalizowana objętość mózgu [cm³] (SD)	bd	bd

IFNB MS	
Interwencja	
Schemat badania	IFNB-1b-SC (1,6 mln j.m.) vs IFNB-1b-SC (8,0 mln j.m.) vs PLC
Interwencje	<ul style="list-style-type: none"> • IFNB-1b-SC w dawce 500µg (1,6 mln j.m.) EOD dzień • IFNB-1b-SC w dawce 250 µg (8 mln j.m.) EOD • PLC
Okres interwencji / obserwacji po zakończonym leczeniu	24 mies. OI
Metodyka	
Typ i podtyp badania wg AOTMiT	II A
Randomizacja	TAK (brak opisu metody)
Ukrycie kodu alokacji	bd
Kierunek badania	prospektywny
Zaślepienie	TAK (podwójne)
Utrata z badania (%)	bd
Metodyka implementacji danych utraconych	bd
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	bd
Testowana hipoteza wyjściowa	bd
I-rzędowy punkt końcowy	<ul style="list-style-type: none"> • ARR, • odsetek pacjentów bez rzutu choroby
Pozostałe punkty końcowe podlegające ocenie	<ul style="list-style-type: none"> • czas do pierwszego rzutu; • czas trwania rzutu oraz jego ciężkość; • zmiana wyniku w skali EDSS i NRS (Scripps Neurologic Rating Scale), • zmiana powierzchni zmian patologicznych mierzonych MRI
Metoda analizy wyników	ITT (przy czym do analiz niektórych punktów końcowych nie włączano wszystkich pacjentów)
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (USA, Kanada)
Sponsor badania	Bd

e) W charakterystyce populacji uwzględniono tylko ramiona spełniające kryteria włączenia do analizy

C.10. TERI vs IFNB-1b-SC

TENERE
Wieloośrodkowe, randomizowane badanie III fazy zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii TERI podawanego w różnych dawkach względem IFNB-1a-SC u pacjentów z RRMS.
Kryteria włączenia
1) Wiek \geq 18 lat; 2) Diagnoza MS w oparciu o kryteria McDonalda, 3) MS o przebiegu rzutowym z/bez progresji choroby; 4) Wynik w skali EDSS \leq 5,5; 5) Brak rzutu choroby w ciągu ostatnich 30 dni przed randomizacją
Kryteria wykluczenia
1) Uprzednia terapia IFNB-1a-SC, teryflunomidem; 2) Uprzednia lub obecna terapia natalizumabem, kładrybiną lub innymi lekami immunosupresyjnymi; 3) Terapia IFN, GA, immunoglobulinami stosowanymi dożylnie lub cytokinami w okresie ostatnich 3 miesięcy; 4) Inna choroba układowa; 5) Ciąża i/lub karmienie piersią lub planowana ciąża.

TENERE			
Charakterystyka populacji^a			
Cecha populacji	TERI 14mg	IFNB-1a-SC	
Liczba pacjentów	111	104	
Odsetek mężczyzn [%]	29,7	31,7	
Wiek w latach, średnia (SD)	36,8 (10,3)	37,0 (10,6)	
Czas od pojawienia się pierwszych objawów MS [lata] (SD)	6,6 (7,6)	7,7 (7,6)	
Liczba rzutów w ciągu ostatnich 12 miesięcy, średnia (SD)	1,4 (0,8)	1,2 (1,0)	
Odsetek pacjentów wcześniej leczonych DMT^b [%]	Ogółem	11,7	24,0
	IFNB-1a	2,7	5,8
	IFNB-1b	4,5	9,6
	GA	6,3	11,5
Średnia punktacja w skali EDSS (SD)	2,3 (1,4)	2,0 (1,2)	
Odsetek pacjentów bez zmian Gd+ [%]	bd	bd	
Liczba zmian Gd+ w sekwencji T1, średnia (SD)	bd	bd	
Liczba zmian w sekwencji T2	bd	bd	
Objętość zmian w sekwencji T2 [cm³], średnia (SD)	bd	bd	
Znormalizowana objętość mózgu [cm³] (SD)	bd	bd	
Interwencja			
Schemat badania	TERI 7mg vs TERI 14mg vs IFNB-1a-SC		
Interwencje	Ramię I: TERI podawany doustnie w dawce 7 mg QD Ramię II: TERI podawany doustnie w dawce 14 mg QD Ramię III: IFNB-1a-SC w dawce 44 µg TIW (dostosowanie dawki: 8 µg przez pierwsze 2 tyg., następnie 22 µg przez 2 tyg., aż do osiągnięcia pełnej dawki; pacjenci nietolerujący dawki 44 µg otrzymywali dawkę zredukowaną – 22 µg)		
Okres interwencji / obserwacji po zakończonym leczeniu	48 tyg. OI		
Metodyka			
Typ i podtyp badania wg AOTMiT	II A		
Randomizacja	TAK; randomizacja w schemacie 1:1:1 ze stratyfikacją ze względu na lokalizację ośrodka badawczego i wyjściowy wynik w skali EDSS (≤ 3,5 lub >3,5)		
Ukrycie kodu alokacji	bd		
Kierunek badania	prospektywny		
Zaślepienie	TAK (podwójne) zaślepienie dotyczyło różnych dawek TERI; pacjenci otrzymujący IFNB-1a-SC nie podlegali zaślepieniu odnośnie do rodzaju stosowanej interwencji; zaślepieniu, odnośnie do rodzaju otrzymywanej terapii i związanymi z nią AE, podlegali neurologrzy przeprowadzający badania kontrolne		

TENERE	
Utrata z badania (%)	<p><u>TERI 14mg</u>: 22/111 (19,8%) opis prawidłowy; przyczyny: AE (n=12); brak skuteczności terapii (n=4); utrata z okresu obserwacji (n=1); wycofanie zgody na udział w badaniu (n=4); inne (n=1)</p> <p><u>IFNB-1a-SC</u>: 30/101 (29,7%) opis prawidłowy; przyczyny: AE (n=22); brak skuteczności terapii (n=2); nieprzestrzeganie zaleceń (n=1); wycofanie zgody na udział w badaniu (n=4); inne (n=1)</p>
Metodyka implementacji danych utraconych	bd
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	bd
Testowana hipoteza wyjściowa	Nie testowano żadnej hipotezy
I-rzędowy punkt końcowy	Czas do niepowodzenia leczenia (definiowane jako wystąpienie pierwszego, potwierdzonego rzutu choroby lub trwałe przerwanie terapii z jakiegokolwiek przyczyny)
Pozostałe punkty końcowe podlegające ocenie	<ul style="list-style-type: none"> • ARR, • zmiana wyniku w skali FIS, • satysfakcja z leczenia mierzona w skali TSQM, • bezpieczeństwo
Metoda analizy wyników	<p>ITT – analiza skuteczności (w odniesieniu do wszystkich zrandomizowanych pacjentów)</p> <p>mITT – analiza bezpieczeństwa (w odniesieniu do wszystkich pacjentów, którzy zostali poddani terapii)</p>
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Belgia, Kanada, Czechy, Francja, Niemcy, Grecja, Węgry, Włochy, Polska, Hiszpania, Szwajcaria, Tunezja, UK)
Sponsor badania	Genzyme (Sanofi)

a) W charakterystyce populacji uwzględniono tylko ramiona spełniające kryteria włączenia do analizy
b) W okresie ostatnich 2 lat przed rozpoczęciem badania

C.11. IFNB-1b-SC vs GA

BEYOND		
Wieloośrodkowe, randomizowane badanie fazy 3 zaprojektowane w celu porównania skuteczności i bezpieczeństwa terapii IFNB-1b-SC i GA u pacjentów z RRMS.		
Kryteria włączenia		
1) Pacjenci wcześniej nieleczeni; 2) RRMS stwierdzona w oparciu o wytyczne McDonald'a i kryteria Międzynarodowego Panelu Diagnostycznego (IP); 3) Wiek 18-55 lat; 4) ≥ 1 rzut w okresie ostatniego roku; 5) 0–5,0 pkt w skali EDSS; 6) Negatywny test ciążowy lub zgoda na stosowanie odpowiedniej antykoncepcji wśród kobiet z możliwością zajścia w ciążę.		
Kryteria wykluczenia		
<p>1) Symptomy wskazujące na inną jednostkę chorobową niż MS; 2) PPMS lub SPMS; 3) Choroby serca; 4) Wcześniejsze leczenie lub udział w badaniach dotyczących leków stosowanych w MS; 5) Ciężka depresja w wywiadzie; 6) Nadużywanie a alkoholu lub narkotyków; 7) Wcześniejsze próby samobójcze; 8) Myśli samobójcze obecne w czasie włączenia do badania;</p> <p>9) Zaawansowane lub o ostrym przebiegu choroby nerek lub wątroby; 10) Dysfunkcja szpiku kostnego;</p> <p>11) Gammaglobulinopatia monoklonalna; 12) Niekontrolowana epilepsja; 13) Nietolerancja, przeciwskazania lub alergia na podawaną w czasie badania terapię; 14) Brak możliwości wykonania badania MRI; 15) Brak możliwości przyjmowania badanej terapii.</p>		
Charakterystyka populacji ^a		
Cecha populacji	IFNB-1b-SC	GA
Liczba pacjentów	897	448
Odsetek mężczyzn [%]	30	32

BEYOND		
Wiek w latach, średnia (SD)	35,8 (bd)	35,2 (bd)
Czas od pojawienia się pierwszych objawów MS [lata], średnia (SD)	bd	bd
Liczba rzutów w ciągu ostatnich 12 miesięcy, średnia (SD)	1,6 (bd)	1,6 (bd)
Odsetek pacjentów wcześniej leczonych DMT [%]	0	0
Średnia punktacja w skali EDSS (SD)	2,35 (bd)	2,28 (bd)
Odsetek pacjentów bez zmian Gd+ [%]	bd	bd
Liczba zmian Gd+ w sekwencji T1, średnia (SD)	2,3 (bd)	1,8 (bd)
Liczba zmian w sekwencji T2	bd	bd
Objętość zmian w sekwencji T2, średnia (SD) [cm ³]	9,3 (bd)	9,2 (bd)
Znormalizowana objętość mózgu, średnia (SD) [cm ³]	1489 (bd)	1496 (bd)
Interwencja		
Schemat badania	IFNB-1b-SC 500 µg vs IFNB-1b-SC 250 µg vs GA	
Interwencje	IFNB-1b-SC w dawce 250 µg EOD IFNB-1b-SC w dawce 500 µg EOD GA podskórnie w dawce 20 mg QD	
Okres interwencji / obserwacji po zakończonym leczeniu	min. 96 tygodnie OI	
Metodyka		
Typ i podtyp badania wg AOTMiT	II A	
Randomizacja	TAK, randomizacja w schemacie 2:2:1, przeprowadzona centralnie z użyciem bloku randomizacyjnego za pomocą programu SAS, stratyfikacja ze względu na ośrodek badawczy.	
Ukrycie kodu alokacji	bd	
Kierunek badania	prospektywny	
Zaślepienie	TAK, (podwójne) zaślepieniu podlegali pacjenci i lekarze, przy czym zaślepienie zastosowano wyłącznie w stosunku do dawek IFNB. Pacjenci oraz lekarze prowadzący byli świadomi przydzielenia do ramienia GA. Zespół oceniający wyn ki podlegał maskowaniu odnośnie do wszystkich zrandomizowanych grup.	
Utrata z badania (%)	IFNB-1b-SC 250 µg: 113/897 (12,6%), opis niejasny, przyczyny: brak rozpoczęcia terapii (n=9), zmiana terapii (n=10), wycofanie zgody (n=38), naruszenie protokołu badania (n=3), AE (n=13), utrata z okresu obserwacji (n=12), ciąża (n=1), inne powody (n=27) GA: : 74/448 (16,5%), opis niejasny, przyczyny: brak rozpoczęcia terapii (n=3), zmiana terapii (n=5), wycofanie zgody (n=18), naruszenie protokołu badania (n=2), AE (n=8), zgon (n=1), utrata z okresu obserwacji (n=12), ciąża (n=1), inne powody (n=24)	
Metodyka implementacji danych utraconych	bd	
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	Dane dotyczące bezpieczeństwa zbierano podczas wizyt kontrolnych odbywających się co 3 miesiące. Nowe zdarzenia niepożądane były zgłaszane telefonicznie 6 tygodni po każdej wizycie. Klasyfikacja SAE odbywała się zgodnie z wytycznymi ICH.	

BEYOND	
Testowana hipoteza wyjściowa	bd
I-rzędowy punkt końcowy	Ryzyko wystąpienia rzutu definiowanego jako nowy lub nawracający objaw neurologiczny występujący w okresie
Pozostałe punkty końcowe podlegające ocenie	<ul style="list-style-type: none"> • progresja niesprawności mierzona w skali EDSS, • zmiany objętości hipointensyjnych zmian T1, • inne zmiany w obrazie MRI (rozwój nowych zmian T2, względne zmiany objętości zmian T2, • zmiana objętości mózgu, • zmiana objętości i liczby zmian Gd+
Metoda analizy wyników	Liczba pacjentów podlegająca analizie skuteczności nie została sprecyzowana. Część analiz przeprowadzono PP Brak informacji odnośnie do oceny ITT.
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Argentyna, Australia, Austria, Belgia, Brazylia, Dania, Finlandia, Francja, Grecja, Hiszpania, Holandia, Irlandia, Izrael, Kanada, Łotwa, Niemcy, Norwegia, Polska, Rosja, Słowenia, Stany Zjednoczone, Szwajcaria, Szwecja, Ukraina, Węgry, Włochy)
Sponsor badania	Bayer HealthCare Pharmaceuticals

a) W charakterystyce populacji uwzględniono tylko ramiona spełniające kryteria włączenia do analizy

C.12. GA (20 mg) vs GA (40 mg)

GLACIER		
Wieloośrodkowe, randomizowane otwarte badanie kliniczne III fazy oceniające skuteczność, bezpieczeństwo oraz dwóch dawek octanu glatirameru w populacji pacjentów z RRMS		
Kryteria włączenia		
1) Wiek ≥ 18 lat; 2) RRMS zdiagnozowane na podstawie zmodyfikowanych kryteriów McDonald'a; 3) $\leq 5,5$ w skali EDSS; 4) Ciągłe stosowanie GA w dawce 20 mg przez ≥ 6 miesięcy przed skринingiem; 5) Pacjenci w stanie wolnym od rzutów przez ≥ 60 dni, o stabilnym stanie neurologicznym;		
Kryteria wykluczenia		
1) Progresywna forma MS lub z zapaleniem nerwu wzrokowego ; 2) Stosowanie leków eksperymentalnych i/lub jednoczesne stosowanie innych DMT; 3) Leczenie kortykosteroidami > 30 dni) w ciągu 6 mies. przed skринingiem; 4) Stosowanie mitoksantronu, alemtuzumabu, kladrybiny , natalizumab lub rytuksymabu		
Charakterystyka populacji		
Cecha populacji	GA (20 mg)	Ga (40 mg)
Liczba pacjentów	101	108
Odsetek mężczyzn [%]	18	18
Wiek w latach, średnia (SD)	50,4 (9,3)	50,9 (11,0)
Czas w latach od pojawienia się pierwszych objawów MS, średnia (SD)	16,2 (11,0)	15,7 (11,1)
Liczba rzutów w ciągu ostatniego roku, średnia (SD)	0,2 (0,4)	0,2 (0,5)
Odsetek pacjentów wcześniej leczonych DMT [%]	Ogółem	
	bd	bd
Średnia punktacja w skali EDSS (SD)	2,4 (1,4)	2,5 (1,4)
Odsetek pacjentów bez zmian Gd+ [%]	bd	bd
Liczba zmian Gd+ w sekwencji T1, średnia (SD)	bd	bd
Liczba zmian w sekwencji T2, średnia (SD)	bd	bd

GLACIER	
Objętość zmian w sekwencji T2 w cm ³ , średnia (SD)	bd
Znormalizowana objętość mózgu w cm ³ , średnia (SD)	bd
Interwencja	
Schemat badania	Porównanie w układzie równoległym w schemacie 1:1: GA (20mg) vs Ga (40mg) przez 16 tygodni
Interwencje	<u>GA (20)</u> : podanie podskórne w dawce 20 mg QD <u>PLC</u> : podanie podskórne w dawce 40 mg
Okres interwencji / obserwacji po zakończonym leczeniu	OI: 16 tygodni
Metodyka	
Typ i podtyp badania wg AOTMiT	IIA
Randomizacja	TAK, centralna, komputerowa randomizacja blokowa ze stratyfikacją ze względu na ośrodek
Ukrycie kodu alokacji	Prawidłowy (system interaktywnych odpowiedzi)
Kierunek badania	Prospektywny
Zaślepienie	NIE
Utrata z badania (%)	GA (20 mg): 3/101 (3%), opis prawidłowy, naruszenie protokołu (n=1), nieprzestrzeganie zaleceń (n=2), wycofanie przez lekarza (n=1), GA (40 mg)/7/108 (6%), opis prawidłowy, AE (n=1), naruszenie protokołu (n=1), wycofanie zgody przez pacjenta (n=4), wycofanie przez lekarza (n=1),
Metodyka implementacji danych utraconych	bd
Testowana hipoteza wyjściowa	bd
I-rzędowy punkt końcowy	Zdarzenia niepożądane związane z podaniem
Pozostałe punkty końcowe podlegające ocenie	• Jakość życia
Metoda analizy wyników	ITT
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (USA)
Sponsor badania	Teva Pharmaceutical Industries Ltd.

C.13. IFNB-1a-SC vs IFNB-1a-IM

EVIDENCE
Wieloośrodkowe, randomizowane, badanie otwartej próby zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii INFb-1a-IM względem IFNB-1a-SC u pacjentów z RRMS
Kryteria włączenia
1) Potwierdzone zachorowanie na RRMS; 2) Brak wcześniejszego leczenia IFNB' 3) 0-5,5 pkt w skali EDSS; 4) ≥ 2 rzuty choroby P w okresie ostatnich 2 lat.
Kryteria wykluczenia
1) Wcześniejsza terapia INFb, kładrybiną, 2) całkowite naświetlenie limfatyczne; 3) Terapia GA lub cytokinami w okresie ostatnich 3 miesięcy; 4) Terapia immunoglobulinami IV w okresie ostatnich 6 miesięcy; 5) Terapia innymi lekami immunomodulującymi w okresie ostatnich 12 miesięcy.

EVIDENCE		
Charakterystyka populacji		
Cecha populacji	INFB-1a-SC	INFB-1a-IM
Liczba pacjentów	339	338
Odsetek mężczyzn [%]	25	25
Wiek w latach, średnia (zakres)	38,3 (18–55)	37,4 (18–55)
Czas od pojawienia się pierwszych objawów MS [lata]	bd	Bd
Liczba rzutów w ciągu ostatnich 12 miesięcy	bd	Bd
Odsetek pacjentów wcześniej leczonych DMT [%]	bd	Bd
Średnia punktacja w skali EDSS	2,3	2,3
Odsetek pacjentów bez zmian Gd+ [%]	bd	Bd
Liczba zmian Gd+ w sekwencji T1, średnia	1,9	2,5
Liczba zmian w sekwencji T2	1,2	1,1
Objętość zmian w sekwencji T2	bd	Bd
Znormalizowana objętość mózgu [cm ³]	bd	Bd
Interwencja		
Schemat badania	INFB-1a SC vs INFB-1a 30 µg IM	
Interwencje	INFB-1a SC w dawce 44 µg TIW INFB-1a IM w dawce 30 µg QW	
Okres interwencji / obserwacji po zakończonym leczeniu	24 tyg. OI / 24 FU	
Metodyka		
Typ i podtyp badania wg AOTMIT	IIA	
Randomizacja	TAK; randomizacja w schemacie 1:1, przeprowadzona z użyciem programu komputerowego; stratyfikacja ze względu na ośrodek badawczy	
Ukrycie kodu alokacji	Brak	
Kierunek badania	Prospektywny	
Zaślepienie	Pojedyncze (dotyczyło wyłącznie badaczy oceniających wyniki)	
Utrata z badania (%)	INFB-1a SC: 25/339 (7%), opis prawidłowy, przyczyny: AE (n=16), wycofanie zgody (n=3), brak skuteczności leczenia (n=3), ciąża (n=2), zgon (spowodowany wypadkiem) (n=1) INFB-1a IM: 21/338 (6%), opis prawidłowy, przyczyny: AE (n=14), wycofanie zgody (n=4), utrata z okresu obserwacyjnego (n=1), brak skuteczności leczenia (n=1), utrata przed rozpoczęciem badania (n=1)	
Metodyka implementacji danych utraconych	W przypadku pacjentów utraconych z badania przed okresem obserwacji, utracone dane dotyczące pierwszorzędnego punktu końcowego były imputowane na podstawie całkowitego współczynnika proporcji pacjentów bez rzutu w okresie 24 i 48 tygodni.	
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	Dane dotyczące bezpieczeństwa zbierano podczas skringingu, w pierwszym dni badania, co 4 tygodnie do zakończenia leczenia w 24 tygodniu oraz w 36 i 48 tygodniu. W przypadku wystąpienia rzutu lub jego objawów pacjenci zgłaszali się do ośrodka badawczego.	
Testowana hipoteza wyjściowa	bd	
I-rzędowy punkt końcowy	odsetek pacjentów, u których nie wystąpił rzut w okresie 24 tygodni	

EVIDENCE	
Pozostałe punkty końcowe podlegające ocenie	<ul style="list-style-type: none"> • liczba rzutów przypadająca na pacjenta w okresie badania, • stopień ciężkości rzutu, • stosowanie steroidów w okresie rzutów, • zmiany w skali EDSS, • liczba zmian T1 i T2 w obrazie MRI • czas do wystąpienia pierwszego rzutu.
Metoda analizy wyników	Analiza skuteczności – ITT Do analizy bezpieczeństwa włączono wszystkich pacjentów, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku – mITT
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Europa, Kanada, USA)
Sponsor badania	Serono International SA

C.14. IFNB-1a-IM vs IFNB-1a-SC vs IFNB-1b-SC

Etemadifar 2006			
Jednoośrodkowe, randomizowane badanie kliniczne porównujące skuteczność i bezpieczeństwo IFNB-1-SCa oraz IFNB-1a-IM w populacji pacjentów z RRMS			
Kryteria włączenia			
1) Wiek 15–50; 2) Diagnoza RRMS; 3) ≥ 2 udokumentowane rzuty w ciągu 2 lat; 4) ≤ 5 pkt w skali EDSS; 5) Stosowanie antykoncepcji przez kobiety w wieku reprodukcyjnym			
Kryteria wykluczenia			
1) Przebyte poważne alergie, reakcje anafilaktyczne na jakikolwiek interferon lub inne składki leku; 2) Klinicznie istotne choroby neurologiczne, psychiatryczne, kardiologiczne, endokrynologiczne, hematologiczne, wątroby, nerek lub inne choroby przewlekłe; 3) Niekontrolowana epilepsja; 4) Myśli samobójcze lub epizod ciężkiej depresji w ciągu 3 mies. przed włączeniem do badania; 5) Ciąża lub karmienie piersią			
Charakterystyka populacji			
Cecha populacji	IFNB-1a-IM 30 μ g QW	SC IFNB-1a-SC 44 μ g TIW	IFNB-1b-SC 250 μ g EOD
Liczba pacjentów	30	30	30
Odsetek mężczyzn [%]	27	32	41
Wiek w latach, średnia (SD)	28,1 (1,2)	27,4 (1,2)	29,9 (1,4)
Czas w latach od pojawienia się pierwszych objawów MS, średnia (SD)	2,9 (2,3)	3,0 (2,2)	3,7 (2,3)
Liczba rzutów w ciągu ostatnich 12 miesięcy, średnia (SD)	2,0 (0,8)	2,4 (1,0)	2,2 (0,7)
Odsetek pacjentów wcześniej leczonych DMT [%]	bd	bd	bd
Średnia punktacja w skali EDSS (SD)	1,9 (1,1)	2,1 (1,0)	1,9 (0,7)
Odsetek pacjentów bez zmian Gd+ [%]	bd	bd	bd
Liczba zmian Gd+ w sekwencji T1, średnia	bd	bd	bd
Liczba zmian w sekwencji T2, średnia (SD)	bd	bd	bd
Objętość zmian w sekwencji T2 w cm^3 , średnia (SD)	bd	bd	bd

Etemadifar 2006			
Znormalizowana objętość mózgu w cm ³ , średnia (SD)	bd	bd	bd
Interwencja			
Schemat badania	Porównanie w układzie równoległym: IM IFNB-1a 30 µg vs SC IFNB-1a 44 µg vs SC IFNB-1a 250 µg przez 24 mies.		
Interwencje	IM IFNB-1a 30 µg: podanie domięśniowe w dawce 30 µg QW; SC IFNB-1a 44 µg: podanie podskórne w dawce 44 µg TIW; SC IFNB-1a 250 µg: podanie podskórne w dawce 250 µg EOD		
Okres interwencji / obserwacji po zakończonym leczeniu	OI: 24 mies. / FU: 24 mies.		
Metodyka			
Typ i podtyp badania wg AOTMiT	IIA		
Randomizacja	TAK, brak opisu metody		
Ukrycie kodu alokacji	TAK, brak opisu		
Kierunek badania	Prospektywny		
Zaślepienie	TAK, zaślepienie pojedyncze (dotyczyło wyłącznie badaczy oceniających wyniki)		
Utrata z badania (%)	0	0	0
Metodyka implementacji danych utraconych	bd		
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	bd		
Testowana hipoteza wyjściowa	<i>Equivalence</i>		
I-rzędowy punkt końcowy	odpowieź na leczenie, liczba ostrych rzutów choroby, definiowanych jako pojawienie się nowego objawu neurologicznego lub poważne pogorszenie wcześniej istniejącego objawu, który utrzymywał się co najmniej 24h powodując pogorszenie w EDSS o 1 pkt		
Pozostałe punkty końcowe podlegające ocenie	<ul style="list-style-type: none"> • odsetek pacjentów bez nawrotów, • zmiany w skali EDSS, • bezpieczeństwo 		
Metoda analizy wyników	ITT		
Lokalizacja badania	Jednoośrodkowe (Iran)		
Sponsor badania	bd		
Mokhber 2015			
Jednoośrodkowe, randomizowane badanie kliniczne porównujące skuteczność i bezpieczeństwo IFNB-1a IM oraz w IFNB-1a SC i IFNB-1b-SC populacji pacjentów z RRMS			
Kryteria włączenia			
1) Diagnoza RRMS zgodnie ze zmodyfikowanymi kryteriami MCDonalda			
Kryteria wykluczenia			
1) Upřednie leczenie DMT; 2) Poważne schorzenia psychiczne			

Mokhber 2015			
Charakterystyka populacji			
Cecha populacji	IFNB-1a-IM 30 µg QW	IFNB-1a-SC 44 µg TIW	IFNB-1b-SC 250 µg EOD
Liczba pacjentów	23	23	27
Odsetek mężczyzn [%]	40	39	41
Wiek w latach, średnia (SD)	31,11 (6,76)	27,78 (8,01)	28,95 (8,78)
Czas w latach od pojawienia się pierwszych objawów MS, średnia (SD)	bd	bd	bd
Liczba rzutów w ciągu ostatnich 12 miesięcy, średnia (SD)	bd	bd	bd
Odsetek pacjentów wcześniej leczonych DMT [%]	0	0	0
Średnia punktacja w skali EDSS (SD)	1,5 (1,0)	2,3 (1,5)	2,1 (1,0)
Odsetek pacjentów bez zmian Gd+ [%]	bd	bd	bd
Liczba zmian Gd+ w sekwencji T1, średnia	bd	bd	bd
Liczba zmian w sekwencji T2, średnia (SD)	bd	bd	bd
Objętość zmian w sekwencji T2 w cm ³ , średnia (SD)	bd	bd	bd
Znormalizowana objętość mózgu w cm ³ , średnia (SD)	bd	bd	bd
Interwencja			
Schemat badania	Porównanie w układzie równoległym: IM IFNB-1a 30 µg vs SC IFNB-1a 44 µg vs SC IFNB-1a 250 µg przez 48 tygodni		
Interwencje	IM IFNB-1a 30 µg: podanie domięśniowe w dawce 30 µg QW; SC IFNB-1a 44 µg: podanie podskórne w dawce 44 µg TIW; SC IFNB-1a 250 µg: podanie podskórne w dawce 250 µg EOD		
Okres interwencji / obserwacji po zakończonym leczeniu	OI: 48 tygodni		
Metodyka			
Typ i podtyp badania wg AOTMiT	IIA		
Randomizacja	TAK, brak opisu metody		
Ukrycie kodu alokacji	TAK, brak opisu		
Kierunek badania	Prospektywny		
Zaślepienie	TAK, zaślepienie pojedyncze (dotyczyło wyłącznie badaczy oceniających wyniki)		
Utrata z badania (%)	IFNB-1a-IM 30 µg: 3/23 (13%), opis prawidłowy wycofanie zgody (n=1), utrata kontaktu z pacjentem (n=2) SC IFNB-1a-SC 44 µg: 2/23 (9%), opis prawidłowy wycofanie zgody (n=2) SC IFNB-1a-S.C. 250 µg: 4/23 (17%) opis prawidłowy wycofanie zgody (n=1), utrata kontaktu z pacjentem (n=3)		
Metodyka implementacji danych utraconych	bd		
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	bd		
Testowana hipoteza wyjściowa	bd		

Mokhber 2015	
I-rzędowy punkt końcowy	Jakość życia
Pozostałe punkty końcowe podlegające ocenie	<ul style="list-style-type: none"> • zmiana w skali EDSS • zaprzestanie terapii
Metoda analizy wyników	ITT
Lokalizacja badania	Jednoośrodkowe (Iran)
Sponsor badania	bd

C.15. IFNB-1a-IM vs GA

CombiRx		
Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie, badanie z grupą kontrolną fazy III, zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii IFNB-1a-IM, GA oraz IFNB-1a-IM + GA u pacjentów z RRMS		
Kryteria włączenia		
1) Wiek 18-60 lat; 2) 0–5,5 pkt w skali EDSS; 3) RRMS stwierdzona w oparciu o wytyczne McDonalda lub Posera; 4) ≥ 2 rzuty w okresie poprzednich 3 lat, przy czym 1 z rzutów może być wykazany jako zmiana w obrazie MRI spełniająca kryterium rozsiania w czasie zgodnie z wytycznymi McDonalda z 2011 r.		
Kryteria wykluczenia		
1) Wcześniejsza terapia IFNB lub GA; 2) Ostre pogorszenie stanu zdrowia w okresie 30 dni przed skринingiem; 3) Terapia steroidami (>100 mg/dzień) w okresie 30 dni przed skринingiem, spowodowana ostrym pogorszeniem stanu zdrowia lub przewlekła terapia ogólnoustrojowa z zastosowaniem steroidów; 4) Objawy progresywnej formy stwardnienia rozsianego; 5) Stosowanie którejkolwiek z interwencji w okresie 12 tygodni przed rozpoczęciem badań: IVIG, azatiopryny, metotreksatu, cyklosporyny, mitoksantronu, cyklofosfamidu, mykofenolanu, transfuzja wymienna osocza; 6) Stosowanie aminopirydyny w okresie 4 tygodni przed rozpoczęciem badania; 7) Jakiegokolwiek wcześniejsze leczenie natalizumabem, kladrybiną, alemtuzumabem, daklizumabem, rytuksymabem lub szczepienie limfocytami T, całkowite naświetlanie gruczołów limfatycznych; 8) Przeżyty atak serca lub poważna choroba serca, choroby wątroby, płuc, nerek, zaburzenia funkcjonowania układu immunologicznego lub inne poważne schorzenia		
Charakterystyka populacji ^a		
Cecha populacji	IFNB-1a-IM	GA
Liczba pacjentów	250	259
Odsetek mężczyzn [%]	30,8	28,6
Wiek w latach, średnia (SD)	37,6 (10,2)	39,0 (9,5)
Czas od pojawienia się pierwszych objawów MS [lata] (SD)	bd	bd
Liczba rzutów w ciągu ostatnich 12 miesięcy średnia (SD)	1,7 (0,9)	1,6 (0,7)
Odsetek pacjentów wcześniej leczonych DMT [%]	bd	bd
Średnia punktacja w skali EDSS średnia (SD)	2,0 (1,2)	1,9 (1,2)
Odsetek pacjentów bez zmian Gd+ [%]	58,4	59,1
Liczba zmian Gd+ w sekwencji T1, średnia (SD)	bd	bd
Liczba zmian w sekwencji T2	bd	bd
Objętość zmian w sekwencji T2 średnia (SD) [cm ³]	10,1 (10,7)	11,0 (11,6)
Znormalizowana objętość mózgu [cm ³]	bd	bd

CombiRx	
Interwencja	
Schemat badania	IFNB-1a-IM 30 µg + GA 20 mg vs IFNB-1a-IM 30 µg + PLC vs GA 20 mg + PLC przez 144 tygodni
Interwencje	Ramię I: IFNB-1a-IM 30 µg podawany domięśniowo QW + GA 20 mg podawany podskórnie QD Ramię II: IFNB-1a-IM 30 µg podawany domięśniowo QW + PLC Ramię III: GA 20 mg podawany podskórnie QD + PLC
Okres interwencji / obserwacji po zakończonym leczeniu	144 tygodnie OI
Metodyka	
Typ i podtyp badania wg AOTMiT	IIA
Randomizacja	Randomizacja w schemacie 2:1:1, przy użyciu tabel 2x2 oraz bloków permutowanych
Ukrycie kodu alokacji	Bd
Kierunek badania	Prospektywny
Zaślepienie	TAK (podwójnie)
Utrata z badania (%)	IFNB-1a-IM: 56/250 (22%), opis prawidłowy, przyczyny: utrata z powodów innych, niż medyczne (n=14), utrata z okresu obserwacji (n=13), skutki uboczne (n=13), utrata z innych powodów medycznych (n=11), AE/SAE (n=4), zgon (n=1) GA: 36/259 (14%), opis prawidłowy, przyczyny: utrata z okresu obserwacji (n=9), utrata z powodów innych, niż medyczne (n=8), utrata z innych powodów medycznych (n=7), AE/SAE (n=6), skutki uboczne (n=5), zgon (n=1)
Metodyka implementacji danych utraconych	Brakujące dane dla pierwszorzędnego punktu końcowego nie były imputowane
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	bd
Testowana hipoteza wyjściowa	Analiza ukierunkowana na wykazanie przewagi (superiority) jednej z dwóch monoterapii IFNB-1a-IM/GA względem terapii złożonej IFNB-1a-IM + GA
I-rzędowy punkt końcowy	ARR
Pozostałe punkty końcowe podlegające ocenie	<ul style="list-style-type: none"> • CDA6, • zmiana oceny w skali MSFC, • zmiany w obrazie MRI, • mediana zmian oceny w skali EDSS, • ocena poszczególnych domen wchodzących w skład skali MSFC, • pomiary ilościowe widoczne w obrazie MRI, • brak występowania aktywności klinicznej (brak nasilenia choroby, brak progresji niesprawności oceniony w skali EDSS)
Metoda analizy wyników	ITT – analiza pierwszorzędnego punktu końcowego; mITT – w odniesieniu do wszystkich pacjentów, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku oraz byli poddani minimum jednej ocenie pod względem bezpieczeństwa/minimum jednemu badaniu MRI
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (USA, Kanada)
Sponsor badania	NIH, Biogen Idec, Teva Pharmaceuticals

W charakterystyce populacji uwzględniono tylko ramiona spełniające kryteria włączenia do analizy

C.16. IFNB-1a-IM vs IFNB-1b-SC

INCOMIN		
Wieloośrodkowe, randomizowane badanie otwartej próby, zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii IFNB-1a-IM i IFNB-1b-SC u pacjentów z RRMS.		
Kryteria włączenia		
1) Wiek 18-55 lat; 2) Potwierdzone klinicznie RRMS; 3) 1–3,5 pkt w skali EDSS; 4) ≥ 2 udokumentowane rzuty w okresie ostatnich 2 lat oraz brak rzutu w okresie 30 dni przed rozpoczęciem badania, przy jednoczesnym braku terapii kortykosteroidami.		
Kryteria wykluczenia		
1) Wcześniejsza terapia IFNB oraz lekami immunosupresyjnymi i immunomodulującymi (z wyjątkiem kortykosteroidów); 2) Ciąża; 3) Laktacja; 4) Brak zgody na przyjmowanie antykoncepcji; 5) Przebyta ciężka depresja lub próba samobójcza; 6) Istotna klinicznie choroba serca, wątroby, nerek lub szpiku kostnego;		
Charakterystyka populacji		
Cecha populacji	IFNB-1a-IM	IFNB-1b-SC
Liczba pacjentów	92	96
Odsetek mężczyzn [%]	38	31
Wiek w latach, średnia (SD)	34,9 (7,9)	38,8 (7,1)
Czas od pojawienia się pierwszych objawów MS [lata], średnia (SD)	bd	bd
Liczba rzutów w ciągu ostatnich 12 miesięcy	bd	bd
Odsetek pacjentów wcześniej leczonych DMT [%]	bd	bd
Średnia punktacja w skali EDSS (SD)	1,96 (0,7)	1,97 (0,7)
Odsetek pacjentów bez zmian Gd+ [%]	48	58
Liczba zmian Gd+ w sekwencji T1, średnia (zakres)	1 (0-3)	0 (0-3)
Liczba zmian w sekwencji T2	bd	bd
Objętość zmian w sekwencji T2 [cm ³]	bd	bd
Znormalizowana objętość mózgu [cm ³], średnia (SD)	2,57 (1,54)	2,55 (1,79)
Interwencja		
Schemat badania	<ul style="list-style-type: none"> • Ramię I: IFNB-1a-IM w dawce 30 µg QW • Ramię II: IFNB-1b-SC w dawce 250 µg EOD 	
Interwencje	IFNB-1a-IM vs IFNB-1b-SC	
Okres interwencji / obserwacji po zakończonym leczeniu	96 tygodni OI	
Metodyka		
Typ i podtyp badania wg AOTMiT	II A	
Randomizacja	TAK; randomizacja w schemacie 1:1, przeprowadzona centralnie z użyciem programu komputerowego, stratyfikacja ze względu na ośrodek badawczy i płeć, randomizacja konsekwentna	
Ukrycie kodu alokacji	TAK; przypisanie pacjentom kodów przez neurologów koordynujących. Kody te z kolei były losowo przypisane do terapii przez statystyków nie mających dostępu do charakterystyki klinicznej pacjentów.	
Kierunek badania	prospektywny	

INCOMIN	
Zaślepienie	NIE; badanie otwartej próby; zaślepieniu podlegał jedynie personel oceniający wyniki MRI
Utrata z badania (%)	Ramię I: IFNB-1a-IM, 19/92 (21%), opis prawidłowy, przyczyny: utrata z okresu obserwacji (n=4), AE (n=1), trwała aktywność choroby lub progresja (n=10), odmowa przyjmowania leczenia (n=2), ciąża (n=2) Ramię II: IFNB-1b-SC, 11/96 (11%), opis prawidłowy, przyczyny: utrata z okresu obserwacyjnego (n=2), AE (n=5), trwała aktywność choroby lub progresja (n=3), ciąża (n=1)
Metodyka implementacji danych utraconych	Brakujące dane dla pacjentów utraconych z okresu obserwacji były uznawane jako wyn ki negatywne.
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	bd
Testowana hipoteza wyjściowa	bd
I-rzędowy punkt końcowy	<ul style="list-style-type: none"> • odsetek pacjentów, u których nie wystąpił rzut w okresie 24 mies. • odsetek pacjentów bez nowych zmian widocznych w obrazach PD-zależnych/hiperintensywnych T2-zależnych
Pozostałe punkty końcowe podlegające ocenie	<ul style="list-style-type: none"> • ARR, • ARR w odniesieniu do rzutów wymagających terapii kortykosteroidami, • odsetek pacjentów bez CDA6, • zmiany w skali EDSS, • czas do uzyskania CDA, • bezpieczeństwo, • odsetek pacjentów bez zmian Gd+, • odsetek pacjentów bez aktywności w obrazach MRI (definiowanej jako pojawienie się nowej zmiany widocznej w obrazach PD-zależnych/hiperintensywnych T2-zależnych lub zmian Gd+, podczas okresu badania), • roczna zmiana całkowitej objętości mózgu widoczna w obrazach PD-zależnych/hiperintensywnych T2-zależnych.
Metoda analizy wyników	ITT
Lokalizacja badania	Włochy
Sponsor badania	Finansowane ze źródeł Uniwersytetu Medycznego w Turynie

C.17. IFNB-1a-SC vs IFNB-1b-SC

REFORMS	
Wieloośrodkowe, randomizowane, otwarte badanie III fazy, zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii IFNB-1a-SC i IFNB-1b-SC u pacjentów z RRMS.	
Kryteria włączenia	
1) Wiek 18-60 lat; 2) Potwierdzone klinicznie RRMS zgodnie ze zmodyfikowanymi kryteriami McDonald'a; 3) Brak wcześniejszego leczenia IFNB	
Kryteria wykluczenia	

REFORMS		
1) Wcześniejsza terapia innymi lekami DMT (np. GA) lub leczenie cytokinami lub lekami anty-cytokinowymi w ciągu 3 miesięcy przed rozpoczęciem badania; 2) Stosowanie jakiegokolwiek leczenia immunomodulującego lub immunosupresyjnego w ciągu 12 miesięcy przed rozpoczęciem udziału w badaniu; 3) Stosowanie jakiegokolwiek terapii lub procedury doświadczalnej w ciągu 12 miesięcy przed skринingiem; 4) Stosowanie systemowych doustnych kortykosteroidów lub hormonu adrenokortykotropowego na 30 dni przed randomizacją; 5) Stosowanie jakichkolwiek leków w zastrzykach; 6) Cięża i karmienie piersią		
Charakterystyka populacji		
Cecha populacji	IFNB-1a-SC	IFNB-1b-SC
Liczba pacjentów	65	64
Odsetek mężczyzn [%]	29	31
Wiek w latach, średnia (SD)	40,26 (9,80)	40,78 (9,56)
Czas od pojawienia się pierwszych objawów MS [lata], średnia (SD)	4,51 (6,70)	5,74 (6,66)
Liczba rzutów w ciągu ostatnich 12 miesięcy	1,36 (0,52)	1,30 (0,46)
Odsetek pacjentów wcześniej leczonych DMT [%]	bd	bd
Średnia punktacja w skali EDSS (SD)	bd	bd
Odsetek pacjentów bez zmian Gd+ [%]	bd	bd
Liczba zmian Gd+ w sekwencji T1, średnia (zakres)	bd	bd
Liczba zmian w sekwencji T2	bd	bd
Objętość zmian w sekwencji T2 [cm ³]	bd	bd
Znormalizowana objętość mózgu [cm ³], średnia (SD)	bd	bd
Interwencja		
Schemat badania	<ul style="list-style-type: none"> Ramię I: IFNB-1a-SC w dawce 44 µg TIW Ramię II: IFNB-1b-SC w dawce 250 µg EOD 	
Interwencje	IFNB-1a-IM vs IFNB-1b-SC	
Okres interwencji / obserwacji po zakończonym leczeniu	12 tygodni OI	
Metodyka		
Typ i podtyp badania wg AOTMiT	II A	
Randomizacja	TAK; randomizacja komputerowa w schemacie 1:1,	
Ukrycie kodu alokacji	TAK; brak opisu.	
Kierunek badania	prospektywny	
Zaślepienie	NIE; badanie otwartej próby	
Utrata z badania (%)	IFNB-1a-SC, 9/65 (14%), opis prawidłowy, przyczyny: AE (n=6), utrata z okresu obserwacji (n=2), inne (n=1) IFNB-1b-SC, 1/64 (2%), opis prawidłowy, przyczyny: utrata z okresu obserwacyjnego (n=1),	
Metodyka implementacji danych utraconych	bd	
Testowana hipoteza wyjściowa	bd	
I-rzędowy punkt końcowy	<ul style="list-style-type: none"> Zmiana w raportowanym przez pacjenta odczuwaniu bólu 	

REFORMS	
Pozostałe punkty końcowe podlegające ocenie	<ul style="list-style-type: none"> • Jakość życia • bezpieczeństwo
Metoda analizy wyników	ITT
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (USA)
Sponsor badania	EMD Serono, Inc

C.18. NAT vs PLC

AFFIRM		
Randomizowane, wieloośrodkowe badanie III fazy, prowadzone w grupach równoległych, zaprojektowane w celu porównania skuteczności i bezpieczeństwa stosowania NAT i PLC u pacjentów z RRMS		
Kryteria włączenia		
1) Wiek 18-50 lat; 2) Potwierdzone klinicznie RRMS zgodnie ze zmodyfikowanymi kryteriami McDonald'a; 3) Wynik EDSS 0,0–5 pkt		
Kryteria wykluczenia		
1) SPMS, PPMS lub PRSM; 2) Występowanie rzutu w okresie 50 dni przed podaniem interwencji w badaniu; 3) Stosowanie cyklofosfamid lub metotreksatu w ciągu roku przed rozpoczęciem badania; 4) Stosowanie IFNB, GA, cyklosporyna, azatiopryny, metotreksat, w okresie 6 mies. przed badaniem; 5) Stosowanie IFNB, GA lub ich kombinacji przez okres dłuższy niż 6. Mies. 6 mies. przed badaniem		
Charakterystyka populacji		
Cecha populacji	NAT	PLC
Liczba pacjentów	627	315
Odsetek mężczyzn [%]	28	33
Wiek w latach, średnia (SD)	35,6 (8,5)	36,7 (7,8)
Czas od pojawienia się pierwszych objawów MS [lata], mediana (zakres)	5,0 (0-34)	6,0 (0-33)
Liczba rzutów w ciągu ostatnich 12 miesięcy; średnia (SD)	1,5 (0,9)	1,5 (0,8)
Odsetek pacjentów wcześniej leczonych DMT [%]	0	0
Średnia punktacja w skali EDSS; średnia (SD)	2,3 (1,2)	2,3 (1,2)
Odsetek pacjentów bez zmian Gd+ [%]	bd	bd
Liczba zmian Gd+ w sekwencji T1, średnia (zakres)	bd	bd
Liczba zmian w sekwencji T2	bd	bd
Objętość zmian w sekwencji T2 [cm ³]	bd	bd
Znormalizowana objętość mózgu [cm ³], średnia (SD)	bd	bd
Interwencja		
Schemat badania	• Porównanie w układzie grup równoległych w stosunku 2:1 NAT vs PLC	
Interwencje	<ul style="list-style-type: none"> • NAT iv w dawce 300 mg raz na 4 tygodnie • PLC 	

AFFIRM	
Okres interwencji / obserwacji po zakończonym leczeniu	Do 116 tygodni/4 tygodnie
Metodyka	
Typ i podtyp badania wg AOTMiT	II A
Randomizacja	TAK; randomizacja (komputerowa ze stratyfikacją metodą blokową ze względu na ośrodek)
Ukrycie kodu alokacji	TAK; IVRS.
Kierunek badania	prospektywny
Zaślepienie	TAK, badanie podwójnie zaślepienie
Utrata z badania (%)	<ul style="list-style-type: none"> • NAT, 52/627 (8%), opis prawidłowy, przyczyny: AE (n=15), decyzja pacjenta (n=12), utrata z okresu obserwacji (n=7), brak stosowania się do zaleceń (n = 4), zgon (n = 2), inne (n = 12) • • PLC, 31/315 (10%), opis prawidłowy, przyczyny: AE (n = 6), decyzja pacjenta (n = 13), utrata z okresu obserwacji (n=5), inne (n = 7)
Metodyka implementacji danych utraconych	bd
Testowana hipoteza wyjściowa	bd
I-rzędowy punkt końcowy	Częstość występowania klinicznie istotnych rzutów choroby oraz CDA3
Pozostałe punkty końcowe podlegające ocenie	<ul style="list-style-type: none"> • jakość życia • zmiana EDSS, • aktywność choroby (pojawiające się nowe zmiany w obrazie MRI), • bezpieczeństwo terapii
Metoda analizy wyników	Skuteczność: ITT; Bezpieczeństwo: mITT – pacjenci, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Czechy, Francja, Holandia, Kanada, Niemcy, Stany Zjednoczone, Wielka Brytania,
Sponsor badania	Biogen Idec i Elan Pharmaceuticals

Saida 2017

Randomizowane, wieloośrodkowe badanie III fazy, poczwórnie zaślepienie, prowadzone w grupach równoległych, zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania NAT w porównaniu do PLC u pacjentów z RRMS

Kryteria włączenia

1) wiek 18–65 lat; 2) RRMS zdiagnozowane na podstawie kryteriów 3) Uzyskanie wyników w skali EDSS 0–5,5 pkt; 4) ≥ 1 udokumentowany klinicznie rzut choroby w ciągu ostatnich 12 mies. przed włączeniem do badania; 5) brak jednoczesnego leczenia immunosupresyjnego lub immunomodulującego (w tym IFN β i kortykosteroidy systemowe); 6) ≥ 3 zmiany T2 utożsamiane z MS w MRI wykonanym w ciągu ostatniego roku przed skринingiem lub w trakcie skринingu oraz ≥ 1 zmiana MS w MRI wykonanym w ciągu 7 dni kalendarzowych przed rozpoczęciem leczenia w badaniu.

Kryteria wykluczenia

Saida 2017

1) zaostrzenie MS w ciągu 30 dni przed włączeniem do badania; 2) inne choroby o podłożu neurologicznym, w tym pierwotnie i wtórnie progresywne MS, zespół Devica, choroby ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia, obecność przeciwciał anty-AQP4; 3) wcześniejsze leczenie NAT, dowolnym białkiem mysim lub jakimkolwiek innym terapeutycznym przeciwciałem monoklonalnym; 4) wcześniejsze całkowite naświetlanie limfoidalne, stosowanie chlorambucylu, stosowanie szczepionek z komórek T receptorów komórek T; 5) terapia lekami immunosupresyjnymi (np. azatiopryną, cyklofosfamidem, metotreksta, fingolimod) w ciągu 6 mies. przed rozpoczęciem badania lub mitoksantron i cyklosporyną w ciągu 12 mies. przed rozpoczęciem; 6) terapia immunoglobulinami, plazmafereza lub cytafereza stosowana w ciągu 6 mies. przed rozpoczęciem badania; 7) terapia lekami immunomodulującymi (IFN β lub GA) w ciągu 2 tyg. przed rozpoczęciem badania; 8) stosowanie dożylnych kortykosteroidów, kortykosteroidów systemowych, 4-aminopirydyną lub produktów pokrewnych w ciągu 30 dni przed rozpoczęciem badania.

Charakterystyka populacji

Cecha populacji	NAT	PLC	
Liczba pacjentów	47	47	
Odsetek mężczyzn [%]	28%	32%	
Wiek w latach, średnia (SD)	37,7 (8,6)	35,1 (8,2)	
Czas w latach od pojawienia się pierwszych objawów MS średnia (SD)	8,7 (5,7)	6,8 (5,5)	
Liczba rzutów w ciągu ostatnich 12 miesięcy, średnia (SD)	2,0 (1,2)	1,9 (1,0)	
Odsetek pacjentów wcześniej leczonych DMT [%]	Ogółem	91%	85%
	Interferon β -1a	62%	49%
	Interferon β -1b	55%	60%
	Peginterferon β -1a	bd	bd
	Octan glatirameru	bd	bd
	Natalizumab	0%	0%
	Fingolimod	4%	2%
	Fumaran dimetylu**	bd	bd
	Inne	bd	bd
Średnia punktacja w skali EDSS (SD)	2,5 (1,6)	2,1 (1,5)	
Odsetek pacjentów bez zmian Gd+ [%]	bd	bd	
Liczba zmian Gd+ w sekwencji T1, średnia	bd	bd	
Liczba zmian w sekwencji T2, średnia (SD)	bd	bd	
Objętość zmian w sekwencji T2 w cm ³ , średnia (SD)	bd	bd	
Znormalizowana objętość mózgu w cm ³ , średnia (SD)	bd	bd	
Interwencja			
Schemat badania	Porównanie w układzie grup równoległych w stosunku 1:1: NAT vs PLC przez 24 tygodnie		
Interwencje	<ul style="list-style-type: none"> • NAT iv w dawce 300 mg raz na 4 tygodnie • PLC 		
Okres interwencji (OI)/Okres Obserwacji (OB.)	OI:24 tygodnie		
Uwagi	x		

Saida 2017	
Metodyka	
Typ i podtyp badania wg AOTMiT	IIA
Randomizacja	TAK, komputerowa ze stratyfikacją ze względu na występowanie Gd+
Ukrycie kodu alokacji	Prawidłowe (system interaktywnych odpowiedzi IVRS)
Kierunek badania	Prospektywny
Zaślepienie	TAK, podwójnie zaślepienie
Utrata z badania (%)	•NAT: opis prawidłowy 1/47 (2%) przyczyny: decyzja pacjenta (n=1) •PLC: opis prawidłowy 4/47 (9%), przyczyny: (n = 3), ciąża (n= 1)
Metodyka implementacji danych utraconych	bd
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	Do analizy bezpieczeństwa włączano wszystkich pacjentów
Testowana hipoteza wyjściowa	<i>Superiority</i>
I-rzędowy punkt końcowy	Liczba nowych aktywnych zmian Gd+ w ciągu 24 tyg.
Pozostałe punkty końcowe podlegające ocenie	<ul style="list-style-type: none"> • ARR • liczba zmian w MRI, • częstość rzutów, • zmiana w skali EDSS, • bezpieczeństwo terapii
Metoda analizy wyników	Skuteczność : ITT Bezpieczeństwo: ITT
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Japonia)
Sponsor badania	Biogen

C.19. ALEM vs IFNB-1a-SC

CAMMS223		
Wieloośrodkowe, randomizowane, badanie II fazy oceniające skuteczność i bezpieczeństwo terapii ALEM w porównaniu do terapii IFNB-1a-SC u pacjentów z uprzednio nieleczoną, wczesną postacią RRMS		
Kryteria włączenia		
<ul style="list-style-type: none"> • 1) Wiek 18–55 lat; 2) RRMS zdiagnozowane na podstawie kryteriów McDonald'a z 2001 roku; 3) Czaszkowe nieprawidłowości w MRI; 4) Początek objawów MS w ciągu 3 lat od skriningu; 5) 0–3 punkty w skali EDSS 		
Kryteria wykluczenia		
1) Wcześniejsze terapie DMT; 2) Historia klinicznie istotnej autoimmunizacji; 3) Obecność przeciwciał przeciwko receptorowi dla tyreotropiny		
Charakterystyka populacji		
Cecha populacji	ALEM	IFNB-1a-SC
Liczba pacjentów	112	111
Odsetek mężczyzn [%]	36	36
Wiek w latach, średnia (SD)	31,9 (8,0)	32,8 (8,8)

CAMMS223		
Czas od pojawienia się pierwszych objawów MS [lata]	1,3 (0,1–3,5)	1,4 (0,2–6,3)
Liczba rzutów w ciągu ostatnich 12 miesięcy, średnia (SD)	bd	bd
Liczba rzutów w ciągu ostatnich 2 lat [n (%)]		
0	0	2 (1,8)
1	1	6 (5,4)
2	2	58 (51,8)
≥3	≥3	46 (41,1)
Odsetek pacjentów wcześniej leczonych DMT [%]	0	0
Średnia punktacja w skali EDSS (SD)	1,9 (0,74)	1,9 (0,83)
Odsetek pacjentów bez zmian Gd+ [%]	bd	bd
Liczba zmian Gd+ w sekwencji T1, średnia (SD)	bd	bd
Liczba zmian w sekwencji T2	bd	bd
Objętość zmian w sekwencji T2 [cm³]; średnia (SD)	bd	bd
Znormalizowana objętość mózgu [cm³]	bd	bd
Interwencja		

Schemat badania • Porównanie w układzie grup równoległych w stosunku 1:1:1a przez 36 miesięcy

Interwencje	<u>INFB-1a-SC</u> : podanie podskórne w dawce 44µg TIW 36 mies.; ALEM: podanie dożylnie w dawce 12 mg QD przez 5 kolejnych dni w miesiącu 0 (1. kurs leczenia), a następnie 12 mga 1 x QD przez 3 kolejne dni w miesiącu 12. I 24. (2. i 3. kurs leczenia)
Okres interwencji / obserwacji po zakończonym leczeniu	OI: 36 mies.
Metodyka	
Typ i podtyp badania wg AOTMiT	IIA
Randomizacja	TAK, randomizacja w schemacie 1:1:1, z wykorzystaniem algorytmu minimalizacji Pocock&Simon, stratyfikacja ze względu na wiek (<30 vs ≥30 lat), płeć oraz wynik w skali EDSS względem wartości baseline (<2,0 vs ≥2,0)
Ukrycie kodu alokacji	bd
Kierunek badania	Prospektywny
Zaślepienie	TAK, pojedyncze zaślepienie (dotyczyło wyłącznie badaczy oceniających wyniki)

CAMMS223	
Utrata z badania (%)	<ul style="list-style-type: none"> • ALEM: 21/113 (19%) opis prawidłowy, przyczyny, w tym 5 (4%) pacjentów, którzy nie otrzymali zaplanowanego leczenia pierwszego cyklu ALEM; nieprawidłowości tarczycy (n =3), błędna randomizacja(n =2), pozostali pacjenci (15%) zaprzestali terapii AE (n =2), 2 – brak skuteczności terapii (n =2), brak zgodności z badanym lekiem (n =8); decyzja lekarza (n =1), zgon (n =1), utrata z okresu obserwacji (n =1) • IFNB-1a-S.C.: 45/111 (41%) opis prawidłowy, w tym 4 (4%) pacjentów, którzy nie otrzymali zaplanowanego leczenia (3 – wycofanie zgody, 1 – depresja); pozostali pacjenci (37%) zaprzestali stosowania terapii; przyczyny AE (n =13), brak skuteczności terapii (n = 16), brak zgodności z badanym lekiem (n =4); decyzja lekarza (n =3), naruszenie protokołu (n =2); inne (n =3)
Metodyka implementacji danych utraconych	bd
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	Dane dotyczące bezpieczeństwa ^a zbierano kwartalnie przez lekarza neurologa
Testowana hipoteza wyjściowa	Superiority
I-rzędowy punkt końcowy	Czas do wystąpienia trwałego pogłębienia niepełnosprawności (wzrost o co najmniej 1,5 pkt w skali EDSS w stosunku do wartości baseline, utrzymujący się min. 6 mies.), ARR
Pozostałe punkty końcowe podlegające ocenie	<ul style="list-style-type: none"> • Odsetek pacjentów bez nawrotu choroby, • zmiany w EDSS i MSFC • odsetek pacjentów z rzutami choroby, • bezpieczeństwo
Metoda analizy wyników	Skuteczność i bezpieczeństwa: ITT
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Chorwacja, Polska, Rosja, USA, Wie ka Brytania)
Sponsor badania	Genzyme, Bayer Schering Pharma

a) Komisja monitorująca dane i bezpieczeństwo zaleciła zawieszenie leczenia ALEM z uwagi na 3 przypadki immunologicznej plamicy małopłytkowej oraz 1 przypadek zgonu

CARE MS I		
Wieloośrodkowe, randomizowane, pojedynczo zaślepienie badanie III fazy oceniające skuteczność i bezpieczeństwo alemtuzumabu w porównaniu z IFNB-1a-SC w populacji wcześniej nieleczonych pacjentów z RRMS		
Kryteria włączenia		
1) Wiek 18–50 lat; 2) RRMS zdiagnozowane na podstawie kryteriów McDonald z 2005 roku; 3) Uprzednio nielezione RRMS; 4) ≥2 udokumentowane kliniczne rzuty choroby w ciągu ostatnich 24 mies. oraz ≥1 udokumentowany klinicznie rzut choroby w ciągu ostatnich 12 mies.; 5) Czas trwania choroby ≤5 lat; 6) ≥1 nawrót choroby podczas terapii glatiramerem lub INFB w ciągu ostatnich 6 mies.; 7) 0–3 pkt w skali EDSS		
Kryteria wykluczenia		
1) Progresywne formy MS; 2) Uprzednia terapia MS (z wyjątkiem terapii kortykosteroidami)		
Charakterystyka populacji		
Cecha populacji	ALEM	IFNB-1a-SC
Liczba pacjentów	376	187
Odsetek mężczyzn [%]	35	35
Wiek w latach, średnia (SD)	33,0 (8,0)	33,2 (8,5)

CARE MS I		
Czas od pojawienia się pierwszych objawów MS [lata]	2,1 (1,4)	2,0 (1,3)
Liczba rzutów w ciągu ostatnich 12 miesięcy, średnia (SD)	1,8 (0,8)	1,8 (0,8)
Odsetek pacjentów wcześniej leczonych DMT [%]	0	0
Średnia punktacja w skali EDSS (SD)	2,0 (0,8)	2,0 (0,8)
Odsetek pacjentów bez zmian Gd+ [%]	bd	bd
Liczba zmian Gd+ w sekwencji T1, średnia (SD)	2,3 (5,1)	2,2 (4,9)
Liczba zmian w sekwencji T2	bd	bd
Objętość zmian w sekwencji T2 [cm ³]; średnia (SD)	7,4 (9,0)	7,3 (9,9)
Znormalizowana objętość mózgu [cm ³]	bd	bd
Interwencja		
Schemat badania	Porównanie w układzie grup równoległych w stosunku 2:1: ALEM vs IFNB-1a-SC przez 24 miesiące	
Interwencje	<p><u>IFNB-1a-SC</u>: podanie podskórne w dawce 44 µg TIW;</p> <p><u>ALEM</u>: podanie dożylnie w dawce 12 mg QD przez 5 kolejnych dni w miesiącu 0 (1. kurs leczenia), a następnie 12 mg QD przez 3 kolejne dni w miesiącu 12. (2. kurs leczenia)</p>	
Okres interwencji / obserwacji po zakończonym leczeniu	OI: 36 mies.	
Metodyka		
Typ i podtyp badania wg AOTMiT	IIA	
Randomizacja	TAK, randomizacja centralna w schemacie 2:1, przeprowadzona przy użyciu IVRS, stratyfikacja ze względu na lokalizację	
Ukrycie kodu alokacji	Prawidłowe (IVRS)	
Kierunek badania	Prospektywny	
Zaślepienie	TAK, pojedyncze zaślepienie (zespół oceniający wyniki)	
Utrata z badania (%)	<ul style="list-style-type: none"> • ALEM: 19/386 (5%) opis prawidłowy, w tym 10 (3%) pacjentów nie otrzymało zaplanowanego leczenia (1 – AE, 8 – rezygnacja pacjenta, 1 – nieznaną przyczyną) oraz 9 (2%) pacjentów zakończyło udział w badaniu po otrzymaniu leczenia; przyczyny decyzja lekarza (n=2), rezygnacja pacjenta (n=4), zgon (n=1), utrata z okresu obserwacji (n=1); nieznaną przyczyną (n=1). Podano informację o 5/386 (1%) pacjentach, którzy zakończyli stosowanie terapii (4 – AE, 1 – brak skuteczności leczenia), ale nadal brali udział w badaniu • IFNB-1a-S.C.:22/195 (11%) opis prawidłowy, w tym 8 (4%) pacjentów nie otrzymało zaplanowanego leczenia (7 – rezygnacja pacjenta; 1 – nieznaną przyczyną) oraz 14 (7%) pacjentów zakończyło udział w badaniu po otrzymaniu leczenia; przyczyny: AE (n=5), brak skuteczności terapii (n=2), decyzja lekarza (n=1), ciąża (n=1), rezygnacja pacjenta(n=5). Podano informację o 9/195 (5%) pacjentach, którzy zakończyli stosowanie terapii (5 – AE, 1 – brak skuteczności leczenia, 1 – nieprzestrzeganie dawkowania leku, 2 – decyzja lekarza), ale nadal brali udział w badaniu 	
Metodyka implementacji danych utraconych	bd	
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	Dane dotyczące bezpieczeństwa zbierano w comiesięcznej ankiecie	

CARE MS I	
Testowana hipoteza wyjściowa	Superiority
I-rzędowy punkt końcowy	Czas do wystąpienia trwałego pogłębienia niepełnosprawności (wzrost o co najmniej 1,5 pkt w skali EDSS w stosunku do wartości baseline, utrzymujący się min. 6 mies.), ARR
Pozostałe punkty końcowe podlegające ocenie	<ul style="list-style-type: none"> • progresja niepełnosprawności oceniana skalą EDSS • odsetek pacjentów bez nawrotu choroby, • zmiany w EDSS i MSFC • odsetek pacjentów z rzutami choroby, • bezpieczeństwo
Metoda analizy wyników	Skuteczność i bezpieczeństwo: mITT
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Argentyna, Australia, Brazylia, Chorwacja, Czechy, Francja, Niemcy, Meksyk, Kanada, Polska, Rosja, Serbia, Szwecja, Ukraina, USA, Wielka Brytania)
Sponsor badania	Sanofi Genzyme and Bayer Schering Pharma

CARE MS II ^a
Wieloośrodkowe, randomizowane badanie III fazy oceniające skuteczność i bezpieczeństwo alemtuzumabu w porównaniu do terapii IFNB-1a-SC w populacji pacjentów z RRMS

Kryteria włączenia
1) Wiek 18–50 lat; 2) RRMS zdiagnozowane na podstawie kryteriów McDonald z 2005 roku; 3) ≥ 2 udokumentowane kliniczne rzuty choroby w ciągu ostatnich 24 mies. oraz ≥ 1 udokumentowany klinicznie rzut choroby w ciągu ostatnich 12 mies.; 4) Czas trwania choroby ≤ 10 lat; 5) ≥ 1 nawrót choroby podczas terapii glatiramerem lub IFNB w ciągu ostatnich 6 mies.; 6) ≤ 5 pkt w skali EDSS; 7) zmiany w MRI kręgosłupa i czaszki spełniające kryteria określone w protokole

Kryteria wykluczenia
1) Progresywne formy MS; 2) Wcześniejsze stosowanie leków cytotoksycznych lub terapia eksperymentalna; 2) Uprzednia terapia natalizumabem, metotreksatem, azatiopryną lub cyklosporyną w okresie ostatnich 6 mies.; 3) Historia nowotworów złośliwych (z wyjątkiem raka podstawonokomórkowego skóry); 4) Zaburzenia krzepnięcia (dysfibrinogenemia, niedobór czynnik IX, hemofilia, choroba von Willebranda, niedobór fibrynogenu lub czynnika krzepnięcia); 5) Istotna klinicznie choroba autoimmunologiczna, w tym immunologiczne cytopenie, reumatoidalne zapalenie stawów, toczeń rumieniowaty, inne zaburzenia tkanki łącznej, nieswoiste zapalenie jelit lub łuszczyca; 6) Obecność przeciwciał przeciw TSHR; 7) Wysokie ryzyko infekcji lub aktywne infekcje

Charakterystyka populacji		
Cecha populacji	ALEM	IFNB-1a-SC
Liczba pacjentów	426	202
Odsetek mężczyzn [%]	34	35
Wiek w latach, średnia (SD)	34,8 (8,36)	35,8 (8,77)
Czas od pojawienia się pierwszych objawów MS [lata]	4,5 (2,68)	4,7 (2,86)
Liczba rzutów w ciągu ostatnich 12 miesięcy, średnia (SD)	1,7 (0,86)	1,5 (0,75)
Odsetek pacjentów wcześniej leczonych DMT [%]	Ogółem	100%
	Interferon beta-1a	54
	Interferon beta-1a-IM	28
	Interferon beta-1a-SC	34
	Interferon-beta-1b	36
	Octan glatiramery	34

CARE MS II ^a		
Natalizumab	4	3
Fingolimod	bd	bd
Fumaran dimetylu	bd	bd
Inne	4	2
Średnia punktacja w skali EDSS (SD)	2,7 (1,26)	2,7 (1,21)
Odsetek pacjentów bez zmian Gd+ [%]	bd	bd
Liczba zmian Gd+ w sekwencji T1, średnia (SD)	2,28	2,10
Liczba zmian w sekwencji T2	bd	bd
Objętość zmian w sekwencji T2 [cm ³]; średnia (SD)	9,94 (12,25)	9,04 (10,42)
Znormalizowana objętość mózgu [cm ³]	bd	bd
Interwencja		
Schemat badania	Porównanie w układzie grup równoległych w stosunku 2:2 ^a :1 INFB-1a-SC vs ALEM przez 12 mies.	
Interwencje	<p><u>INFB-1a-SC</u>: podawany podskórnie w dawce 44µg 3 x TIW</p> <p><u>ALEM</u>: podawanie dożylnie w dawce 12/24^a mg/dzień QD przez 5 kolejnych dni w miesiącu 0 (1. kurs leczenia), a następnie 12 mg QD przez 3 kolejne dni w miesiącu 12. (2. kurs leczenia)</p>	
Okres interwencji / obserwacji po zakończonym leczeniu	OI: 24 mies.	
Metodyka		
Typ i podtyp badania wg AOTMiT	IIA	
Randomizacja	TAK, randomizacja centralna w schemacie 2:2:1, przeprowadzona przy użyciu IVRS, stratyfikacja ze względu na lokalizację	
Ukrycie kodu alokacji	Prawidłowe (IVRS)	
Kierunek badania	Prospektywny	
Zaślepienie	TAK, pojedyncze (dotyczyło wyłącznie badaczy oceniających wyniki)	
Utrata z badania (%)	<ul style="list-style-type: none"> • ALEM: 20^b/436 (5%), w tym 10 (2%) pacjentów nie otrzymało zaplanowanego leczenia (1 – AE, 2 – decyzja lekarza, 7 – rezygnacja pacjenta) oraz 10 (2%) zakończyło udział w badaniu po otrzymaniu leczenia (1 – AE, 2 – decyzja lekarza, 4 – rezygnacja pacjenta, 1- utrata z okresu obserwacji, 1 – zgon, 1 – nieznaną przyczyną). Podano informację o 17/436 (4%) pacjentach którzy zakończyli stosowanie terapii (13 – AE, 1 – brak przestrzegania zasad stosowania terapii, 1 – ciąża, 1 – nieznaną przyczyną), ale nadal brali udział w badaniu • IFNB-1a-S.C.: 56^b/231 (24%), w tym 29 (13%) pacjentów nie otrzymało zaplanowanego leczenia (1 – naruszenie protokołu badania, 27 – rezygnacja pacjenta, 1 – nieznaną przyczyną) oraz 27 (11%) pacjentów zakończyło udział w badaniu po otrzymaniu leczenia (6 – AE, 6 – brak skuteczności leczenia, 3 -decyzja lekarza, 1 – ciąża, 9 – rezygnacja pacjenta, 1 – utrata z okresu obserwacji, 1 – nieznaną przyczyną). Podano informację o 17/231 (7%) pacjentach, którzy zakończyli stosowanie terapii (9 – AE, 3 – brak skuteczności leczenia, 3 – brak przestrzegania zasad stosowania terapii, 2 – ciąża) 	
Metodyka implementacji danych utraconych	Imputacja danych była stosowana w odniesieniu do zmian EDSS, MSFC oraz zmian w sekwencji T2 (metoda LOCF)	
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	Dane dotyczące bezpieczeństwa zbierano w comiesięcznej ankiecie	
Testowana hipoteza wyjściowa	Superiority	

CARE MS II ^a	
I-rzędowy punkt końcowy	Czas do wystąpienia trwałego pogłębienia niepełnosprawności (wzrost o co najmniej 1,5 pkt w skali EDSS w stosunku do wartości baseline, utrzymujący się min. 6 mies.), ARR
Pozostałe punkty końcowe podlegające ocenie	<ul style="list-style-type: none"> • progresja niepełnosprawności oceniana skalą EDSS • odsetek pacjentów bez nawrotu choroby, • zmiany w EDSS i MSFC • odsetek pacjentów z rzutami choroby, • bezpieczeństwo
Metoda analizy wyników	Skuteczność i bezpieczeństwa: ITT
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Argentyna, Australia, Austria, Belgia, Brazylia, Kanada, Chorwacja, Czechy, Dania, Francja, Niemcy, Izrael, Włochy, Meksyk, Holandia, Polska, Rosja, Serbia, Hiszpania, Szwecja, Ukraina, USA, Wielka Brytania)
Sponsor badania	Sanofi Genzyme, Bayer Schering Pharma

LOCF- (*ang. last observation carried forward*)- – w miejsce brakujących danych implementowana jest ostatnia obserwowana wartość

a) Badanie miało 3 ramiona (INFB-1a-S.C. vs ALEM 12 mg vs ALEM 24 mg), ze względu na zakres analizy uwzględniono dwa z nich (opisane w tabeli powyżej).

b) Przedstawiono dane dla wszystkich pacjentów zrandomizowanych z uwzględnieniem pacjentów, którzy nie otrzymali zaplanowanego leczenia.

C.20. FIN vs PLC

FREEDOMS Ia		
Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie fazy III, zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii fingolimodem u pacjentów z RRMS		
Kryteria włączenia		
1) Wiek 18–55 lat; 2) RRMS zdiagnozowane na podstawie kryteriów McDonald'a; 3) Uprzednio nieleczone RRMS; 4) ≥2 udokumentowane kliniczne rzuty choroby w ciągu ostatnich 24 mies. lub ≥1 udokumentowany klinicznie rzut choroby w ciągu ostatnich 12 mies.; 5) 0–5,5 pkt w skali EDSS		
Kryteria wykluczenia		
1) Obecność rzutu lub terapia kortykosteroidami w okresie 30 dni przed randomizacją; 2) Aktywne infekcje; 3) Obrzęk płamki żółtej; 4) Cukrzyca; 5) Immunosupresja na skutek choroby lub indukowana farmakologicznie; 6) Istotne klinicznie choroby ogólnoustrojowe; 7) Terapia INFB lub GA zakończona później niż 3 miesiące przed randomizacją		
Charakterystyka populacja		
Cecha populacji	FIN	PLC
Liczba pacjentów	425	418
Odsetek mężczyzn [%]	30,4	28,7
Wiek w latach, średnia (SD)	36,6 (8,8)	37,2 (8,6)
Czas od pojawienia się pierwszych objawów MS [lata]	8,0 (6,6)	8,1 (6,4)
Liczba rzutów w ciągu ostatnich 12 miesięcy, średnia (SD)	1,5 (0,8)	1,4 (0,7)
Odsetek pacjentów wcześniej leczonych DMT [%]	43	40
Średnia punktacja w skali EDSS (SD)	2,3 (1,3)	2,5 (1,3)
Odsetek pacjentów bez zmian Gd+ [%]	62,0	63,0
Liczba zmian Gd+ w sekwencji T1, średnia (SD)	1,6 (5,6)	1,3 (2,9)

FREEDOMS Ia		
Liczba zmian w sekwencji T2	bd	bd
Objętość zmian w sekwencji T2 [cm ³]; średnia (SD)	1,90 (2,85)	1,96 (3,13)
Znormalizowana objętość mózgu [cm ³]	1521 (83)	1512 (85)
Interwencja		
Schemat badania	Porównanie w układzie grup równoległych w stosunku 1:1:1 FIN 1,25 mg vs FIN 0,5 mg vs PLC	
Interwencje	<ul style="list-style-type: none"> • FIN doustnie w dawce 1,25 mg QD • FIN doustnie w dawce 0,5 mg QD • PLC: doustnie, QD 	
Okres interwencji / obserwacji po zakończonym leczeniu	OI: 24 mies.	
Metodyka		
Typ i podtyp badania wg AOTMIT	TAK; randomizacja w schemacie 1:1:1, przeprowadzona centralnie z użyciem zwalidowanego systemu;; wygenerowanie kodu metodą blokową, stratyfikacja ze względu na ośrodek badawczy	
Randomizacja	Tak, brak opisu	
Ukrycie kodu alokacji	Prospektywny	
Kierunek badania	TAK (podwójne)	
Zaślepienie	<p>FIN 0,5 mg: 56/425 (13%), opis prawidłowy, przyczyny: wycofanie zgody (n=17), AE (n=13), nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych (n=9), brak skuteczności leczenia (n=6), niestosowanie się do zaleceń (n=5), utrata z okresu obserwacji (n=5), nieprawidłowe wyniki testów (n=1)</p> <p>PLC: 86/418 (21%), opis prawidłowy, przyczyny: wycofanie zgody (n=28), AE (n=18), nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych (n=1), brak skuteczności leczenia (n=25), niestosowanie się do zaleceń (n=4), utrata z okresu obserwacji (n=7), nieprawidłowe wyniki testów (n=1), zgon (n=2)</p>	
Utrata z badania (%)	Brakujące dane nie były imputowane	
Metodyka implementacji danych utraconych	bd	
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	bd	
Testowana hipoteza wyjściowa	Equivalence	
I-rzędowy punkt końcowy	ARR	
Pozostałe punkty końcowe podlegające ocenie	<ul style="list-style-type: none"> • czas do progresji choroby • czas do wystąpienia rzutu choroby • zmiany w EDSS i MSFC • zmiany w MRI • bezpieczeństwo 	
Metoda analizy wyników	Skuteczność i bezpieczeństwa: ITT	
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Australia, Belgia, Czechy, Finlandia, Francja, Grecja, Holandia, Izrael, Kanada, Litwa Niemcy, Meksyk, Kanada, Polska, Południowa Afryka, Rosja, Słowacja, Szwajcaria, Szwecja, Turcja, Wielka Brytania)	
Sponsor badania	Novartis Pharma	

a) W charakterystyce populacji uwzględniono tylko ramiona spełniające kryteria włączenia do analizy

FREEDOMS IIa		
Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie fazy III, zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii fingolimodem u pacjentów z RRMS		
Kryteria włączenia		
1) Wiek 18–55 lat; 2) RRMS zdiagnozowane na podstawie kryteriów McDonald'a z 2005 roku; 3) ≥ 2 udokumentowane kliniczne rzuty choroby w ciągu ostatnich 24 mies. lub ≥ 1 udokumentowany klinicznie rzut choroby w ciągu ostatnich 12 mies.; 5) 0–5,5 pkt w skali EDSS		
Kryteria wykluczenia		
1) Obecność rzutu lub terapia kortykosteroidami w okresie 30 dni przed randomizacją; 2) Aktywne infekcje; 3) Obrzęk płamki żółtej; 4) Cukrzyca; 5) Przebyte nowotwory (z wyjątkiem wyleczonego raka podstawnkomórkowego lub płaskonabłonkowego skóry); 6) Terapia INFB lub GA zakończona później niż 3 miesiące przed randomizacją; 7) Terapia NAT zakończona później niż 6 miesięcy przed randomizacją; 8) Istotne klinicznie choroby ogólnoustrojowe; 9) Immunosupresja na skutek choroby lub indukowana farmakologicznie; 10) Specyficzne choroby serca, płuc i wątroby		
Charakterystyka populacja		
Cecha populacji	FIN	PLC
Liczba pacjentów	358	355
Odsetek mężczyzn [%]	23	19
Wiek w latach, średnia (SD)	40,6 (8,4)	40,1 (8,4)
Czas od pojawienia się pierwszych objawów MS [lata]	10,4 (8,0)	10,6 (7,9)
Liczba rzutów w ciągu ostatnich 12 miesięcy, średnia (SD)	1,4 (0,9)	1,5 (0,9)
Odsetek pacjentów wcześniej leczonych DMT [%]	Ogółem	74
	INFB ogółem	61
	INFB-1a-IM	36
	INFB-1a-SC	25
	INFB-1b-SC	20
	GA	36
	NAT	5
Średnia punktacja w skali EDSS (SD)	2,4 (1,3)	2,4 (1,3)
Odsetek pacjentów bez zmian Gd+ [%]	61	64
Liczba zmian Gd+ w sekwencji T1, średnia (SD)	1,3 (3,4)	1,2 (3,2)
Liczba zmian w sekwencji T2	bd	bd
Objętość zmian w sekwencji T2 [cm ³]; średnia (SD)	5,5 (8,0)	5,6 (7,8)
Znormalizowana objętość mózgu [cm ³]	1522 (82)	1526 (85)
Interwencja		
Schemat badania	Porównanie w układzie grup równoległych w stosunku 1:1:1 FIN 1,25 mg vs FIN 0,5 mg vs PLC	
Interwencje	<ul style="list-style-type: none"> • FIN doustnie w dawce 1,25 mg QD • FIN doustnie w dawce 0,5 mg QD • PLC: doustnie, QD 	

FREEDOMS IIa	
Okres interwencji / obserwacji po zakończonym leczeniu	OI: 24 mies.
Metodyka	
Typ i podtyp badania wg AOTMIT	II A
Randomizacja	Randomizacja w schemacie 1:1:1, kod randomizacji wygenerowany przez zautomatyzowany system; ze stratyfikacją ze względu na ośrodek badawczy
Ukrycie kodu alokacji	prawidłowe
Kierunek badania	prospektywny
Zaślepienie	TAK (podwójne).
Utrata z badania (%)	<p>FIN 0,5 mg: 86/358 (24%), opis prawidłowy, przyczyny: wycofanie zgody (n=24), AE (n=22), nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych (n=14), brak skuteczności leczenia (n=6), naruszenie protokołu badania (n=2), utrata z okresu obserwacji (n=13), nieprawidłowe wyniki testów (n=2), problemy z podaniem (n=3)</p> <p>PLC: 100/355 (28%), opis prawidłowy, przyczyny: wycofanie zgody (n=35), AE (n=16), nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych (n=2), brak skuteczności leczenia (n=17), utrata z okresu obserwacji (n=21), nieprawidłowe wyniki testów (n=1), problemy z podaniem (n=5), brak konieczności dalszego leczenia (n=1)</p>
Metodyka implementacji danych utraconych	Dane implementowano dla pierwszorzędowych punktów końcowych (brak opisu metodyki)
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	bd
Testowana hipoteza wyjściowa	Analiza przewagi (<i>superiority</i>). (wykazanie 50% redukcji w ARR dla FIN względem grupy PLC)
I-rzędowy punkt końcowy	ARR
Pozostałe punkty końcowe podlegające ocenie	<ul style="list-style-type: none"> • Zmiana objętości mózgu, • czas do progresji choroby • czas do wystąpienia rzutu choroby • zmiany w EDSS i MSFC • zmiany w MRI • jakość życia w skali EQ-5D • bezpieczeństwo
Metoda analizy wyników	Skuteczność i bezpieczeństwa: ITT
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Australia, Belgia, Czechy, Finlandia, Francja, Grecja, Holandia, Izrael, Kanada, Litwa Niemcy, Meksyk, Kanada, Polska, Południowa Afryka, Rosja, Słowacja, Szwajcaria, Szwecja, Turcja, Wielka Brytania)
Sponsor badania	Novartis Pharma
Saida 2012	
Wieloośrodkowe, randomizowane badanie II fazy, prowadzone w grupach równoległych, zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania FIN w dwóch różnych dawkach (0,5 mg i 1,25 mg) w porównaniu do PLC u pacjentów z RRMS	
Kryteria włączenia	
1) Wiek 18-60 lat; 2) RRMS według kryteriów McDonald; 3) Wynik EDSS 0–6 pkt; 4) ≥1 udokumentowany rzut w ciągu roku przed rekrutacją lub ≥2 udokumentowane rzuty w poprzednich 2 latach lub ≥1 zmiana T1 wzmocniona GD w ciągu 30 dni przed skringiem 4) ≥1 zmiana T2 MRI	

Saida 2012

Kryteria wykluczenia

1) PPMS; 2) zespół Devica oraz ze zmianami w obszarze rdzenia kręgowego w trzech segmentach; 3) nowotwór złośliwy, choroba serca lub płuc, cukrzyca, obrzęk płamki żółtej, aktywna infekcja, immunosupresja na skutek choroby lub indukowana farmakologicznie; 4) Rzut choroby i/lub leczenie kortykosteroidami w ciągu 30 dni przed randomizacją; 5) Istotna klinicznie choroba systemowa; 6) Terapia chlorambucylem, cyklofosfamidem, mitoksantronem lub leczenie immunosupresyjne bądź immunoglobulinami w ciągu 6 mies. przed randomizacją; 7) Przyjmowanie IFN β lub plazmafereza immunoabsorpcja w ciągu 3 mies. przed randomizacją

Charakterystyka populacji

Cecha populacji	FIN	PLC
Liczba pacjentów	57	57
Odsetek mężczyzn [%]	30	32
Wiek w latach, średnia (SD)	35,0 (9,0)	35,0 (8,9)
Czas od pojawienia się pierwszych objawów MS [lata], SD	8,2 (6,8)	8,2 (7,3)
Liczba rzutów w ciągu ostatnich 12 miesięcy; średnia (SD)	1,4 (1,0)	1,7 (1,6)
Odsetek pacjentów wcześniej leczonych DMT [%]	bd	bd
Średnia punktacja w skali EDSS; (zakres)	2,3 (1,9)	2,1 (1,7)
Odsetek pacjentów bez zmian Gd+ [%]	bd	bd
Liczba zmian Gd+ w sekwencji T1, średnia (zakres)	bd	bd
Liczba zmian w sekwencji T2	bd	bd
Objętość zmian w sekwencji T2 [cm ³] średnia (SD)	bd	bd
Znormalizowana objętość mózgu [cm ³], średnia (SD)	bd	bd

Interwencja

Schemat badania	• Porównanie w układzie grup równoległych w stosunku 1:1 FINT vs PLC
Interwencje	• •FIN podawany doustnie w dawce 0,5 mg QD • PLC w dawce imitującej interwencję
Okres interwencji / obserwacji po zakończonym leczeniu	6 mies.

Metodyka

Typ i podtyp badania wg AOTMiT	II A
Randomizacja	TAK; randomizacja komputerowa
Ukrycie kodu alokacji	TAK; brak opisu.
Kierunek badania	prospektywny
Zaślepienie	TAK, badanie podwójnie zaślepienie

Utrata z badania (%)

- FIN: 9/57 (16%), opis prawidłowy, przyczyny: AE (n=6), decyzja pacjenta (n=1), naruszenie protokołu badania (n=2)
- PLC, 6/57 (11%), opis prawidłowy, przyczyny: AE (n = 3), brak skuteczności (n=2), naruszenie protokołu badania (n=1)

Metodyka implementacji danych utraconych

bd

Saida 2012	
Testowana hipoteza wyjściowa	bd
I-rzędowy punkt końcowy	Odsetek pacjentów wolnych od zmian wzmocnionych GD w mies. 3 i 6.
Pozostałe punkty końcowe podlegające ocenie	<ul style="list-style-type: none"> • Odsetek pacjentów wolnych od rzutu • Zmiany w MRI, • ocena w skali SDMT • bezpieczeństwo terapii
Metoda analizy wyników	Skuteczność i bezpieczeństwo: mITT– pacjenci, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Japonia)
Sponsor badania	Novartis Pharma, Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation

C.21. FIN vs IFNB-1a-IM

TRANSFORMSa		
Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie fazy III, zaprojektowane w celu oceny skuteczności, bezpieczeństwa terapii FIN oraz INFb-1a-IM u pacjentów z RRMS		
Kryteria włączenia		
1) Wiek 18–55 lat; 2) RRMS zdiagnozowane na podstawie kryteriów McDonald'a; 3) ≥ 2 udokumentowane klinicznie rzuty choroby w ciągu ostatnich 24 mies. lub ≥ 1 udokumentowany klinicznie rzut choroby w ciągu ostatnich 12 mies.; 5) 0–5,5 pkt w skali EDSS		
Kryteria wykluczenia		
1) Obecność rzutu lub terapia kortykosteroidami w okresie 30 dni przed randomizacją; 2) Aktywne infekcje; 3) Obrzęk płamki żółtej; 4) immunosupresja na skutek choroby lub indukowana farmakologicznie; 5) Współistnienie istotnych klinicznie chorób ogólnoustrojowych		
Charakterystyka populacja		
Cecha populacji	FIN	IFNB-1a-SC
Liczba pacjentów	431	435
Odsetek mężczyzn [%]	35	32
Wiek w latach, średnia (SD)	36,7 (8,8)	36,0 (8,3)
Czas od pojawienia się pierwszych objawów MS [lata]	7,5 (6,2)	7,4 (6,3)
Liczba rzutów w ciągu ostatnich 12 miesięcy, średnia (SD)	1,5 (1,2)	1,5 (0,8)
Odsetek pacjentów wcześniej leczonych DMT [%]	55	73
	INFB ogółem	48
	GA	15
	NAT	<1
Średnia punktacja w skali EDSS (SD)	2,4 (1,3)	2,2 (1,3)
Odsetek pacjentów bez zmian Gd+ [%]	61	67
Liczba zmian Gd+ w sekwencji T1, średnia (SD)	1,3 (3,4)	1,0 (2,8)

TRANSFORMSa		
Liczba zmian w sekwencji T2	bd	bd
Objętość zmian w sekwencji T2 [cm³]; średnia (SD)	5,5 (8,0)	5,2 (6,6)
Znormalizowana objętość mózgu [cm³]	1522 (82)	1524,1 (83,9)
Interwencja		
Schemat badania	Porównanie w układzie grup równoległych w stosunku 1:1:1 FIN 1,25 mg vs FIN 0,5 mg vs IFNB-1a-IM	
Interwencje	<ul style="list-style-type: none"> • FIN doustnie w dawce 1,25 mg QD • FIN doustnie w dawce 0,5 mg QD • INFB-1a-IM 30 µg podawany domięśniowo QW 	
Okres interwencji / obserwacji po zakończonym leczeniu	OI: 12 mies.	
Metodyka		
Typ i podtyp badania wg AOTMIT	IIA	
Randomizacja	TAK; randomizacja w schemacie 1:1:1, przeprowadzona centralnie z użyciem systemu IVR, stratyfikacja ze względu na ośrodek badawczy	
Ukrycie kodu alokacji	Prawidłowe	
Kierunek badania	prospektywny	
Zaślepienie	TAK (podwójne)	
Utrata z badania (%)	TAK; opis prawidłowy FIN 0,5 mg: 31/398 (8%), opis prawidłowy, przyczyny: AE (n=9), wycofanie zgody (n=9), brak skuteczności leczenia (n=3), niemieszczące się w normie wyniki badań laboratoryjnych (n=6), niemieszczące się w normie wyn ki testów (n=3), utrata z okresu obserwacji (n=1) INFB-1a-IM: 45/386 (12%), opis prawidłowy, przyczyny: AE (n=9), wycofanie zgody (n=16), problemy administracyjne (n=3), brak skuteczności leczenia (n=7), niemieszczące się w normie wyn ki badań laboratoryjnych (n=1), niemieszczące się w normie wyn ki testów (n=3), utrata z okresu obserwacji (n=4), niestosowanie się do zaleceń (n=2)	
Metodyka implementacji danych utraconych	Brakujące dane nie były imputowane	
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	Dane dotyczące bezpieczeństwa zbierano podczas skringingu, w czasie rozpoczęcia badania oraz 1, 2, 3, 6, 9 i 12 miesiąca.	
Testowana hipoteza wyjściowa	Equivalence	
I-rzędowy punkt końcowy	ARR	
Pozostałe punkty końcowe podlegające ocenie	• Liczba nowych lub powiększających się z mian w sekwencji T2	
Metoda analizy wyników	Skuteczność i bezpieczeństwa: mITT ((w odniesieniu do pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku)	
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Argentyna, Australia, Austria, Belgia, Brazylia, Kanada, Egipt, Francja, Niemcy, Grecja, Węgry, Włochy, Korea, Portugalia, Hiszpania, Szwajcaria, UK, USA)	
Sponsor badania	Novartis Pharma	

a) W charakterystyce populacji uwzględniono tylko ramiona spełniające kryteria włączenia do analizy

C.22. FIN vs GA

ASSESS		
Wieloośrodkowe, randomizowane podwójnie zaślepienie badanie kliniczne fazy IIIb porównujące skuteczność i bezpieczeństwo terapii FIN z GA w populacji pacjentów z RRMS		
Kryteria włączenia		
1) Wiek 18–65 lat; 2) Diagnoza RRMS (zgodnie z kryteriami McDonald'a z 2005); 3) 0–6 pkt w skali EDSS; 4) ≥1 udokumentowany rzut choroby w ciągu 1 roku lub ≥2 rzuty w ciągu 2 lat przed randomizacją; 5) Brak występowania rzutów choroby w ciągu 30 dni przed randomizacją		
Kryteria wykluczenia		
<p>1) Przewlekła aktywna choroba (lub stabilna, ale leczona immunoterapią) układu odpornościowego inna niż MS (np. reumatoidalne zapalenie stawów, twardzina skóry, zespół Sjogrena, choroba Leśniowskiego-Crohna, wrzodzące zapalenie jelita grubego) lub AIDS (dodatni wyn k HIV) dziedziczny niedobór odporności, niedobór odporności wywołany lekami);</p> <p>2) Wcześniejsze leczenie: IV immunoglobuliną (Ig) w ciągu 4 tygodni przed randomizacją, Lekami immunosupresyjnymi / chemioterapeutycznymi (np. azatiopryną, cyklofosfamidem, metotreksatem) w ciągu 6 miesięcy przed randomizacją, Wcześniejsze leczenie terapiami limfodeplecyjnymi (np. rytuksymabem, ALEM, ofatumumabem, OKR lub KLAD) w ciągu 1 roku przed randomizacją, NAT w ciągu 2 miesięcy przed randomizacją, Mitoksantronem w ciągu 6 miesięcy przed randomizacją, TERI w ciągu 3,5 miesiąca przed randomizacją, z wyjątkiem przypadków, gdy wykonano aktywny <i>washout</i> (kolestyraminą lub węglem aktywnym). U pacjentów leczonych DMF, IFNB lub GA nie był konieczny okres <i>washout</i>. Osobom leczonym DMF, GA lub IFNB podczas skriningu pozwolono kontynuować przyjmowanie leku do dnia poprzedzającego 1. dzień badania; 3) Leczenie ogólnoustrojowymi kortykosteroidami lub hormonami adrenokortykotropowymi w ciągu 30 dni przed badaniem przesiewowym MRI; 4) Niekontrolowana cukrzyca (hemoglobina glikozylowana [HbA1c] > 9%) lub neuropatia cukrzycowa; 5) Rozpoznanie obrzęku płamki podczas badania przesiewowego (pacjentów z obrzękiem płamki w wywiadzie dopuszczano do badania pod warunkiem braku obrzęku podczas skriningu); 6) Ciężka, czynna infekcja bakteryjna, wirusowa lub grzybicza; 7) Brak dowodów na odporność na wirusa ospy wietrznej i półpaśca jak również otrzymanie jakiegokolwiek szczepionki atenuowanej (w tym przeciwko VZV, opryszczce pospolitej lub odrze) w ciągu 1 miesiąca przed randomizacją.</p> <p>8) Otrzymanie całkowitego napromieniowania limfoidalnego lub przeszczep szp ku kostnego; 9) Jakiegokolwiek niestabilne stany medyczne/psychiczne (wg oceny lekarza); 10) Przebyte w ciągu ostatnich 5 lat nowotwory (z wyjątkiem wyleczonego raka podstawnomórkowego); 11) Występowanie w ciągu ostatnich 6 miesięcy zdarzenia sercowo-naczyniowego lub zdiagnozowane (poprzez badanie EKG) migotania przedsionków, niestabilnej dławicy piersiowej, udaru, zdekompensowanej niewydolności serca wymagającej hospitalizacji lub niewydolności serca klasy III / IV; 12) Blok przedsionkowo-komorowy (AV) typu Mobitz typu II, blok przedsionkowo-komorowy III stopnia lub zespół chorego węzła zatokowego, chyba że pacjent miał działający rozrusznik serca; 13) Wyściowy odstęp QTc > 500 ms.; 14) tosowanie leków przeciwyrtymicznych klasy Ia lub klasy III; 15) Ciężka choroba układu oddechowego, zwłóknienie płuc lub PoChP klasy III lub IV lub z klinicznie istotną patologią płuc. Do badania dopuszczono osoby z kontrolowaną astmą; 16) Zaburzenia pracy wątroby, w tym ciężkie uszkodzenie wątroby (klasa C w skali Child-Pugh), 17) WBC <3500 / mm³ lub liczbą limfocytów <800 / mm³</p> <p>18) Otrzymanie badanego leku lub terapii w ciągu 180 dni lub 5 okresów półtrwania od randomizacji, w zależności od tego, który z nich był dłuższy. Brak skuteczności wcześniejszego leczenia GA.</p>		
Charakterystyka populacja		
Cecha populacji	FIN	GA
Liczba pacjentów	352	342
Odsetek mężczyzn [%]	25	25
Wiek w latach, średnia (SD)	40,3 (11,1)	39,6 (10,8)
Czas od pojawienia się pierwszych objawów MS [lata]	4,3 (5,9)	4,7 (6,2)
Liczba rzutów w ciągu ostatnich 12 miesięcy, średnia (SD)	1,4 (0,8)	1,4 (0,8)
Odsetek pacjentów wcześniej leczonych DMT [%]	Ogółem 55	55
Średnia punktacja w skali EDSS (SD)	2,9 (1,2)	2,73 (1,42)
Odsetek pacjentów bez zmian Gd+ [%]	58	64
Liczba zmian Gd+ w sekwencji T1, średnia (SD)	bd	1,6 (5,5)
Liczba zmian w sekwencji T2	51,0 (39,0)	bd

ASSESS		
Objętość zmian w sekwencji T2 [cm3]; średnia (SD)	10,8 (13,9)	8,8 (9,9)
Znormalizowana objętość mózgu [cm3]	1500,9 (84,1)	1509,6 (90,6)
Interwencja		
Schemat badania	Porównanie w układzie grup równoległych w stosunku 1:1:1 ^a FIN vs GA przez 48tygodni	
Interwencje	FIN: podawany doustnie 0,5 mg QD GA: podawanie podskórnym w dawce 20 mg QD	
Okres interwencji / obserwacji po zakończonym leczeniu	OI: 48 tygodni/ 12 tygodni	
Metodyka		
Typ i podtyp badania wg AOTMIT	II A	
Randomizacja	Randomizacja za pomocą list randomizacyjnych i systemu IVRS 1:1:1 ^a	
Ukrycie kodu alokacji	Prawidłowe (IVRS)	
Kierunek badania	Prospektywny	
Zaślepienie	Zaślepienie obejmujące osoby oceniające wynik	
Utrata z badania (%)	FIN: 52/352 (15%), opis prawidłowy, 16 – AE, 20 – wycofanie zgody, 7 – utrata z okresu obserwacji, 4 – naruszenie protokołu badania, 3 – nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych, 1 – problemy z podaniem leku, 1 – brak skuteczności leczenia GA: 88/342 (26%), opis prawidłowy, 20 – AE, 41 – wycofanie zgody, 6 – utrata z okresu obserwacji, 2 – naruszenie protokołu badania, 5 – problemy z podaniem leku, 13 – brak skuteczności leczenia, 1 – stan, w którym nie wymagane było leczenie	
Metodyka implementacji danych utraconych	Przy brakujących danych dotyczących rzutów choroby zastosowanie schemat imputacji miesięcznego schematu imputacji danych, w przypadku którego brakującym danym w dowolnym miesiącu badania przypisuje się ogólną średnią liczbę rzutów (obliczoną na podstawie wszystkich pacjentów we wszystkich grupach leczenia) w odpowiednim miesiącu)	
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	bd	
Testowana hipoteza wyjściowa	Superiority	
I-rzędowy punkt końcowy	ARR	
Pozostałe punkty końcowe podlegające ocenie	<ul style="list-style-type: none"> • liczba nowych lub powiększonych • zmian T2 zależnych, • liczba zmian T1 zależnych, • liczba pacjentów bez zmian T1, • objętość zmian T1, • zmiana w objętości zmian T2, • objętość zmian hipointensywnych i objętości mózgu, • ocena w skali MSCF, ocena SDMT, • satysfakcja z leczenia mierzona w skali TSQM, • bezpieczeństwo 	
Metoda analizy wyników	mITT (wszyscy zrandomizowani pacjenci, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę leku)	
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Argentyna, Brazylia, Chile, Kanada, Meksyk, Stany Zjednoczone)	
Sponsor badania	Novartis Pharma AG	

a) W charakterystyce populacji uwzględniono tylko ramiona spełniające kryteria włączenia do analizy

C.23. OKR vs IFNB-1a-SC

OPERA I		
Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne fazy III, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo OKR względem IFNB-1a-SC w populacji pacjentów z RRRSM uprzednio nieleczonych i leczonych DMT		
Kryteria włączenia		
1) Wiek 18–55 lat; 2) RRRSM zdiagnozowane na podstawie kryteriów McDonald'a z 2010 roku; 3) ≥ 2 udokumentowane klinicznie rzuty choroby w ciągu ostatnich 24 mies. lub ≥ 1 udokumentowany klinicznie rzut choroby w ciągu ostatnich 12 mies.; 4) 0–5,5 pkt w skali EDSS; 5) Wynik badania MRI mózgu wskazujący na nieprawidłowości związane z MS; 6) Brak neurologicznego pogorszenia przez co najmniej 30 dni przed skringiem i 1. wizytą kontrolną badania.		
Kryteria wykluczenia		
1) Diagnoza PPMS; 2) Uprzednia terapia celowana ukierunkowana na limfocyty B lub terapia innymi lekami immunosupresyjnymi, tj: alemtuzumab, anty-CD4, kladrybina, mitoksantron, daklizumab, DMF, teryflunomid, lakwinimod oraz radioterapia całego ciała lub transplantacja szp ku kostnego; 3) RRRSM trwające > 10 lat, przy jednoczesnym osiągnięciu podczas skringiem wyniku w skali EDSS ≤ 2 pkt.		
Charakterystyka populacja		
Cecha populacji	OKR	IFNB-1a-SC
Liczba pacjentów	410	411
Odsetek mężczyzn [%]	34	34
Wiek w latach, średnia (SD)	37,1 (9,3)	36,9 (9,3)
Czas od pojawienia się pierwszych objawów MS [lata]	6,7 (6,4)	6,3 (6,0)
Liczba rzutów w ciągu ostatnich 12 miesięcy, średnia (SD)	1,3 (0,7)	1,3 (0,6)
Odsetek pacjentów wcześniej leczonych DMT [%]	Ogółem	26
	INFB ogółem	20
	GA	9
	NAT	0
	FIN	<1
	DMF	<1
	Inne	1
Średnia punktacja w skali EDSS (SD)	2,9 (1,2)	2,8 (1,3)
Odsetek pacjentów bez zmian Gd+ [%]	58	62
Liczba zmian Gd+ w sekwencji T1, średnia (SD)	bd	bd
Liczba zmian w sekwencji T2	51,0 (39,0)	51,1 (39,9)
Objętość zmian w sekwencji T2 [cm ³]; średnia (SD)	10,8 (13,9)	9,7 (11,3)
Znormalizowana objętość mózgu [cm ³]	1500,9 (84,1)	1499,2 (87,7)

OPERA I	
Interwencja	
Schemat badania	Porównanie w układzie grup równoległych w stosunku 1:1: OKR vs INFB-1a przez 96 tygodni
Interwencje	OKR: infuzja dożylna w dawce 600 mg podawana co 24 tyg. (pierwsza dawka podzielona na dwie dawki po 300mg, podana 1. i 15. dnia) INFB-1a-SC: podawany podskórnie w dawce 44 µg 3 x w tygodniu
Okres interwencji / obserwacji po zakończonym leczeniu	OI: 96 tyg.
Metodyka	
Typ i podtyp badania wg AOTMIT	IIA
Randomizacja	TAK, metoda komputerowa, schemat 1:1, ze stratyfikacją ze względu na region pochodzenia (USA / reszta świata) oraz wyniku <i>baseline</i> w skali EDSS (< 4 pkt / ≥ 4 pkt)
Ukrycie kodu alokacji	Prawidłowe (IVRS)
Kierunek badania	Prospektywny
Zaślepienie	TAK, podwójnie zaślepienie z podwójnym maskowaniem
Utrata z badania (%)	TAK: opis prawidłowy OKR: 44/410 (10,7%), opis niejasny: 1 – decyzja lekarza ^b , 1 – naruszenie protokołu badania ^b , 13 – AE, 8 – brak skuteczności terapii, 8 – inne, 3 – ciąża, 1 – naruszenie protokołu, 1 – utrata z okresu obserwacji INFB-1a-SC: 79/411 (17,3%), opis niejasny: 2 – wycofanie zgody na udział w badaniu ^b , 25 – AE, 12 – brak skuteczności terapii, 11 – wycofanie zgody na udział w badaniu, 11 – inne, 5 – niestosowanie się do zaleceń, 2 – ciąża, 1 – zgon, 1 – naruszenie protokołu badania, 1 – utrata z okresu obserwacji
Metodyka implementacji danych utraconych	Dane były imputowane w przypadku przerwania leczenia wcześniej niż w 96 tygodniu, u pacjentów u których nie wystąpił rzut choroby w okresie 30 dni przez przerwaniem leczenia
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	Do analizy bezpieczeństwa włączano dane raportowane podczas OI oraz min. do 48 tyg. po zakończonej terapii. Korzystano ze słownika MedDRA.
Testowana hipoteza wyjściowa	<i>Superiority</i>
I-rzędowy punkt końcowy	ARR
Pozostałe punkty końcowe podlegające ocenie	<ul style="list-style-type: none"> • CDA3, CDA6 (definiowane jako wzrost pkt w skali EDSS o co najmniej 1 pkt lub o 0,5 pkt jeśli wynik baseline wynosił > 5,5 pkt, utrzymujący się przez min. 12 tygodni), • całkowita liczba zmian Gd+, • całkowita liczba nowych/nowo powiększonych zmian T2 zależnych, całkowita liczba nowych zmian T1 zależnych, • zmiana pkt w skali MSFC oraz w komponencie fizycznej skali SF-36, • procentowa zamiana objętości mózgu, odsetek pacjentów z brakiem dowodów dotyczących aktywności choroby i wynikiem baseline ≥ 2 pkt w skali EDSS (definiowany jako brak rzutu, progresji niesprawności utrwalonej przez 12. lub 24. tygodni, • brak nowych/nowo powiększonych zmian T2 zależnych i brak nowych zmian Gd+), • bezpieczeństwo
Metoda analizy wyników	ITT (lub mITT w przypadku oceny NEDA– z analizy wykluczano pacjentów, których utracono z badania z powodów innych niż brak skuteczności terapii lub zgon i u których stwierdzono brak dowodów dotyczących aktywności choroby w momencie przerwania leczenia)
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Argentyna, Australia, Austria, Belgia, Brazylia, Bułgaria, Chile, Czechy, Estonia, Finlandia, Francja, Niemcy, Węgry, Izrael, Włochy, Łotwa, Litwa, Meksyk, Holandia, Peru, Polska, Portugalia, Rosja, Serbia, Słowacja, Afryka Pd, Hiszpania, Szwajcaria, Tunezja, Ukraina, Anglia, USA)
Sponsor badania	F. Hoffmann – La Roche

OPERA II		
Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne fazy III, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo OKR względem IFNB-1a-SC w populacji pacjentów z RRSM uprzednio nieleczonych i leczonych DMT		
Kryteria włączenia		
1) Wiek 18–55 lat; 2) RRMS zdiagnozowane na podstawie kryteriów McDonald'a z 2010 roku; 3) ≥ 2 udokumentowane kliniczne rzuty choroby w ciągu ostatnich 24 mies. lub ≥ 1 udokumentowany klinicznie rzut choroby w ciągu ostatnich 12 mies.; 4) 0–5,5 pkt w skali EDSS; 5) Wynik badania MRI mózgu wskazujący na nieprawidłowości związane z MS; 6) Brak neurologicznego pogorszenia przez co najmniej 30 dni przed skринingiem i 1. wizytą kontrolną badania.		
Kryteria wykluczenia		
1) Diagnoza PPMS; 2) Uprzednia terapia celowana ukierunkowana na limfocyty B lub terapia innymi lekami immunosupresyjnymi, tj: alemtuzumab, anty-CD4, kladrybina, mitoksantron, daklizumab, DMF, teryflunomid, lakwinimod oraz radioterapia całego ciała lub transplantacja szp. ku kostnego; 3) RRMS trwające > 10 lat, przy jednoczesnym osiągnięciu podczas skринingiem wyniku w skali EDSS ≤ 2 pkt.		
Charakterystyka populacji		
Cecha populacji	OKR	IFNB-1a-SC
Liczba pacjentów	417	418
Odsetek mężczyzn [%]	35	33
Wiek w latach, średnia (SD)	37,2 (9,1)	37,4 (9,0)
Czas od pojawienia się pierwszych objawów MS [lata]	6,7 (6,1)	6,7 (6,1)
Liczba rzutów w ciągu ostatnich 12 miesięcy, średnia (SD)	1,3 (0,7)	1,3 (0,7)
Odsetek pacjentów wcześniej leczonych DMT [%]	27	25
	19	18
	10	11
	<1	0
	1	0
	0	0
	<1	<1
Średnia punktacja w skali EDSS (SD)	2,8 (1,3)	2,8 (1,4)
Odsetek pacjentów bez zmian Gd+ [%]	61	59
Liczba zmian Gd+ w sekwencji T1, średnia (SD)	bd	bd
Liczba zmian w sekwencji T2	49,3 (38,6)	51,0 (35,7)
Objętość zmian w sekwencji T2 [cm ³]; średnia (SD)	10,7 (14,3)	10,6 (12,3)
Znormalizowana objętość mózgu [cm ³]	1503,9 (92,6)	1501,1 (91,0)
Interwencja		
Schemat badania	Porównanie w układzie grup równoległych w stosunku 1:1: OKR vs INF- β 1a przez 96 tygodni	
Interwencje	<p><u>OKR</u>: infuzja dożylna w dawce 600mg podawana co 24 tyg. (pierwsza dawka podzielona na dwie dawki po 300mg, podana 1. i 15. dnia)</p> <p>• <u>IFNB-1a-SC</u>: podawany podskórnym w dawce 44 μg 3 x w tygodniu</p>	

OPERA II	
Okres interwencji / obserwacji po zakończonym leczeniu	OI: 96 tyg.
Metodyka	
Typ i podtyp badania wg AOTMIT	IIA
Randomizacja	TAK, metoda komputerowa, schemat 1:1, ze stratyfikacją ze względu na region pochodzenia (USA / reszta świata) oraz wyniku <i>baseline</i> w skali EDSS (< 4 pkt / ≥ 4 pkt)
Ukrycie kodu alokacji	Prawidłowe (IVRS)
Kierunek badania	Prospektywny
Zaślepienie	TAK, podwójnie zaślepienie z podwójnym maskowaniem
Utrata z badania (%)	OKR: 57/417 (13,7%), opis niejasny: 16 – AE, 12 – wycofanie zgody na udział w badaniu, 10 – inne. 6 – brak skuteczności terapii, 6 – utrata z OB., 4 – niestosowanie się do zaleceń, 1 – naruszenie protokołu badania, 1 – zgon, 1 – decyzja lekarza INFB-1a-SC: 98/418 (23,4%), opis niejasny: w tym: 1 – ciąża ^b , 25 – AE, 25 – wycofanie zgody na udział w badaniu, 16 – inne, 15 – brak skuteczności terapii, 10 – utrata z OB., 2 – ciąża, 3 – niestosowanie się do zaleceń, 1 – zgon, 1 – naruszenie protokołu
Metodyka implementacji danych utraconych	Dane były imputowane w przypadku przerwania leczenia wcześniej niż w 96 tygodniu, u pacjentów u których nie wystąpił rzut choroby w okresie 30 dni przez przerwaniem leczenia
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	Do analizy bezpieczeństwa włączano dane raportowane podczas OI oraz min. do 48 tyg. po zakończonej terapii. Korzystano ze słownika MedDRA.
Testowana hipoteza wyjściowa	<i>Superiority</i>
I-rzędowy punkt końcowy	ARR
Pozostałe punkty końcowe podlegające ocenie	<ul style="list-style-type: none"> • CDA3, CDA6 (definiowane jako wzrost pkt w skali EDSS o co najmniej 1 pkt lub o 0,5 pkt jeśli wynik baseline wynosił > 5,5 pkt, utrzymujący się przez min. 12 tygodni), • całkowita liczba zmian Gd+, • całkowita liczba nowych/nowo powiększonych zmian T2 zależnych, całkowita liczba nowych zmian T1 zależnych, • zmiana pkt w skali MSFC oraz w komponencie fizycznej skali SF-36, • procentowa zamiana objętości mózgu, odsetek pacjentów z brakiem dowodów dotyczących aktywności choroby i wynikiem baseline ≥ 2 pkt w skali EDSS (definiowany jako brak rzutu, progresji niesprawności utrwalonej przez 12. lub 24. tygodni, • brak nowych/nowo powiększonych zmian T2 zależnych i brak nowych zmian Gd+), • bezpieczeństwo
Metoda analizy wyników	ITT (lub mITT w przypadku oceny NEDA– z analizy wykluczano pacjentów, których utracono z badania z powodów innych niż brak skuteczności terapii lub zgon i u których stwierdzono brak dowodów dotyczących aktywności choroby w momencie przerwania leczenia)
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Argentyna, Australia, Austria, Belgia, Brazylia, Bułgaria, Chile, Czechy, Estonia, Finlandia, Francja, Niemcy, Węgry, Izrael, Włochy, Łotwa, Litwa, Meksyk, Holandia, Peru, Polska, Portugalia, Rosja, Serbia, Słowacja, Afryka Pd, Hiszpania, Szwajcaria, Tunezja, Ukraina, Anglia, USA)
Sponsor badania	F. Hoffmann – La Roche

C.24. KLAD vs PLC

CLARITY		
Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne fazy III oceniające skuteczność i bezpieczeństwo kladrybiny w porównaniu z placebo w populacji pacjentów z RRMS		
Kryteria włączenia		
1) Wiek 18–65; 2) MS zdiagnozowane na podstawie kryteriów McDonald; 3) ≥ 1 udokumentowany klinicznie rzut choroby w ciągu 12 mies. przed skriningiem; 4) Wynik badania MRI mózgu wskazujący na nieprawidłowości związane z MS zgodnie z kryteriami Fazekasa; 5) 0–5,5 pkt w skali EDSS; 6) Waga 40–120 kg; 7) Stosowanie antykoncepcji przez pacjentów w wieku reprodukcyjnym		
Kryteria wykluczenia		
1) PPMS lub SPMS; 2) Przebyta którakolwiek terapia:cytokinami w okresie ostatnich 3 mies.; lekami immunosupresyjnymi;dożylna terapia immunoglobulinami lub plazmaferezą w okresie ostatnich 3 mies.;terapia DMD w okresie ostatnich 3 mies.kladrybiną, mitoksantronem, cyklofosfamidem, metotreksatem lub natalizumabem;doustne lub ogólnoustrojowe kortykosteroidy w ciągu 28 dni przed włączeniem do badania; 4) Upośledzenie układu odpornościowego lub infekcje; 5) Przebyte nowotwory złośliwe; 6) Historia niedokrwistości, leukopenii, neutropenii lub trombocytopenii po leczeniu immunosupresyjnym		
Charakterystyka populacja		
Cecha populacji	KLAD	PLC
Liczba pacjentów	433	437
Odsetek mężczyzn [%]	31	34
Wiek w latach, średnia (SD)	37,9 (10,3)	38,7 (9,9)
Czas od pojawienia się pierwszych objawów MS [lata]	7,9 (7,2)	8,9 (7,4)
Liczba rzutów w ciągu ostatnich 12 miesięcy, średnia (SD)	bd	bd
Odsetek pacjentów wcześniej leczonych DMT [%]	Ogółem 32,5	29
Średnia punktacja w skali EDSS (SD)	2,8 (1,2)	2,9 (1,3)
Odsetek pacjentów bez zmian Gd+ [%]	bd	bd
Liczba zmian Gd+ w sekwencji T1, średnia (SD)	0,12	0,91
Liczba zmian w sekwencji T2	bd	bd
Objętość zmian w sekwencji T2 [cm ³]; średnia (SD)	14,828 (16,266)	14,287 (13,104)
Znormalizowana objętość mózgu [cm ³]	bd	bd
Interwencja		
Schemat badania	Porównanie w układzie równoległym w schemacie 1:1:1 ^a KLAD vs PLC przez 96 tygodni	
Interwencje	<u>KLAD</u> : podanie doustne w dwóch kursach dawce 3,5 mg/kg przez 4–5 kolejnych dni 28-dniowego cyklu, a następnie dwa kursy PLC w ciągu 1., 5., 48. oraz 52. tygodnia leczenia; <u>PLC</u> : podanie doustne w dwóch kursach w dawce 3,5 mg/kg przez 4–5 kolejnych dni 28–dniowego cyklu w ciągu 1., 5., 9., 13., 48. oraz 52. tygodnia leczenia lub cztery kursy w ciągu 1., 5., 9. i 13. tygodnia.	
Okres interwencji / obserwacji po zakończonym leczeniu	OI: 96 tyg.	

CLARITY	
Metodyka	
Typ i podtyp badania wg AOTMiT	IIA
Randomizacja	TAK, randomizacja blokowa w schemacie 1:1, przeprowadzona centralnie za pomocą programu komputerowego, ze stratyfikacją ze względu na lokalizację
Ukrycie kodu alokacji	Prawidłowe, system centralny
Kierunek badania	Prospektywny
Zaślepienie	TAK, (zaślepieniu podlegali pacjenci, personel medyczny, lekarze)
Utrata z badania (%)	KLAD: 35/433 (8%), opis prawidłowy, 8 – utrata z okresu obserwacji, 5 – AE, 4 – naruszenie protokołu badania, 5 – brak skuteczności leczenia, 1 – zgon, 12 – inne PLC: 57/437 (13%), opis prawidłowy, 4 – utrata z okresu obserwacji, 5 – AE, 10 – naruszenie protokołu badania, 21 – brak skuteczności leczenia, 2 – zgon, 15 – inne
Metodyka implementacji danych utraconych	bd
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	bd
Testowana hipoteza wyjściowa	<i>Superiority</i>
I-rzędowy punkt końcowy	<ul style="list-style-type: none"> • ARR, • czas do pierwszego rzutu w okresie 96 tyg., definiowany jako wzrost o 2 pkt w skali EDSS lub wzrost o 1 pkt w ≥ 2 układach czynnościowych trwający ≥ 24 h i poprzedzony ≥ 30 dniami stabilności klinicznej
Pozostałe punkty końcowe podlegające ocenie	<ul style="list-style-type: none"> • odsetek pacjentów be rzutów, • czas do potwierdzonej progresji niepełnosprawności, • odsetek pacjentów otrzymujących terapię ratunkową, • średnia liczba zmian w obrazach T1-zależnych w okresie 96 tyg., • zmiany objętości zmian T2, • złożony punkt końcowy – CUA (suma zmian Gd+ i nowych/powiększonych zmian w obrazach T2-zależnych), • bezpieczeństwo
Metoda analizy wyników	Skuteczność i bezpieczeństwo: ITT
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (bd)
Sponsor badania	EMD Serono

a) W charakterystyce populacji uwzględniono tylko ramiona spełniające kryteria włączenia do analizy

C.25. OZA vs PLC

RADIANCE A
Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne fazy II oceniające skuteczność i bezpieczeństwo ozanimodu w porównaniu z placebo w populacji pacjentów z RRMS
Kryteria włączenia
1) Wiek 18–55; 2) MS zdiagnozowane na podstawie kryteriów McDonald z 2010 roku; 3) ≥ 1 udokumentowany klinicznie rzut choroby w ciągu 12 mies. lub ≥ 1 udokumentowany klinicznie 24 mies. przed skринingiem; 4) wystąpienie ≥ 1 zmiany Gd+ w ciągu maksymalnie 1 rok przed randomizacją.

RADIANCE A		
Kryteria wykluczenia		
1) PPMS 2) Czas trwania choroby powyżej 15 lat z EDSS równym lub mniejszym od 2		
Charakterystyka populacji^a		
Cecha populacji	OZA	PLC
Liczba pacjentów	83	88
Odsetek mężczyzn [%]	29	30
Wiek w latach, średnia (SD)	38,4 (9,8)	39,0 (8,7)
Czas od pojawienia się pierwszych objawów MS [lata]	6,2 (5,8)	8,1 (7,0)
Liczba rzutów w ciągu ostatnich 12 miesięcy, średnia (SD)	1,3 (0,7)	1,3 (0,6)
Odsetek pacjentów wcześniej leczonych DMT [%]	Ogółem 22	29
Średnia punktacja w skali EDSS (SD)	2,9 (1,2)	2,9 (1,3)
Odsetek pacjentów bez zmian Gd+ [%]	bd	bd
Liczba zmian Gd+ w sekwencji T1, średnia (SD)	bd	bd
Liczba zmian w sekwencji T2	bd	bd
Objętość zmian w sekwencji T2 [cm ³]; średnia (SD)	bd	bd
Znormalizowana objętość mózgu [cm ³]	bd	bd
Interwencja		
Schemat badania	Porównanie w układzie równoległym w schemacie 1:1:1 ^a OZA vs PLC przez 96 tygodni	
Interwencje	<u>OZA</u> : podanie doustne raz dziennie w dawce 0,92 mg <u>PLC</u> :	
Okres interwencji / obserwacji po zakończonym leczeniu	OI: 24 tyg.	
Metodyka		
Typ i podtyp badania wg AOTMIT	IIA	
Randomizacja	TAK, randomizacja blokowa w schemacie 1:1, przeprowadzona centralnie za pomocą programu komputerowego, ze stratyfikacją ze względu na lokalizację	
Ukrycie kodu alokacji	Prawidłowe, IVRS	
Kierunek badania	Prospektywny	
Zaślepienie	TAK, (zaślepieniu podlegali pacjenci, personel medyczny, lekarze)	
Utrata z badania (%)	OZA: 2/83 (2%), opis prawidłowy, wycofanie zgody pacjenta (n = 2) PLC 3/437 (3%), opis prawidłowy, utrata z okresu obserwacji (n=1); wycofanie zgody pacjenta (n = 2)	
Metodyka implementacji danych utraconych	bd	

RADIANCE A	
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	bd
Testowana hipoteza wyjściowa	Superiority
I-rzędowy punkt końcowy	• Liczba wzmocnionych zmian Gd+ w obrazie MRI między 12 a 24 tygodniem
Pozostałe punkty końcowe podlegające ocenie	<ul style="list-style-type: none"> • ARR, • Odsetek pacjentów wolnych od rzutu choroby • Zmiany w MRI, • bezpieczeństwo
Metoda analizy wyników	Skuteczność i bezpieczeństwo: ITT
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (bd)
Sponsor badania	Celgene Corporation

W charakterystyce populacji uwzględniono tylko ramiona spełniające kryteria włączenia do analizy

C.26. OZA vs IFNB-1a-IM

RADIANCE B		
Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne fazy III oceniające skuteczność i bezpieczeństwo ozanimodu w porównaniu z IFNB-1a-IM w populacji pacjentów z RRMS		
Kryteria włączenia		
1) Wiek 18–55; 2) MS zdiagnozowane na podstawie kryteriów McDonald'a z 2010 roku; 3) ≥ 1 udokumentowany klinicznie rzut choroby w ciągu 12 mies. lub ≥ 1 udokumentowany klinicznie 24 mies. przed skринingiem; 4) wystąpienie ≥ 1 zmiany Gd+ w ciągu maksymalnie 1 rok przed randomizacją.		
Kryteria wykluczenia		
1) PPMS 2) Czas trwania choroby powyżej 15 lat z EDSS równym lub mniejszym od 2		
Charakterystyka populacja		
Cecha populacji	OZA	IFNB-1a
Liczba pacjentów	433	443
Odsetek mężczyzn [%]	33	31
Wiek w latach, średnia (SD)	36,0 (8,3)	35,1 (9,1)
Czas od pojawienia się pierwszych objawów MS [lata]	6,9 (6,2)	6,4 (6,1)
Liczba rzutów w ciągu ostatnich 12 miesięcy, średnia (SD)	1,3 (0,6)	1,3 (0,6)
Odsetek pacjentów wcześniej leczonych DMT [%]	Ogółem 28	29
Średnia punktacja w skali EDSS (SD)	2,6 (1,15)	2,5 (1,16)
Odsetek pacjentów bez zmian Gd+ [%]	bd	bd
Liczba zmian Gd+ w sekwencji T1, średnia (SD)	bd	bd
Liczba zmian w sekwencji T2, średnia (SD)	47,9 (32,37)	48,7 (32,62)

RADIANCE B	
Objętość zmian w sekwencji T2 [cm ³]; średnia (SD)	11,64 (13,40) 11,50 (13,29)
Znormalizowana objętość mózgu [cm ³], średnia (SD)	1441,95 (79,23) 1449,58 (77,16)
Interwencja	
Schemat badania	Porównanie w układzie równoległym w schemacie 1:1:1 ^a OZA vs IFNB-1a-IM przez 96 tygodni
Interwencje	<u>OZA</u> : podanie doustne raz dziennie w dawce 0,92 mg <u>IM IFNB-1a 30 µg</u> : podanie domięśniowe w dawce 30 µg QW
Okres interwencji / obserwacji po zakończonym leczeniu	OI: 24 mies.
Metodyka	
Typ i podtyp badania wg AOTMIT	IIA
Randomizacja	TAK, randomizacja blokowa w schemacie 1:1:1, blokowa przeprowadzona ze względu na wyjściową wartość EDSS ($\leq 3,5$; $>3,5$) oraz lokalizację badania
Ukrycie kodu alokacji	TAK (IVRS)
Kierunek badania	Prospektywny
Zaślepienie	TAK, (zaślepieniu podlegali pacjenci, personel medyczny, lekarze)
Utrata z badania (%)	OZA: 45/434 (10%), opis prawidłowy, AE (n = 13), brak skuteczności (n = 1), naruszenie protokołu badania (n = 1), wycofanie zgody pacjenta (n = 19), decyzja lekarza (n = 5), inne (n = 6) IFNB-1a-IM 65/443 (15%), opis prawidłowy, AE (n = 18), brak skuteczności (n = 4, naruszenie protokołu badania (n = 3), utrata z okresu obserwacji (n = 1) wycofanie zgody pacjenta (n = 30), decyzja lekarza (n = 7), inne (n = 2)
Metodyka implementacji danych utraconych	bd
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	bd
Testowana hipoteza wyjściowa	Superiority
I-rzędowy punkt końcowy	ARR
Pozostałe punkty końcowe podlegające ocenie	<ul style="list-style-type: none"> • CDA3,CDA6 • Zmiany w MRI, • bezpieczeństwo
Metoda analizy wyników	Skuteczność i bezpieczeństwo: ITT
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Białoruś, Belgia, Bośnia i Hercegowina, Bułgaria, Chorwacja, Gruzja, Grecja, Hiszpania, Kanada, Polska, Rosja, Rumunia, Węgry, Włochy, Serbia, Słowacja, Stany Zjednoczone, Ukraina, Wielka Brytania)
Sponsor badania	Celgene Corporation

SUNBEAM

Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne fazy III oceniające skuteczność i bezpieczeństwo ozanimodu w porównaniu z IFNB-1a-IM w populacji pacjentów z RRMS

SUNBEAM		
Kryteria włączenia		
1) Wiek 18–55; 2) MS zdiagnozowane na podstawie kryteriów McDonald'a z 2010 roku; 3) ≥ 1 udokumentowany klinicznie rzut choroby w ciągu 12 mies. lub ≥ 1 udokumentowany klinicznie 24 mies i co najmniej 1 zmiana Gd+ w MRI mózgu w ciągu ostatnich 12 miesięcy przed randomizacją; 4) EDSS 0–5		
Kryteria wykluczenia		
1) PPMS 2) Czas trwania choroby powyżej 15 lat z EDSS równym lub mniejszym od 2; 3) Brak możliwości stosowania IFNB 4) niekontrolowana cukrzyca; 5) nieprawidłowości kardiologiczne		
Charakterystyka populacja		
Cecha populacji	OZA	IFNB-1a
Liczba pacjentów	447	448
Odsetek mężczyzn [%]	37	33
Wiek w latach, średnia (SD)	34,8 (9,2)	35,9 (9,1)
Czas od pojawienia się pierwszych objawów MS [lata]	6,9 (6,4)	6,9 (5,9)
Liczba rzutów w ciągu ostatnich 12 miesięcy, średnia (SD)	1,3 (0,6)	1,3 (0,6)
Odsetek pacjentów wcześniej leczonych DMT [%]	Ogółem 29	34
Średnia punktacja w skali EDSS (SD)	2,6 (1,2)	2,6 (1,1)
Odsetek pacjentów bez zmian Gd+ [%]	bd	bd
Liczba zmian Gd+ w sekwencji T1, średnia (SD)	bd	bd
Liczba zmian w sekwencji T2, średnia (SD)	54,5 (39,5)	53,7 (37,8)
Objętość zmian w sekwencji T2 [cm ³]; średnia (SD)	12,5 (15,3)	13,6 (15,2)
Znormalizowana objętość mózgu [cm ³], średnia (SD)	1456,0 (77,9)	1443,4 (78,7)
Interwencja		
Schemat badania	Porównanie w układzie równoległym w schemacie 1:1:1 ^a OZA vs IFNB-1a-IM przez 96 tygodni	
Interwencje	OZA: podanie doustne raz dziennie w dawce 0,92 mg IM IFNB-1a 30 µg: podanie domięśniowe w dawce 30 µg QW	
Okres interwencji / obserwacji po zakończonym leczeniu	OI: min 12 mies.	
Metodyka		
Typ i podtyp badania wg AOTMiT	IIA	
Randomizacja	TAK, randomizacja blokowa w schemacie 1:1:1, blokowa przeprowadzona ze względu na wyjściową wartość EDSS ($\leq 3,5$; $> 3,5$) oraz lokalizację badania	
Ukrycie kodu alokacji	TAK (IVRS)	
Kierunek badania	Prospektywny	
Zaślepienie	TAK, (zaślepieniu podlegali pacjenci, personel medyczny, lekarze)	

SUNBEAM	
Utrata z badania (%)	OZA: 29/447 (6%), opis prawidłowy, AE (n = 13), utrata z okresu obserwacji (n = 2) wycofanie zgody pacjenta (n = 13), inne (n = 1) IFNB-1a_IM 36/448 (8%), opis prawidłowy, AE (n = 16), brak skuteczności (n = 3, utrata z okresu obserwacji (n = 1) wycofanie zgody pacjenta (n = 10), decyzja lekarza (n = 2), inne (n = 4)
Metodyka implementacji danych utraconych	bd
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	bd
Testowana hipoteza wyjściowa	Superiority
I-rzędowy punkt końcowy	ARR
Pozostałe punkty końcowe podlegające ocenie	<ul style="list-style-type: none"> • CDA3, CDA6 • Zmiany w MRI, • bezpieczeństwo
Metoda analizy wyników	Skuteczność i bezpieczeństwo: ITT
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Białoruś, Belgia, Bośnia i Hercegowina, Bułgaria, Chorwacja, Estonia, Gruzja, Grecja, Hiszpania, Kanada, Litwa, Mołdawia, Niemcy, Nowa Zelandia, Polska, Portugalia, Rosja, Rumunia, Węgry, Włochy, Serbia, Słowacja, Szwecja, Stany Zjednoczone, Ukraina, Wielka Brytania)
Sponsor badania	Celgene

C.27. OFA vs TERI

ASCLEPIOS I		
Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne fazy III oceniające skuteczność i bezpieczeństwo ofatumumabu w porównaniu z teryflunomidem w populacji pacjentów z RRMS lub SPMS		
Kryteria włączenia		
1) Wiek 18–55; 2) MS zdiagnozowane na podstawie kryteriów McDonald'a z 2010 roku; 3) RRMS lub SPMS ≥ 1 udokumentowany klinicznie rzut choroby w ciągu 12 mies. lub ≥ 2 udokumentowany klinicznie 24 mies. przed skринingiem co najmniej 1 zmiana Gd+ w MRI mózgu w ciągu ostatnich 12 miesięcy przed randomizacją; 4) EDSS równe 0–5,5.		
Kryteria wykluczenia		
1) Stosowanie wcześniejszego leczenia lekami DMT bez odpowiedniego okresu wash-out		
Charakterystyka populacja		
Cecha populacji	OFA	TERI
Liczba pacjentów	465	462
Odsetek mężczyzn [%]	32	31
Wiek w latach, średnia (SD)	38,9 (8,8)	37,8 (9,0)
Czas od pojawienia się pierwszych objawów MS [lata]	8,36 (6,84)	8,18 (7,21)
Liczba rzutów w ciągu ostatnich 12 miesięcy, średnia (SD)	1,2 (0,6)	1,3 (0,7)
Odsetek pacjentów wcześniej leczonych	Ogółem	59
	IFNB	41
		61
		42

ASCLEPIOS I			
DMT [%]	GA	27	23
	DMF	8	8
	TERI	2	1
	Daklizumab	1	3
	FIN	2	3
	NAT	7	8
	Lek oparty na mechanizmie anty B-komórkowym	<1	<1
	Laqyrimod	1	<1
	Inne	11	14
Średnia punktacja w skali EDSS (SD)		2,97 (1,36)	2,94 (1,36)
Odsetek pacjentów bez zmian Gd+ [%]		bd	bd
Liczba zmian Gd+ w sekwencji T1, średnia (SD)		1,7 (4,9)	1,2 (2,6)
Liczba zmian w sekwencji T2, średnia (SD)		bd	bd
Objętość zmian w sekwencji T2 [cm3]; średnia (SD)		13,2 (13,3)	13,1 (14,6)
Znormalizowana objętość mózgu [cm3], średnia (SD)		1439,81 (79,23)	1442,58 (79)
Interwencja			
Schemat badania	Porównanie w układzie równoległym w schemacie 1:1: OFA vs TERI przez 30miesiący		
Interwencje	OFA: podanie podskórne raz na 4 tygodnie w dawce 20 mg TERI podawany doustnie w dawce 14 mg QD		
Okres interwencji / obserwacji po zakończonym leczeniu	OI: 30 mies.		
Metodyka			
Typ i podtyp badania wg AOTMIT	IIA		
Randomizacja	TAK, randomizacja w schemacie 1:1, blokowa przeprowadzona ze względu na region geograficzny i podtyp MS		
Ukrycie kodu alokacji	TAK (IVRS)		
Kierunek badania	Prospektywny		
Zaślepienie	TAK, (zaślepieniu podlegali pacjenci, personel medyczny, lekarze)		
Utrata z badania (%)	OFA: 48/465 (10%), opis prawidłowy; przyczyny : AE (n=14), decyzja pacjenta (n=42), utrata z okresu obserwacji (n=5), brak skuteczności (n=12), decyzja lekarza (n=4), naruszenie protokołu (n=2), ciąża (n=1) TERI 81/462 (18%), przyczyny: opis prawidłowy; przyczyny : AE (n=14), decyzja pacjenta(n=16), utrata z okresu obserwacji (n=10), brak skuteczności (n=1), decyzja lekarza (n=3), naruszenie protokołu (n=3), wskazanie do nowej terapii (n=1), brak przestrzegania zaleceń (n=1)		
Metodyka implementacji danych utraconych	bd		

ASCLEPIOS I	
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	bd
Testowana hipoteza wyjściowa	<i>Superiority</i>
I-rzędowy punkt końcowy	ARR
Pozostałe punkty końcowe podlegające ocenie	<ul style="list-style-type: none"> • Odsetek pacjentów z rzutem choroby • CDA3, CDA6 • Zmiany w objętości mózgu, • Zmiany w MRI, • bezpieczeństwo
Metoda analizy wyników	Skuteczność i bezpieczeństwo: ITT
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Australia, Argentyna, Belgia, Bułgaria, Dania, Bułgaria, Estonia, Francja, Grecja, Holandia, Indie, Izrael, Hiszpania, Kanada, Meksyk, Polska, Portoryko, Rosja, Rumunia, Węgry, Włochy, Słowacja, Szwajcaria, Stany Zjednoczone, Tajlandia, Turcja, Wielka Brytania)
Sponsor badania	Novartis Pharmaceuticals

ASCLEPIOS II

Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne fazy III oceniające skuteczność i bezpieczeństwo ofatumumabu w porównaniu z teryflunomidem w populacji pacjentów z RRMS lub SPMS

Kryteria włączenia

1) Wiek 18–55; 2) MS zdiagnozowane na podstawie kryteriów McDonald'a z 2010 roku; 3) RRMS lub SPMS ≥ 1 udokumentowany klinicznie rzut choroby w ciągu 12 mies. lub ≥ 2 udokumentowany klinicznie 24 mies. przed skринingiem co najmniej 1 zmiana Gd+ w MRI mózgu w ciągu ostatnich 12 miesięcy przed randomizacją; 4) EDSS równe 0–5,5.

Kryteria wykluczenia

1) Stosowanie wcześniejszego leczenia lekami DMT bez odpowiedniego okresu wash-out

Charakterystyka populacja

Cecha populacji	OFA	TERI	
Liczba pacjentów	481	474	
Odsetek mężczyzn [%]	34	33	
Wiek w latach, średnia (SD)	38,0 (9,3)	38,2 (9,5)	
Czas od pojawienia się pierwszych objawów MS [lata]	8,20 (7,40)	8,19 (7,38)	
Liczba rzutów w ciągu ostatnich 12 miesięcy, średnia (SD)	1,3 (0,7)	1,3 (0,7)	
Odsetek pacjentów wcześniej leczonych DMT [%]	Ogółem	60	62
	IFNB	41	41
	GA	25	31
	DMF	8	9
	TERI	3	2
	Daklizumab	2	2
	FIN	3	2

ASCLEPIOS II		
NAT	5	4
Lek oparty na mechanizmie anty B-komórkowym	0	0
Laqyrimod	<1	2
Inne	14	17
Średnia punktacja w skali EDSS (SD)	2,90 (1,34)	2,86 (1,37)
Odsetek pacjentów bez zmian Gd+ [%]	bd	bd
Liczba zmian Gd+ w sekwencji T1, średnia (SD)	1,6 (4,1)	1,5 (4,1)
Liczba zmian w sekwencji T2, średnia (SD)	bd	bd
Objętość zmian w sekwencji T2 [cm ³]; średnia (SD)	14,3 (14,2)	12,0 (13,0)
Znormalizowana objętość mózgu [cm ³], średnia (SD)	14417 (77)	1446 (77)
Interwencja		
Schemat badania	Porównanie w układzie równoległym w schemacie 1:1: OFA vs TERI przez 30miesiący	
Interwencje	OFA: podanie podskórne raz na 4 tygodnie w dawce 20 mg TERI podawany doustnie w dawce 14 mg QD	
Okres interwencji / obserwacji po zakończonym leczeniu	OI: 30 mies.	
Metodyka		
Typ i podtyp badania wg AOTMIT	IIA	
Randomizacja	TAK, randomizacja w schemacie 1:1, blokowa przeprowadzona ze względu na region geograficzny i podtyp MS	
Ukrycie kodu alokacji	TAK (IVRS)	
Kierunek badania	Prospektywny	
Zaślepienie	TAK, (zaślepieniu podlegali pacjenci, personel medyczny, lekarze)	
Utrata z badania (%)	OFA: 83/481 (17%), opis prawidłowy; przyczyny : AE (n=16), decyzja pacjenta (n=32), utrata z okresu obserwacji (n=9), brak skuteczności (n=7), decyzja lekarza (n=14), naruszenie protokołu (n=2), ciąża (n=1), brak przestrzegania zaleceń (n=2) TERI: 84/474 (18%), przyczyny: opis prawidłowy; przyczyny : AE (n=13), decyzja pacjenta(n=41), utrata z okresu obserwacji (n=5), brak skuteczności (n=9), decyzja lekarza (n=11), brak przestrzegania zaleceń (n=1), ciąża (n=3), techniczne problemy (n=1)	
Metodyka implementacji danych utraconych	bd	
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	bd	
Testowana hipoteza wyjściowa	Superiority	
I-rzędowy punkt końcowy	ARR	

ASCLEPIOS II	
Pozostałe punkty końcowe podlegające ocenie	<ul style="list-style-type: none"> • Odsetek pacjentów z rzutem choroby • CDA3, CDA6 • Zmiany w objętości mózgu, • Zmiany w MRI, • bezpieczeństwo
Metoda analizy wyników	Skuteczność i bezpieczeństwo: ITT
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Australia, Argentyna,, Belgia, Bułgaria, Dania,, Bułgaria, Estonia, Francja, Grecja, Holandia, Indie, Izrael, Hiszpania, Kanada, Meksyk, Polska, Portoryko, Rosja, Rumunia, Węgry, Włochy, Słowacja, Szwajcaria, Stany Zjednoczone, Tajlandia, Turcja, Wielka Brytania)
Sponsor badania	Novartis Pharmaceuticals

C.28. OFA vs PLC


APOLITOS		
Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne fazy II oceniające skuteczność i bezpieczeństwo ofatumumabu w porównaniu z placebo w populacji pacjentów z RRMS		
Kryteria włączenia		
1) Wiek 18–55; 2) MS zdiagnozowane na podstawie kryteriów McDonald'a z 2010 roku; 3) ≥ 1 udokumentowany klinicznie rzut choroby w ciągu 24 mies. przed skринingiem; 3) EDSS równe 0–5,5.		
Kryteria wykluczenia		
1) PPMS lub SPMS; 2) Aktywne zakażenie; 3) Aktywna, przewlekła choroba immunologiczna		
Charakterystyka populacji		
Cecha populacji	OFA	PLC
Liczba pacjentów	43	21
Odsetek mężczyzn [%]	bd	bf
Wiek w latach, średnia (SD)	35,0 (9,49)	35,5 (8,93)
Czas od pojawienia się pierwszych objawów MS [lata]	7,92 (8,63)	7,99 (6,83)
Liczba rzutów w ciągu ostatnich 12 miesięcy, średnia (SD)	1,6 (0,9)	1,2 (0,7)
Odsetek pacjentów wcześniej leczonych DMT [%]	Ogółem 67	71
Średnia punktacja w skali EDSS (SD)	2,20 (1,04)	2,24 (1,29)
Odsetek pacjentów bez zmian Gd+ [%]	bd	bd
Liczba zmian Gd+ w sekwencji T1, średnia (SD)	1,3 (2,62)	1,0 (1,47)
Liczba zmian w sekwencji T2, średnia (SD)	bd	bd
Objętość zmian w sekwencji T2 [cm ³]; średnia (SD)	11,5 (10,29)	11,9 (11,79)
Znormalizowana objętość mózgu [cm ³], średnia (SD)	bd	bd
Interwencja		

APOLITOS	
Schemat badania	Porównanie w układzie równoległym w schemacie 1:1: OFA vs PLCI przez 24 tygodnie
Interwencje	<u>OFA</u> : podanie podskórne raz na 4 tygodnie w dawce 20 mg PLC
Okres interwencji / obserwacji po zakończonym leczeniu	OI: 24 tygodni
Metodyka	
Typ i podtyp badania wg AOTMIT	IIA
Randomizacja	TAK, randomizacja w schemacie 2:1 ze stratyfikacją ze względu na region (Japonia vs poza Japonią)
Ukrycie kodu alokacji	bd
Kierunek badania	Prospektywny
Zaślepienie	TAK, (zaślepieniu podlegali pacjenci, personel medyczny, lekarze)
Utrata z badania (%)	OFA: 0/43 (0%), PLC: 0/21 (0%)
Metodyka implementacji danych utraconych	bd
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	bd
Testowana hipoteza wyjściowa	<i>Superiority</i>
I-rzędowy punkt końcowy	Redukcja zmian Gd+ w obrazie MRI
Pozostałe punkty końcowe podlegające ocenie	<ul style="list-style-type: none"> • Zmiany w MRI • ARR • bezpieczeństwo
Metoda analizy wyników	Skuteczność i bezpieczeństwo: ITT
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Japonia, Rosja)
Sponsor badania	Novartis Pharmaceuticals

Aneks D. Charakterystyka przedłużeń badań randomizowanych

Tabela 13. Charakterystyka [REDAKTOWANE] i przedłużenie badania Olsson 2014)

Charakterystyka	[REDAKTOWANE]	Przedłużenie Olsson 2014*
Typ badania	[REDAKTOWANE]	Wieloramienne randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne
Cel badania	[REDAKTOWANE]	Określenie długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa PON
Główne kryteria włączenia	[REDAKTOWANE]	Zakończony udział w randomizowanym badaniu Olsson 2014
Główne kryteria wykluczenia	[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none"> wystąpienie kryteriów wykluczenia z badania podstawowego stosowanie zabronionych leków
POPULACJA		
Liczebność grup	[REDAKTOWANE]	435 (139 vs 145 vs 151) ^b
Wiek w latach; mediana (zakres)	[REDAKTOWANE]	bd
Płeć (% mężczyzn)	[REDAKTOWANE]	bd
Średnia punktacja w skali EDSS (SD)	[REDAKTOWANE]	2,0 (bd) ^c
Liczba rzutów w ciągu ostatnich 24 miesięcy, średnia (SD)	[REDAKTOWANE]	1,3 (0,64) ^d
Liczba zmian Gd+ w sekwencji T1, średnia (SD)	[REDAKTOWANE]	bd
INTERWENCJA		
Schemat leczenia	[REDAKTOWANE]	PON podawany doustnie w dawce 10, 20 mg lub 40 mg
Okres leczenia	[REDAKTOWANE]	Do 432 tygodni
Okres obserwacji	[REDAKTOWANE]	bd
OCENA WIARYGODNOŚCI		
Podtyp badania wg AOTMiT	[REDAKTOWANE]	II A
Kierunek obserwacji	[REDAKTOWANE]	Prospektywny
Utrata z badania	[REDAKTOWANE]	bd
Sponsor badania	[REDAKTOWANE]	Janssen Research
I rz PK	[REDAKTOWANE]	bd

Charakterystyka		Przedłużenie Olsson 2014*
Raportowane PK		<ul style="list-style-type: none"> • ARR • Rzuty choroby • Zmiany w MSFC • Bezpieczeństwo

*Źródłem danych poufnych jest dokument „Masten L. (2021) Ponesimod for treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis Global Value Dossier [dane poufne]”

**Dane pochodzą z abstraktu Keenan 2020 oraz posteru Havrdova 2017

a) Dane dla pacjentów kontynuujących leczenie PON (PON→PON) vs dane dla pacjentów wcześniej leczonych TERI (TERI→PON)

b) Dane dla PON 10 mg vs PON 20 mg vs PON40 mg

c) Dane dla PON 20 mg

d) Średnia liczba rzutów w ciągu 12 miesięcy przed włączeniem do przedłużenia

Aneks E. Ocena wiarygodności badań RCT

Tabela 14.
Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniach RCT dotyczących ocenianej interwencji

Badanie	Proces randomizacji	Ukrycie kodu alokacji	Skuteczność		Bezpieczeństwo		Kompletność danych	Selektywne raportowanie wyników	Inne	
			Zaślepienie pacjentów i personelu	Zaślepienie oceny wyników	Zaślepienie pacjentów i personelu	Zaślepienie oceny wyników				
Ryzyko	N	N	N	N	N	N	N	N	N	
OPTIMUM	Uzasadnienie	Randomizacja centralna, komputerowa z zastosowaniem IVRS; ze stratyfikacją ze względu na pochodzenie i wynik uzyskany w skali EDSS	Prawidłowe, IVRS	Badanie podwójnie zaślepionej próby	Obecne zaślepienie oceny wyników	Badanie podwójnie zaślepionej próby	Obecne zaślepienie oceny wyników	Równomierna utrata z badania (17% vs 16%)	Wszystkie założone punkty końcowe są raportowane	Nie stwierdzono
Ryzyko	N	N	N	N	N	N	N	N	N	
Olsson 2014	Uzasadnienie	Randomizacja centralna, komputerowa z zastosowaniem IVRS; ze stratyfikacją ze względu na pochodzenie i wynik uzyskany w skali EDSS	Prawidłowe, IVRS	Badanie podwójnie zaślepionej próby	Obecne zaślepienie oceny wyników	Badanie podwójnie zaślepionej próby	Obecne zaślepienie oceny wyników	Równomierna utrata z badania (2% vs 0%)	Wszystkie założone punkty końcowe są raportowane	Nie stwierdzono

Tabela 15.
Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniach RCT dotyczących komparatorów

Badanie	Proces randomizacji	Ukrycie kodu alokacji	Skuteczność		Bezpieczeństwo		Kompletność danych	Selektywne raportowanie wyników	Inne	
			Zaślepienie pacjentów i personelu	Zaślepienie oceny wyników	Zaślepienie pacjentów i personelu	Zaślepienie oceny wyników				
	Ryzyko	N	N	N	N	N	W	N	N	
ADVANCE	Uzasadnienie	Randomizacja centralna, komputerowa z zastosowaniem IVRS; ze stratyfikacją ze względu na miejsce badania	Prawidłowe, IVRS	Badanie podwójnie zaślepionej próby	Obecne zaślepienie oceny wyników	Badanie podwójnie zaślepionej próby	Obecne zaślepienie oceny wyników	Analiza ITT/mITT; nierównomierna utrata z badania (Peg-IFNB-1a: 14%, PLC:9%) Imputacja brakujących danych stosowana była w odniesieniu do analizy wrażliwości za pomocą metody LOCF	Wszystkie założone punkty końcowe są raportowane	Nie stwierdzono
	Ryzyko	N	N	N	N	N	N	N	N	
AFFIRM	Uzasadnienie	Randomizacja (komputerowa ze stratyfikacją metodą blokową ze względu na ośrodek)	Prawidłowe, IVRS	Badanie podwójnie zaślepionej próby	Obecne zaślepienie oceny wyników	Badanie podwójnie zaślepionej próby	Obecne zaślepienie oceny wyników	Analiza ITT/mITT Analiza ITT, Równomierna utrata (8% vs 10%)	Wszystkie założone punkty końcowe są raportowane	Nie stwierdzono
	Ryzyko	N	N	N	N	N	N	N	N	
APEX Part I	Uzasadnienie	Randomizacja centralna, komputerowa z zastosowaniem IVRS; ze stratyfikacją ze względu na miejsce badania (kraj)	Prawidłowe, IVRS	Badanie podwójnie zaślepionej próby	Obecne zaślepienie oceny wyników	Badanie podwójnie zaślepionej próby	Obecne zaślepienie oceny wyników	Analiza ITT, Równomierna utrata (5% vs 5%)	Wszystkie założone punkty końcowe są raportowane	Nie stwierdzono
APOLITOS	Ryzyko	N	NJ	N	N	N	N	N	N	

Badanie	Proces randomizacji	Ukrycie kodu alokacji	Skuteczność		Bezpieczeństwo		Kompletność danych	Selektywne raportowanie wyników	Inne	
			Zaślepienie pacjentów i personelu	Zaślepienie oceny wyników	Zaślepienie pacjentów i personelu	Zaślepienie oceny wyników				
	Uzasadnienie	Randomizacja komputerowa w schemacie 2:1 ze stratyfikacją ze względu na region (Japonia vs poza Japonią)	Brak opisu	Badanie podwójnie zaślepionej próby	Obecne zaślepienie oceny wyników	Badanie podwójnie zaślepionej próby	Obecne zaślepienie oceny wyników	Analiza ITT, Równomierna utrata (0% vs 0%)	Wszystkie założone punkty końcowe są raportowane	Nie stwierdzono
	Ryzyko	N	N	N	N	N	N	N	N	N
ASCLEPIOS I	Uzasadnienie	TAK, randomizacja w schemacie 1:1, blokowa przeprowadzona ze względu na region geograficzny i podtyp MS	Prawidłowe, IVRS	Badanie podwójnie zaślepionej próby	Obecne zaślepienie oceny wyników	Badanie podwójnie zaślepionej próby	Obecne zaślepienie oceny wyników	Analiza ITT, Równomierna utrata (10% vs 18%)	Wszystkie założone punkty końcowe są raportowane	Nie stwierdzono
	Ryzyko	N	N	N	N	N	N	N	N	N
ASCLEPIOS II	Uzasadnienie	TAK, randomizacja w schemacie 1:1, blokowa przeprowadzona ze względu na region geograficzny i podtyp MS	Prawidłowe, IVRS	Badanie podwójnie zaślepionej próby	Obecne zaślepienie oceny wyników	Badanie podwójnie zaślepionej próby	Obecne zaślepienie oceny wyników	Analiza ITT, Równomierna utrata (17% vs 18%)	Wszystkie założone punkty końcowe są raportowane	Nie stwierdzono
	Ryzyko	N	N	W	N	W	N	N	N	N
ASSESS	Uzasadnienie	Randomizacja za pomocą list randomizacyjnych	Prawidłowe, IVRS	Brak zaślepienia pacjentów i personelu medycznego	Obecne zaślepienie oceny wyników	Brak zaślepienia pacjentów i personelu medycznego	Obecne zaślepienie oceny wyników	Analiza mITT, Równomierna utrata (15% vs 26%)	Wszystkie założone punkty końcowe są raportowane	Nie stwierdzono
BEYOND	Ryzyko	N	NJ	W	N	W	N	W	N	N

Badanie	Proces randomizacji	Ukrycie kodu alokacji	Skuteczność		Bezpieczeństwo		Kompletność danych	Selektywne raportowanie wyników	Inne	
			Zaślepienie pacjentów i personelu	Zaślepienie oceny wyników	Zaślepienie pacjentów i personelu	Zaślepienie oceny wyników				
Uzasadnienie	Randomizacja centralna, komputerowa z zastosowaniem programu SAS; ze stratyfikacją ze względu na miejsce badania	Brak opisu metody	Brak zaślepienia dla grup pacjentów otrzymujących GA	Obecne zaślepienie oceny wyników	Brak zaślepienia dla grup pacjentów otrzymujących GA	Obecne zaślepienie oceny wyników	Bd dotyczących metody analizy wyników, utrata z badania (IFNB: 12,6%; GA: 16,5%) opis niejasny, brak opisu implementacji danych utraconych	Wszystkie założone punkty końcowe są raportowane	Nie stwierdzono	
Ryzyko	NJ	NJ	N	N	N	N	NJ	N	N	
Boiko 2018	Uzasadnienie	Brak opisu metody randomizacji.	Brak danych	Badanie podwójnie zaślepieniej próby	Obecne zaślepienie oceny wyników	Badanie podwójnie zaślepieniej próby	Obecne zaślepienie oceny wyników	Analiza mITT, wysoka, jednak prawidłowo opisana utrata z badania. Brak opisu metody implementacji danych utraconych	Wszystkie założone punkty końcowe są raportowane	Nie stwierdzono
Ryzyko	NJ	NJ	N	NJ	N	NJ	NJ	N	N	
Bornstein 1987	Uzasadnienie	Pacjentów rekrutowano w dopasowanych parach, a losowe przypisanie pierwszego pacjenta determinowało przydział drugiego. Nie podano opisu metody randomizacji	Brak opisu metody	Badanie podwójnie zaślepieniej próby	Brak danych	Badanie podwójnie zaślepieniej próby	Brak danych	Analiza mITT. Utrata z badania GA:20%; PLC:9%	Wszystkie założone punkty końcowe są raportowane	Nie stwierdzono
BRAVO	Ryzyko	N	NJ	W	N	W	N	NJ	N	N

Badanie	Proces randomizacji	Ukrycie kodu alokacji	Skuteczność		Bezpieczeństwo		Kompletność danych	Selektywne raportowanie wyników	Inne	
			Zaślepienie pacjentów i personelu	Zaślepienie oceny wyników	Zaślepienie pacjentów i personelu	Zaślepienie oceny wyników				
	Uzasadnienie	Randomizacja centralna, komputerowa; ze stratyfikacją ze względu na ośrodek badawczy	Brak danych	Brak zaślepienia w ramieniu IFNB	Obecne zaślepienie oceny wyników	Brak zaślepienia w ramieniu IFNB	Obecne zaślepienie oceny wyników	ITT/mITT, Utrata opisana prawidłowo (IFNB 15% vs PLC 20%), brak opisu metody implementacji utraconych danych	Wszystkie założone punkty końcowe są raportowane	Nie stwierdzono
	Ryzyko	N	NJ	W	N	W	N	N	N	N
CAMMS223	Uzasadnienie	Randomizacja z minimalizacją z uwzględnieniem wieku, płci oraz wyjściowych wartości punktacji EDSS	Brak informacji pozwalających na ocenę.	Brak zaślepienia personelu i pacjentów	Ocena przez niezależnych zaślepionych ekspertów.	Brak zaślepienia personelu i pacjentów	Ocena przez niezależnych zaślepionych ekspertów.	Analiza ITT, przy czym wysoka nieproporcjonalna utrata pacjentów pomiędzy grupą ALEM a IFNB1a.	Wszystkie założone punkty końcowe są raportowane	Nie stwierdzono
	Ryzyko	N	N	W	N	W	N	W	N	N
CARE MS I	Uzasadnienie	Randomizacja za pomocą IVRS ze stratyfikacją względem ośrodka.	Przydział prowadzony centralnie.	Brak zaślepienia personelu i pacjentów.	Ocena przez niezależnych zaślepionych ekspertów	Brak zaślepienia personelu i pacjentów.	Ocena przez niezależnych zaślepionych ekspertów	Analiza mITT oraz niska i nieproporcjonalna utrata pacjentów z obu grup badanych. Brak opisu metody implementacji danych utraconych	Wszystkie założone punkty końcowe są raportowane	Nie stwierdzono
	Ryzyko	N	N	W	N	W	N	W	N	N
CARE MS II	Uzasadnienie	Randomizacja za pomocą IVRS ze stratyfikacją względem ośrodka.	Przydział prowadzony centralnie.	Brak zaślepienia personelu i pacjentów.	Ocena przez niezależnych zaślepionych ekspertów	Brak zaślepienia personelu i pacjentów.	Ocena przez niezależnych zaślepionych ekspertów	Analiza mITT oraz niska i nieproporcjonalna utrata pacjentów z obu grup badanych. Brak opisu metody implementacji danych utraconych	Wszystkie założone punkty końcowe są raportowane	Nie stwierdzono
CLARITY	Ryzyko	N	N	N	N	N	N	N	N	N

Badanie	Proces randomizacji	Ukrycie kodu alokacji	Skuteczność		Bezpieczeństwo		Kompletność danych	Selektywne raportowanie wyników	Inne	
			Zaślepienie pacjentów i personelu	Zaślepienie oceny wyników	Zaślepienie pacjentów i personelu	Zaślepienie oceny wyników				
Uzasadnienie	Randomizacja blokowa w schemacie 1:1, przeprowadzona centralnie za pomocą programu komputerowego, ze stratyfikacją ze względu na lokalizację	Przydział prowadzony centralnie.	Badanie podwójnie zaślepionej próby	Obecne zaślepienie oceny wyników	Badanie podwójnie zaślepionej próby	Obecne zaślepienie oceny wyników	Analiza ITT, Równomierna utrata (8% vs 13%)	Wszystkie założone punkty końcowe są raportowane	Nie stwierdzono	
Ryzyko	N	NJ	N	N	N	N	W	N	N	
CombiRX	Uzasadnienie	Randomizacja przy użyciu tabel 2x2 przy użyciu skomputeryzowanego systemu	Brak danych	Badanie podwójnie zaślepionej próby	Obecne zaślepienie oceny wyników	Badanie podwójnie zaślepionej próby	Obecne zaślepienie oceny wyników	Analiza ITT/mITT; nierównomierna utrata z badania (GA: 14%, IFNB: 22%)	Wszystkie założone punkty końcowe są raportowane	Nie stwierdzono
Ryzyko	N	N	W	N	W	N	NJ	N	N	
CONFIRM	Uzasadnienie	Randomizacja centralna, komputerowa z zastosowaniem IVRS; ze stratyfikacją ze względu na miejsce badania	Prawidłowe, IVRS	Brak zaślepienia dla grup pacjentów otrzymujących GA	Obecne zaślepienie oceny wyników	Brak zaślepienia dla grup pacjentów otrzymujących GA	Obecne zaślepienie oceny wyników	Analiza mITT; utrata z badania (DMF: 22%; GA: 19%) opis niejasny	Wszystkie założone punkty końcowe są raportowane	Nie stwierdzono
Copolymer 1	Ryzyko	NJ	NJ	N	NJ	N	NJ	N	N	

Badanie	Proces randomizacji	Ukrycie kodu alokacji	Skuteczność		Bezpieczeństwo		Kompletność danych	Selektywne raportowanie wyników	Inne	
			Zaślepienie pacjentów i personelu	Zaślepienie oceny wyników	Zaślepienie pacjentów i personelu	Zaślepienie oceny wyników				
	Uzasadnienie	Randomizacja centralna; brak opisu metody	Brak danych	Badanie podwójnie zaślepionej próby	Brak danych	Badanie podwójnie zaślepionej próby	Brak danych	Analiza ITT; utrata z badania; opis niejasny	Wszystkie założone punkty końcowe są raportowane	Nie stwierdzono
	Ryzyko	N	N	N	N	N	N	NJ	N	N
DEFINE	Uzasadnienie	Randomizacja centralna przeprowadzona metodą IVRS ze stratyfikacją względem ośrodka.	Przydział prowadzony za pomocą IVRS	Badanie podwójnie zaślepionej próby	Obecne zaślepienie oceny wyników	Badanie podwójnie zaślepionej próby	Obecne zaślepienie oceny wyników	Analiza mITT, wysoka, jednak prawidłowo opisana utrata z badania. Brak opisu metody implementacji danych utraconych	Wszystkie założone punkty końcowe są raportowane	Nie stwierdzono
	Ryzyko	N	W	W	N	W	N	N	N	N
EVIDENCE	Uzasadnienie	Randomizacja centralna, komputerowa; ze stratyfikacją ze względu na ośrodek badawczy	Brak	Brak	Obecne zaślepienie oceny wyników	Brak	Obecne zaślepienie oceny wyników	Analiza ITT; utrata z badania (IFNB-1a-SC: 7%; IFNB-1a-IM: 6%) opis prawidłowy	Wszystkie założone punkty końcowe są raportowane	Nie stwierdzono
	Ryzyko	NJ	NJ	W	N	W	N	N	N	N
Etemadifar 2006	Uzasadnienie	Nie podano opisu metody randomizacji	Brak opisu metody	Brak zaślepienia pacjentów	Obecne zaślepienie oceny wyników	Brak zaślepienia pacjentów	Obecne zaślepienie oceny wyników	Analiza ITT. Brak pacjentów utraconych w badaniu	Wszystkie założone punkty końcowe są raportowane	Nie stwierdzono
	Ryzyko	N	NJ	N	NJ	N	NJ	N	N	N
Eur/Can GA	Uzasadnienie	Randomizacja komputerowa przeprowadzona, stratyfikacja ze względu na ośrodek	Brak opisu metody	Badanie podwójnie zaślepionej próby	Brak danych	Badanie podwójnie zaślepionej próby	Brak danych	Analiza ITT. Równomierna utrata pacjentów z ramion (6% vs 6%)	Wszystkie założone punkty końcowe są raportowane	Nie stwierdzono
FREEDOMS I	Ryzyko	N	N	N	N	N	N	W	N	N

Badanie	Proces randomizacji	Ukrycie kodu alokacji	Skuteczność		Bezpieczeństwo		Kompletność danych	Selektywne raportowanie wyników	Inne	
			Zaślepienie pacjentów i personelu	Zaślepienie oceny wyników	Zaślepienie pacjentów i personelu	Zaślepienie oceny wyników				
	Uzasadnienie	Randomizacja centralną metodą blokową, ze stratyfikacją względem ośrodka badawczego	Przydział prowadzony centralnie.	Badanie podwójnie zaślepionej próby	TAK	Badanie podwójnie zaślepionej próby	TAK	Analiza ITT, przy czym wysoka nieznacznie nierównomierna i wysoka utrata pacjentów z obu ramion (13% vs 21%)	Wszystkie założone punkty końcowe są raportowane	Nie stwierdzono
	Ryzyko	N	N	N	N	N	N	W	N	N
FREEDOMS II	Uzasadnienie	Randomizacja centralną metodą blokową, ze stratyfikacją względem ośrodka badawczego	Przydział prowadzony centralnie.	Badanie podwójnie zaślepionej próby	TAK	Badanie podwójnie zaślepionej próby	TAK	Analiza ITT, przy czym wysoka utrata pacjentów z obu ramion (24% vs 28%)	Wszystkie założone punkty końcowe są raportowane	Nie stwierdzono
	Ryzyko	N	NJ	N	N	N	N	N	N	N
GALA	Uzasadnienie	Randomizacja z zastosowaniem metody permutowanych bloków ze stratyfikacją ze względu na ośrodek	Brak opisu metody	Badanie podwójnie zaślepionej próby	Obecne zaślepienie oceny wyników	Badanie podwójnie zaślepionej próby	Obecne zaślepienie oceny wyników	Analiza ITT; utrata GA: 9%; PLC: 7%	Wszystkie założone punkty końcowe są raportowane	Nie stwierdzono
	Ryzyko	N	N	N	N	N	N	N	N	N
GATE	Uzasadnienie	TAK, centralna randomizacja ze stratyfikacją ze względu na region geograficzny (Unia Europejska, Ameryka Północna, reszta świata) oraz liczbę zmian GD+ podczas skriningu	Prawidłowe, IVRS	Badanie podwójnie zaślepionej próby	Obecne zaślepienie oceny wyników	Badanie podwójnie zaślepionej próby	Obecne zaślepienie oceny wyników	Analiza ITT; utrata GA (lek generyczny): 7%; GA (Copaxone): 9%, PLC: 4%	Wszystkie założone punkty końcowe są raportowane	Nie stwierdzono
GLACIER	Ryzyko	N	N	W	W	W	W	N	N	N

Badanie	Proces randomizacji	Ukrycie kodu alokacji	Skuteczność		Bezpieczeństwo		Kompletność danych	Selektywne raportowanie wyników	Inne	
			Zaślepienie pacjentów i personelu	Zaślepienie oceny wyników	Zaślepienie pacjentów i personelu	Zaślepienie oceny wyników				
IMPROVE	Uzasadnienie	TAK, centralna, komputerowa randomizacja blokowa ze stratyfikacją ze względu na ośrodek	Prawidłowe, IVRS	Badanie otwartej próby	Badanie otwartej próby	Badanie otwartej próby	Badanie otwartej próby	Analiza ITT, utrata GA (20mg): 3%, GA (40 mg):6%	Wszystkie założone punkty końcowe są raportowane	Nie stwierdzono
	Ryzyko	N	N	W	N	W	N	N	N	N
IMPROVE	Uzasadnienie	TAK; randomizacja centralna	Brak danych	Badanie podwójnie zaślepionej próby	Brak danych	Badanie podwójnie zaślepionej próby	Brak danych	Analiza ITT, utrata IFNB-1a): 9%, PLC:7%	Wszystkie założone punkty końcowe są raportowane	Nie stwierdzono
	Ryzyko	N	N	W	N	W	N	NJ	N	N
INCOMIN	Uzasadnienie	Randomizacja centralna, z użyciem programu komputerowego; ze stratyfikacją ze względu na ośrodek badawczy i płeć	Prawidłowe	Badanie otwartej próby	Obecne zaślepienie oceny wyników	Badanie otwartej próby	Obecne zaślepienie oceny wyników	Analiza ITT; nierównomierna utrata z badania (IFNB-1a-IM: 21%; IFNB-1b-SC: 11%) opis prawidłowy	Wszystkie założone punkty końcowe są raportowane	Nie stwierdzono
	Ryzyko	NJ	NJ	N	NJ	N	NJ	NJ	N	N
IFNB MS	Uzasadnienie	Randomizacja; brak opisu metody	Brak danych	Badanie podwójnie zaślepionej próby	Brak danych	Badanie podwójnie zaślepionej próby	Brak danych	Analiza ITT (do analizy niektórych punktów końcowych nie włączono wszystkich zrandomizowanych pacjentów); brak danych o utracie z badania	Wszystkie założone punkty końcowe są raportowane	Nie stwierdzono
Kappos 2011	Ryzyko	N	N	NJ	NJ	NJ	NJ	N	N	N

Badanie	Proces randomizacji	Ukrycie kodu alokacji	Skuteczność		Bezpieczeństwo		Kompletność danych	Selektywne raportowanie wyników	Inne	
			Zaślepienie pacjentów i personelu	Zaślepienie oceny wyników	Zaślepienie pacjentów i personelu	Zaślepienie oceny wyników				
	Uzasadnienie	TAK, za pomocą list randomizacyjnych i systemu IVRS, schemat 1:1:1:1, ze stratyfikacją ze względu na region pochodzenia	Prawidłowe (IVRS)	Badanie podwójnie zaślepionej próby (ale w grupie IFNB-1a zaślepieniu podlegała tylko osoba oceniająca wynik)	Badanie podwójnie zaślepionej próby (ale w grupie IFNB-1a zaślepieniu podlegała tylko osoba oceniająca wynik)	Badanie podwójnie zaślepionej próby (ale w grupie IFNB-1a zaślepieniu podlegała tylko osoba oceniająca wynik)	Badanie podwójnie zaślepionej próby (ale w grupie IFNB-1a zaślepieniu podlegała tylko osoba oceniająca wynik)	Analiza ITT, utrata z badania (9% vs 4%)	Wszystkie założone punkty końcowe są raportowane	Nie stwierdzono
	Ryzyko	NJ	NJ	NJ	NJ	NJ	N	N	N	
Mokhber 2015	Uzasadnienie	Randomizacja; brak opisu metody	Brak danych	Badanie pojedynczo zaślepionej próby	Brak danych	Badanie pojedynczo zaślepionej próby	Brak danych	Analiza ITT, utrata z badania (13% vs 9% vs 17%)	Wszystkie założone punkty końcowe są raportowane	Nie stwierdzono
	Ryzyko	N	N	W	W	W	W	N	N	N
Montalban 2019	Uzasadnienie	Randomizacja komputerowa	Prawidłowe, IVRS	Badanie otwartej próby	Badanie otwartej próby	Badanie otwartej próby	Badanie otwartej próby	Analiza mITT, utrata z badania opisana prawidłowo 4% vs 9%	Wszystkie założone punkty końcowe są raportowane	Nie stwierdzono
	Ryzyko	N	NJ	N	N	N	N	NJ	N	N
MSCRG	Uzasadnienie	Randomizacja za pomocą metody rzutu monetą	Brak danych	Badanie podwójnie zaślepionej próby	Obecne zaślepienie oceny wyników uzyskanych w skali EDSS	Badanie podwójnie zaślepionej próby	Obecne zaślepienie oceny wyników	Analiza ITT; utrata z badania; brak opisu	Wszystkie założone punkty końcowe są raportowane	Nie stwierdzono

Badanie	Proces randomizacji	Ukrycie kodu alokacji	Skuteczność		Bezpieczeństwo		Kompletność danych	Selektywne raportowanie wyników	Inne	
			Zaślepienie pacjentów i personelu	Zaślepienie oceny wyników	Zaślepienie pacjentów i personelu	Zaślepienie oceny wyników				
	Ryzyko	N	N	N	N	N	W	N	N	
OPERA I	Uzasadnienie	Randomizacja centralna, komputerowa z zastosowaniem IVRS; ze stratyfikacją ze względu na pochodzenie i wyn k uzyskany w skali EDSS	Prawidłowe, IVRS	Badanie podwójnie zaślepionej próby	Obecne zaślepienie oceny wyn ków	Badanie podwójnie zaślepionej próby	Obecne zaślepienie oceny wyników	Analiza ITT/mITT; nierównomierna utrata z badania (OKR: 10,7%; IFNB: 17,3%) opis niejasny	Wszystkie założone punkty końcowe są raportowane	Nie stwierdzono
	Ryzyko	N	N	N	N	N	W	N	N	
OPERA II	Uzasadnienie	Randomizacja centralna, komputerowa z zastosowaniem IVRS; ze stratyfikacją ze względu na pochodzenie i wyn k uzyskany w skali EDSS	Prawidłowe, IVRS	Badanie podwójnie zaślepionej próby	Obecne zaślepienie oceny wyn ków	Badanie podwójnie zaślepionej próby	Obecne zaślepienie oceny wyników	Analiza ITT/mITT; nierównomierna utrata z badania (OKR: 13,7%; IFNB: 23,4%) opis niejasny	Wszystkie założone punkty końcowe są raportowane	Nie stwierdzono
	Ryzyko	N	NJ	N	N	N	N	N	N	
PRISMS	Uzasadnienie	Randomizacja centralna z użyciem programu komputerowego; stratyfikacja ze względu na ośrodek badawczy	Brak opisu metody	Badanie podwójnie zaślepionej próby	Obecne zaślepienie oceny wyn ków	Badanie podwójnie zaślepionej próby	Obecne zaślepienie oceny wyników	Analiza ITT; utrata z badania (IFNB: 10,3%; PLC: 9,1%)	Wszystkie założone punkty końcowe są raportowane	Nie stwierdzono

Badanie	Proces randomizacji	Ukrycie kodu alokacji	Skuteczność		Bezpieczeństwo		Kompletność danych	Selektywne raportowanie wyników	Inne	
			Zaślepienie pacjentów i personelu	Zaślepienie oceny wyników	Zaślepienie pacjentów i personelu	Zaślepienie oceny wyników				
	Ryzyko	N	N	N	N	N	N	N	N	
RADIANCE A	Uzasadnienie	Randomizacja blokowa w schemacie 1:1, przeprowadzona centralnie za pomocą programu komputerowego, ze stratyfikacją ze względu na lokalizację	Prawidłowe, IVRS	Badanie podwójnie zaślepionej próby	Obecne zaślepienie oceny wyników	Badanie podwójnie zaślepionej próby	Obecne zaślepienie oceny wyników	Analiza ITT; równomierna utrata z badania (3% vs 2%)	Wszystkie założone punkty końcowe są raportowane	Nie stwierdzono
	Ryzyko	N	N	N	N	N	N	N	N	
RADIANCE B	Uzasadnienie	Randomizacja blokowa w schemacie 1:1:1, blokowa przeprowadzona ze względu na wyjściową wartość EDSS ($\leq 3,5$; $> 3,5$) oraz lokalizację badania	Prawidłowe, IVRS	Badanie podwójnie zaślepionej próby	Obecne zaślepienie oceny wyników	Badanie podwójnie zaślepionej próby	Obecne zaślepienie oceny wyników	Analiza ITT; równomierna utrata z badania (10% vs 15%)	Wszystkie założone punkty końcowe są raportowane	Nie stwierdzono
	Ryzyko	NJ	NJ	W	W	W	W	W	N	N
REFORMS	Uzasadnienie	TAK, brak (komputerowa)szcze gólowego opisu	Brak danych	Badanie otwartej próby	Badanie otwartej próby	Badanie otwartej próby	Badanie otwartej próby	Analiza ITT, nierównomierna utrata z badania 19% vs 2%	Wszystkie założone punkty końcowe są raportowane	Nie stwierdzono
	Ryzyko	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Saida 2017	Uzasadnienie	TAK, komputerowa ze stratyfikacją ze względu na występowanie Gd+	Prawidłowe, IVRS	Badanie podwójnie zaślepionej próby	TAK	Badanie podwójnie zaślepionej próby	TAK	Analiza ITT, równomierna utrata z badania 2% vs 9%	Wszystkie założone punkty końcowe są raportowane	Nie stwierdzono
Saida 2012	Ryzyko	N	N	N	N	N	N	N	N	N

Badanie	Proces randomizacji	Ukrycie kodu alokacji	Skuteczność		Bezpieczeństwo		Kompletność danych	Selektywne raportowanie wyników	Inne	
			Zaślepienie pacjentów i personelu	Zaślepienie oceny wyników	Zaślepienie pacjentów i personelu	Zaślepienie oceny wyników				
	Uzasadnienie	Randomizacja centralna z użyciem systemu komputerowego ze stratyfikacją ze względu na obecność zmian Gd+	Przydział prowadzony centralnie	Badanie podwójnie zaślepionej próby	TAK	Badanie podwójnie zaślepionej próby	TAK	Analiza mITT, dobrze opisana i niska utrata pacjentów z badania.	Wszystkie założone punkty końcowe są raportowane	Nie stwierdzono
	Ryzyko	N	N	N	N	N	N	N	N	N
SUNBEAM	Uzasadnienie	TAK, randomizacja blokowa w schemacie 1:1:1, blokowa przeprowadzona ze względu na wyjściową wartość EDSS ($\leq 3,5$; $> 3,5$) oraz lokalizację badania	Prawidłowe (IVRS)	Badanie podwójnie zaślepionej próby	TAK	Badanie podwójnie zaślepionej próby	TAK	Analiza ITT, równomierna utrata z badania 6% vs 8%	Wszystkie założone punkty końcowe są raportowane	Nie stwierdzono
	Ryzyko	N	NJ	N	NJ	N	NJ	N	N	N
TEMSO	Uzasadnienie	Randomizacja blokowa ze stratyfikacją ze względu na miejsce badania	Brak danych	Badanie podwójnie zaślepionej próby	Brak danych	Badanie podwójnie zaślepionej próby	Brak danych	Analiza mITT; utrata z badania (TERI: 27%; PLC: 29%); opis prawidłowy	Wszystkie założone punkty końcowe są raportowane	Nie stwierdzono
	Ryzyko	NJ	NJ	N	NJ	N	NJ	N	N	N
TERMS	Uzasadnienie	Tak (brak opisu metody)	Brak danych	Badanie podwójnie zaślepionej próby	Brak danych	Badanie podwójnie zaślepionej próby	Brak danych	Analiza mITT; utrata z badania (TERI: 19%; PLC: 7%); opis prawidłowy	Wszystkie założone punkty końcowe są raportowane	Nie stwierdzono
TOWER	Ryzyko	N	N	N	N	N	N	NJ	N	N

Badanie	Proces randomizacji	Ukrycie kodu alokacji	Skuteczność		Bezpieczeństwo		Kompletność danych	Selektywne raportowanie wyników	Inne	
			Zaślepienie pacjentów i personelu	Zaślepienie oceny wyników	Zaślepienie pacjentów i personelu	Zaślepienie oceny wyników				
Uzasadnienie	Randomizacja centralna, komputerowa z zastosowaniem IVRS; ze stratyfikacją ze względu na miejsce badania i wyjściowy wynik w skali EDSS	Prawidłowe, IVRS	Badanie podwójnie zaślepionej próby	Obecne zaślepienie oceny wyników	Badanie podwójnie zaślepionej próby	Obecne zaślepienie oceny wyników	Analiza mITT; utrata z badania (TERI: 34%; PLC: 32%); opis niejasny	Wszystkie założone punkty końcowe są raportowane	Nie stwierdzono	
Ryzyko	NJ	NJ	W	NJ	W	NJ	NJ	N	N	
TENERE	Uzasadnienie	Randomizacja (brak opisu metody) ze stratyfikacją ze względu na miejsce badania i wyjściowy wynik w skali EDSS	Brak danych	Brak zaślepienia w grupie pacjentów otrzymujących IFNB.	Brak danych	Brak zaślepienia w grupie pacjentów otrzymujących IFNB.	Obecne zaślepienie oceny wyników	Analiza ITT, mITT; nierównomierna utrata z badania (TERI: 19,8%; IFNB: 29,7%); opis prawidłowy	Wszystkie założone punkty końcowe są raportowane	Nie stwierdzono
Ryzyko	N	N	N	N	N	N	N	N	N	
TRANSFORMS	Uzasadnienie	Randomizacja centralna metodą blokową z wykorzystaniem IVRS ze stratyfikacją względem ośrodka	Przydział prowadzony centralnie	Badanie podwójnie zaślepionej próby	Obecne zaślepienie oceny wyników	Badanie podwójnie zaślepionej próby	Obecne zaślepienie oceny wyników	Analiza mITT, jednak niewielka i prawidłowo opisana utrata z badania	Wszystkie założone punkty końcowe są raportowane	Nie stwierdzono

W – wysokie; N – niskie; NJ – niejasne, brak możliwości oceny

Aneks F. Szczegółowe wyniki badań

F.1. Jednostkowe wyniki badań włączonych do porównania pośredniego

Tabela 16.
Roczna częstość rzutów (ARR)

Badanie	OI (tygodnie)	Ramię	N	Estymator ARR	SD
ADVANCE	48	placebo	500	0,397	0,87
ADVANCE	48	peg-interferon 125 µg 2W	512	0,256	0,65
AFFIRM	120	placebo	315	0,73	1,60
AFFIRM	120	natalizumab 300 mg 4W	627	0,23	0,41
APEX Part I	24	placebo	113	0,65	NR
APEX Part I	24	fumaran dimetylu 240 mg bid	111	0,45	NR
APOLITOS	24	ofatumumab 20 mg SC, Q4W	43	0,264	NR
APOLITOS	24	placebo	21	0,6286	NR
ASCLEPIOS I	72*	ofatumumab 20 mg SC, Q4W	465	0,11	0,28
ASCLEPIOS I	72*	teryflunomid 14 mg PO, QD	462	0,22	0,44
ASCLEPIOS II	76,8*	ofatumumab 20 mg SC, Q4W	481	0,1	0,28
ASCLEPIOS II	76,8*	teryflunomid 14 mg PO, QD	474	0,25	0,50
ASSESS	48	octan glatirameru 20 mg qd	324	0,26	0,64
ASSESS	48	fingolimod 0,5 mg qd	345	0,15	0,47
BEYOND	110,4*	octan glatirameru 20 mg qd	374	0,34	NR
BEYOND	110,4*	interferon β-1b 250 µg qod	784	0,36	NR
Boiko 2018	48	placebo	28	0,17857	0,39
Boiko 2018	48	octan glatirameru 20 mg qd	61	0,09836	0,35
BRAVO	96	placebo	450	0,34	0,64
BRAVO	96	interferon beta-1a-IM 30 ug qw	447	0,26	0,42
CAMMS223	144	interferon β-1a-SC 44 µg tiw	111	0,36	0,40
CAMMS223	144	alemtuzumab 12 mg qd	112	0,11	0,22
CARE MS I	96	interferon β-1a-SC 44 µg tiw	187	0,39	0,84
CARE MS I	96	alemtuzumab 12 mg qd	376	0,18	0,49
CARE MS II	96	interferon β-1a-SC 44 µg tiw	202	0,52	0,91
CARE MS II	96	alemtuzumab 12 mg qd	426	0,26	0,63
CLARITY	96	placebo	437	0,33	0,48

Badanie	OI (tygodnie)	Ramię	N	Estymator ARR	SD
CLARITY	96	kladrybina 3,5 mg/kg qd	433	0,14	0,27
CombiRx	144	interferon β -1a-IM 30 μ g qw	250	0,16	0,37
CombiRx	144	octan glatirameru 20 mg qd	259	0,11	0,21
CONFIRM	96	placebo	363	0,4	0,78
CONFIRM	96	fumaran dimetylu 240 mg bid	359	0,22	0,48
CONFIRM	96	octan glatirameru 20 mg qd	350	0,29	0,57
Copolymer-1	96	placebo	126	0,84	NR
Copolymer-1	96	octan glatirameru 20 mg qd	125	0,59	NR
DEFINE	96	placebo	408	0,36	0,72
DEFINE	96	fumaran dimetylu 240 mg bid	410	0,17	0,36
Eur Can/Ga	36	placebo	120	1,21	NR
Eur Can/Ga	36	octan glatirameru 20 mg qd	119	0,81	NR
EVIDENCE	48	interferon β -1a-SC 44 μ g tiw	339	0,54	NR
EVIDENCE	48	interferon β -1a-IM 30 μ g qw	338	0,64	NR
FREEDOMS I	96	placebo	418	0,4	0,68
FREEDOMS I	96	fingolimod 0,5 mg qd	425	0,18	0,37
FREEDOMS II	96	placebo	355	0,4	0,67
FREEDOMS II	96	fingolimod 0,5 mg qd	358	0,21	0,39
GALA	48	placebo	461	0,505	1,05
GALA	48	octan glatirameru 20 mg qd	943	0,331	0,88
GATE	36	placebo	84	0,38	1,03
GATE	36	octan glatirameru 20 mg qd (lek generyczny)	353	0,31	1,34
GATE	36	octan glatirameru 20 mg qd (lek oryginalny)	357	0,4	1,74
IFNB MS	96	placebo	123	1,27	0,88
IFNB MS	96	interferon β -1b 250 μ g qod	124	0,84	0,71
INCOMIN	96	interferon β -1a-IM 30 μ g qw	92	0,7	0,9
INCOMIN	96	interferon β -1b 250 μ g qod	96	0,5	0,7
MSCRG	104	placebo	143	0,82	NR
MSCRG	104	interferon β -1a IM 30 μ g qw	158	0,67	NR
OPERA I	96	okrelizumab 600 mg 24W	411	0,29	0,62
OPERA I	96	interferon β -1a-SC 44 μ g tiw	410	0,16	0,41
OPERA II	96	okrelizumab 600 mg 24W	418	0,29	0,68
OPERA II	96	interferon β -1a-SC 44 μ g tiw	417	0,16	0,42
OPTIMUM	108	teryflunomid 14 mg	566	0,29	0,47
OPTIMUM	108	ponesimod 20 mg	567	0,202	0,38
Montalban 2019	24	placebo	53	0,37	NR

Badanie	OI (tygodnie)	Ramię	N	Estymator ARR	SD
Montalban 2019	24	fumaran dimetylu 240 mg bid	54	0,2	NR
Kappos 2014	24	placebo	54	0,636	0,96
Kappos 2014	24	interferon β -1a-IM 30 ug qw	54	0,364	0,72
Kappos 2014	24	okrelizumab 600 mg 24W	55	0,125	0,45
Olsson 2014	24	placebo	121	0,525	1,16
Olsson 2014	24	ponesimod 20 mg	114	0,417	1,05
PRISMS	48	placebo	187	1,49	1,50
PRISMS	48	interferon β -1a-SC 22 μ g tiw	189	1,01	1,16
PRISMS	48	interferon β -1a-SC 44 μ g tiw	184	0,92	1,07
RADIANCE A	24	placebo	88	0,5	2,39
RADIANCE A	24	ozanimod 1 mg qd	83	0,24	1,16
RADIANCE B	96	interferon β -1a-IM 30 ug qw	441	0,28	0,48
RADIANCE B	96	ozanimod 1 mg qd	433	0,17	0,37
Saida 2017	24	placebo	47	1,73	2,15
Saida 2017	24	natalizumab 300 mg 4W	47	0,53	1,22
Saida 2012	24	placebo	57	0,99	1,50
Saida 2012	24	fingolimod 0,5 mg qd	57	0,5	1,12
SUNBEAM	54	interferon β -1a-IM 30 ug qw	448	0,35	0,87
SUNBEAM	54,4	ozanimod 1 mg qd	447	0,18	0,59
TEMSO	108	placebo	363	0,54	0,73
TEMSO	108	teryflunomid 14 mg	358	0,37	0,63
TENERE	60,1	interferon β -1a-SC 44 μ g tiw	104	0,22	0,81
TENERE	64,2	teryflunomid 14 mg	111	0,26	0,78
TER-MS	36	placebo	61	0,81	1,22
TER-MS	36	teryflunomid 14 mg	57	0,55	1,12
TOWER	83	placebo	388	0,5	0,75
TOWER	84	teryflunomid 14 mg	370	0,32	0,54
TRANSFORMS	48	interferon β -1a-IM 30 ug qw	431	0,33	0,85
TRANSFORMS	48	fingolimod 0,5 mg qd	429	0,16	0,48

*Mediana OI (zamiana okresu podanego w latach na czas podany w tygodniach, za 1 rok przyjęto 48 tygodni)

Tabela 17,
Potwierdzona akumulacja niesprawności w 3 miesiącu leczenia (CDA3)

Badanie	OI (tygodnie)*	Ramię	N	HR	Przedział ufności [95% CI]	
					dolny	górny
ADVANCE	48	placebo	500	0,62	0,4	0,97
ADVANCE	48	peg-interferon 125 µg 2W	512			
AFFIRM	120	placebo	315	0,58	0,43	0,77
AFFIRM	120	natalizumab 300 mg 4W	627			
ASCLEPIOS I	72*	ofatumumab 20 mg SC, Q4W	465	0,65	0,45	0,96
ASCLEPIOS I	72	teryflunomid 14 mg PO, QD	462			
ASCLEPIOS II	76,8	ofatumumab 20 mg SC, Q4W	481	0,66	0,45	0,97
ASCLEPIOS II	76,8	teryflunomid 14 mg PO, QD	474			
BRAVO	96	placebo	450	0,74	0,51	1,09
BRAVO	96	interferon beta-1a-IM 30 ug qw	447			
CAMMS223 + CARE-MSI+II	96–144	interferon β-1a-SC 44 µg tiw	111	0,66	0,49	0,87
CAMMS223 + CARE MSI+II	96–144	alemtuzumab 12 mg qd	112			
CLARITY	96	placebo	437	0,67	0,48	0,93
CLARITY	96	kladrybina 3,5 mg/kg qd	433			
CONFIRM	96	placebo	363	0,79	0,52	1,19
CONFIRM	96	fumaran dimetylu 240 mg bid	359			
CONFIRM	96	placebo	363	0,93	0,63	1,37
CONFIRM	96	octan glatirameru 20 mg qd	350			
DEFINE	96	placebo	408	0,62	0,44	0,87
DEFINE	96	fumaran dimetylu 240 mg bid	410			
EVIDENCE	48	interferon β-1a-SC 44 µg tiw	339	0,87	0,58	1,31
EVIDENCE	48	interferon β-1a-IM 30 ug qw	338			
FREEDOMS I	96	placebo	418	0,7	0,52	0,96
FREEDOMS I	96	fingolimod 0,5 mg qd	425			
FREEDOMS II	96	placebo	355	0,83	0,61	1,12
FREEDOMS II	96	fingolimod 0,5 mg qd	358			
OPERA I	96	okrelizumab 600 mg 24W	411	0,57	0,37	0,9
OPERA I	96	interferon β-1a-SC 44 µg tiw	410			
OPERA II	96	okrelizumab 600 mg 24W	418	0,63	0,42	0,92
OPERA II	96	interferon β-1a-SC 44 µg tiw	417			
OPTIMUM	108	teryflunomid 14 mg	566	0,83	0,58	1,18
OPTIMUM	108	ponesimod 20 mg	567			
PRISMS	48	placebo	187	0,68	0,48	0,98
PRISMS	48	interferon β-1a-SC 22 µg tiw	189			

Badanie	OI (tygodnie)*	Ramię	N	HR	Przedział ufności [95% CI]	
					dolny	górný
PRISMS	48	placebo	187	0,62	0,43	0,91
PRISMS	48	interferon β -1a-SC 44 μ g tiw	184			
RADIANCE B + SUNBEAM	48–120	interferon β -1a-IM 30 μ g qw	441	0,95	0,68	1,33
RADIANCE B + SUNBEAM	48–120	ozanimod 1 mg qd	433			
TEMSo	108	placebo	363	0,7	0,51	0,97
TEMSo	108	teryflunomid 14 mg	358			
TOWER	48–173	placebo	388	0,68	0,47	1
TOWER	48–173	teryflunomid 14 mg	370			
TRANSFORMS	48	interferon β -1a-IM 30 μ g qw	431	0,71	0,42	1,21
TRANSFORMS	48	fingolimod 0,5 mg qd	429			

*Mediana OI (zamiana okresu podanego w latach na czas podany w tygodniach, za 1 rok przyjęto 48 tygodni)

Tabela 18.
Potwierdzona akumulacja niesprawności w 6. miesiącu leczenia (CDA6)

Badanie	OI (tygodnie)	Ramię	N	HR	Przedział ufności [95% CI]	
					dolny	górný
ADVANCE	48	placebo	500	0,59	0,38	0,9
ADVANCE	48	peg-interferon 125 μ g 2W	512			
AFFIRM	120	placebo	315	0,46	0,33	0,64
AFFIRM	120	natalizumab 300 mg 4W	627			
ASCLEPIOS I	72*	ofatumumab 20 mg SC, Q4W	465	0,61	0,40	0,93
ASCLEPIOS I	72*	teryflunomid 14 mg PO, QD	462			
ASCLEPIOS II	76,8*	ofatumumab 20 mg SC, Q4W	481	0,76	0,49	1,17
ASCLEPIOS II	76,8*	teryflunomid 14 mg PO, QD	474			
BRAVO	96	placebo	450	0,73	0,47	1,14
BRAVO	96	interferon beta-1a-IM 30 μ g qw	447			
CAMMS223	144	interferon β -1a-SC 44 μ g tiw	111	0,25	0,11	0,57
CAMMS223	144	alemtuzumab 12 mg qd	112			
CARE-MS I	96	interferon β -1a-SC 44 μ g tiw	187	0,7	0,4	1,23
CARE-MS I	96	alemtuzumab 12 mg qd	376			
CARE-MS II	96	interferon β -1a-SC 44 μ g tiw	202	0,58	0,38	0,87
CARE-MS II	96	alemtuzumab 12 mg qd	426			
CLARITY	96	placebo	437	0,68	0,47	0,97
CLARITY	96	kladrybina 3,5 mg/kg qd	433			
CONFIRM	96	placebo	363	0,62	0,37	1,03
CONFIRM	96	fumaran dimetylu 240 mg bid	359			

Badanie	OI (tygodnie)	Ramię	N	HR	Przedział ufności [95% CI]	
					dolny	górny
CONFIRM	96	placebo	363	0,87	0,55	1,38
CONFIRM	96	octan glatirameru 20 mg qd	350			
DEFINE	96	placebo	408	0,77	0,52	1,14
DEFINE	96	fumaran dimetylu 240 mg bid	410			
EVIDENCE	48	interferon β -1a-SC 44 μ g tiw	339	0,7	0,39	1,25
EVIDENCE	48	interferon β -1a-IM 30 μ g qw	338			
FREEDOMS I	96	placebo	418	0,63	0,44	0,9
FREEDOMS I	96	fingolimod 0,5 mg qd	425			
FREEDOMS II	96	placebo	355	0,72	0,48	1,07
FREEDOMS II	96	fingolimod 0,5 mg qd	358			
OPERA I	96	okrelizumab 600 mg 24W	411	0,57	0,34	0,95
OPERA I	96	interferon β -1a-SC 44 μ g tiw	410			
OPERA II	96	okrelizumab 600 mg 24W	418	0,63	0,4	0,98
OPERA II	96	interferon β -1a-SC 44 μ g tiw	417			
OPTIMUM	108	teryflunomid 14 mg	566	0,84	0,57	1,24
OPTIMUM	108	ponesimod 20 mg	567			
PRISMS	48	placebo	187	0,67	0,5	0,9
PRISMS	48	interferon β -1a-SC 44 μ g tiw	184			
RADIANCE B + SUNBEAM	48–120	interferon β -1a-IM 30 μ g qw	441	1,41	0,92	2,17
RADIANCE B + SUNBEAM	48–120	ozanimod 1 mg qd	433			
TEMSO	108	placebo	363	0,749	0,505	1,111
TEMSO	108	teryflunomid 14 mg	358			
TOWER	48–173	placebo	388	0,843	0,533	1,334
TOWER	48–173	teryflunomid 14 mg	370			

*Uwzględniono wszystkie badania włączone do przeglądu dostarczonego przez Zamawiającego

**Mediana OI (zamiana okresu podanego w latach na czas podany w tygodniach, za 1 rok przyjęto 48 tygodni)

Tabela 19.
Zaprzestanie terapii z jakiegokolwiek przyczyny

Badanie	OI (tygodnie)	Ramię	N	Liczba zdarzeń
ADVANCE	48	placebo	500	44
ADVANCE	48	peg-interferon 125 μ g 2W	512	75
AFFIRM	120	placebo	315	46
AFFIRM	120	natalizumab 300 mg 4W	627	76
APEX Part I	24	placebo	113	11
APEX Part I	24	fumaran dimetylu 240 mg bid	111	12

Badanie	OI (tygodnie)	Ramię	N	Liczba zdarzeń
APOLITOS	24	ofatumumab 20 mg SC, Q4W	43	0
APOLITOS	24	placebo	21	0
ASCLEPIOS I	72*	ofatumumab 20 mg SC, Q4W	465	64
ASCLEPIOS I	72*	teryflunomid 14 mg PO, QD	462	98
ASCLEPIOS II	76,8*	ofatumumab 20 mg SC, Q4W	481	97
ASCLEPIOS II	76,8*	teryflunomid 14 mg PO, QD	474	103
ASSESS	48	octan glatirameru 20 mg qd	324	115
ASSESS	48	fingolimod 0,5 mg qd	345	68
BEYOND	110,4*	octan glatirameru 20 mg qd	374	71
BEYOND	110,4*	interferon β -1b 250 μ g qod	784	104
Boiko 2018	48	placebo	28	4
Boiko 2018	48	octan glatirameru 20 mg qd	61	8
BRAVO	96	placebo	450	91
BRAVO	96	interferon beta-1a-IM 30 ug qw	447	69
CAMMS223	144	interferon β -1a-SC 44 μ g tiw	111	41
CAMMS223	144	alemtuzumab 12 mg qd	112	14
CARE MS I	96	interferon β -1a-SC 44 μ g tiw	187	23
CARE MS I	96	alemtuzumab 12 mg qd	376	14
CARE MS II	96	interferon β -1a-SC 44 μ g tiw	202	44
CARE MS II	96	alemtuzumab 12 mg qd	426	27
CLARITY	96	placebo	437	57
CLARITY	96	kladrybina 3,5 mg/kg qd	433	35
CombiRx	144	interferon β -1a-IM 30 μ g qw	250	56
CombiRx	144	octan glatirameru 20 mg qd	259	36
CONFIRM	96	placebo	363	129
CONFIRM	96	fumaran dimetylu 240 mg bid	359	106
CONFIRM	96	octan glatirameru 20 mg qd	350	87
Copolymer-1	96	placebo	126	17
Copolymer-1	96	octan glatirameru 20 mg qd	125	19
DEFINE	96	placebo	408	144
DEFINE	96	fumaran dimetylu 240 mg bid	410	129
Eur Can/Ga	36	placebo	120	7
Eur Can/Ga	36	octan glatirameru 20 mg qd	119	7
EVIDENCE	48	interferon β -1a-SC 44 μ g tiw	339	25
EVIDENCE	48	interferon β -1a-IM 30 ug qw	338	21
FREEDOMS I	96	placebo	418	201

Badanie	OI (tygodnie)	Ramię	N	Liczba zdarzeń
FREEDOMS I	96	fingolimod 0,5 mg qd	425	136
FREEDOMS II	96	placebo	355	223
FREEDOMS II	96	fingolimod 0,5 mg qd	358	202
GALA	48	placebo	461	31
GALA	48	octan glatirameru 20 mg qd	943	84
GATE	36	placebo	84	3
GATE	36	octan glatirameru 20 mg qd (lek generyczny)	353	29
GATE	36	octan glatirameru 20 mg qd (lek oryginalny)	357	33
GLACIER	16	octan glatirameru 20 mg qd	101	
GLACIER	16	octan glatirameru 40 mg qd	108	
IMPROVE	16	placebo	60	7
IMPROVE	16	interferon β -1a-SC 44 μ g tiw	120	3
INCOMIN	96	interferon β -1a-IM 30 ug qw	92	8
INCOMIN	96	interferon β -1b 250 μ g qod	96	19
Mokhber 2015	48	interferon β -1b 250 μ g qod	23	4
Mokhber 2015	48	interferon β -1a-IM 30 ug qw	23	3
Mokhber 2015	48	interferon β -1a-SC 44 μ g tiw	23	2
OPERA I	96	okrelizumab 600 mg 24W	411	69
OPERA I	96	interferon β -1a-SC 44 μ g tiw	410	42
OPERA II	96	okrelizumab 600 mg 24W	418	97
OPERA II	96	interferon β -1a-SC 44 μ g tiw	417	57
OPTIMUM	108	teryflunomid 14 mg	566	93
OPTIMUM	108	ponesimod 20 mg	567	94
Montalban 2019	24	placebo	53	5
Montalban 2019	24	fumaran dimetylu 240 mg bid	54	2
Kappos 2014	24	placebo	54	0
Kappos 2014	24	interferon β -1a-IM 30 ug qw	54	3
Kappos 2014	24	okrelizumab 600 mg 24W	55	4
Olsson 2014	24	placebo	121	11
Olsson 2014	24	ponesimod 20 mg	114	15
PRISMS	48	placebo	187	17
PRISMS	48	interferon β -1a-SC 22 μ g tiw	189	22
PRISMS	48	interferon β -1a-SC 44 μ g tiw	184	19
RADIANCE A	24	placebo	88	3
RADIANCE A	24	ozanimod 1 mg qd	83	1
RADIANCE B	96	interferon β -1a-IM 30 ug qw	441	65
RADIANCE B	96	ozanimod 1 mg qd	433	45

Badanie	OI (tygodnie)	Ramię	N	Liczba zdarzeń
REFORMS	12	interferon β -1a-SC 44 μ g tiw	65	9
REFORMS	12	interferon β -1b 250 μ g qod	64	1
Saida 2017	24	placebo	47	4
Saida 2017	24	natalizumab 300 mg 4W	47	1
Saida 2012 Fin	24	placebo	57	6
Saida 2012 Fin	24	fingolimod 0,5 mg qd	57	9
SUNBEAM	54	interferon β -1a-IM 30 μ g qw	448	36
SUNBEAM	54,4	ozanimod 1 mg qd	447	29
TEMZO	108	placebo	363	104
TEMZO	108	teryflunomid 14 mg	358	95
TENERE	60,1	interferon β -1a-SC 44 μ g tiw	101	30
TENERE	64,2	teryflunomid 14 mg	111	22
TER-MS	36	placebo	61	4
TER-MS	36	teryflunomid 14 mg	57	12
TOWER	83	placebo	388	125
TOWER	84	teryflunomid 14 mg	370	126
TRANSFORMS	48	interferon β -1a-IM 30 μ g qw	431	57
TRANSFORMS	48	fingolimod 0,5 mg qd	429	57

*Mediana OI (zamiana okresu podanego w latach na czas podany w tygodniach, za 1 rok przyjęto 48 tygodni).

F.2. Wyniki badania OPTIMUM

F.2.1. Ekspozycja na leczenie

Tabela 20.
Ekspozycja na leczenia dla porównania PON vs TERI (badanie OPTIMUM)

Punkt końcowy	PON	TERI
Liczba zrandomizowanych pacjentów	567	566
Liczba pacjentów otrzymujących leczenie n/N (%)	565/567 (99,9%)	566/566 (100%)
Liczba pacjentów, która ukończyła 108-tygodniowy okres leczenia n/N (%)	471/567 (83%)	473/566 (84%)
Średni czas ekspozycji na lek (bez czasowych zaprzestań)*	96,0 tygodni	96,9 tygodnia
Odsetek pacjentów, u których wystąpiło czasowe zaprzestanie otrzymywania leku z powodu pominięcia dawki*	48%	52%

F.2.2. Analiza w podgrupach dla porównania bezpośredniego PON vs TERI

Tabela 21.
Roczna częstość rzutów MS (ARR) dla porównania PON vs TERI - analiza w podgrupach

Podgrupa		PON (n)	TERI (n)	PON vs TERI ReR [95% CI]	Wartość p dla interakcji*
Pacjenci leczeni w ciągu ostatnich 2 lat leczenie DMT	TAK	224	223	0,758 [0,569; 1,008]	0,5187
	NIE	343	343	0,660 [0,497; 0,877]	
Pacjenci leczeni kiedykolwiek DMT	TAK	243	245	0,703 [0,532; 0,929]	0,9246
	NIE	324	321	0,714 [0,532; 0,957]	
Podtyp MS	RRMS	552	552	0,691 [0,561; 0,850]	0,3032
	SPMS	15	14	1,299 [0,538; 3,134]	
Wyjściowa wartość EDSS	≤3,5	473	471	0,597 [0,472; 0,756]	0,0098
	>3,5	94	95	1,128 [0,722; 1,646]	
Liczba rzutów choroby w ciągu roku od rozpoczęcia badania	≤1	436	418	0,644 [0,505; 0,822]	0,1726
	≥2	131	147	0,873 [0,610; 1,250]	
Wyjściowa obecność zmian Gd+ w sekwencji T1	TAK	226	256	0,689 [0,520; 0,913]	0,7351
	NIE	341	308	0,735 [0,548; 0,948]	

Dane z raportu EMA

ReR – iloraz częstości

*Wartość p dla interakcji raportowana przez autorów badania

Tabela 22.
Progresja niesprawności MS dla porównania dla porównania PON vs TERI - analiza w podgrupach

Podgrupa		PON (n)	TERI (n)	PON vs TERI HR [95% CI]	Wartość p dla interakcji*
CDA3					
Pacjenci leczeni w ciągu ostatnich 2 lat leczenie DMT	TAK	224	223	0,78 [0,47; 1,28]	0,7494
	NIE	343	343	0,87 [0,53; 1,42]	
Pacjenci leczeni kiedykolwiek DMT	TAK	243	245	0,74 [0,45; 1,22]	0,5478
	NIE	324	321	0,91 [0,56; 1,49]	
Podtyp MS	RRMS	552	552	0,84 [0,59; 1,20]	0,7271
	SPMS	15	14	0,69 [0,16; 2,87]	
Wyjściowa wartość EDSS	≤3,5	473	471	0,71 [0,48; 1,07]	0,1217
	3,5	94	95	1,38 [0,66; 2,87]	
Liczba rzutów choroby w ciągu roku od rozpoczęcia badania	≤1	436	418	0,90 [0,59; 1,35]	0,4886
	≥2	131	147	0,68 [0,35; 1,32]	
Wyjściowa obecność zmian Gd+ w sekwencji T1	TAK	226	256	0,55 [0,31; 0,99]	0,0899
	NIE	341	308	1,05 [0,67; 1,64]	

Dane z raportu EMA

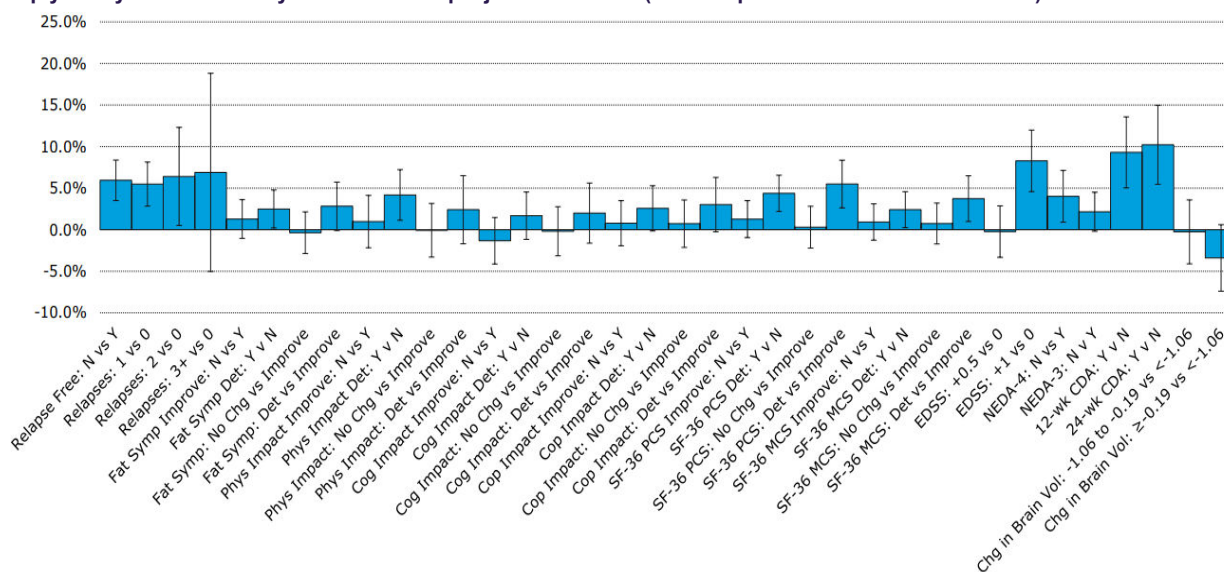
*Wartość p dla interakcji raportowana przez autorów badania

F.2.3. Wpływ obciążenia choroby na aktywność zawodową pacjentów

W publikacji Cole 2021 zaprezentowano analizę wpływu obciążenia chorobą na aktywność zawodową pacjentów z RRMS. Przy opracowywaniu analizy korzystano z danych pochodzących z badania OPTIMUM. W analizie wykazano, że największy wpływ na zwiększenie absenteizmu w pracy mają punkty końcowe związane z progresją tj CDA3 (9%) i CDA6 (10%; Wykres 1). Czynnikiem w największym stopniu wpływającym na utratę produktywności pacjentów było pogorszenie zmęczenia w co najmniej 2 domenach skali FSIQ-RMS (Wykres 2).

Wykres 1.

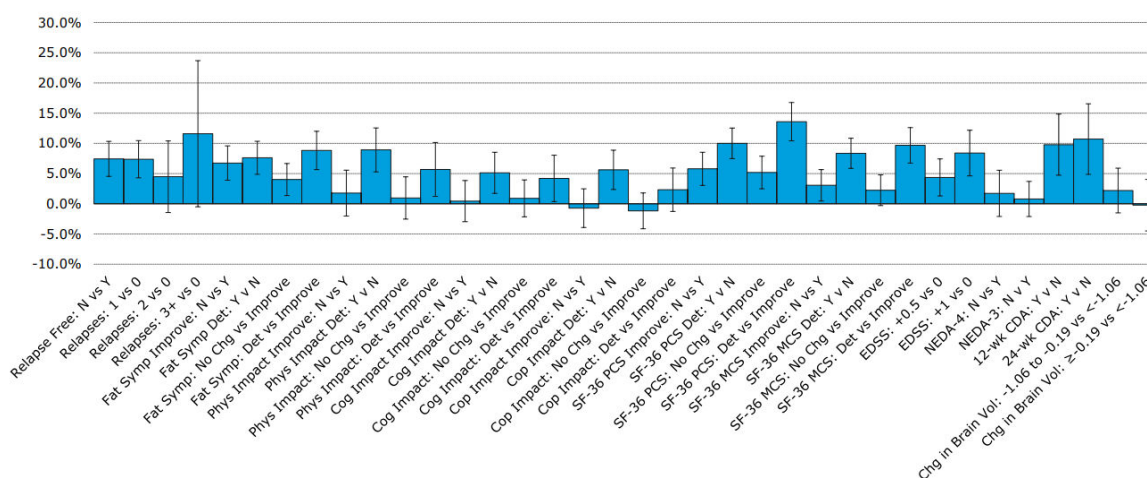
Wpływ aktywności choroby na absenteizm pacjentów z RRMS (dane na podstawie badania OPTIMUM)



Dane pochodzą z publikacji Cole 2021

Wykres 2.

Wpływ aktywności choroby na utratę produktywności pacjentów z RRMS (dane na podstawie badania OPTIMUM)



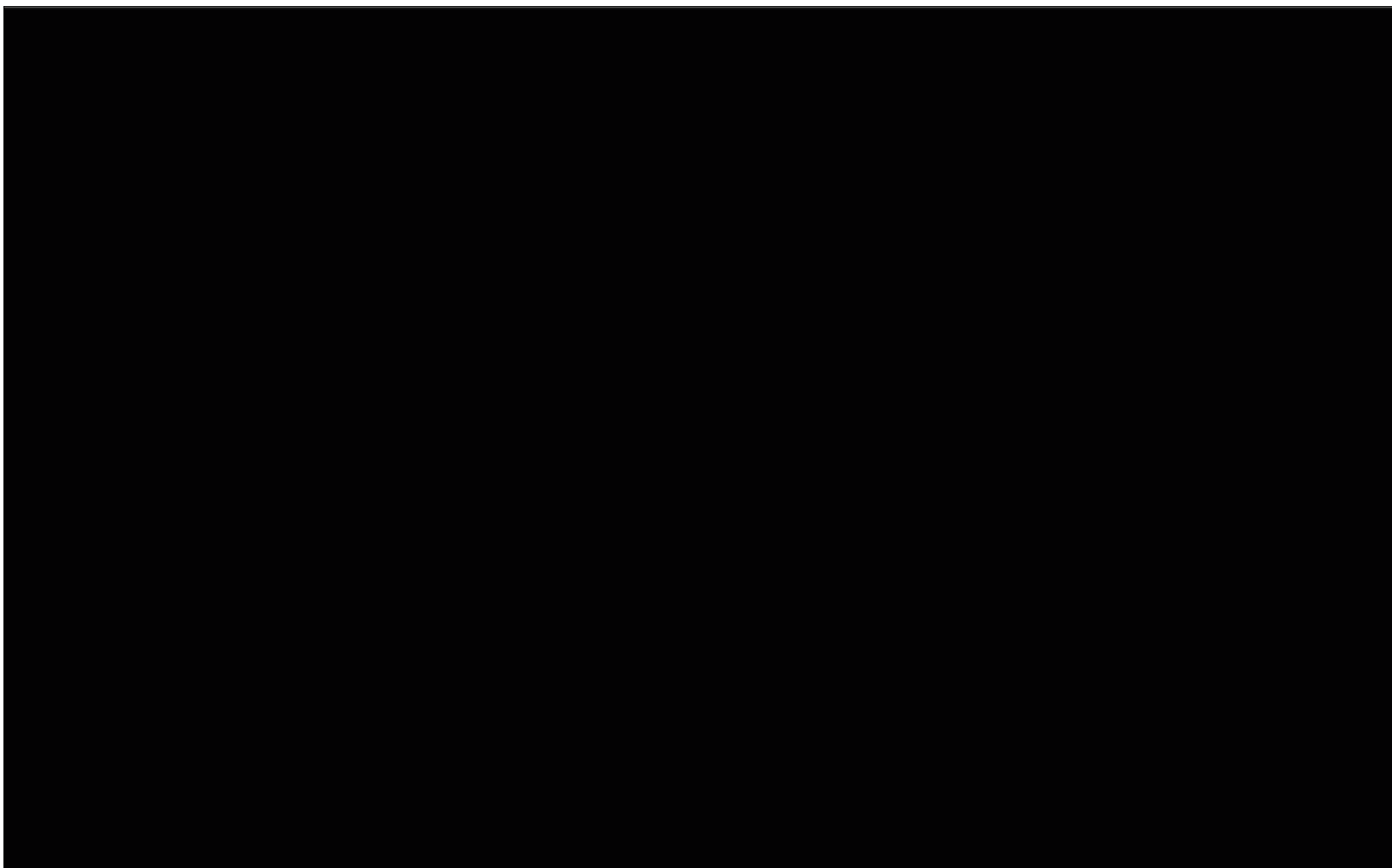
Dane pochodzą z publikacji Cole 2021

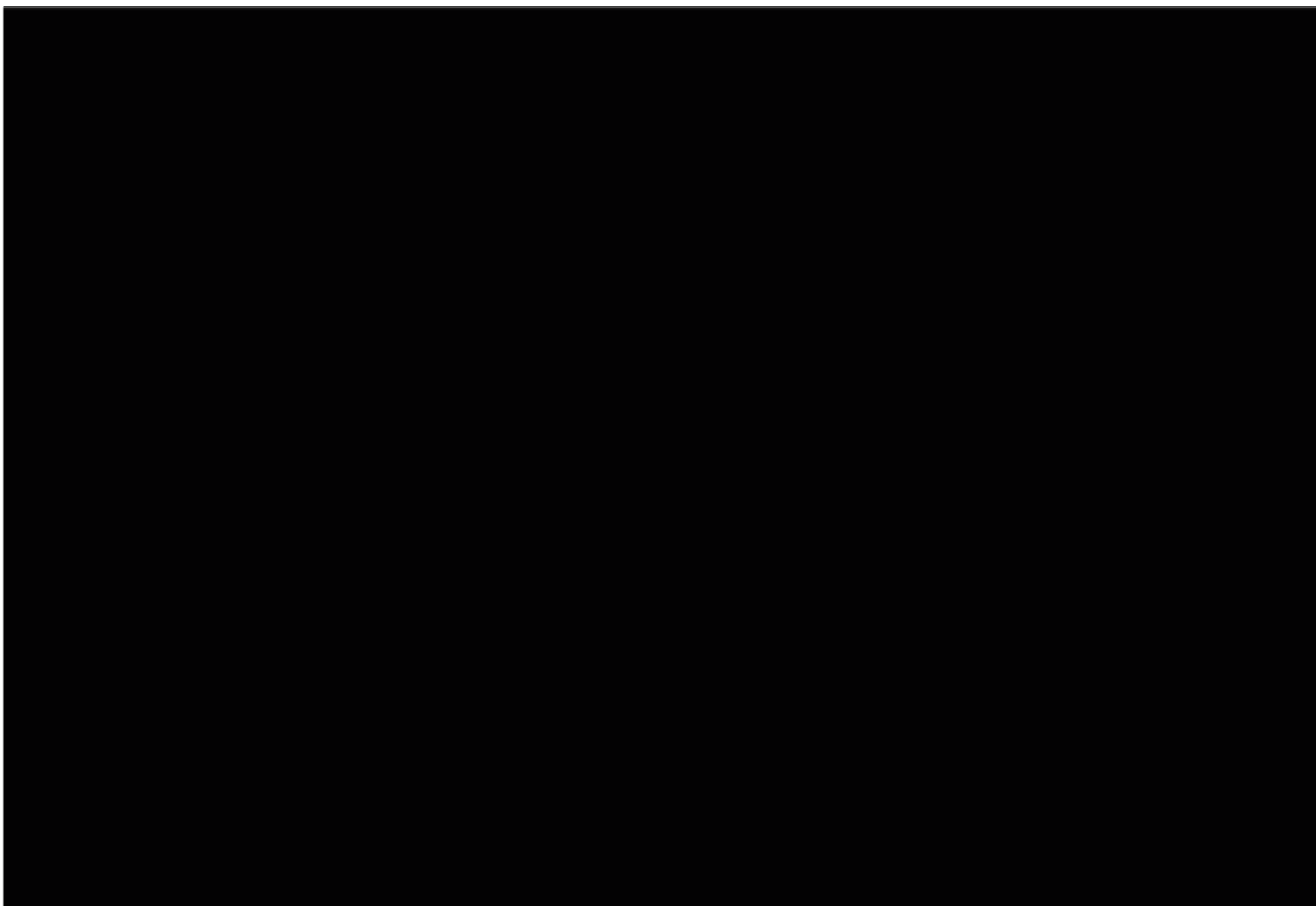
[Redacted]															
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]															
[Redacted]	[Redacted]														
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]				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

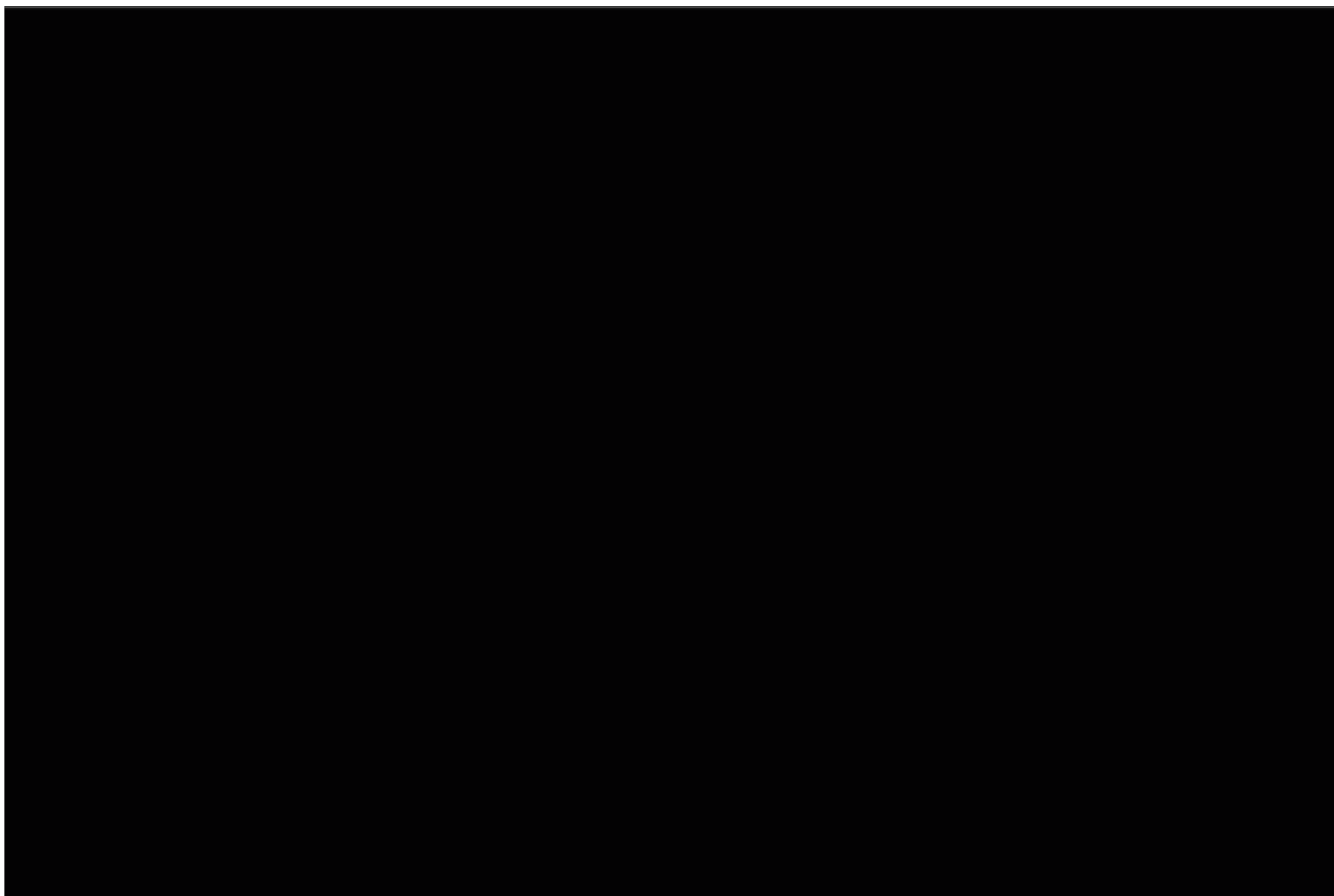
[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]







[Redacted text block]

¹ Dane pochodzą z dokumentu "EVERSANA. (2021) Ponesimod for Relapsing Multiple Sclerosis: Systematic Review and Network Meta-analyses of Randomized Controlled Trials. Final Technical Report. v2.1, 6th of May, 2021 [dane poufne]"

[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out content]

[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out content]

[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out content]

[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out content]

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out content]

[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out content]

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out content]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out content]

[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out content]

Aneks H. Badanie Olsson 2014

H.1. Charakterystyka badania Olsson 2014

Badanie Olsson 2014 stanowiło podwójnie zaślepioną, randomizowaną próbę kliniczną w układzie grup równoległych. W ramach badania porównywano skuteczność i bezpieczeństwo PON (w różnych dawkach) względem PLC. Ze względu na przedmiot niniejszej analizy w dalszych opisach i analizie wyników brano pod uwagę porównanie PON z zarejestrowanej dawce tj. 20 mg.

W badaniu zastosowano randomizację ze względu na ośrodek. Do grupy PON 20 mg zrandomizowano 114 pacjentów, a do grupy PLC 121 pacjentów. Pacjenci otrzymywali leczenie przez 24 tygodnie. Po zakończeniu tego okresu możliwe było rozpoczęcie fazy przedłużonej badania, w której stosowano PON (w dawce 10 mg, 20 mg oraz 40 mg – ale podobnie jak w przypadku fazy RCT w niniejszej analizie przedstawiono wyniki dla zarejestrowanej dawki PON). W fazie przedłużonej badania Olsson 2014 PON w dawce 20 mg otrzymywało 145 pacjentów (część pacjentów otrzymało PON w dawce 20 mg po wcześniejszym stosowaniu PLC). Przedłużenie badania Olsson 2014 trwało do 432 tygodni.

Charakterystyka wyjściowa populacji była porównywalna pomiędzy grupami ON (20 mg) i PLC. Średnia wieku pacjentów wynosiła odpowiednio 35,5 i 36,6 roku. Średni wyjściowy stopień niesprawności określony wg skali EDSS w obu grupach wynosił 2,2 pkt.

Pierwszorzędowym punktem końcowym badania Olsson 2014 była skumulowana liczba nowych zmian Gd+ w T1 między 12 i 24 tygodniem leczenia. W badaniu oceniano również ARR, CDA, inne zmiany w obrazie MRI oraz bezpieczeństwo terapii.

Zarówno skuteczność jak i bezpieczeństwo 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. Sponsorem badania była firma Actelion Pharmaceuticals Ltd.

H.2. Wyniki badania Olsson 2014

H.2.1. Zmiany w obrazie MRI

Tabela 31.
Zmiana w obrazie MRI dla porównania PON (20 mg) vs PLC – badanie Olsson 2014

PON (20 mg)		PLC		PON vs PLC	p*
N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	ReR/WMD [95% CI]	
Średnia liczba nowych zmian Gd+ w obrazie T1 MRI pomiędzy 12 i 24 tygodniem leczenia					
98	1,1 (bd)	110	6,2 (bd)	0,17 [0,100; 0,289]	<0,0001
Średnia liczba nowych lub powiększających się zmian Gd+ w obrazie T2 MRI pomiędzy 12 i 24 tygodniem leczenia					
98	0,3 (1,22)	110	0,7 (1,89)	0,443 [0,223; 0,883]	0,0208
Średnia skumulowana liczba aktywnych zmian Gd+ w obrazie MRI pomiędzy 12 i 24 tygodniem leczenia					
98	1,4 (2,80)	110	6,9 (14,27)	0,199 [0,121; 0,329]	<0,0001
Zmiana objętości mózgu między baseline, a 24 tygodniem leczenia (%)					
94	0,05 [0,758]	107	-0,26 (1,006)	WMD = 0,31 [-5,48, 6,10]	bd

*Wartość p raportowana przez autorów badania

H.2.2. Rzuty choroby

Tabela 32.
Roczna częstość rzutów MS (ARR) dla porównania PON (20 mg) vs PLC – badanie Olsson 2014

PON (20 mg)		PLC		PON vs PLC	p*
N	Estymator [95% CI]	N	Estymator [95% CI]	ReR [95% CI]**	
114	0,417 [0,266; 0,653]	121	0,525 [0,358; 0,770]	0,793 [0,440; 1,432]	0,4420

*Wartość p raportowana przez autorów badania

Tabela 33.
Estymowany odsetek pacjentów wolnych od rzutu choroby w 24 tygodniu leczenia dla porównania PON (20 mg) vs PLC – badanie Olsson 2014

PON (20 mg)		PLC		PON vs PLC	p*
N	Odsetek pacjentów [95% CI]	N	Odsetek pacjentów [95% CI]	HR [95% CI]	
114	83,9% [76,90; 90,96]	121	78,5% [70,98; 85,96]	0,79 [0,43; 1,45]	0,4529

*Wartość p raportowana przez autorów badania

H.2.3. Zaprzestanie terapii

Tabela 34.
Zaprzestanie terapii dla porównania PON (20 mg) vs PLC – badanie Olsson 2014

Punkt końcowy	PON (20 mg) n/N (%)	PLC n/N (%)	OR [95% CI]	RD [95% CI]
Zaprzestanie terapii z jakiegokolwiek przyczyny	15/114 (13%)	11/121 (9%)	1,52 [0,66; 3,45]	0,04 [-0,04; 0,12]
Zaprzestanie terapii z powodu zdarzeń niepożądanych	6/114 (5%)	3/121 (2%)	2,19 [0,53; 8,95]	0,03 [-0,02; 0,08]

H.2.4. Zdarzenia niepożądane

Tabela 35
Zdarzenia niepożądane ogółem dla PON i PLC – badanie Olsson 2014

Punkt końcowy	PON n/N (%)	PLC n/N (%)	OR [95% CI]	NNT/RD [95% CI]
AE				
AE ogółem	88/114 (77%)	90/121 (74%)	1,17 [0,53; 2,56]	0,03 [-0,12; 0,17]
Ból stawów	1/114 (<1%)	7/121 (6%)	0,14 [0,01; 2,31]	-0,05 [-0,11; 0,01]
Ból pleców	5/114 (4%)	6/121 (5%)	0,88 [0,18; 4,34]	-0,01 [-0,08; 0,07]
Zapalenie oskrzeli	4/114 (4%)	2/121 (2%)	2,16 [0,23; 20,66]	0,02 [-0,03; 0,07]
Dyskomfort w klatce piersiowej	5/114 (4%)	3/121 (2%)	1,80 [0,27; 12,21]	0,02 [-0,04; 0,08]
Kaszel	3/114 (3%)	2/121 (2%)	1,61 [0,15; 17,30]	0,01 [-0,04; 0,06]
Biegunka	3/114 (3%)	8/121 (7%)	0,38 [0,06; 2,26]	-0,04 [-0,11; 0,03]
Zawroty głowy	7/114 (6%)	3/121 (2%)	2,57 [0,42; 15,73]	0,04 [-0,03; 0,11]
Duszność	7/114 (6%)	4/121 (3%)	1,91 [0,37; 9,97]	0,03 [-0,04; 0,10]
Zmęczenie	9/114 (8%)	7/121 (6%)	1,40 [0,36; 5,35]	0,02 [-0,06; 0,11]
Nieżył żołądka i jelit	3/114 (3%)	4/121 (3%)	0,79 [0,11; 5,82]	-0,01 [-0,06; 0,05]
Ból głowy	15/114 (13%)	18/121 (15%)	0,87 [0,33; 2,29]	-0,02 [-0,13; 0,10]
Zwiększone stężenie aminotransferazy alaninowej	7/114 (6%)	1/121 (<1%)	7,85 [0,49; 125,90]	0,05 [-0,01; 0,11]
Grypa	3/114 (3%)	2/121 (2%)	1,61 [0,15; 17,30]	0,01 [-0,04; 0,06]
Bezsenność	4/114 (4%)	1/121 (<1%)	4,36 [0,24; 79,29]	0,03 [-0,02; 0,08]
Zapalenie nosogardzieli	11/114 (10%)	17/121 (14%)	0,65 [0,23; 1,88]	-0,04 [-0,15; 0,06]
Nudności	3/114 (3%)	6/121 (5%)	0,52 [0,08; 3,31]	-0,02 [-0,09; 0,04]
Ból jamy ustnej i gardła	2/114 (2%)	4/121 (3%)	0,52 [0,05; 4,99]	-0,02 [-0,07; 0,04]
Obrzęk obwodowy	3/114 (3%)	2/121 (2%)	1,61 [0,15; 17,30]	0,01 [-0,04; 0,06]
Zapalenie zatok	5/114 (4%)	5/121 (4%)	1,06 [0,20; 5,62]	0,003 [-0,07; 0,07]

Punkt końcowy	PON n/N (%)	PLC n/N (%)	OR [95% CI]	NNT/RD [95% CI]
Zakażenie górnych dróg oddechowych	9/114 (8%)	11/121 (9%)	0,86 [0,26; 2,87]	-0,01 [-0,11; 0,08]
Zakażenie dróg moczowych	1/114 (<1%)	6/121 (5%)	0,17 [0,01; 2,80]	-0,04 [-0,10; 0,01]
SAE				
SAE ogółem	7/114 (6%)	5/121 (4%)	1,52 [0,32; 7,13]	0,02 [-0,05; 0,09]
Reakcja anafilaktyczna	0/114 (0%)	1/121 (<1%)	0,35 [0,01; 23,86]	-0,01 [-0,04; 0,02]
Wycięcie wyrostka robaczkowego	1/114 (<1%)	0/121 (0%)	3,21 [0,05; 218,43]	0,01 [-0,02; 0,04]
Zapalenie wyrostka robaczkowego	1/114 (<1%)	0/121 (0%)	3,21 [0,05; 218,43]	0,01 [-0,02; 0,04]
Blok przedsionkowo-komorowy II stopnia	0/114 (0%)	1/121 (<1%)	0,35 [0,01; 23,86]	-0,01 [-0,04; 0,02]
Rak szyjki macicy	0/114 (0%)	1/121 (<1%)	0,35 [0,01; 23,86]	-0,01 [-0,04; 0,02]
Obrzęk płamki ocznej	1/114 (<1%)	0/121 (0%)	3,21 [0,05; 218,43]	0,01 [-0,02; 0,04]
Odra	1/114 (<1%)	0/121 (0%)	3,21 [0,05; 218,43]	0,01 [-0,02; 0,04]
Nieprawidłowy rezonans jądrowy	1/114 (<1%)	0/121 (0%)	3,21 [0,05; 218,43]	0,01 [-0,02; 0,04]
Brodawczak	1/114 (<1%)	0/121 (0%)	3,21 [0,05; 218,43]	0,01 [-0,02; 0,04]
Krwotok pomenopauzalny	0/114 (0%)	1/121 (<1%)	0,35 [0,01; 23,86]	-0,01 [-0,04; 0,02]
Ból górnej części brzucha	1/114 (<1%)	0/121 (0%)	3,21 [0,05; 218,43]	0,01 [-0,02; 0,04]
Bakteryjne zakażenie dróg moczowych	0/114 (0%)	1/121 (<1%)	0,35 [0,01; 23,86]	-0,01 [-0,04; 0,02]

Spis tabel, wykresów i rysunków

Tabela 1.	Wynik wyszukiwania w bazie PubMed dla PON	7
Tabela 2.	Wynik wyszukiwania w bazie Embase dla PON	7
Tabela 3.	Wynik wyszukiwania w bazie Cochrane dla PON	8
Tabela 4.	Słowa kluczowe zastosowane w celu przeszukania pozostałych źródeł informacji medycznej.....	9
Tabela 5.	Kryteria włączenia i wykluczenia badań do analizy klinicznej – przeszukanie systematyczne (SLR) przeprowadzone w celu porównania pośredniego metodą MTC (aktualizacja SLR na podstawie [4]) [poufne].....	10
Tabela 6.	Strategia przeszukania oryginalnego SLR – podstawowe przeszukanie przez OVID uwzględniające bazę PubMed, Embase i Cochrane (maj 2020).....	14
Tabela 7.	Wynik wyszukiwania w bazie PubMed dla porównania pośredniego – aktualizacja oryginalnego przeszukania.....	18
Tabela 8.	Wynik wyszukiwania w bazie Embase dla porównania pośredniego - aktualizacja oryginalnego przeszukania.....	19
Tabela 9.	Wynik wyszukiwania w bazie Cochrane dla porównania pośredniego - aktualizacja oryginalnego przeszukania.....	21
Tabela 10.	Słowa kluczowe zastosowane w celu przeszukania pozostałych źródeł informacji medycznej.....	23
Tabela 11.	Badania wykluczone z analizy na etapie pełnych tekstów wraz z przyczyną wykluczenia (przeszukanie dla PON).....	26
Tabela 12.	Badania wykluczone z analizy na etapie pełnych tekstów wraz z przyczyną wykluczenia (przeszukanie aktualizacyjne do porównania pośredniego).....	27
Tabela 13.	Charakterystyka przedłużeń badań (OPTIMUM-LT i przedłużenie badania Olsson 2014).....	113
Tabela 14.	Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniach RCT dotyczących ocenianej interwencji.....	115
Tabela 15.	Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniach RCT dotyczących komparatorów	116
Tabela 16.	Roczna częstość rzutów (ARR).....	129
Tabela 17.	Potwierdzona akumulacja niesprawności w 3 miesiącu leczenia (CDA3)	132
Tabela 18.	Potwierdzona akumulacja niesprawności w 6. miesiącu leczenia (CDA6)	133
Tabela 19.	Zaprzestanie terapii z jakiegokolwiek przyczyny	134
Tabela 20.	Ekspozycja na leczenie dla porównania PON vs TERI (badanie OPTIMUM).....	137
Tabela 21.	Roczna częstość rzutów MS (ARR) dla porównania PON vs TERI - analiza w podgrupach.....	138
Tabela 22.	Progresja niesprawności MS dla porównania dla porównania PON vs TERI - analiza w podgrupach	138



Tabela 31.	Zmiana w obrazie MRI dla porównania PON (20 mg) vs PLC – badanie Olsson 2014	170
Tabela 32.	Roczna częstość rzutów MS (ARR) dla porównania PON (20 mg) vs PLC – badanie Olsson 2014	170
Tabela 33.	Estymowany odsetek pacjentów wolnych od rzutu choroby w 24 tygodniu leczenia dla porównania PON (20 mg) vs PLC – badanie Olsson 2014	170
Tabela 34.	Zaprzestanie terapii dla porównania PON (20 mg) vs PLC – badanie Olsson 2014	171
Tabela 35.	Zdarzenia niepożądane ogółem dla PON i PLC – badanie Olsson 2014	171
Wykres 1.	Wpływ aktywności choroby na absenteizm pacjentów z RRMS (dane na podstawie badania OPTIMUM)	139
Wykres 2.	Wpływ aktywności choroby na utratę produktywności pacjentów z RRMS (dane na podstawie badania OPTIMUM)	139
Rysunek 1.	Schemat selekcji badań do podstawowego SLR (dokument otrzymany od Zamawiającego) zgodnie z PRISMA wraz z selekcją badań do niniejszej analizy klinicznej.....	13