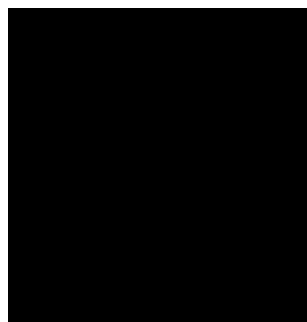




**TYSABRI® (NATALIZUMAB 150 mg, roztwór do  
wstrzykiwań, do podania podskórnego)  
W LECZENIU RZUTOWO-REMISYJNEJ POSTACI  
STWARDNIENIA ROZSIANEGO**

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



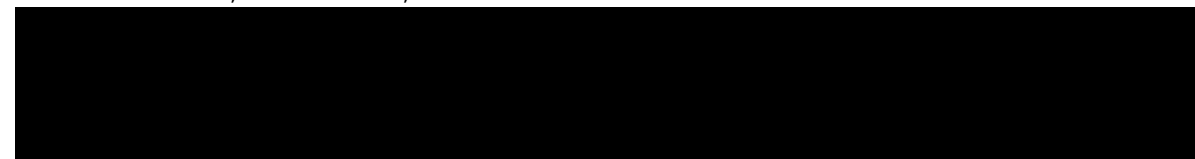
Kraków, czerwiec 2023 (uzupełnienie: lipiec-sierpień 2023)

## LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY KLINICZNEJ

<b>Analizę kliniczną opracowało</b>	Centrum HTA Sp. z o.o. Os. Mozarta 1/29, 31 - 232 Kraków e-mail: centrumhta@centrumhta.com telefon: 0 607 345 792		
<b>Autorzy analizy klinicznej</b>	<b>Imię i nazwisko (inicjały)</b>	<b>Stanowisko</b>	<b>Wkład pracy</b>
<b>Analiza kliniczna została wykonana na zlecenie i sfinansowana przez</b>	Biogen Poland Sp. z o.o. ul. Salsy 2 02-823 Warszawa		
<b>Konflikt interesów</b>	Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów		

## SPIS TREŚCI

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY KLINICZNEJ.....	7
ZDEFINIOWANIE NIEKTÓRYCH OKREŚLEŃ UŻYTYCH W ANALIZIE KLINICZNEJ NA PODSTAWIE ROZPORZĄDZENIA MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 8 STYCZNIA 2021 ROKU.....	11
STRESZCZENIE .....	12
1. CEL PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK) .....	44
2. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK).....	45
2.1. SPOSÓB PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK).....	45
2.2. METODY WYSZUKIWANIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH .....	46
2.3. METODY WYSZUKIWANIA PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH .....	47
2.4. KRYTERIA WŁĄCZENIA BADAŃ W RAMACH PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO.....	48
2.5. OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA.....	50
2.6. SELEKCJA INFORMACJI .....	51
2.7. METODY OCENY WIARYGODNOŚCI BADAŃ KLINICZNYCH .....	52
2.7.1. OCENA WIARYGODNOŚCI OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH .....	52
2.7.2. OCENA WIARYGODNOŚCI BADAŃ PIERWOTNYCH.....	53
2.7.3. WIARYGODNOŚĆ ZEWNĘTRZNA WYNIKÓW .....	54
2.8. METODY EKSTRAKCJI DANYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ .....	55
2.9. SYNTEZA DANYCH .....	56
2.9.1. SYNTEZA JAKOŚCIOWA.....	56
2.9.2. META-ANALIZA SIĘCIOWA .....	57
3. ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO – NA PODSTAWIE SCHEMATU PICO .....	60
4. PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH.....	69
4.1. WSTĘP .....	69
4.2. WYNIKI PRZEGLĄDU MEDYCZNYCH BAZ DANYCH.....	70
5. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ NATALIZUMABU PODAWANEGO PODSKÓRNIE W LECZENIU RZUTOWO-REMISYJNEJ POSTACI STWARDNIENIA ROZSIANEGO PO NIEPOWODZENIU TERAPII LEKAMI PIERWSZEGO RZUTU LUB W SZYBKO ROZWIJAJĄCEJ SIĘ, CIĘŻKIEJ POSTACI CHOROBY .....	76
5.1. PORÓWNANIE EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ NATALIZUMABU PODAWANEGO PODSKÓRNIE WZGLĘDEM PODANIA DOŻYLNego W LECZENIU RZUTOWO-REMISYJNEJ POSTACI STWARDNIENIA ROZSIANEGO.....	77
5.1.1. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ NATALIZUMABU PODAWANEGO PODSKÓRNIE W PORÓWNANIU DO PODANIA DOŻYLNego U CHORYCH NA RZUTOWO-REMISYJNĄ POSTAĆ STWARDNIENIA ROZSIANEGO .....	80
5.1.2. ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA NATALIZUMABU PODAWANEGO PODSKÓRNIE W PORÓWNANIU DO PODANIA DOŻYLNego U CHORYCH NA RZUTOWO-REMISYJNĄ POSTAĆ STWARDNIENIA ROZSIANEGO .....	87
5.1.3. ANALIZA PROFILU FARMAKOKINETYCZNEGO I FARMAKODYNAMICZNEGO NATALIZUMABU PODAWANEGO PODSKÓRNIE W PORÓWNANIU DO PODANIA DOŻYLNego U CHORYCH NA RZUTOWO-REMISYJNĄ POSTAĆ STWARDNIENIA ROZSIANEGO.....	91
5.1.4. PODSUMOWANIE PORÓWNIANIA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ NATALIZUMABU PODAWANEGO PODSKÓRNIE WZGLĘDEM PODANIA DOŻYLNego U CHORYCH NA RZUTOWO-REMISYJNĄ POSTAĆ STWARDNIENIA ROZSIANEGO ....	94
5.2. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ NATALIZUMABU W LECZENIU PACJENTÓW Z RZUTOWO-REMISYJNĄ POSTACIĄ STWARDNIENIA ROZSIANEGO – PORÓWNANIE POŚREDNIE (META-ANALIZY SIĘCIOWE) Z FINGOLIMODEM, KLADRYBINĄ, INTERFERONEM BETA, OCTANEM GLATIRAMERU, PEGINTERFERONEM BETA, FUMARANEM DIMETYLU, OZANIMODEM, PONESIMODEM, OFATUMUMABEM, LUB TERYFLUNOMIDEM,.....	96
5.2.1. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ NATALIZUMABU W LECZENIU PACJENTÓW Z RZUTOWO-REMISYJNĄ POSTACIĄ STWARDNIENIA ROZSIANEGO – PORÓWNANIE POŚREDNIE Z FINGOLIMODEM, KLADRYBINĄ, INTERFERONEM BETA I/LUB OCTANEM GLATIRAMERU, PEGINTERFERONEM BETA, FUMARANEM DIMETYLU, TERYFLUNOMIDEM, OZANIMODEM, PONESIMODEM LUB OFATUMUMABEM, NA PODSTAWIE OPUBLIKOWANYCH OPRACOWAŃ .....	98

5.2.2.	ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA NATALIZUMABU W LECZENIU PACJENTÓW Z RZUTOWO-REMISYJNĄ POSTACIĄ STWARDNIENIA ROZSIANEGO – PORÓWNANIE POŚREDNIE Z FINGOLIMODEM, KLADRYBINĄ, INTERFERONEM BETA I/LUB OCTANEM GLATIRAMERU, FUMARANEM DIMETYLU, TERYFLUNOMIDEM, PEGINTERFERONEM, OZANIMODEM, PONESIMODEM LUB, OFATUMUMABEM, NA PODSTAWIE OPUBLIKOWANYCH OPRACOWAŃ .....	148
		
5.3.	ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ NATALIZUMABU W LECZENIU PACJENTÓW Z RZUTOWO-REMISYJNĄ POSTACIĄ STWARDNIENIA ROZSIANEGO – PORÓWNANIE BEZPOŚREDNIE Z KOMPARATORAMI – badania randomizowane ..	195
5.3.1.	ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ NATALIZUMABU W LECZENIU PACJENTÓW Z RZUTOWO-REMISYJNĄ POSTACIĄ STWARDNIENIA ROZSIANEGO – PORÓWNANIE BEZPOŚREDNIE Z FINGOLIMODEM – badanie randomizowane .....	196
5.3.2.	ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ NATALIZUMABU W LECZENIU PACJENTÓW Z RZUTOWO-REMISYJNĄ POSTACIĄ STWARDNIENIA ROZSIANEGO – PORÓWNANIE BEZPOŚREDNIE Z INTERFERONEM BETA-1A LUB OCTANEM GLATIRAMERU – badania randomizowane .....	198
5.3.3.	ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA NATALIZUMABU W LECZENIU PACJENTÓW Z RZUTOWO-REMISYJNĄ POSTACIĄ STWARDNIENIA ROZSIANEGO – PORÓWNANIE BEZPOŚREDNIE Z FINGOLIMODEM – badanie randomizowane .....	206
5.3.4.	ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA NATALIZUMABU W LECZENIU PACJENTÓW Z RZUTOWO-REMISYJNĄ POSTACIĄ STWARDNIENIA ROZSIANEGO – PORÓWNANIE BEZPOŚREDNIE Z INTERFERONEM BETA-1A LUB OCTANEM GLATIRAMERU – badania randomizowane .....	208
5.4.	ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ NATALIZUMABU W LECZENIU PACJENTÓW Z RZUTOWO-REMISYJNĄ POSTACIĄ STWARDNIENIA ROZSIANEGO – PORÓWNANIE BEZPOŚREDNIE Z FINGOLIMODEM, KLADRYBINĄ, INTERFERONEM BETA I/LUB OCTANEM GLATIRAMERU, FUMARANEM DIMETYLU LUB TERYFLUNOMIDEM – badania nierandomizowane ...	220
5.4.1.	ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ NATALIZUMABU W LECZENIU PACJENTÓW Z RZUTOWO-REMISYJNĄ POSTACIĄ STWARDNIENIA ROZSIANEGO – PORÓWNANIE BEZPOŚREDNIE Z FINGOLIMODEM – badania nierandomizowane .....	221
5.4.2.	ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ NATALIZUMABU W LECZENIU PACJENTÓW Z RZUTOWO-REMISYJNĄ POSTACIĄ STWARDNIENIA ROZSIANEGO – PORÓWNANIE BEZPOŚREDNIE Z KLADRYBINĄ – badania nierandomizowane .....	279
5.4.3.	ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ NATALIZUMABU W LECZENIU PACJENTÓW Z RZUTOWO-REMISYJNĄ POSTACIĄ STWARDNIENIA ROZSIANEGO – PORÓWNANIE BEZPOŚREDNIE Z INTERFERONEM BETA-1A, INTERFERONEM BETA-1B I/LUB OCTANEM GLATIRAMERU – badania nierandomizowane .....	283
5.4.4.	ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ NATALIZUMABU W LECZENIU PACJENTÓW Z RZUTOWO-REMISYJNĄ POSTACIĄ STWARDNIENIA ROZSIANEGO – PORÓWNANIE BEZPOŚREDNIE Z FUMARANEM DIMETYLU – badania nierandomizowane .....	309
5.4.5.	ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA NATALIZUMABU W LECZENIU PACJENTÓW Z RZUTOWO-REMISYJNĄ POSTACIĄ STWARDNIENIA ROZSIANEGO – PORÓWNANIE BEZPOŚREDNIE Z FINGOLIMODEM – badania nierandomizowane .....	312
5.4.6.	ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA NATALIZUMABU W LECZENIU PACJENTÓW Z RZUTOWO-REMISYJNĄ POSTACIĄ STWARDNIENIA ROZSIANEGO – PORÓWNANIE BEZPOŚREDNIE Z INTERFERONEM BETA-1A, INTERFERONEM BETA-1B I/LUB OCTANEM GLATIRAMERU – badania nierandomizowane .....	323
5.4.7.	ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA NATALIZUMABU W LECZENIU PACJENTÓW Z RZUTOWO-REMISYJNĄ POSTACIĄ STWARDNIENIA ROZSIANEGO – PORÓWNANIE BEZPOŚREDNIE Z FUMARANEM DIMETYLU – badania nierandomizowane .....	323

6.	ANALIZA EFEKTYWNOŚCI NATALIZUMABU – WYNIKI POZOSTAŁYCH BADAŃ .....	325
7.	DODATKOWA OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA NATALIZUMABU .....	328
7.1.	PODSUMOWANIE DODATKOWEJ OCENY PROFILU BEZPIECZEŃSTWA NATALIZUMABU.....	328
8.	OPRACOWANIA (BADANIA) WTÓRNE .....	335
8.1.	WSTĘP DO OMÓWIENIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH.....	335
8.2.	PODSUMOWANIE WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH .....	335
9.	DYSKUSJA.....	337
10.	OGRANICZENIA ANALIZY KLINICZNEJ .....	354
11.	WNIOSKI KOŃCOWE .....	364
12.	BIBLIOGRAFIA .....	367
13.	SPIS TABEL, SCHEMATÓW .....	391
14.	ANEKS .....	401
14.1.	PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH .....	401
14.1.1.	STRATEGIA WYSZUKIWANIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH ORAZ PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH .....	402
14.1.2.	STRATEGIA WYSZUKIWANIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH ORAZ PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH W INNYCH, DODATKOWYCH BAZACH.....	409
14.1.3.	WYNIKI PRZEGLĄDU MEDYCZNYCH BAZ DANYCH (DIAGRAMY PRISMA) .....	410
14.2.	TABELARYCZNE ZESTAWIENIE PUBLIKACJI WYKLUCZONYCH Z ANALIZY KLINICZNEJ.....	437
14.3.	CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO.....	444
14.4.	CHARAKTERYSTYKI BADAŃ KLINICZNYCH WŁĄCZONYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ (ANG. <i>CRITICAL APPRISAL</i> ) ORAZ CHARAKTERYSTYKI WYJŚCIOWE POPULACJI PACJENTÓW BIORĄCYCH UDZIAŁ W TYCH BADANIACH.....	445
14.5.	ANALIZA WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z POZOSTAŁYCH BADAŃ DLA NATALIZUMABU SC .....	551
14.6.	CHARAKTERYSTYKA ORAZ ANALIZA WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH.....	559
14.7.	DODATKOWA OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA NATALIZUMABU .....	605
14.7.1.	DANE Z CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO I RAPORTÓW O DZIAŁANIACH NIEPOŻĄDANYCH.....	605
14.7.2.	INNE PUBLIKACJE DOTYCZĄCE OCENY BEZPIECZEŃSTWA STOSOWANIA NATALIZUMABU .....	629
14.8.	BADANIA NIEOPUBLIKOWANE .....	649
14.9.	OCENA BADAŃ KLINICZNYCH (RCT) ZA POMOCĄ NARZĘDZIA ZALECANEGO PRZEZ <i>COCHRANE COLLABORATION</i> - OCENA OPARTA NA KATEGORIACH .....	656
14.10.	OCENA BADAŃ NIERANDOMIZOWANYCH Z GRUPĄ KONTROLNĄ W SKALI NOS.....	662
14.11.	OCENA BADAŃ JEDNORAMIENNYCH ZGODNIE Z KRYTERIAMI NICE .....	678
14.12.	OCENA WŁĄCZONYCH PRZEGLĄDÓW SYSTEMATYCZNYCH W SKALI AMSTAR 2 .....	679
14.14.	OPIS SKAL/ KWESTIONARIUSZY WYKORZYSTANYCH W BADANIACH UWZGLĘDNIONYCH W ANALIZIE KLINICZNEJ .....	724
14.15.	TABELE POMOCNICZE .....	726
14.16.	ANALIZA MOŻLIWOŚCI PRZEPROWADZENIA PORÓWNIANIA POŚREDNIEGO NATALIZUMABU SC Z KOMPATORAMI .....	733
14.17.	ANKIETA ZGODNOŚCI PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ Z „WYTYCZNYMI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH”, OPUBLIKOWANYMI NA STRONACH AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI (AOTMIT) WE WRZEŚNIU 2016 ROKU .....	741
14.18.	ANKIETA ZGODNOŚCI PRZEPROWADZENIA ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO ORAZ ANALIZY KLINICZNEJ Z „ROZPORZĄDZENIEM MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 8 STYCZNIA 2021 ROKU W SPRAWIE MINIMALNYCH WYMAGAŃ, JAKIE MUSZĄ SPEŁNIAĆ ANALIZY UWZGLĘDNIONE WE WNIOSKACH O OBJĘCIU REFUNDACJĄ I USTALENIE URZĘDOWEJ CENY ZBYTU, O OBJĘCIU REFUNDACJĄ I USTALENIE URZĘDOWEJ CENY ZBYTU TECHNOLOGII LEKOWEJ O WYSOKIEJ WARTOŚCI .....	

KLINICZNEJ ORAZ O PODWYŻSZENIE URZĘDOWEJ CENY ZBYTU LEKU, ŚRODKA SPECJALNEGO PRZEZNACZENIA ŻYWIENIOWEGO, WYROBU MEDYCZNEGO, KTÓRE NIE MAJĄ ODPOWIEDNIKA REFUNDOWANEGO W DANYM WSKAZANIU”.

..... 747

## INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY KLINICZNEJ

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
<b>AAN</b>	ang. <i>American Academy of Neurology</i> ; Amerykańska Akademia Neurologiczna
<b>ACTRIMS</b>	ang. <i>America`s Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis</i> ; Amerykański Komitet ds. Leczenia i Badań nad Stwardnieniem Rozsianym
<b>AFFIRM</b>	Akronim randomizowanego badania klinicznego, w którym oceniano efekty kliniczne natalizumabu w bezpośrednim porównaniu do placebo u chorych z rzutową postacią stwardnienia rozsianego
<b>AHRQ</b>	ang. <i>Agency for Healthcare Research and Quality</i> ; Amerykańska Agencja Badawcza
<b>AIFA</b>	it. <i>Agenzia Italiana Farmaco</i> ; Włoska Agencja Leków
<b>AK</b>	Analiza kliniczna
<b>AMSTAR</b>	ang. <i>A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews</i> ; Skala stosowana do oceny jakości przeglądów systematycznych
<b>ANA</b>	ang. <i>American Neurological Association</i> ; Amerykańskie Towarzystwo Neurologiczne
<b>AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
<b>APD</b>	Analiza Problemu Decyzyjnego
<b>ARR</b>	ang. <i>Annualized Relapse Rate</i> ; Roczny wskaźnik rzutów choroby
<b>ASMTR</b>	ang. <i>Austrian MS Treatment Registry</i> ; Austriacki Rejest Leczenia Stwardnienia Rozsianego
<b>AUC<sub>0-1344</sub></b>	Obszar pod krzywą stężenia substancji w surowicy zależne od czasu od zero do 1344 godzin
<b>AUC<sub>0-∞</sub></b>	Obszar pod krzywą stężenia substancji w surowicy zależne od czasu od zero do nieskończoności
<b>BMI</b>	ang. <i>Body Mass Index</i> ; Wskaźnik masy ciała
<b>BRACETD</b>	Terapia obejmująca stosowanie interferonu beta, fumaranu dimetylu, octanu glatirameru lub teryflunomidu
<b>CD</b>	ang. <i>Crohn Disease</i> ; Choroba Crohna
<b>CDP</b>	Potwierdzona progresja niepełnosprawności
<b>CDP-3M</b>	Progresja niepełnosprawności potwierdzona po 3 miesiącach (12 tygodniach)
<b>CDP-6M</b>	Progresja niepełnosprawności potwierdzona po 6 miesiącach (24 tygodniach)
<b>CDSR</b>	ang. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> ; Baza danych przeglądów systematycznych Biblioteki <i>Cochrane`a</i>
<b>CENTRAL</b>	ang. <i>The Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> ; Rejestr kontrolowanych badań klinicznych Biblioteki <i>Cochrane`a</i>
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CDR</b>	ang. <i>Confirmed Disability Regression</i> ; Potwierdzona poprawa (regresja) niepełnosprawności
<b>CI</b>	ang. <i>Confidence Interval</i> ; Przedział ufności
<b>CL</b>	Pozorny klirens
<b>CL</b>	ang. <i>Cortical Lesions</i> ; Uszkodzenia korowe;
<b>C<sub>max</sub></b>	Średnie maksymalne stężenie w surowicy
<b>CrI</b>	ang. <i>Credible Interval</i> ;

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
	Przedział wiarygodności
<b>CIN</b>	ang. <i>Cervical Intraepithelial Neoplasia</i> ; Śródbłonkowa neoplazja szyjki macicy
<b>CRD</b>	ang. <i>Centre for Reviews and Dissemination</i> ; Brytyjska instytucja zajmująca się Oceną Technologii Medycznych
<b>DMSR</b>	ang. <i>The Danish Multiple Sclerosis Registry</i> ; Duński Rejestr Stwardnienia Rozsianego
<b>DMT</b>	ang. <i>Disease-modifying Therapy</i> ; Leki/ terapia modyfikująca przebieg choroby
<b>DNA</b>	Kwas deoksyrybonukleinowy
<b>EBM</b>	ang. <i>Evidence Based Medicine</i> ; Medycyna Oparta na Dowodach Naukowych
<b>ECTRIMS</b>	ang. <i>European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis</i> ; Europejski Komitet ds. Leczenia i Badań nad Stwardnieniem Rozsianym
<b>EDSS</b>	ang. <i>Expanded Disability Status Scale</i> ; Rozszerzona skala niepełnosprawności
<b>EFNS</b>	ang. <i>European Federation of Neurological Societies</i> ; Europejska Federacja Towarzystw Neurologicznych
<b>EMA</b>	ang. <i>European Medicines Agency</i> ; Europejska Agencja ds. Leków
<b>EMBASE</b>	ang. <i>Excerpta Medica Database</i> ; Baza bibliograficzna z dziedziny medycyny i nauk pokrewnych
<b>EMTREE</b>	ang. <i>Elsevier's Life Science Thesaurus</i> ; Język haseł przedmiotowych z zakresu medycyny i nauk pokrewnych
<b>EOD</b>	ang. <i>Every other day</i> ; co drugi dzień
<b>EPAR</b>	ang. <i>European Public Assessment Report</i> ; Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające
<b>F</b>	Względna biodostępność
<b>FAMS</b>	ang. <i>Functional Assessment of Multiple Sclerosis</i> ;
<b>FDA</b>	ang. <i>Food and Drug Administration</i> ; Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
<b>FIN</b>	Fingolimod
<b>FSMC</b>	ang. <i>Fatigue Scale for Motor and Cognitive functions</i> ;
<b>GCN</b>	ang. <i>Granule Cell Neuronopathy</i> ; Neuronopatia komórek ziarnistych
<b>GD+</b>	ang. <i>Gadolinium-enhanced lesion</i> ; Zmiany w mózgu uwidocznione po podaniu kontrastu gadolinem
<b>HC</b>	ang. <i>Health Canada</i> ; Kanadyjska agencja oceny technologii medycznych
<b>HPV</b>	ang. <i>Human Papilloma Virus</i> ; Wirus brodawczaka ludzkiego
<b>HR</b>	ang. <i>Hazard Ratio</i> ; Hazard względny
<b>HTA</b>	ang. <i>Health Technology Assessment</i> ; Ocena technologii medycznych
<b>IMSS</b>	ang. <i>Iranian Multiple Sclerosis Society, IMSS</i> ; Irańskie Towarzystwo Stwardnienia Rozsianego



Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
<b>INAHTA</b>	ang. <i>International Network of Agencies for Health Technology Assessment</i> ; Międzynarodowa Agencja Oceny Technologii Medycznych
<b>IPW</b>	ang. <i>Inverse Probability Weighting</i> ; Odwrotne prawdopodobieństwo ważenia
<b>IQWiG</b>	niem. <i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i> ; Niemiecka Agencja Oceny Technologii Medycznych
<b>IQR</b>	ang. <i>Interquartile Range</i> ; Przedział międzykwartyłowy
<b>IRIS</b>	ang. <i>Immune Restoration Inflammatory Syndrome</i> ; Zespół zapalnej rekonstrukcji immunologicznej
<b>IRR</b>	ang. <i>Incidence Rate Ratio</i> ; Współczynnik częstości występowania
<b>ITT</b>	ang. <i>Intention To Treat</i> ; Analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem
<b>IV</b>	ang. <i>intravenous</i> ; Podanie dożylnie
<b>JCV</b>	ang. <i>John Cunningham virus</i> ; Poliomawirus; wirus Johna Cunninghama (nazwany inicjałami pacjenta)
<b>JCV+</b>	Pozytywny wynik na obecność przeciwciał przeciwko wirusowi Johna Cunninghama
<b>MD</b>	ang. <i>Mean Difference</i> ; Różnica w średnich wartościach; "średnia różnica"
<b>MedDRA</b>	ang. <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> ; Słownik terminologii medycznej
<b>MEDLINE</b>	ang. <i>Medical Literature Analysis and Retrieval System Online</i> ; Baza bibliograficzna z dziedziny medycyny i nauk pokrewnych
<b>MESH</b>	ang. <i>Medical Subject Headings</i> ; Język haseł przedmiotowych z zakresu medycyny i nauk pokrewnych
<b>MRI</b>	ang. <i>Magnetic Resonance Imaging</i> ; Obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego
<b>MRS</b>	ang. <i>Modified Rio Score</i> ; Zmodyfikowana ocena [wskaźnik] Rio
<b>MS</b>	ang. <i>Multiple Sclerosis</i> ; Stwardnienie rozsiane
<b>MSIS-29</b>	ang. <i>Multiple Sclerosis Impact Scale</i> ; Skala wpływu stwardnienia rozsianego na codzienne życie
<b>MSFC</b>	ang. <i>Multiple Sclerosis Functional Composite</i> ; Złożona skala sprawności w stwardnieniu rozsianym
<b>MSSS</b>	ang. <i>Multiple Sclerosis Severity Score</i> ; Wskaźnik ciężkości stwardnienia rozsianego
<b>MTC</b>	ang. <i>Mixed-Treatment Comparison</i> ; Mieszane porównanie w ramach meta-analiz sieciowych
<b>n</b>	Liczba pacjentów, u których wystąpił analizowany punkt końcowy
<b>N</b>	Liczebność próby (grupy badanej lub kontrolnej) w badaniu klinicznym
<b>NAbs</b>	ang. <i>Neutralising Antibodies</i> ; Przeciwciała neutralizujące
<b>NEDA</b>	ang. <i>No evidence of disease activity</i> ; Brak objawów aktywności choroby – złożony punkt końcowy
<b>NICE</b>	ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> ; Narodowy Instytut Standardów Zdrowotnych i Klinicznych
<b>NIHR</b>	ang. <i>National Institute for Health Research</i> ;

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
	Narodowy Instytut Badań nad Zdrowiem
<b>NNH</b>	ang. <i>Number Needed to Harm</i> ; Liczba pacjentów, u których stosowanie danej technologii medycznej (interwencji/technologii wnioskowanej) zamiast komparatora (technologii opcjonalnej) spowoduje pojawienie się jednego dodatkowego niekorzystnego efektu w określonym czasie.
<b>NNT</b>	ang. <i>Number Needed to Treat</i> ; Liczba, która określa, ile osób musi zostać poddanych danej terapii, aby zapobiec wystąpieniu jednego niekorzystnego wyniku klinicznego lub uzyskać efekt pozytywny, w określonym czasie.
<b>OR<sub>Peto</sub></b>	ang. <i>Odds Ratio Peto</i> ; Iloraz szans obliczany metodą Peto
<b>OSDEP</b>	fr. <i>Observatoire Français de la Sclérose en Plaques</i>
<b>P</b>	Wartość p (współczynnik istotności statystycznej); miara prawdopodobieństwa popełnienia błędu I rodzaju (błąd alfa).
<b>PASAT</b>	ang. <i>Paced Auditory Serial Addition Test</i> ; Test służący do oceny neuropsychologicznej w stwardnieniu rozsianym
<b>PICO</b>	ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i> ; Populacja, interwencja (technologia wnioskowana), komparator (technologia opcjonalna), wynik zdrowotny
<b>PICOS</b>	ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome, Study</i> ; Populacja, interwencja (technologia wnioskowana), komparator (technologia opcjonalna), wynik zdrowotny, badanie
<b>PCR</b>	ang. <i>Polymerase Chain Reaction</i> ; Reakcja łańcuchowa polimerazy
<b>PML</b>	ang. <i>Progressive Multifocal Leukoencephalopathy</i> ; Postępująca, wieloogniskowa leukoencefalopatia
<b>PPMS</b>	ang. <i>Primary Progressive Multiple Sclerosis</i> ; Postać pierwotnie postępująca stwardnienia rozsianego
<b>PRISMA</b>	ang. <i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i> ; Wytyczne przygotowania przeglądów systematycznych i meta-analiz
<b>PS</b>	ang. <i>Propensity Score</i> ; Wskaźnik skłonności
<b>RB</b>	ang. <i>Relative Benefit</i> ; Korzyść względna
<b>RCT</b>	ang. <i>Randomized Controlled Trial</i> ; Randomizowane badanie kliniczne
<b>RES</b>	ang. <i>Rapidly Evolving Severe [multiple sclerosis]</i> ; Szybko rozwijająca się, ciężka postać choroby [SM]
<b>RMS</b>	ang. <i>Relapsing Multiple Sclerosis</i> ; Postać nawracająca stwardnienia rozsianego
<b>RR</b>	ang. <i>Rate Ratio</i> ; Współczynnik częstości [iloraz częstości, stosunek częstości]
<b>RR</b>	ang. <i>Relative Risk</i> ; Ryzyko względne
<b>RRMS</b>	ang. <i>Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis</i> ; Postać rzutowo-remisyjna (nawracająco-ustępująca) stwardnienia rozsianego
<b>SAE</b>	ang. <i>Serious Adverse Event</i> ; Ciężkie działanie/zdarzenie niepożądane
<b>SC</b>	ang. <i>Subcutaneous</i> ; Podanie podskórne
<b>SD</b>	ang. <i>Standard Deviation</i> ; Odchylenie standardowe

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
<b>SDMT</b>	ang. <i>Symbol digit modalities test</i> ; Test służący do oceny zaburzeń funkcji poznawczych
<b>SENTINEL</b>	Akronim randomizowanego badania klinicznego, w którym oceniano efekty kliniczne natalizumabu w skojarzeniu z interferonem beta-1a w bezpośrednim porównaniu do placebo u chorych z rzutową postacią stwardnienia rozsianego
<b>SF-35</b>	ang. <i>Short Form-36 (The Medical Outcomes Study 36-Items Short-Form Health Survey)</i> ; Kwestionariusz służący do oceny jakości życia
<b>SM</b>	łac. <i>Sclerosis Multiplex</i> ; Stwardnienie rozsiane
<b>SPMS</b>	ang. <i>Secondary progressive multiple sclerosis</i> ; Wtórnie postępująca postać stwardnienia rozsianego
<b>SOT</b>	ang. <i>SubOptimal Therapy group</i> ; Populacja pacjentów nieodpowiadająca na leczenie I rzutu
<b>TEAE</b>	ang. <i>Treatment emergent adverse event</i> ; Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia
<b>TOP</b>	ang. <i>TYSABRI Observational Program</i> ; Akronim badania obserwacyjnego
<b>TYGRIS</b>	ang. <i>Tysabri Global Observational Program In Safety</i> ; Akronim badania obserwacyjnego
<b>URPLWMIpB</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>VAS</b>	ang. <i>Visual Analog Scale</i> ; Wizualna skala analogowa służąca do oceny zmiennej subiektywnej cechy lub postawy
<b>VFT</b>	ang. <i>Visual function test</i> ; Test funkcji wzrokowych
<b>V<sub>ss</sub></b>	Pozorna objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym
<b>V<sub>z</sub></b>	Pozorna objętość dystrybucji
<b>WHO</b>	ang. <i>World Health Organization</i> ; Światowa Organizacja Zdrowia

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

Pojęcie	Definicja na podstawie Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku [135]
<b>Porównanie</b>	Przedstawienie badań, których przedmiotem jest wykazanie lub opis różnic pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, a w przypadku braku takich badań – przedstawienie odrębnych badań odnoszących się do technologii wnioskowanej oraz technologii opcjonalnej lub naturalnego przebiegu choroby.
<b>Refundowana technologia opcjonalna</b>	Technologia opcjonalna finansowana ze środków publicznych na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.
<b>Technologia</b>	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42b ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r. poz. 1389, z późn. zm.) lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt. 21 i 28 ustawy.
<b>Technologia opcjonalna</b>	Procedura medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.

## STRESZCZENIE

### **Cel analizy klinicznej**

Celem analizy jest ocena efektywności klinicznej natalizumabu podawanego podskórnie (produkt leczniczy Tysabri® 150 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce) stosowanego w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego (ang. *Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis; RRMS*),

- u których stwierdzono nieskuteczność leczenia interferonem beta-1a lub interferonem beta-1b lub octanem glatirameru lub fumaranem dimetylu lub peginterferonem beta-1a lub teryflunomidem lub ozanimodem lub ponesimodem lub ofatumumabem, definiowaną jako wystąpienie jednego lub więcej rzutów w poprzednich 12 miesiącach oraz co najmniej jedno nowe ognisko GD+ lub co najmniej dwa nowe ogniska w sekwencji T2 (subpopulacja określona w niniejszej analizie jako SOT, ang. *Suboptimal Therapy Group*);
- z szybko rozwijającą się, ciężką postacią choroby, rozpoznawaną kiedy zostaną spełnione oba z poniższych parametrów (subpopulacja określona w niniejszej analizie jako RES, ang. *Rapidly Evolving Severe*):
  - co najmniej dwa rzuty wymagające leczenia sterydami powodujące niesprawność;
  - zmiany w badaniu rezonansu magnetycznego: co najmniej jedna nowa zmiana GD+ lub co najmniej dwie nowe zmiany w sekwencji T2;

w porównaniu do:

- **głównych (podstawowych) komparatorów – stosowania fingolimodu i kladrybiny** (zgodnie z dawkowaniem w programie lekowym B.29);
- **dotychczasowych komparatorów – stosowania interferonu beta-1a, interferonu beta-1b, peginterferonu beta-1a, octanu glatirameru, fumaranu dimetylu, teryflunomidu, ozanimodu, ponesimodu lub ofatumumabu** (zgodnie z dawkowaniem w programie lekowym B.29);

### **Metody:**

- analizę przygotowano z wykorzystaniem kryteriów oceny wiarygodności publikacji naukowych oraz na podstawie wytycznych, dotyczących przeprowadzania klinicznej oceny technologii medycznych według Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [130], jak również w oparciu o wytyczne opracowane przez *Cochrane Collaboration* - „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 5.1.0 z marca 2011 roku [131] oraz Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku [135];
- analizę przeprowadzono w oparciu o badania kliniczne z randomizacją oraz bez randomizacji oceniające skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa analizowanych opcji terapeutycznych oraz badania o niższej wiarygodności;
- przeszukano najważniejsze źródła informacji medycznej (w tym *MEDLINE* – dostęp przez *PubMed*, *EMBASE*, *Cochrane*, *CRD* oraz inne);
- wiarygodność badań klinicznych, spełniających kryteria włączenia do analizy została określona za pomocą narzędzia *Cochrane Collaboration* (badania prospektywne z grupą kontrolną i randomizacją), skali NOS (badania prospektywne bez randomizacji lub badania retrospektywne), skali NICE (badania jednoramienne) oraz skali AMSTAR 2 (przeglądy systematyczne);
- przy opracowaniu wyników korzystano z następujących narzędzi analitycznych: MS Excel 2016 oraz pakietu statystycznego *StatsDirect*®.

### **Badania włączone do analizy klinicznej**

W wyniku przeprowadzonego przeglądu medycznych baz danych zidentyfikowano 2 badania, REFINE oraz DELIVER, bezpośrednio porównujące efekty stosowania natalizumabu podawanego podskórnie (SC) z natalizumabem podawanym dożylnie (IV) u chorych z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego. Wstępna analiza wyników ww. badań wskazała na porównywalny profil farmakokinetyczny i farmakodynamiczny natalizumabu w obu postaciach oraz podobną skuteczność kliniczną. Nie odnaleziono natomiast żadnych badań, zarówno eksperymentalnych, jak i obserwacyjnych oceniających efekty kliniczne natalizumabu

podawanego podskórnie w porównaniu do wybranych komparatorów tj. innych leków modyfikujących przebieg choroby (w tym głównych komparatorów – fingolimodu i kładrybiny oraz dodatkowych komparatorów tj. interferonu beta-1a, interferonu beta-1b, peginterferonu beta-1a, octanu glatirameru, fumaranu dimetylu, teryflunomidu, ozanimodu, ponosimodu lub ofatumumabu) we wnioskowanej populacji pacjentów. Z uwagi na przytoczone powyżej wyniki badań REFINE oraz DELIVER, założono porównywalną skuteczność kliniczną natalizumabu podawanego w postaci infuzji dożylniej oraz we wstrzyknięciu podskórnym, i zdecydowano o włączeniu do niniejszej analizy klinicznej badań, w których porównywano efekty kliniczne natalizumabu bez względu na drogę podania, względem ww. komparatorów.

W ramach niniejszego opracowania zidentyfikowano i omówiono:

- 1 randomizowane badanie kliniczne II fazy zawierające bezpośrednie porównanie natalizumabu podawanego podskórnie (SC) z natalizumabem podawanym dożylnie (IV) u pacjentów z RRMS, którzy wcześniej otrzymali leczenie natalizumabem IV – badanie REFINE [1]-[4], [7];
- 1 randomizowane badanie kliniczne I fazy zawierające bezpośrednie porównanie natalizumabu SC z natalizumabem IV stosowanych u pacjentów z RRMS lub z wtórnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego (wyodrębniono subpopulację pacjentów z RRMS), wcześniej nieleczonych natalizumabem – badanie DELIVER [5]-[6];
- 4 badania nierandomizowane, w których oceniano efekty stosowania natalizumabu w formie podskórnej, pod kątem głównie wygody podawania – badania o akronimie TONiC- Mills i wsp. 2022 [8], SISTER - Gold i wsp. 2022 [9], NEXT-MS, Toorop i wsp. 2023 [10] oraz Edwards i wsp. 2022 [11];
- 5 randomizowanych badań klinicznych umożliwiających porównanie efektów klinicznych natalizumabu w formie dożylniej z:
  - głównym komparatorem - fingolimodem [17] (REVEAL - Butzkueven i wsp., 2020), przeprowadzone w populacji pacjentów nieleczonych lub leczonych wcześniej octanem glatirameru lub interferonem beta;
  - dodatkowymi komparatorami - interferonem beta-1a i octanem glatirameru [13] (SURPASS) oraz interferonem beta-1a [12] (Mazdeh i wsp., 2018), przeprowadzone w populacji pacjentów wcześniej leczonych lekami modyfikującymi przebieg choroby (DMT);
  - dodatkowymi komparatorami – interferonem beta (Gobbi i wsp., 2013 [14] /Zecca i wsp., 2014 [15]) oraz interferonem beta-1a/ octanem glatirameru (RESTORE Fox i wsp., 2014 [16]), przeprowadzone w populacji pacjentów leczonych uprzednio natalizumabem IV, bez cech aktywności choroby;
- 39 kohortowych badań obserwacyjnych umożliwiających porównanie efektów klinicznych natalizumabu w formie dożylniej z:
  - fingolimodem (głównym komparatorem): Silva Julian i wsp., 2020 [30], Meca-Lallana i wsp., 2020 [32], Guger i wsp., 2018 [33], Koch-Henkisen i wsp., 2017 [34], Baroncini i wsp., 2016 [35], Cohen i wsp., 2018 [36], Boz i wsp., 2023 [37], Sharmin i wsp., 2021 [38], Preziosa i wsp., 2020 [39], Curti i wsp., 2019 [40], Boremalm i wsp., 2019 [41], Lorscheider i wsp., 2018 [42], Lanzillo i wsp., 2017 [43], Barbin i wsp., 2016 [44], Frisell i wsp., 2016 [45], Kalincik i wsp., 2015 [46], Carruthers i wsp., 2014 [47], Puthenparampil i wsp., 2018 [48], Bergvall i wsp., 2014 [49], Gajofatto i wsp., 2014 [50], Braune i wsp., 2013 [51], Boziki i wsp., 2021 [52], Jamroz-Wiśniewska i wsp., 2021 [53], Molazadeh i wsp., 2023 [54];
  - kładrybiną (głównym komparatorem): Kalincik i wsp., 2017 [55], Signori i wsp., 2020 [56];
  - fingolimodem i interferonem beta i/lub octanem glatirameru: Prosperini i wsp., 2017 [23], Kapica-Topczewska i wsp., 2019 [24], Hillert i wsp., 2021 [31];
  - fingolimodem i fumaranem dimetylu: Vollmer i wsp., 2019 [25];
  - interferonem beta/ octanem glatirameru: Lanzillo i wsp., 2012 [18], Spelman i wsp., 2015 [19], Prosperini i wsp., 2012 [20], Castillo-Triviano i wsp., 2011 [21], Johnson i wsp., 2017 [22], Spelman i wsp., 2016 [26], Zivadinov i wsp., 2012 [29], De Massi i wsp., 2021 [27], Sacca i wsp., 2019 [28];
- 1 randomizowane, rejestracyjne badanie kliniczne AFFIRM, uwzględniające porównanie natalizumabu z placebo (ocena natalizumabu w populacji pacjentów wcześniej nieleczonych): [57]-[61];
- dodatkowe publikacje dotyczące dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa natalizumabu: [62], [63], [64], [65], [66], [67], [68], [69], [70], [71], [72], [73], [74], [75], [76], [77], [78], [79], [80], [81], [82], [83], [84], [85], [86], [87], [88], [89], [90], [91], [92], [93], [94], [95], [96], [97], [98], [99], [100], [101], [58];

- najnowsze opracowania (badania) wtórne będące przeglądami systematycznymi z meta-analizą sieciową: Fogarty i wsp. 2016 [102], Giovannoni i wsp. 2020 [103], Lucchetta i wsp. 2018 [104], Xu i wsp. 2018 [105], Li i wsp. 2020 [106], Lucchetta i wsp. 2019 [107], Liu i wsp. 2021 [108], ICER 2017 [109], Huisman i wsp. 2017 [110], Śladowska i wsp. 2022 [111], Bose i wsp. 2022 [112], Chen i wsp. 2022 [113], Graves i wsp. 2022 [114], Samjoo i wsp. 2020 [115], Tsivgoulis i wsp. 2016 [116], Siddiqui i wsp. 2018 [117], Piasecka-Stryczyńska i wsp. 2022 [118], Druge i wsp. 2022 [119] oraz Samjoo i wsp. 2023 [120] w których porównywano efekty kliniczne natalizumabu i wybranych komparatorów (głównych i dodatkowych);
- badanie nieopublikowane, dotyczące zastosowania natalizumabu do podawania podskórnego u pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego [124]-[125], [126], [127], [128], [129].

W ramach aktualizacji opracowania Samjoo i wsp. 2020 [115]<sup>1</sup>, w celu przeprowadzenia własnej meta-analizy sieciowej dla punktów końcowych związanych z potwierdzoną pogresją niepełnosprawności zidentyfikowano 3 nowe badania RCT: OPTIMUM [121], RADIANCE [122], SUNBEAM [123].

### **Wyniki porównania natalizumabu podawanego podskórnie (SC) z natalizumabem podawanym w postaci infuzji dożylniej (IV)**

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

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

w okresie obserwacji wynoszącym 60 tygodni.

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

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

Punkt końcowy	Grupa badana Natalizumab SC	Grupa kontrolna Natalizumab IV	MD [95%CI]* RR/ OR <sub>Peto</sub> [95%CI]*
Łączna liczba unikalnych aktywnych zmian w obrazie MRI	0,02 (0,151)/ N=44	0,23 (1,262)/ N=52	MD=-0,21 [-0,59; 0,17]; $p > 0,05$
Spełnienie kryteriów kwalifikacji do leczenia ratunkowego w zakresie zmian w obrazie MRI	0* (0%)/ N=45	1* (2%)/ N=53	OR <sub>Peto</sub> =0,16 [0,003; 8,04]; $p > 0,05$
Spełnienie kryteriów kwalifikacji do leczenia ratunkowego niezależnie od przyczyny	7 (15,6%)/ N=45	9 (17,0%)/ N=53	RR=0,92 [0,38; 2,19]; $p > 0,05$
Roczny wskaźnik rzutów (ARR)	0,08/ N=44	0,07/ N=52	Brak możliwości przeprowadzenia obliczeń
Nawrót choroby	4* (9,1%)/ N=45	4* (7,8%)/ N=53	RR=1,18 [0,34; 4,09]; $p > 0,05$
Potwierdzone pogorszenie niepełnosprawności	2* (4,8%)/ N=45	3* (5,9%)/ N=53	RR=0,79 [0,16; 3,77]; $p > 0,05$
Zmiana stopnia niepełnosprawności w skali EDSS względem wartości wyjściowych	-0,04/ N=45	-0,16/ N=53	Brak możliwości przeprowadzenia obliczeń

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

<sup>1</sup> W momencie złożenia wniosku nie była opublikowana zaktualizowana analiza Samjoo i wsp. 2020 [115] – tj. Samjoo i wsp. 2023 [120], uwzględniająca ponesimod i ozanimod, w związku z czym Autorzy Analizy Klinicznej samodzielnie przeprowadzili aktualizację opracowania Samjoo i wsp. 2020; po uzgodnieniu z Ministerstwem Zdrowia treści programu lekowego B.29 dokonano aktualizacji przeszukania baz danych, w wyniku którego zidentyfikowano przegląd Samjoo i wsp. 2023 [120].

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

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

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

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

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

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

**Na podstawie wyników badania o akronimie REFINE oraz DELIVER należy wnioskować o porównywalnej skuteczności klinicznej**

Pomimo faktu, że populacja chorych w badaniach REFINE i DELIVER nie odpowiada w pełni wnioskowanej populacji RES oraz SOT, a jedynie w badaniu REFINE pacjenci stosowali wcześniej natalizumab IV, to biorąc pod uwagę porównywalne efekty stosowania dwóch postaci farmaceutycznych natalizumabu, zasadnym jest założenie, że skuteczność i bezpieczeństwo natalizumabu SC we wnioskowanej populacji jest takie samo jak natalizumabu IV, **Należy**

**zaznaczyć, że postępowanie takie jest zgodne z wytycznymi AOTMiT [130] z 2016 roku, które w sytuacji gdy populacja docelowa zdefiniowana na etapie analizy problemu decyzyjnego nie odpowiada próbie ocenianej w odnalezionym materiale dowodowym, dopuszczają przeprowadzenie analizy klinicznej w populacji zbliżonej do docelowej.**

**Ze względu na brak badań porównujących efekty kliniczne natalizumabu podawanego podskórnym względem wybranych komparatorów tj. innych leków modyfikujących przebieg choroby (interferonu beta-1a, interferonu beta-1b, peginterferonu beta-1a, octanu glatirameru, fumaranu dimetylu, teryflunomidu, ozanimodu, poniesimodu lub ofatumumabu), w ramach niniejszej analizy omówiono dostępne dowody naukowe z zakresu efektywności klinicznej natalizumabu IV, które należy ekstrapolować na efekty stosowania natalizumabu w postaci wstrzyknięć podskórnych.**

#### **PORÓWNANIE NATALIZUMABU Z KOMPATORAMI – WYNIKI META-ANALIZ SIECIOWYCH**

Odnaleziono także szereg przeglądów systematycznych z meta-analizami/meta-analizami sieciowymi zawierających porównanie pośrednie natalizumabu (IV) względem głównych komparatorów - ingolimodu, kładrybiny, jak również dodatkowych komparatorów - interferonu beta-1a, interferonu beta-1b, peginterferonu beta-1a, octanu glatirameru, fumaranu dimetylu, teryflunomidu, ozanimodu, poniesimodu lub ofatumumabu Lucchetta i wsp. 2018 [104], Xu i wsp. 2018 [105], Li i wsp. 2020 [106], Lucchetta i wsp. 2019 [107], Liu i wsp. 2021 [108], ICER 2017 [109], Śladowska i wsp. 2022 [111], Bose i wsp. 2022 [112], Chen i wsp. 2022 [113], Graves i wsp. 2022 [114], Samjoo i wsp. 2020 [115], Tsvigoulis i wsp. 2016 [116], Siddiqui i wsp. 2018 [117], Piasecka-Stryczyńska i wsp. 2022 [118], Druge i wsp. 2022 [119] oraz Samjoo i wsp. 2023 [120] lub zestawienie wyników dla natalizumabu (IV) i komparatorów względem placebo Fogarty i wsp. 2016 [102], Giovannoni i wsp. 2020 [103], Huisman i wsp. 2017 [110], Bose i wsp. 2022 [112] w populacji ogólnej pacjentów z RRMS. W sytuacji braku badań randomizowanych zawierających bezpośrednie porównanie natalizumabu względem innych DMT, przeprowadzonych ściśle we wnioskowanej populacji pacjentów z RRMS, zasadne jest oparcie porównania na badaniach przeprowadzonych w zbliżonej populacji pacjentów. Postępowanie takie jest zgodne z wytycznymi AOTMiT [130] z 2016 roku, które w sytuacji, gdy populacja docelowa zdefiniowana na etapie analizy problemu decyzyjnego nie odpowiada próbie ocenianej w odnalezionym materiale dowodowym, dopuszczają przeprowadzenie analizy klinicznej w populacji zbliżonej do docelowej.

Wyniki zidentyfikowanych, najnowszych przeglądów systematycznych z meta-analizami sieciowymi w odniesieniu do kluczowych, klinicznie istotnych punktów końcowych z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa zestawiono w poniższych tabelach. Głównym badaniem dla natalizumabu uwzględnionym we wszystkich opracowaniach było AFFIRM [57]-[61], zawierające porównanie z placebo.

#### **Wyniki przeglądu Chen i wsp. 2022 [113]**

W przeglądzie Chen i wsp. 2022 [113] porównywano skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa natalizumabu względem placebo i wszystkich leków, wybranych jako odpowiednie komparatory dla produktu leczniczego Tysabri®.

Wszystkie terapie, z wyjątkiem interferonu beta-1a w dawce 22 µg podawanego podskórnym, były istotnie statystycznie lepsze od placebo z współczynnikiem częstości (RR) w zakresie od 0,31 (95% CI: 0,27; 0,37) dla natalizumabu do 0,83 (95% CI: 0,75; 0,91) dla interferonu beta-1a w dawce 30 µg podawanego domięśniowo w odniesieniu do rocznego wskaźnika rzutów (ARR).



**Wyniki meta-analizy sieciowej dla porównania skuteczności klinicznej DMT (natalizumab oraz komparatory) względem placebo odnośnie rocznego wskaźnika rzutów (ARR), od najbardziej skutecznego do najmniej skutecznego DMT [113].**

Analizowane interwencje	Współczynnik częstości (RR)	[95% CI] p*
<b>Roczny wskaźnik rzutów (ARR)</b>		
Natalizumab 300 mg	0,31	[0,27; 0,37] <b>p&lt;0,05</b>
Ofatumumab 20 mg	0,31	[0,24; 0,40] <b>p&lt;0,05</b>
Kladrybina 3,5 mg/kg	0,43	[0,32; 0,56] <b>p&lt;0,05</b>
Ozanimod 1 mg	0,46	[0,37; 0,56] <b>p&lt;0,05</b>
Fingolimod 0,5 mg	0,46	[0,41; 0,52] <b>p&lt;0,05</b>
Fumaran dimetylu 240 mg	0,51	[0,43; 0,61] <b>p&lt;0,05</b>
Ponesimod 20 mg	0,59	[0,48; 0,71] <b>p&lt;0,05</b>
Ozanimod 0,5 mg	0,60	[0,50; 0,73] <b>p&lt;0,05</b>
Peginterferon beta-1a 30 µg	0,64	[0,53; 0,78] <b>p&lt;0,05</b>
Octan glatirameru 40 mg	0,65	[0,57; 0,74] <b>p&lt;0,05</b>
Interferon beta-1a 44 µg	0,66	[0,57; 0,76] <b>p&lt;0,05</b>
Octan glatirameru 20 mg	0,70	[0,63; 0,77] <b>p&lt;0,05</b>
Interferon beta-1b 250 µg	0,70	[0,64; 0,76] <b>p&lt;0,05</b>
Teryflunomid 14 mg	0,70	[0,62; 0,79] <b>p&lt;0,05</b>
Teryflunomid 7 mg	0,78	[0,69; 0,89] <b>p&lt;0,05</b>
Interferon beta-1a 30 µg	0,83	[0,75; 0,91] <b>p&lt;0,05</b>
Interferon beta-1a 22 µg	0,92	[0,64; 1,31] p>0,05

\*obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych; CI (ang. *confidence interval*) – przedział wiarygodności; RR (ang. *Rate Ratio*) – współczynnik częstości.

Wyniki meta-analizy sieciowej wskazują, że natalizumab stosowany w dawce 300 mg co 4 tygodnie, był istotnie statystycznie ( $p<0,05$ ) lepszy od wszystkich leków wybranych jako komparatory główne i dodatkowe, z wyjątkiem ofatumumabu, pod względem redukcji rocznego wskaźnika rzutów, w populacji ogólnej pacjentów z rzutowym stwardnieniem rozsianym.

**Wyniki meta-analizy sieciowej dla porównania skuteczności klinicznej natalizumabu względem komparatorów odnośnie rocznego wskaźnika rzutów (ARR) [113] (kolorem jasnozielonym oznaczono wyniki istotnie statystycznie na korzyść natalizumabu).**

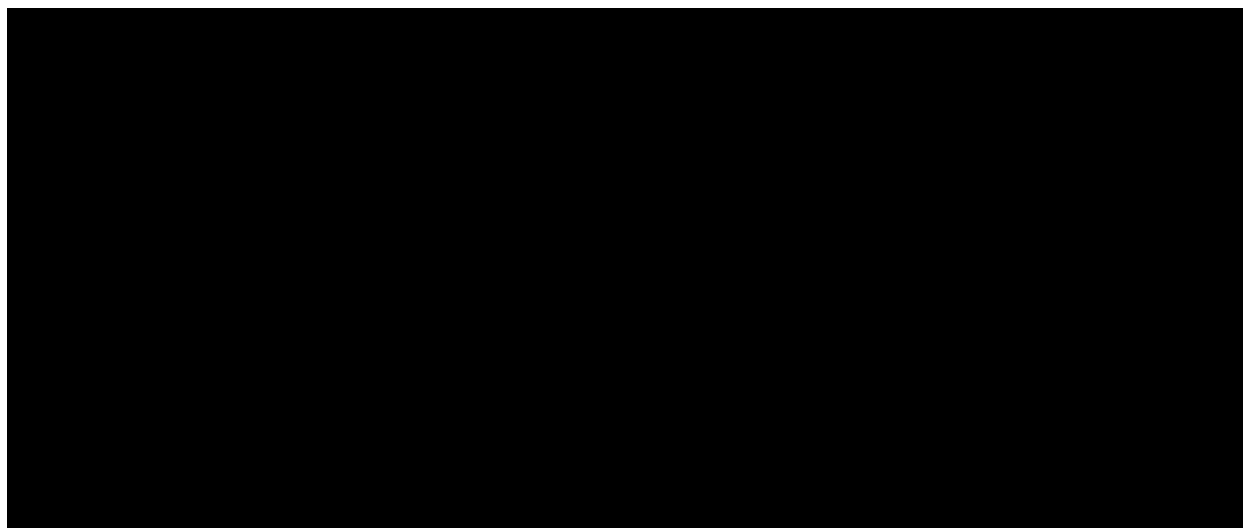
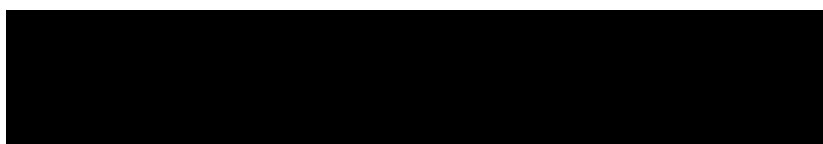
Analizowane interwencje	Współczynnik częstości (RR)	[95% CI] p*
<b>Roczny wskaźnik rzutów (ARR)</b>		
Kladrybina 3,5 mg/kg	0,74	[0,53; 1,02] p>0,05
Fingolimod 0,5 mg	0,68	[0,55; 0,84] <b>p&lt;0,05</b>
Interferon beta-1a 30 µg	0,38	[0,31; 0,46] <b>p&lt;0,05</b>
Teryflunomid 7 mg	0,40	[0,32; 0,50] <b>p&lt;0,05</b>
Interferon beta-1b 250 µg	0,45	[0,37; 0,54] <b>p&lt;0,05</b>
Octan glatirameru 20 mg	0,45	[0,37; 0,55] <b>p&lt;0,05</b>

Analizowane interwencje	Współczynnik częstości (RR)	[95% CI] p*
<b>Interferon beta-1a 44 µg</b>	0,48	[0,38; 0,60] <b>p&lt;0,05</b>
<b>Octan glatirameru 40 mg</b>	0,48	[0,39; 0,60] <b>p&lt;0,05</b>
<b>Peginterferon beta-1a 125 µg</b>	0,49	[0,38; 0,63] <b>p&lt;0,05</b>
<b>Ozanimod 0,5 mg</b>	0,52	[0,41; 0,67] <b>p&lt;0,05</b>
<b>Ponesimod 20 mg</b>	0,54	[0,41; 0,70] <b>p&lt;0,05</b>
<b>Teryflunomid 14 mg</b>	0,54	[0,36; 0,55] <b>p&lt;0,05</b>
<b>Fumaran dimetylu 240 mg</b>	0,62	[0,48; 0,78] <b>p&lt;0,05</b>
<b>Ozanimod 1 mg</b>	0,69	[0,53; 0,89] <b>p&lt;0,05</b>
<b>Ofatumumab 20 mg</b>	1,00	[0,74; 1,36] p>0,05

\*obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych; CI (ang. *confidence interval*) – przedział wiarygodności; RR (ang. *Rate Ratio*) – współczynnik częstości.

W analizie SUCRA natalizumab wykazał największe prawdopodobieństwo bycia najlepszym lekiem modyfikującym przebieg choroby (prawdopodobieństwo 93,3%) pod względem redukcji rocznego wskaźnika rzutów, drugi wynik osiągnął ofatumumab z prawdopodobieństwem wynoszącym 92,9%. Tymczasem teryflunomid w dawce 7 mg, interferon beta-1a w dawce 30 µg podawany domięśniowo i interferon beta-1a w dawce 22 µg podawany podskórnie uplasowały się na najniższych pozycjach według analizy SUCRA (odpowiednio 18,6%, 14,1% i 7,8% prawdopodobieństwo zajęcia pierwszego miejsca pod względem skuteczności w zakresie rocznego wskaźnika rzutów).

W przypadku drugiego punktu końcowego – progresji niepełnosprawności potwierdzonej po trzech miesiącach, nie przedstawiono szczegółowych wyników dla natalizumabu i komparatorów w analizie klinicznej, z uwagi na istotne zastrzeżenia co do wiarygodności przeprowadzonych obliczeń w opracowaniu Chen i wsp. 2020 (szczegóły przedstawiono w rozdziale „ograniczenia” oraz w rozdziale 5.2.3). W związku z tym przeprowadzono własne obliczenia dla punktu końcowego obejmującego czas do potwierdzonej progresji niepełnosprawności (3- i 6-miesięcznej), dokonując aktualizacji włączonego i opisanego w niniejszej analizie klinicznej opracowania Samjoo i wsp. 2020 [115], które jako jedyne zawierało w suplemencie dane wejściowe dla meta-analizy sieciowej a także uwzględniła w sieci większą liczbę komparatorów niż opracowanie Giovannoni i wsp. 2020 [103].



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

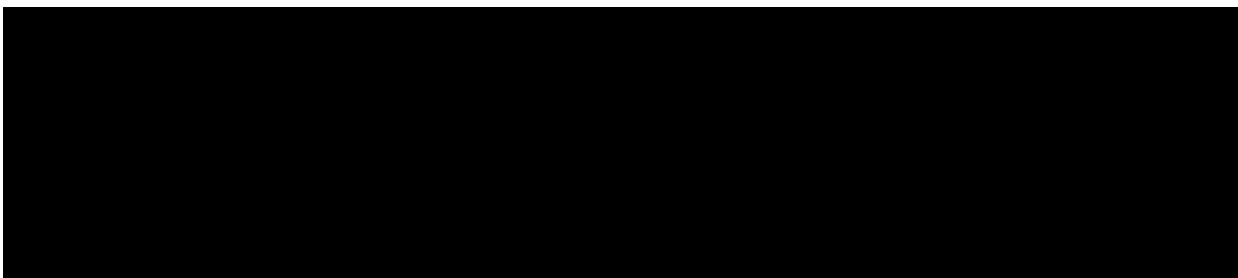
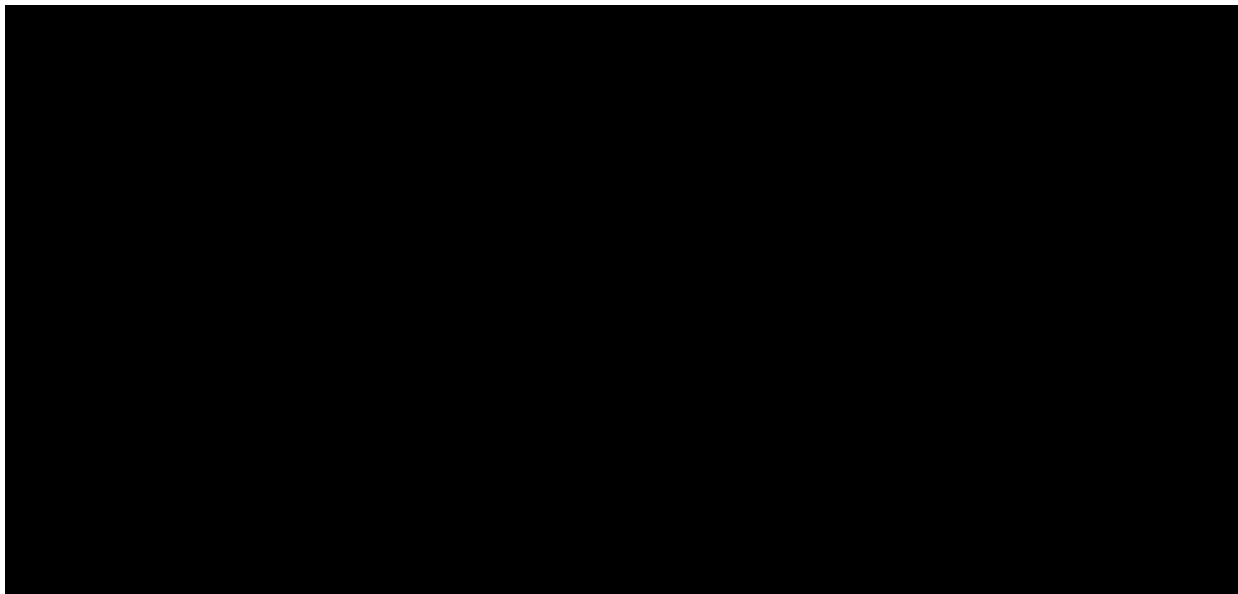
[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



Wyniki pozostałych przeglądów z meta-analizami sieciowymi

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

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

Porównanie w ramach MTC	Źródło	Wynik [95% CI/ CrI]	Wartość p	
<b>Roczny wskaźnik rzutów (ARR)</b>				
Natalizumab, 300 mg, q4w	Fingolimod 0,5 mg raz na dobę	Chen i wsp. 2022 [113]	RR=0,68 [0,55; 0,84]	<0,05
		Lucchetta i 2018 [104]	HR=0,68 [0,55; 0,81]	<0,05
		Liu 2021 [108]	RR=0,66 [0,51; 0,84]	<0,05
		ICER 2017 [109]	RR=0,67 [0,51; 0,91]	<0,05
		Tsivgoulis i wsp. 2016 [116] (dla badań RCT)	OR=0,64 [0,45; 0,93]	<0,05

Porównanie w ramach MTC		Źródło	Wynik [95% CI/ CrI]	Wartość p
<b>Kladrybina w dawce 3,5 mg/kg</b>		Drudge i wsp. 2022 [119]	RR=0,63 [0,24; 1,60]	>0,05
		Chen i wsp. 2022 [113]	RR=0,74 [0,55; 1,02]	>0,05
		Lucchetta i 2018 [104]	HR=0,74 [0,57; 0,96]	<b>&lt;0,05</b>
		Liu 2021 [108]	HR=0,74 [0,54; 1,02]	>0,05
		Siddiqui i wsp. 2018 [117]**	RR=1,22 [0,89; 1,68]	>0,05
Interferon beta-1a 30 µg raz w tygodniu		Lucchetta i 2018 [104]	HR=0,37 [0,31; 0,44]	<b>&lt;0,05</b>
		Xu 2018 [105] interferon beta-1a*	RR=0,41 [0,26; 0,64]	<b>&lt;0,05</b>
		Liu 2021 [108]	-	<b>&lt;0,05</b>
		ICER 2017 [109]	RR=0,37 [0,29; 0,49]	<b>&lt;0,05</b>
Interferon beta-1a 44 µg tiw		Lucchetta i 2018 [104]	HR=0,46 [0,37; 0,56]	<b>&lt;0,05</b>
		Liu 2021 [108]	-	<b>&lt;0,05</b>
		ICER 2017 [109]	RR=0,49 [0,38; 0,66]	<b>&lt;0,05</b>
Peginterferon beta-1a 125 µg q2w		Lucchetta i 2018 [104]	RR=0,49 [0,37; 0,63]	<b>&lt;0,05</b>
		ICER 2017 [109]	RR=0,50 [0,34; 0,72]	<b>&lt;0,05</b>
Interferon beta-1b 250 µg EOD		Lucchetta i 2018 [104]	HR=0,44 [0,36; 0,54]	<b>&lt;0,05</b>
		ICER 2017 [109]	RR=0,48 [0,37; 0,65]	<b>&lt;0,05</b>
Octan glatirameru 20 mg od		Lucchetta i 2018 [104]	HR=0,46 [0,38; 0,54]	<b>&lt;0,05</b>
		Liu 2021 [108]	-	<b>&lt;0,05</b>
		ICER 2017 [109]	RR=0,49 [0,39; 0,66]	<b>&lt;0,05</b>
Octan glatirameru 40 mg tiw		Lucchetta i 2018 [104]	HR=0,48 [0,38; 0,60]	<b>&lt;0,05</b>
		ICER 2017 [109]	RR=0,46 [0,33; 0,67]	<b>&lt;0,05</b>
Fumaran dimetylu 240 mg bid		Lucchetta i 2018 [104]	HR=0,65 [0,53; 0,80]	<b>&lt;0,05</b>
		Liu 2021 [108]	RR=0,63 [0,5; 0,81]	<b>&lt;0,05</b>
		ICER 2017 [109]	RR=0,59 [0,44; 0,81]	<b>&lt;0,05</b>
		Drudge i wsp. 2022 [119]	RR=0,45 [0,19; 1,04]	>0,05
Teryflunomid 14 mg od		Lucchetta i 2018 [104]	HR=0,46 [0,37; 0,57]	<b>&lt;0,05</b>
		Liu 2021 [108]	RR=0,46 [0,35; 0,60]	<b>&lt;0,05</b>
		ICER 2017 [109]	RR=0,47 [0,35; 0,63]	<b>&lt;0,05</b>
Ozanimod 0,5 mg	Liu 2021 [108]	RR=0,53 [0,39; 0,74]	<b>&lt;0,05</b>	
Ozanimod 1 mg		RR=0,69 [0,50; 0,97]	<b>&lt;0,05</b>	
Ofatumumab 20 mg			RR=1,03 [0,74; 1,45]	>0,05
		Samjoo i wsp. 2020 [115]	RR=0,94 [0,62; 1,44] ##	>0,05
		Drudge i wsp. 2022 [119]	RR=0,75 [0,18; 3,01]	>0,05

Porównanie w ramach MTC		Źródło	Wynik [95% CI/ CrI]	Wartość p	
<b>Pacjenci z co najmniej 1 nawrotem choroby w czasie 24 miesięcy</b>					
Natalizumab, 300 mg, q4w	Fingolimod 0,5 mg raz na dobę	Li 2020 [106]	RR=0,90 [0,73; 1,12]	>0,05	
	Interferon beta-1a 30 µg raz w tygodniu		RR=0,59 [0,48; 0,73]	<0,05	
	Interferon beta-1a 44 µg tiw		RR=0,64 [0,52; 0,78]	<0,05	
	Peginterferon beta-1a 125 µg q2w		RR=0,82 [0,63; 1,06]	>0,05	
	Interferon beta-1b (Betaseron) <sup>§</sup>		RR=0,63 [0,52; 0,78]	<0,05	
	Octan glatirameru		RR=0,64 [0,53; 0,79]	<0,05	
	Fumaran dimetylu		RR=0,79 [0,64; 0,99]	<0,05	
	Teryflunomid 14 mg od		RR=0,66 [0,52; 0,84]	<0,05	
<b>Progresja niepełnosprawności potwierdzona po 3 miesiącach</b>					
Natalizumab, 300 mg, q4w	<b>Fingolimod 0,5 mg raz na dobę</b>	Lucchetta i 2018 [104]	HR=0,73 [0,52; 1,00]	>0,05	
		Li 2020 [106]	HR=0,90 [0,73; 1,12]	>0,05	
		ICER 2017 [109]#	HR=0,82 [0,49; 1,36]	>0,05	
	<b>Kladrybina w dawce 3,5 mg/kg</b>	Lucchetta i 2018 [104]	HR=0,82 [0,54; 1,30]	>0,05	
		Siddiqui i wsp. 2018 [117]**	HR=1,21 [0,52; 2,77]	>0,05	
	Interferon beta-1a 30 µg raz w tygodniu	Lucchetta i 2018 [104]	HR=0,75 [0,45; 1,30]	>0,05	
		Li 2020 [106]	RR=0,66 [0,40; 1,11]	>0,05	
	Interferon beta-1a 44 µg tiw	Lucchetta i 2018 [104]	HR=0,89 [0,46; 1,70]	>0,05	
		Li 2020 [106]	RR=0,85 [0,50; 1,46]	>0,05	
	Peginterferon beta-1a 125 µg q2w	Lucchetta i 2018 [104]	HR=0,90 [0,53; 1,50]	>0,05	
		Li 2020 [106]	RR=0,81 [0,49; 1,33]	>0,05	
		ICER 2017 [109]#	RR=0,88 [0,47; 1,73]	>0,05	
	Interferon beta-1b 250 µg EOD	Lucchetta i 2018 [104]	HR=0,64 [0,40; 1,00]	≥0,05	
		Li 2020 [106]	RR=0,57 [0,33; 0,96]	<0,05	
	Octan glatirameru 20 mg od	Lucchetta i 2018 [104]	HR=0,67 [0,45; 0,99]	<0,05	
		Li 2020 [106] octan glatirameru*	RR=0,60 [0,38; 0,94]	<0,05	
	Fumaran dimetylu 240 mg bid	Lucchetta i 2018 [104]	HR=0,90 [0,62; 1,30]	>0,05	
		Li 2020 [106]	RR=0,85 [0,57; 1,29]	>0,05	
	Teryflunomid 14 mg od	Li 2020 [106]	RR=0,75 [0,47; 1,21]	>0,05	
		ICER 2017 [109]#	RR=0,78 [0,46; 1,32]	>0,05	
	Ofatumumab 20 mg	Samjoo i wsp. 2020 [115]	HR=0,79 [0,47; 1,34] ## (kryteria predefiniowane)	>0,05	
			HR=0,76 [0,44; 1,35] ## (kryteria z badania OPERA)	>0,05	
	<b>Progresja niepełnosprawności potwierdzona po 6 miesiącach</b>				

Porównanie w ramach MTC		Źródło	Wynik [95% CI/ CrI]	Wartość p
Natalizumab, 300 mg, q4w	Fingolimod 0,5 mg raz na dobę	Lucchetta i 2018 [104]	HR=0,68 [0,49; 0,94]	<0,05
		Li 2020 [106]	HR=0,91 [0,53; 1,55]	>0,05
	Kladrybina w dawce 3,5 mg/kg	Lucchetta i 2018 [104]	HR=0,84 [0,52; 1,30]	>0,05
		Siddiqui i wsp. 2018 [117]**	HR=1,10 [0,58; 2,07]	>0,05
	Interferon beta-1a 30 µg ow	Lucchetta i 2018 [104]	HR=0,53 [0,36; 0,78]	<0,05
		ICER 2017 [109]#	RR=0,70 [0,43; 1,12]	>0,05
	Interferon beta-1a 44 µg tiw	Lucchetta i 2018 [104]	HR=0,57 [0,35; 0,95]	<0,05
		ICER 2017 [109]#	RR=0,77 [0,46; 1,30]	>0,05
	Interferon beta-1b 250 µg EOD	Lucchetta i 2018 [104]	HR=1,40 [0,66; 3,00]	>0,05
		ICER 2017 [109]#	RR=0,85 [0,51; 1,47]	>0,05
	Octan glatirameru 20 mg od	Lucchetta i 2018 [104]	HR=0,62 [0,41; 0,97]	<0,05
		ICER 2017 [109]#	RR=0,75 [0,46; 1,22]	>0,05
	Octan glatirameru 40 mg tiw	Lucchetta i 2018 [104]	HR=0,37 [0,19; 0,66]	<0,05
		ICER 2017 [109]#	RR=0,48 [0,25; 0,93]	<0,05
	Fumaran dimetylu 240 mg bid	Lucchetta i 2018 [104]	HR=0,82 [0,50; 1,40]	>0,05
		ICER 2017 [109]#	RR=0,89 [0,53; 1,49]	>0,05
Ofatumumab 20 mg	Samjoo i wsp. 2020 [115]	HR=1,16 [0,63; 2,20] ## (kryteria predefiniowane)	>0,05	
		HR=0,95 [0,48; 1,84] ## (kryteria z badania OPERA)	>0,05	

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

#### Wyniki zidentyfikowanych meta-analiz sieciowych są spójne, i wskazują że natalizumab jest:

- istotnie statystycznie ( $p<0,05$ ) skuteczniejszy w zakresie redukcji rocznego wskaźnika rzutów, w populacji pacjentów z RRMS względem fingolimodu (wynik w 5/6 opracowań istotny statystycznie, a w 1/6 trend na korzyść natalizumabu);
- bardziej skuteczny w zakresie redukcji rocznego wskaźnika rzutów, w populacji pacjentów z RRMS względem kladrybiny (wynik w 1/4 opracowań istotny statystycznie, a w 3/4 trend na korzyść natalizumabu);
- istotnie statystycznie ( $p<0,05$ ) skuteczniejszy w zakresie redukcji rocznego wskaźnika rzutów, w populacji pacjentów z RRMS, względem wszystkich dodatkowych komparatorów zdefiniowanych w Analizie klinicznej, za wyjątkiem ofatumumabu<sup>2</sup>.

<sup>2</sup> W przypadku opracowań uwzględnionych w tabelce, nie uwzględniono porównania z ponesimodem, gdyż w momencie ich publikacji lek ten nie był jeszcze zarejestrowany w leczeniu RRMS i/lub nie były opublikowane wyniki badań RCT dla ponesimodu.



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

- porównywalnie skuteczny ( $p > 0,05$ ) względem głównych komparatorów tj. fingolimodu i kladrybiny 3,5 mg/kg, niemniej jednak widoczny jest trend na korzyść natalizumabu;
- **istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) bardziej skuteczny od octanu glatirameru dawce 20 mg od oraz interferonu beta-1b 250 µg EOD** (przy czym w przypadku opracowania Lucchetta i 2018 [97] wynik znajduje się na granicy istotności statystycznej, z wyraźnym trendem na korzyść natalizumabu);
- porównywalnie skuteczny ( $p > 0,05$ ) względem pozostałych dodatkowych komparatorów tj. interferonu beta-1a w dawce 30 µg raz w tygodniu, interferonu beta-1a 44 µg tiw, peginterferonu beta-1a 125 µg q2w, fumaranu dimetylu 240 mg bid, teryflunomidu 14 mg od, ofatumumabu w dawce 20 mg; niemniej jednak widoczny jest trend na korzyść natalizumabu (za wyjątkiem porównania z ofatumumabem).

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

- porównywalnie skuteczny ( $p > 0,05$ ) względem fingolimodu (**niemniej jednak widoczny był trend na korzyść natalizumabu a w jednym z opracowań – istotnie lepszy od fingolimodu**);
- porównywalnie skuteczny ( $p > 0,05$ ) względem kladrybiny w dawce 3,5 mg/kg (**niemniej jednak widoczny był trend na korzyść natalizumabu**);
- **istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) bardziej skuteczny od octanu glatirameru w dawce 40 mg tiw, interferonu beta-1a**;
- porównywalnie skuteczny ( $p > 0,05$ ) względem fumaranu dimetylu w dawce 240 mg bid, interferonu beta-1b 250 µg EOD, ofatumumabu w dawce 20 mg (**niemniej jednak widoczny był trend na korzyść natalizumabu**).

Niemniej jednak w przypadku pozostałych komparatorów, pomimo, że wyniki meta-analiz sieciowych są rozbieżne pod względem istotności statystycznej wyników, to podobnie wskazują na korzyść natalizumabu tj. w opracowaniu Lucchetta i 2018 [104] wykazano istotną statystycznie przewagę natalizumabu nad interferonem beta-1a 30 µg ow, octanem glatirameru 20 mg od oraz interferonem beta-1a 44 µg tiw, natomiast w opracowaniu ICER 2017 [109] – jedynie trend na korzyść natalizumabu.

Przegląd **Giovannoni i wsp. 2020 [103]** stanowi jedno z wiarygodnych opracowań wtórnych; uwzględnia ocenę licznych klinicznie istotnych punktów końcowych: ARR, 3-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności oraz 6-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności a także cechuje się przewagą metodologiczną nad pozostałymi meta-analizami – poszczególne punkty końcowe analizuje w sposób adekwatny do ich charakteru. Niemniej jednak opracowanie to, z uwagi na datę przeprowadzenia przeglądu systematycznego i datę publikacji, jest nieaktualne i nie zawiera wyników klinicznych dla ofatumumabu, ozanimodu i poniesimodu.

**Wyniki mieszanego porównania skuteczności klinicznej DMT (natalizumab oraz komparatory) względem placebo odnośnie rocznego wskaźnika rzutów (ARR); progresji niepełnosprawności potwierdzonej po 3 i 6 miesiącach, od najbardziej skutecznego do najmniej skutecznego DMT [103].**

Analizowane interwencje	Parametr: RR lub HR	[95% CrI]
<b>Roczny wskaźnik rzutów (ARR), RR (współczynnik częstości)</b>		
Natalizumab 300 mg q4w	0,31	[0,23; 0,43]
Kladrybina 3,5 mg/kg	0,42	[0,32; 0,55]
Fingolimod	0,46	[0,38; 0,56]
Fumaran dimetylu 240 mg bid	0,50	[0,40; 0,61]
Peginterferon beta-1a 125 µg q2w	0,64	[0,47; 0,88]
Octan glatirameru 40 mg tiw	0,66	[0,50; 0,86]

Analizowane interwencje	Parametr: RR lub HR	[95% CrI]
Octan glatirameru 20 mg od	0,63	[0,53; 0,72]
Interferon beta-1b 250 µg EOD	0,65	[0,53; 0,78]
Interferon beta-1a 44 µg tiw	0,65	[0,52; 0,81]
Teryflunomid 14 mg od	0,74	[0,61; 0,89]
Interferon beta-1a 30 µg ow	0,81	[0,69; 0,93]
<b>Progresja niepełnosprawności potwierdzona po 3 miesiącach, HR (hazard względny)</b>		
Natalizumab 300 mg q4w	0,58	[0,32; 1,06]
Interferon beta-1a 44 µg tiw	0,62	[0,33; 1,17]
Kladrybina 3,5 mg/kg	0,67	[0,36; 1,25]
Interferon beta-1a 22 µg tiw	0,68	[0,36; 1,27]
Fumaran dimetylu 240 mg bid	0,69	[0,44; 1,09]
Teryflunomid 14 mg od	0,70	[0,38; 1,30]
Interferon beta-1a 30 µg ow	0,74	[0,39; 1,41]
Fingolimod 0,5 mg	0,76	[0,50; 1,16]
Octan glatirameru 20 mg od	0,87	[0,48; 1,58]
Interferon beta-1b 250 µg EOD	0,92	[0,40; 2,14]
<b>Progresja niepełnosprawności potwierdzona po 6 miesiącach, HR (hazard względny)</b>		
Natalizumab 300 mg q4w	0,46	[0,25; 0,84]
Kladrybina 3,5 mg/kg	0,53	[0,28; 1,00]
Fingolimod 0,5 mg	0,67	[0,43; 1,05]
Interferon beta-1a 44 µg tiw	0,67	[0,37; 1,21]
Fumaran dimetylu 240 mg bid	0,71	[0,44; 1,12]
Interferon beta-1a 30 µg ow	0,73	[0,38; 1,42]
Teryflunomid 14 mg od	0,75	[0,40; 1,42]
Octan glatirameru 20 mg od	0,93	[0,50; 1,72]

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

Analiza porównawcza przeprowadzona w opracowaniu [103] wykazała:

- że spośród komparatorów, natalizumab cechuje się największą skutecznością w odniesieniu do redukcji rocznego wskaźnika rzutów (RR=0,31; 95% CrI: 0,23; 0,43) względem placebo. Prawdopodobieństwo bycia skuteczniejszym niż placebo dla pozostałych preparatów DMT wynosiło <10%, w tym 0% w przypadku interferonu beta-1a, interferonu beta-1b, octanu glatirameru w dawce 20 mg oraz teryflunomidu;
- na redukcję ryzyka progresji niepełnosprawności potwierdzonej po 3 miesiącach leczenia za pomocą wszystkich analizowanych interwencji (wnioskowanej oraz alternatywnych), niemniej raportowane różnice względem placebo nie były statystycznie istotne. **Jednocześnie stosowanie natalizumabu wiązało się w największym prawdopodobieństwie redukcji ryzyka progresji niepełnosprawności w zestawieniu z analizowanymi komparatorami (HR=0,58; 95% CrI: 0,32; 1,06);**
- że w zakresie redukcji ryzyka progresji niepełnosprawności potwierdzonej po 6 miesiącach, istotną statystycznie różnicę (p<0,05) między aktywnym leczeniem a stosowaniem placebo raportowano tylko w przypadku natalizumabu (HR=0,46; 95% CrI: 0,25; 0,84). Różnice między pozostałymi DMT wybranymi na komparatory a placebo nie były istotne statystycznie. **Jednocześnie stosowanie natalizumabu wiązało się w największą redukcją**

**postępu progresji niepełnosprawności w zestawieniu z analizowanymi komparatorami (podobne wyniki uzyskano również w opracowaniu Samjoo i wsp. 2020 [115]).**

**Spośród komparatorów natalizumab jest najskuteczniejszą opcją terapeutyczną w zakresie redukcji ryzyka potwierdzonej progresji niepełnosprawności, w tym szczególnie w długim horyzoncie czasowym, tj. po 6 miesiącach.**

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

Porównanie	Źródło	Wynik [95% CI/ CrI]	Wartość p	
<b>Ciężkie zdarzenia/ działania niepożądane</b>				
Natalizumab, 300 mg, q4w	<b>Fingolimod 0,5 mg raz na dobę</b>	Chen i wsp. 2022 [113]	RR=0,73 [0,50; 1,08]	>0,05
		Śladowska i wsp. 2022 [111]#	OR=1,20 [0,79; 1,82]	>0,05
		Li 2020 [106]	RR=0,91 [0,53; 1,55]	>0,05
		Lucchetta 2019 [107]	RR=0,866 [0,614; 1,242]	>0,05
	<b>Kladrybina w dawce 3,5 mg/kg</b>	Chen i wsp. 2022 [113]	RR=0,55 [0,30; 1,01]	>0,05
		Śladowska i wsp. 2022 [111]#	OR=1,79 [0,98; 3,30]	>0,05
		Lucchetta 2019 [107]	RR=0,627 [0,366; 1,065]	>0,05
	<b>Interferon beta-1a 30 µg raz w tygodniu</b>	Xu 2018 [105] * interferon beta-1a	RR=1,02 [0,54; 1,95]	>0,05
		Lucchetta 2019 [107]	RR=1,180 [0,785; 1,814]	>0,05
		Śladowska i wsp. 2022 [111]#	OR=0,93 [0,60; 1,44]#	>0,05
		Chen i wsp. 2022 [113]	RR=0,87 [0,56; 1,36]	>0,05
	<b>Interferon beta-1a 44 µg tiw</b>	Li 2020 [106]	RR=0,80 [0,32; 2,03]	>0,05
		Śladowska i wsp. 2022 [111]#	OR=1,06 [0,62; 1,81]#	>0,05
		Chen i wsp. 2022 [113]	RR=0,75 [0,47; 1,20]	>0,05
	<b>Peginterferon beta-1a 125 µg q2w</b>	Li 2020 [106]	RR=0,84 [0,39; 1,80]	>0,05
		Lucchetta 2019 [107]	RR=1,093 [0,719; 1,663]	>0,05
		Śladowska i wsp. 2022 [111]#	OR=1,10 [0,67; 1,81]#	>0,05
		Chen i wsp. 2022 [113]	RR=0,92 [0,56; 1,51]#	>0,05
	<b>Interferon beta-1b 250 µg EOD</b>	Li 2020 [106]	RR=0,96 [0,42; 2,23]	>0,05
		Lucchetta 2019 [107]	RR=1,120 [0,678; 1,846]	>0,05
Chen i wsp. 2022 [113]		RR=0,91 [0,53; 1,56]#	>0,05	
<b>Octan glatirameru 20 mg od</b>	Li 2020 [106]* octan glatirameru	RR=0,85 [0,42; 1,72]	>0,05	
	Lucchetta 2019 [107]	RR=0,970 [0,661; 1,441]	>0,05	
	Śladowska i wsp. 2022 [111]#	OR=0,94 [0,61; 1,43]#	>0,05	
	Chen i wsp. 2022 [113]	RR=0,95 [0,63; 1,45]	>0,05	

Porównanie		Źródło	Wynik [95% CI/ CrI]	Wartość p
	Fumaran dimetylu 240 mg bid	Li 2020 [106]	RR=0,81 [0,45; 1,47]	>0,05
		Lucchetta 2019 [107]	RR=0,962 [0,699; 1,354]	>0,05
		Śladowska i wsp. 2022 [111]	OR=1,03 [0,69; 1,56]#	>0,05
		Chen i wsp. 2022 [113]	RR=0,93 [0,62; 1,40]	>0,05
	Teryflunomid 14 mg od	Li 2020 [106]	RR=0,68 [0,36; 1,29]	>0,05
		Śladowska i wsp. 2022 [111]	0,68 [0,44; 1,06]	>0,05
		Chen i wsp. 2022 [113]	RR=0,65 [0,42; 1,00]	>0,05
	Ofatumumab 20 mg	Śladowska i wsp. 2022 [111]	OR=0,59 [0,34; 1,01]	>0,05
		Chen i wsp. 2022 [113]	RR=0,55 [0,32; 0,96]	<b>&lt;0,05</b>
	Ozanimod 1 mg	Śladowska i wsp. 2022 [111]	OR=1,01 [0,54; 1,90]	>0,05
		Chen i wsp. 2022 [113]	RR=0,82 [0,43; 1,55]	>0,05
	Ponesimod	Śladowska i wsp. 2022 [111]	OR=0,64 [0,35; 1,17]	>0,05
Chen i wsp. 2022 [113]		RR=0,59 [0,22; 1,63]	>0,05	
<b>Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń/ działań niepożądanych</b>				
Natalizumab, 300 mg, q4w	Fingolimod 0,5 mg raz na dobę	Chen i wsp. 2022 [113]#	RR=1,05 [0,34; 3,22]	>0,05
		Śladowska i wsp. 2022 [111]#	OR=0,89 [0,35; 2,25]	>0,05
		Lucchetta 2018 [104]	RR=1,10 [0,36; 3,40]	>0,05
		Li 2020 [106]	RR=0,57 [0,19; 1,66]	>0,05
		Lucchetta 2019 [107]#	RR=0,995 [0,581; 1,750]	>0,05
		Liu i wsp. 2021 [108]	RR=0,91 [0,24; 3,98]	>0,05
	Kladrybina w dawce 3,5 mg/kg	Chen i wsp. 2022 [113]	RR=0,74 [0,18; 3,08]	>0,05
		Śladowska i wsp. 2022 [111]#	OR=1,06 [0,29; 3,86]	>0,05
		Lucchetta 2018 [104]	RR=0,93 [0,36; 3,40]	>0,05
		Lucchetta 2019 [107]#	RR=0,928 [0,355; 2,353]	>0,05
		Liu i wsp. 2021 [108]	1,35 [0,2; 9,22]	>0,05
	Interferon beta-1a 30 µg raz w tygodniu	Lucchetta 2018 [104]	RR=1,10 [0,34; 3,50]	>0,05
		Xu 2018 [105] * interferon beta-1a	RR=0,56 [0,21; 1,48]	>0,05
		Li 2020 [106]	RR=0,57 [0,18; 1,85]	>0,05
		Lucchetta 2019 [107]	RR=1,277 [0,693; 2,427]	>0,05
		Liu i wsp. 2021 [108]	-	>0,05
		Śladowska i wsp. 2022 [111]	OR=0,83 [0,32; 2,18]#	>0,05
		Chen i wsp. 2022 [113]	RR=0,81 [0,25; 2,60]	>0,05
	Interferon beta-1a 44 µg tiw	Lucchetta 2018 [104]	RR=0,80 [0,18; 2,60]	>0,05
		Lucchetta 2019 [107]	RR=0,441 [0,088; 1,721]	>0,05
		Liu i wsp. 2021 [108]	-	>0,05
		Śladowska i wsp. 2022 [111]	OR=1,62 [0,60; 4,36]#	>0,05
		Chen i wsp. 2022 [113]	RR=0,50 [0,16; 1,61]	>0,05
Peginterferon beta-1a 125 µg q2w	Li 2020 [106]	RR=2,21 [0,56; 8,74]	>0,05	
	Lucchetta 2019 [107]	RR=0,379 [0,138; 0,962]	<b>&lt;0,05</b>	

Porównanie		Źródło	Wynik [95% CI/ CrI]	Wartość p
		Śladowska i wsp. 2022 [111]	OR=0,45 [0,12; 1,63]	>0,05
		Chen i wsp. 2022 [113]	RR=0,35 [0,08; 1,46]	>0,05
	Interferon beta-1b 250 µg EOD	Lucchetta 2018 [104]	RR=1,00 [0,20; 3,70]	>0,05
		Li 2020 [106]	RR=1,58 [0,40; 6,20]	>0,05
		Lucchetta 2019 [107]	RR=1,302 [0,489; 3,361]	>0,05
		Liu i wsp. 2021 [108]	-	>0,05
		Śladowska i wsp. 2022 [111]	OR=1,54 [0,45; 5,33]#	>0,05
		Chen i wsp. 2022 [113]	RR=0,55 [0,14; 2,14]	>0,05
	Octan glatirameru 20 mg od	Lucchetta 2018 [104]	RR=1,00 [0,26; 2,80]	>0,05
		Li 2020 [106]* octan glatirameru	RR=1,55 [0,49; 4,86]	>0,05
		Lucchetta 2019 [107]	RR=1,282 [0,689; 2,444]	>0,05
		Śladowska i wsp. 2022 [111]	OR=1,11 [0,43; 2,85]#	>0,05
		Chen i wsp. 2022 [113]	RR=0,79 [0,25; 2,49]	>0,05
	Octan glatirameru 40 mg tiw	Lucchetta 2019 [107]	RR=0,497 [0,092; 2,185]	>0,05
		Śladowska i wsp. 2022 [111]	OR=1,49 [0,40; 5,60]#	>0,05
		Chen i wsp. 2022 [113]	RR=0,52 [0,12; 2,25]	>0,05
	Fumaran dimetylu 240 mg bid	Li 2020 [106]	RR=1,56 [0,55; 4,47]	>0,05
		Lucchetta 2019 [107]	RR=1,187 [0,685; 2,117]	>0,05
		Liu i wsp. 2021 [108]	RR=0,60 [0,15; 2,38]	>0,05
		Śladowska i wsp. 2022 [111]	OR=0,88 [0,34; 2,29]#	>0,05
		Chen i wsp. 2022 [113]	RR=0,92 [0,29; 2,88]	>0,05
	Teryflunomid 14 mg od	Li 2020 [106]	RR=0,84 [0,26; 2,76]	>0,05
		Liu i wsp. 2021 [108]	RR=0,86 [0,19; 4,09]	>0,05
		Śladowska i wsp. 2022 [111]	0,94 [0,36; 1,95]	>0,05
		Chen i wsp. 2022 [113]	RR=0,76 [0,24; 2,39]	>0,05
	Ofatumumab 20 mg	Śladowska i wsp. 2022 [111]	OR=0,86 [0,29; 2,58]	>0,05
		Chen i wsp. 2022 [113]	RR=0,69 [0,20; 2,43]	>0,05
		Samjoo i wsp. 2020 [115]	HR=1,15 [0,30; 4,27] #	>0,05
Ozanimod 1 mg	Śladowska i wsp. 2022 [111]	OR=1,58 [0,50; 4,99]	>0,05	
	Chen i wsp. 2022 [113]	RR=0,94 [0,25; 3,49]#	>0,05	
Ponesimod	Śladowska i wsp. 2022 [111]	OR=0,63 [0,20; 2,06]	>0,05	
	Chen i wsp. 2022 [113]	RR=0,51 [0,14; 1,90]	>0,05	
<b>Jakiegokolwiek zdarzenia/ działania niepożądane</b>				
Natalizumab, 300 mg, q4w	<b>Fingolimod 0,5 mg raz na dobę</b>	Śladowska i wsp. 2022 [111]#	OR=1,45 [0,69; 3,05]	>0,05
		Lucchetta 2019 [107]	RR=0,961 [0,543; 1,68]	>0,05
	<b>Kladrybina w dawce 3,5 mg/kg</b>	Śladowska i wsp. 2022 [111]#	OR=1,98 [0,93; 4,19]	>0,05
		Lucchetta 2019 [107]	RR=0,903 [0,458; 1,800]	>0,05

Porównanie	Źródło	Wynik [95% CI/ CrI]	Wartość p
Interferon beta-1a 30 µg raz w tygodniu	Xu 2018 [105] * interferon beta-1a	RR=0,60 [0,24; 1,50]	>0,05
	Lucchetta 2019 [107]	RR=0,877 [0,477; 1,597]	>0,05
	Śladowska i wsp. 2022 [111]	<b>OR=2,08 [1,01; 4,28]#</b>	<b>&lt;0,05</b>
Octan glatirameru 20 mg od	Śladowska i wsp. 2022 [111]	OR=1,14 [0,55; 2,39]#	>0,05
Octan glatirameru 40 mg tiw	Śladowska i wsp. 2022 [111]	<b>OR=2,10 [1,02; 4,31]#</b>	<b>&lt;0,05</b>
Interferon beta-1a 44 µg tiw	Śladowska i wsp. 2022 [111]	<b>OR=4,42 [1,63; 11,98]#</b>	<b>&lt;0,05</b>
Teryflunomid 14 mg od	Śladowska i wsp. 2022 [111]	0,67 [0,32; 1,40]	>0,05
Peginterferon beta-1a 125 µg q2w	Lucchetta 2019 [107]	RR=0,881 [0,443; 1,730]	>0,05
	Śladowska i wsp. 2022 [111]	OR=0,25 [0,15; 0,44]	>0,05
Fumaran dimetylu 240 mg bid	Lucchetta 2019 [107]	RR=0,915 [0,518; 1,650]	>0,05
	Śladowska i wsp. 2022 [111]	OR=2,21 [1,00; 4,91]#	>0,05
Ofatumumab 20 mg	Śladowska i wsp. 2022 [111]	OR=0,60 [0,27; 1,31]	>0,05
Ozanimod		OR=0,91 [0,43; 1,93]	>0,05
Ponesimod		OR=0,54 [0,23; 1,23]	>0,05

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

Wyniki zidentyfikowanych meta-analiz sieciowych są spójne, i wskazują, że ogólny profil bezpieczeństwa natalizumabu jest porównywalny względem komparatorów głównych (fingolimodu, kladrybiny) i dodatkowych w zakresie:

- ryzyka wystąpienia ciężkich zdarzeń/działań niepożądanych (z wyjątkiem niższego ryzyka wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych w przypadku porównania z ofatumumabem w opracowaniu Chen i wsp. 2022 [113]; w opracowaniu Śladowska i wsp. 2022 [111] wynik na granicy istotności statystycznej);
- ryzyka przerwania leczenia z powodu zdarzeń/działań niepożądanych (z wyjątkiem analizy Lucchetta 2019 [107], w której wykazano, że ryzyko wystąpienia tego typu zdarzeń jest niższe dla natalizumabu w porównaniu do peginterferonu beta);
- ryzyka jakichkolwiek zdarzeń/działań niepożądanych dla porównania natalizumabu względem: fingolimodu, kladrybiny, ofatumumabu, ozanimodu, ponesimodu, fumaranu dimetylu w dawce 240 mg, peginterferonu beta-1a w dawce 125 µg, teryflunomidu w dawce 14 mg raz na dobę, octanu glatirameru w dawce 20 mg raz na dobę; w przypadku porównania wnioskowanej interwencji z octanem glatirameru w dawce 40 mg czy interferonem beta-1a w dawce 44 µg trzy razy w tygodniu a także interferonem beta-1a w dawce 30 µg [wynik na granicy istotności statystycznej]; wykazano istotnie niższe ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych w opracowaniu Śladowska i wsp. 2022 [111].

**PORÓWNANIE NATALIZUMABU Z KOMPATORAMI – WYNIKI PORÓWNAŃ BEZPOŚREDNICH – badania randomizowane**

**WYNIKI PORÓWNAŃ BEZPOŚREDNICH NATALIZUMABU Z FINGOLIMODEM - BADANIA RANDOMIZOWANE**

Wyniki badania RCT REVEAL - Butzkueven i wsp. 2020 [17] wskazują, że stosowanie natalizumabu w porównaniu z fingolimodem w populacji pacjentów z RRMS wiązała się z:

- istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ):
  - niższą skumulowaną liczbą nowych zmian GD+ w przeliczeniu na skan w 12, 16, 20 i 24 tygodniu badania;
  - niższym skumulowanym prawdopodobieństwem wystąpienia  $\geq 2$  i  $\geq 3$  nowych zmian GD+;
  - niższym prawdopodobieństwem wystąpienia rzutu w czasie badania;
  - niższym ARR w czasie badania;
- brakiem istotnych statystycznie różnic ( $p > 0,05$ ; ale widoczny był wyraźny trend na korzyść natalizumabu), w zakresie:
  - skumulowanej liczby nowych zmian GD+ w przeliczeniu na skan w 4 i 8 tygodniu badania;
  - skumulowanego prawdopodobieństwa wystąpienia  $\geq 1$  nowej zmiany GD+;
  - ryzyka wystąpienia nowych zmian GD+ czy nowych lub nowo powiększonych zmian w sekwencji T2;
  - objętości zmian GD+ czy nowych/nowo powiększonych zmian w sekwencji T2 w 24 tygodniu badania;
  - ryzyka przerwania leczenia z dowolnej przyczyny, ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia, przerwania terapii z powodu zdarzeń niepożądanych.

Ogólny profil bezpieczeństwa natalizumabu w badaniu RCT REVEAL - Butzkueven i wsp. 2020 [17] był porównywalny ( $> 0,05$ ) do fingolimodu w zakresie ryzyka poszczególnych zdarzeń niepożądanych.

**Zestawienie wyników z zakresu najważniejszych punktów końcowych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania natalizumabu względem fingolimodu populacji pacjentów z RRMS w oparciu o wyniki badania randomizowanego – kolorem zielonym oznaczono wyniki istotne statystycznie na korzyść natalizumabu; kolorem bładozielonym oznaczono wyniki wskazujące na trend na korzyść natalizumabu [17].**

Punkt końcowy		Grupa badana natalizumab N=54	Grupa kontrolna Fingolimod N=54	HR [95% CI]*/redukcja */RR [95% CI]^	Wartość p*
Średnia skumulowana liczba nowych zmian GD+ w przeliczeniu na skan (SE)	4 tydzień	0,62	1,69	Redukcja: 63%	0,353
	8 tydzień	0,64	1,96	Redukcja: 67%	0,142
	12 tydzień	0,68	2,27	Redukcja: 70%	<b>0,030</b>
	16 tydzień	0,70	2,44	Redukcja: 71%	<b>0,014</b>
	20 tydzień	0,72	2,53	Redukcja: 72%	<b>0,010</b>
	24 tydzień	0,72	2,60	Redukcja: 72%	<b>0,008</b>
Skumulowane prawdopodobieństwo wystąpienia nowych zmian GD+ w czasie badania, %	$\geq 1$	40,48%	57,99%	HR=0,60 [0,31; 1,16]	0,126
	$\geq 2$	11,54%	48,48%	HR=0,25 [0,09; 0,68]	<b>0,007</b>
	$\geq 3$	10,02%	41,38%	HR=0,24 [0,08; 0,77]	<b>0,016</b>
Pacjenci z nowymi zmianami GD+, n/N (%) **		16/47 (34,0%)	24/45 (53,3%)	RR=0,64 [0,39; 1,02]	0,062
Zmiana objętości zmian GD+ w sekwencji T1 w 24 tygodniu, w porównaniu z wartością wyjściową, średnia (SD) **		0,5 (31,2)	1,8 (19,7)	-	0,532
Pacjenci w nowymi/nowo powiększonymi zmianami T2 w 24 tygodniu, n/N (%) **		6/15 (40,0%)	10/16 (62,5%)	RR=0,64 [0,30; 1,28]	0,21
Liczba nowych/nowo powiększonych zmian w sekwencji T2 w 24 tygodniu, w przeliczeniu na pacjenta, średnia (SD) **		1,3 (2,5)	1,9 (2,2)	-	0,263

Punkt końcowy	Grupa badana natalizumab N=54	Grupa kontrolna Fingolimod N=54	HR [95% CI]* / redukcja * / RR [95% CI]^	Wartość p*
Zmiana objętości zmian w sekwencji T2 w 24 tygodniu, w porównaniu z wartością wyjściową**, średnia (SD)	0,1 (4,4)	3,3 (5,0)	-	0,053
Skumulowane prawdopodobieństwo wystąpienia rzutu w czasie badania \$, %	1,9%	22,3%	HR=0,08 [0,01; 0,64]	<b>0,017</b>
ARR w czasie badania [95% CI]	0,02 [0,00; 0,13]	0,20 [0,11; 0,37]	HR=0,09 [0,01; 0,72] &	<b>0,023</b>
Przerwanie udziału w badaniu z jakichkolwiek przyczyn [głównie z powodu zakończenia badania decyzją sponsora], n (%)	53 (98,1%)	51 (94,4%)	1,04 [0,95; 1,16]	>0,05
Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia, n (%)	23 (42,6%)	32 (59,3%)	0,72 [0,49; 1,04]	>0,05
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia ogółem, n (%)	1 (1,9%)	3 (5,6%)	0,33 [0,04; 2,25]	>0,05

\* wartości podane w referencji. ^wartości obliczone na podstawie danych z referencji. \*\* w odniesieniu do pacjentów, dla których dostępne były wyniki MRI w 24 tygodniu badania. \$ Na podstawie modelu Cox'a skorygowanego o liczbę rzutów w ciągu roku przed punktem wyjściowym, wieku, wyjściowego wyniku w skali EDSS i czasu od pierwszego objawu choroby. & Wskazana wartość to współczynnik częstości oparty na ujemnym dwumianowym modelu ARR z leczeniem jako skutkiem, skorygowanym o liczbę rzutów w roku przed punktem wyjściowym, czasu od pierwszego objawu choroby, wyjściowego wyniku w skali EDSS i wyjściowego wieku.

### **Wyniki porównań bezpośrednich natalizumabu z interferonem beta/octanem glatirameru - badania randomizowane**

Wyniki badania RCT Mazdeh 2018 [12] wskazują na istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) wyższą skuteczność kliniczną natalizumabu w porównaniu z interferonem beta-1a w zakresie:

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

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

Ogólny profil bezpieczeństwa natalizumabu w badaniu RCT SURPASS (NCT01058005) [13] był porównywalny ( $> 0,05$ ) do komparatorów, tj. interferonu beta-1a i octanu glatirameru pod względem ryzyka wystąpienia zgonu, ciężkich zdarzeń niepożądanych, nieciężkich zdarzeń niepożądanych czy przerwania terapii z powodu zdarzeń niepożądanych.

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

Porównanie	Źródło	Wynik RR/Peto OR [95% CI]	Wartość p	
<b>Brak rzutu [nawrotu] choroby w czasie 12 miesięcy</b>				
Natalizumab	Interferon beta-1a	Mazdeh 2018 [12]	OR <sub>Peto</sub> =45,98 [14,31; 147,67]	<b>&lt;0,05</b>
<b>Pacjenci z 1 rzutem w czasie 12 miesięcy</b>				
Natalizumab	Interferon beta-1a	Mazdeh 2018 [12]	RR=0,27 [0,07; 0,93]	<b>&lt;0,05</b>
<b>Pacjenci z 2 rzutami w czasie 12 miesięcy</b>				
Natalizumab	Interferon beta-1a	Mazdeh 2018 [12]	OR <sub>Peto</sub> =0,07 [0,02; 0,23]	<b>&lt;0,05</b>
<b>Obniżenie punktacji EDSS po 10-12 miesiącach</b>				
Natalizumab	Interferon beta-1a	Mazdeh 2018 [12]	Bd (większe w grupie natalizumabu)	<b>&lt;0,05</b>
<b>Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem</b>				



Porównanie		Źródło	Wynik RR/Peto OR [95% CI]	Wartość p
Natalizumab	Interferon beta-1a	SURPASS (NCT01058005) [13]	RR=0,61 [0,07; 5,72]	>0,05
	Octan glatirameru		OR <sub>Peto</sub> =4,36 [0,07 ; 290,40]	>0,05
<b>Nieciężkie zdarzenia niepożądane ogółem</b>				
Natalizumab	Interferon beta-1a	SURPASS (NCT01058005) [13]	RR=0,97 [0,60; 1,64]	>0,05
	Octan glatirameru		RR=0,82 [0,52; 1,37]	>0,05
<b>Przerwanie terapii z powodu zdarzeń niepożądanych</b>				
Natalizumab	Interferon beta-1a	SURPASS (NCT01058005) [13]	OR <sub>Peto</sub> =0,07 [0,004; 1,22]	>0,05
	Octan glatirameru		OR <sub>Peto</sub> =0,04 [0,001; 2,95]	>0,05
<b>Zgony</b>				
Natalizumab	Interferon beta-1a	SURPASS (NCT01058005) [13]	0 w obu grupach	-
	Octan glatirameru		0 w obu grupach	-

RR – ryzyko względne, OR<sub>Peto</sub> – iloraz szans liczony metodą Peto.

### **Wyniki porównań bezpośrednich natalizumabu z interferonem beta/octanem glatirameru - badania randomizowane, w populacji pacjentów wcześniej leczonych natalizumabem**

W odnalezionych randomizowanych badaniach klinicznych Gobbi i wsp., 2013 [14] /Zecca i wsp., 2014 [15] oraz RESTORE Fox i wsp., 2014 [16] oceniano pacjentów kontynuujących terapię natalizumabem w porównaniu do pacjentów, którzy przegrali leczenie natalizumabem i rozpoczęli stosowanie interferonu beta-1b [14]-[15] bądź interferonu beta-1a lub octanu glatirameru [16]. W badaniach tych uwzględniono populację pacjentów z RRMS, którzy pozostawali wolni od nawrotów choroby i zmian Gd+ w obrazie MRI, w okresie co najmniej rocznego stosowania natalizumabu, a zmiana terapii podyktowana była ryzykiem wystąpienia PML.

W badaniu Gobbi i wsp., 2013 [14] /Zecca i wsp., 2014 [15] wykazano, że kontynuacja stosowania natalizumabu w porównaniu z przestawieniem na interferon beta-1b wiąże się z:

- istotnie statystycznie większym odsetkiem pacjentów bez zmian w sekwencji T2;
- brakiem istotnych statystycznie różnic w zakresie czasu do pierwszego rzutu, liczby rzutów, odsetka pacjentów wolnych od nawrotu, zmiany wyniku w skali EDSS, liczby zmian Gd+ czy nowych zmian w sekwencji T2 (widoczny był jednakże wyraźny trend na korzyść natalizumabu, brak istotnych różnic mógł wynikać z niewielkiej liczby pacjentów w badaniu).

### **Zestawienie kluczowych wyników z badania Gobbi i wsp., 2013 [14] /Zecca i wsp. z zakresu skuteczności klinicznej natalizumabu w bezpośrednim porównaniu do interferonu beta-1b; populacja ITT; n (%)/ mediana [zakres].**

Punkt końcowy	Grupa badana natalizumab N=10	Grupa kontrolna interferon beta-1b N=9	Wartość p <sup>#</sup>
<b>Czas do pierwszego nawrotu/rzutu; mediana [dni]<sup>a</sup></b>	-	103	0,125
<b>Liczba nawrotów/ rzutów<sup>^b</sup></b>	0	3	0,447
<b>Odsetek pacjentów wolnych od nawrotu<sup>^c</sup></b>	10 (100%)	7 (78%)	0,206
<b>Odsetek pacjentów wolnych od zmian T2<sup>^</sup></b>	62,5%	25%	<b>0,04</b>
<b>Zmiana EDSS</b>	0	0,5 [0,5; 1,5]	-
<b>- w 12. miesiącu</b>	3,0 [1,5; 3,5]	3,5 [1,5; 3,5]	0,315
<b>Liczba zmian Gd+<sup>b</sup></b>			
<b>w 12. miesiącu</b>	0 [0; 1]	0 [0; 2]	0,694
<b>Liczba nowych zmian w obrazie T2<sup>b</sup></b>			
<b>w 12. miesiącu</b>	0 (0)	0 [0; 12]	0,234

<sup>#</sup> Wartości przedstawione w publikacji referencyjnej; <sup>^</sup> w okresie obserwacji wynoszącym 12 miesięcy; <sup>a</sup> test Log-rank; <sup>b</sup> test U-Mann Whitney; <sup>c</sup> dwukierunkowy test dokładny Fishera.

**W badaniu RESTORE Fox i wsp., 2014 [16]** wykazano, że stosowanie natalizumabu w porównaniu do interferonu beta-1a wiąże się z:

- istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) mniejszym ryzykiem wystąpienia:
  - nawrotu choroby w ogólnej populacji pacjentów (parametr NNT wyniósł 5 (95% CI: 2; 21), co oznacza, że podawanie natalizumabu zamiast interferonu beta-1a pięciu pacjentom wiąże się z brakiem nawrotu choroby dodatkowo u jednego pacjenta w tej grupie w okresie obserwacji wynoszącym 24 tygodnie),
  - nawrotu choroby w subpopulacji pacjentów w niską aktywnością choroby (parametr NNT wyniósł 5 (95% CI: 2; 21), co oznacza, że podawanie natalizumabu zamiast interferonu beta-1a pięciu pacjentom wiąże się z brakiem nawrotu choroby dodatkowo u jednego pacjenta w tej grupie w okresie obserwacji wynoszącym 24 tygodnie);
- brakiem istotnych statystycznie różnic w zakresie:
  - ryzyka nawrotu choroby w subpopulacji pacjentów z wysoko aktywną chorobą, niemniej raportowana różnica znalazła się na granicy istotności statystycznej i wskazuje trend na korzyść terapii natalizumabem;
  - nawrotu radiologicznej aktywności choroby w ogólnej populacji pacjentów, jak i w subpopulacji chorych z niską aktywnością choroby w okresie obserwacji wynoszącym 24 tygodnie.

**Zestawienie kluczowych wyników z badania RESTORE Fox i wsp., 2014 [16] dla natalizumabu w bezpośrednim porównaniu do interferonu beta-1a w czasie 24 tygodni obserwacji; n (%).**

Punkt końcowy	Grupa badana natalizumab	Grupa kontrolna interferon beta-1a	RR/OR <sub>Peto</sub> [95% CI]*	Wartość p*	NNT [95% CI]*
<b>Populacja ogólna</b>					
<b>Nawrót/ rzut choroby</b>	2 (4%)/ N=45	4 (29%)/ N=14	0,16 [0,04; 0,68]	<b>&lt;0,05</b>	5 [2; 21]
<b>Chorzy z wysoką aktywnością choroby<sup>^</sup></b>					
<b>Nawrót/ rzut choroby</b>	2 (11%)/ N=19	2 (50%)/ N=4	0,21 [0,05; 1,05]	>0,05	-
<b>Chorzy z niską aktywnością choroby</b>					
<b>Nawrót/ rzut choroby</b>	0 (0%)/ N=26	2 (20%)/ N=10	OR <sub>Peto</sub> =0,025 [0,001; 0,568]	<b>&lt;0,05</b>	5 [2; 21]
<b>Populacja ogólna</b>					
<b>Nawrót radiologicznej aktywności choroby<sup>#</sup></b>	0 (0%)/ N=45	1 (7%)/ N=14	0,0148 [0,0001; 1,4812]	>0,05	-
	<b>Chorzy z wysoką aktywnością choroby<sup>^</sup></b>				
	0 (0%)/ N=19	0 (0%)/ N=4	-	-	-
	<b>Chorzy z niską aktywnością choroby</b>				
	0 (0%)/ N=26	1 (10%)/ N=10	0,273 [0,0003; 2,1725]	>0,05	-

\*obliczone przez autorów analizy na podstawie dostępnych danych. <sup>^</sup>  $\geq 2$  nawroty/ rzuty choroby w czasie 12 miesięcy przed rozpoczęciem terapii natalizumabem. <sup>#</sup>1 nowa zmiana Gd+ o objętości  $>0,8$  mm<sup>3</sup> lub  $\geq 2$  zmiany Gd+ o jakiegokolwiek objętości uwidocznione w badaniu MRI.

**W badaniu RESTORE Fox i wsp., 2014 [16]** wykazano, że stosowanie natalizumabu w porównaniu do octanu glatirameru wiąże się z:

- z istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) mniejszym ryzykiem wystąpienia:
  - rzutu choroby w ogólnej populacji pacjentów (parametr NNT wyniósł 5 [95% CI: 2; 21] oraz subpopulacji z niską aktywnością choroby;
- brakiem istotnych różnic w zakresie:
  - ryzyka rzutu w subpopulacji z wysoką aktywnością choroby;
  - nawrotem radiologicznej aktywności choroby zarówno w populacji ogólnej jak i populacji z wysoką i niską aktywnością choroby.

**Zestawienie kluczowych wyników z badania RESTORE Fox i wsp., 2014 [16] dla natalizumabu w bezpośrednim porównaniu do octanu glatirameru w odniesieniu do częstości nawrotu choroby w czasie 24 tygodni obserwacji; n (%).**

Punkt końcowy	Grupa badana natalizumab	Grupa kontrolna octan glatirameru	RR/OR <sub>Peto</sub> [95% CI]*	Wartość p*	NNT [95% CI]*	
<b>Populacja ogólna</b>						
<b>Nawrót/ rzut choroby</b>	2 (4%)/ N=45	4 (27%)/ N=15	0,17 [0,04; 0,73]	<b>&lt;0,05</b>	5 [3; 26]	
<b>Chorzy z wysoką aktywnością choroby<sup>^</sup></b>						
<b>Nawrót/ rzut choroby</b>	2 (11%)/ N=19	3 (43%)/ N=7	0,25 [0,06; 1,07]	>0,05	-	
<b>Chorzy z niską aktywnością choroby</b>						
<b>Nawrót/ rzut choroby</b>	0 (0%)/ N=26	1 (13%)/ N=8	OR <sub>Peto</sub> =0,0143 [0,0001; 1,4486]	>0,05	-	
<b>Populacja ogólna</b>						
<b>Nawrót radiologicznej aktywności choroby<sup>#</sup></b>	0 (0%)/ N=45	8 (53%)/ N=15	0,011 [0,002; 0,059]	<b>&lt;0,05</b>	2 [2; 4]	
	<b>Chorzy z wysoką aktywnością choroby<sup>^</sup></b>					
	0 (0%)/ N=19	5 (71%)/ N=7	0,012 [0,001; 0,104]	<b>&lt;0,05</b>	2 [2; 3]	
	<b>Chorzy z niską aktywnością choroby</b>					
	0 (0%)/ N=26	3 (38%)/ N=8	0,0108 [0,0007; 0,1700]	<b>&lt;0,05</b>	3 [2; 8]	

\*obliczone przez autorów analizy na podstawie dostępnych danych; <sup>^</sup> ≥ 2 nawroty/ rzuty choroby w czasie 12 miesięcy przed rozpoczęciem terapii natalizumabem. <sup>#</sup>1 nowa zmiana Gd+ o objętości >0,8 mm<sup>3</sup> lub ≥ 2 zmiany Gd+ o jakiegokolwiek objętości uwidocznione w badaniu MRI.

W badaniu RESTORE nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy natalizumabem a interferonem beta czy octanem glatirameru w zakresie ryzyka wystąpienia co najmniej jednego działania/zdarzenia niepożądanego, w tym większości poszczególnych zdarzeń niepożądanych.

**WYNIKI PORÓWNAŃ BEZPOŚREDNICH NATALIZUMABU Z GŁÓWNYM KOMPARATOREM – FINGOLIMODEM: BADANIA NIERANDOMIZOWANE**

Wyniki kohortowych badań obserwacyjnych Silva Julian i wsp., 2020 [30], Meca-Lallana i wsp., 2020 [32], Guger i wsp., 2018 [33], Koch-Henkisen i wsp., 2017 [34], Baroncini i wsp., 2016 [35], Cohen i wsp., 2018 [36], Boz i wsp., 2023 [37], Sharmin i wsp., 2021 [38], Preziosa i wsp., 2020 [39], Curti i wsp., 2019 [40], Borealm i wsp., 2019 [41], Lorscheider i wsp., 2018 [42], Lanzillo i wsp., 2017 [43], Barbin i wsp., 2016 [44], Frisell i wsp., 2016 [45], Kalincik i wsp., 2015 [46], Carruthers i wsp., 2014 [47], Puthenparampil i wsp., 2018 [48], Bergvall i wsp., 2014 [49], Gajofatto i wsp., 2014 [50], Braune i wsp., 2013 [51], Boziki i wsp., 2021 [52], Jamroz-Wiśniewska i wsp., 2021 [53], Molazadeh i wsp., 2023 [54] wskazują, że stosowanie natalizumabu IV w porównaniu z fingolimodem w populacji pacjentów z RRMS wiąże się z:

- niższym rocznym wskaźnikiem rzutów (ARR) – w większości zidentyfikowanych badań różnica pomiędzy grupami była istotna statystycznie na korzyść natalizumabu;
- istotnie statystycznie dłuższym czasem do wystąpienia rzutu;
- porównywalnym odsetkiem pacjentów z rzutem w ciągu 12/24 miesięcy, przy czym obserwowany był trend na korzyść natalizumabu;
- porównywalnym ryzykiem progresji niepełnosprawności (która była jednakże różnie definiowana w badaniach) i czasem do progresji niepełnosprawności;
- redukcją niepełnosprawności – w większości zidentyfikowanych badań różnica pomiędzy grupami była istotna statystycznie na korzyść natalizumabu;
- porównywalnym odsetkiem pacjentów bez progresji niepełnosprawności;
- większym prawdopodobieństwem braku rzutów w czasie 12/24 miesięcy w większości zidentyfikowanych badań różnica pomiędzy grupami była istotna statystycznie na korzyść natalizumabu;
- niższym ryzykiem radiologicznej aktywności choroby w badaniu MRI – w większości zidentyfikowanych badań różnica pomiędzy grupami była istotna statystycznie na korzyść natalizumabu;

- istotnie statystycznie wyższym prawdopodobieństwem uzyskania NEDA (tj. braku klinicznej i radiologicznej aktywności choroby);
- niższym ryzykiem wystąpienia nowych zmian Gd+ – w większości zidentyfikowanych badań różnica pomiędzy grupami była istotna statystycznie na korzyść natalizumabu;
- niższym ryzykiem wystąpienia nowych/nowo-powiększonych zmian w sekwencji T2 – w większości zidentyfikowanych badań różnica pomiędzy grupami była istotna statystycznie na korzyść natalizumabu.

Ogólny profil bezpieczeństwa natalizumabu był porównywalny względem fingolimodu w zakresie ryzyka wystąpienia jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych, hospitalizacji czy ciężkich zdarzeń niepożądanych. Pod względem ryzyka przerwania terapii z powodu zdarzeń/działań niepożądanych wyniki badań są rozbieżne. W badaniu [30] wykazano natomiast istotnie statystycznie niższy roczny wskaźnik hospitalizacji z powodu stwardnienia rozsianego podczas terapii natalizumabem w porównaniu z fingolimodem.

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

Porównanie		Źródło	Wynik	Wartość p
<b>Roczny wskaźnik rzutów; średnia (SD)</b>				
Natalizumab	Fingolimod	Meca-Lallana 2020 [32] (po 36 miesiącach)	bd	0,6350
		Guger 2017 [33] (po 12 miesiącach)	0,09 vs 0,19	<b>0,001</b>
		Koch-Henriksen 2016 [34] (po 24 miesiącach)	0,31 vs 0,34	0,32
		Cohen 2020 [36]	0,2 vs 0,27	0,25
		Boz 2023 [37]	0,09 vs 0,17	<b>&lt;0,001</b>
		Preziosa 2020 [39]	0,02 vs 0,12	<b>0,02</b>
		Curti 2019 [40] (po 24 miesiącach)	0,28 vs 0,19	>0,05
		Boremalm 2019 [41]	0,02 vs 0,07	<b>&lt;0,05</b>
		Lorschneider 2018 [42] (po 24 miesiącach)	0,2 vs 0,2	0,125
		Lanzillo 2016 [43] (redukcja)	bd	<b>&lt;0,002</b>
		Kalincik 2015 [46]	0,2 vs 0,4	<b>0,002</b>
		Puthenparampil 2018 [48]	0,1 vs 0,4	<b>0,021</b>
		Gajofatto 2014 [50]	0,1 vs 0,3	0,09
		Boziki 2021 [52]	0,03 vs 0,13	<b>0,03</b>
<b>Czas do wystąpienia rzutu (nawrotu)</b>				
Natalizumab	Fingolimod	Boziki 2021 [52]	HR=0,25 [0,08; 0,8]	<b>0,021</b>
<b>Rzut w czasie 12 lub 24 miesięcy</b>				
Natalizumab	Fingolimod	Vollmer 2019 [25]	6,0% vs 8,9%	0,145
		Guger 2017 [33]	20,7% vs 23,2%	<b>0,005</b>
		Boremalm 2019 [41]	5,7% vs 18,2%	bd
		Lanzillo 2016 [43]	24,3% vs 22,6%	0,812
		Barbin 2016 [44] (24 miesiące)	31% vs 38%	0,0775
		Gajofatto 2014 [50]	17,5% vs 33,3%	0,11
<b>Potwierdzona progresja niepełnosprawności</b>				
Natalizumab	Fingolimod	Meca-Lallana 2020 [32] (24 miesiące)	8,1% vs 12,6%	0,3248
	Fingolimod**	Guger 2017 [33] (6-miesięczna)	HR=1,337 [0,721; 2,479]	0,357
		Guger 2017 [33] (3-miesięczna)	HR=1,163 [0,681; 1,986]	0,581
	Fingolimod	Preziosa 2020 [39] (3-miesięczna)	7,0% vs 0%	0,49
		Curti 2019 [40] (6-miesięczna)	9,0% vs 6,7%	>0,05
		Barbin 2016 [44] (24 miesiące)	30,7% vs 29,6%	0,8396
	Fingolimod**	Puthenparampil 2018 [48]	HR=0,7 [0,2; 2,3]	0,59
<b>Czas do progresji niepełnosprawności w skali EDSS [miesiące]</b>				
Natalizumab	Fingolimod	Meca-Lallana 2020 [32]	12,8 vs 12,3	0,4654
<b>Redukcja niepełnosprawności</b>				
Natalizumab	Fingolimod	Prosperini 2017 [23] (RES)	20% vs 5%	0,086

Porównanie		Źródło	Wynik	Wartość p
	Fingolimod**	Guger 2017 [33] (6-miesięczna)	HR=0,96 [0,658; 1,399]	0,830
		Guger 2017 [33] (3-miesięczna)	HR=0,949 [0,670; 1,345]	0,770
	Fingolimod	Koch-Henriksen 2016 [34]	40,1% vs 39,9%	0,86
		Baroncini 2016 [35] (24 miesiące) populacja OT	HR=2,88 [1,04; 7,95]	<b>&lt;0,05</b>
		Curti 2019 [40] (6-miesięczna)	19,2% vs 8,2%	<b>&lt;0,05</b>
		Lorschneider 2018 [42]	HR=1,8 [1,1; 2,7]	<b>0,01</b>
		Kalincik 2015 [46]	HR=2,8 [1,7; 4,6]	<b>&lt;0,001</b>
<b>Brak progresji niepełnosprawności</b>				
Natalizumab	Fingolimod	Prosperini 2017 [23] (SOT)	HR=0,94 [0,51; 1,74]	0,84
		Prosperini 2017 [23] (RES)	HR=0,40 [0,08; 5,32]	0,37
		Kapica-Topczewska 2019 [24] (48 miesięcy)	79,6% vs 83,1%	bd
		Baroncini 2016 [35] (24 miesiące)	HR=0,91 [0,26; 3,22]	>0,05
		Boz 2023 [37]	HR=0,78 [0,52; 1,16]	0,21
		Lorschneider 2018 [42]	HR=0,9 [0,5; 1,5]	0,62
		Kalincik 2015 [46]	bd	0,3
Braune 2013 [51]	82,7% vs 87,37%	0,18		
<b>Brak rzutów w ciągu 12 lub 24 miesięcy</b>				
Natalizumab	Fingolimod	Prosperini 2017 [23] (SOT)	HR=0,58 [0,31; 1,08]	0,087
		Prosperini 2017 [23] (RES)	HR=0,99 [0,25; 3,99]	0,99
		Kapica-Topczewska 2019 [24] (48 miesięcy)	69,5% vs 63,7%	bd
		Meca-Lallana 2020 [32]	71,5% vs 61,5%	<b>0,0450</b>
		Koch-Henriksen 2016 [34]	0,61 vs 0,63	0,76
		Baroncini 2016 [35] (24 miesiące) populacja OT	88,0% vs 66,0%, HR=0,35 [0,18; 0,70]	<b>&lt;0,001</b>
		Cohen 2020 [36]	82,7% vs 76,0%	bd
		Boz 2023 [37]	HR=0,35 [0,24; 0,49]	<b>&lt;0,001</b>
		Lorschneider 2018 [42]	HR=0,5 [0,4; 0,8]	<b>&lt;0,001</b>
	Fingolimod**	Puthenparampil 2018 [48]	HR=13,5 [1,8; 103,9]	<b>&lt;0,05</b>
	Fingolimod	Braune 2013 [51]	71,73% vs 75,79%	0,35
Gajofatto 2014 [50]	86,5% vs 71,4%	0,13		
<b>Brak aktywności radiologicznej choroby w oparciu o badanie MRI</b>				
Natalizumab	Fingolimod	Prosperini 2017 [23] (SOT)	HR=0,48 [0,28; 0,81]	<b>0,006</b>
		Prosperini 2017 [23] (RES)	HR=0,99 [0,38; 2,57]	0,99
		Meca-Lallana 2020 [32]	96,0% vs 63,5%	<b>&lt;0,0001</b>
	Fingolimod**	Puthenparampil 2018 [48]	HR= 1,6 [0,6; 3,6]	0,288
Fingolimod	Boziki 2021 [52]	HR=0,26 [0,08; 0,6]	<b>0,006</b>	
<b>Brak aktywności klinicznej i radiologicznej choroby w oparciu o badanie MRI (NEDA)</b>				
Natalizumab	Fingolimod	Prosperini 2017 [23] (SOT)	67% vs 42%	<b>0,034</b>
		Prosperini 2017 [23] (RES)	75% vs 67%	>0,06
		Kapica-Topczewska 2019 [24] (48 miesięcy)	HR=0,690; 0,0541; 0,880,	<b>0,003</b>
		Vollmer 2019 [25]	OR=2,00 [1,41; 2,85]	<b>&lt;0,001</b>
		Meca-Lallana 2020 [32]	78,7% vs 50,0%	<b>0,0002</b>
		Baroncini 2016 [35] (24 miesiące) populacja OT	77% vs 44%, HR=0,35 [0,21; 0,58]	<b>&lt;0,001</b>
		Cohen 2020 [36]	47,8% vs 30,4%	<b>0,015</b>
	Curti 2019 [40]	39,0% vs 22,0%	<b>&lt;0,05</b>	
	Fingolimod**	Puthenparampil 2018 [48]	82% vs 59,0% HR=2,7 [1,1; 6,8**]	<b>&lt;0,05</b>
Fingolimod	Jamroz-Wiśniewska 2021 [53]	71,35% vs 53,9%	<b>&lt;0,001</b>	
<b>Nowe zmiany po wzmocnieniu gadolinem (GD+)</b>				
Natalizumab	Fingolimod	Kapica-Topczewska 2019 [24] (48 miesięcy)	7,2% vs 22,7%	bd
		Vollmer 2019 [25]	5,8% vs 13,1%	<b>0,004</b>
		Boremalm 2019 [41]	1% vs 12,5%	bd

Porównanie		Źródło	Wynik	Wartość p
		Barbin 2016 [44] (24 miesiące)	9,0% vs 19,3%	<b>0,0130</b>
		Gajofatto 2014 [50]	-	0,95
<b>Nowe lub nowo-powiększone zmiany w obrazach T2-zależnych</b>				
Natalizumab	Fingolimod	Kapica-Topczewska 2019 [24] (48 miesięcy)	26% vs 43,7%	bd
		Vollmer 2019 [25]	25,3% vs 35,0%	<b>0,017</b>
		Preziosa 2020 [39]	33,0% vs 64,0%	<b>0,03</b>
		Barbin 2016 [44] (24 miesiące)	15,3% vs 25,4%	<b>0,0341</b>
		Gajofatto 2014 [50]	14,0% vs 13,3%	0,93
<b>Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń/działań niepożądanych</b>				
Natalizumab	Fingolimod	Vollmer 2019 [25]	6,7% vs 17,0%	<b>&lt;0,001</b>
		Cohen 2020 [36]	33,3% vs 22,7%	bd
		Frisell 2015 [45]	3,0% vs 10,0%	bd
<b>Jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane</b>				
Natalizumab	Fingolimod	Meca-Lallana 2020 [32]	15,4% vs 22,8%	>0,05
		Curti 2019 [40]	24,5% vs 19,6%	bd
		Boremalm 2019 [41] (2-5 stopnia nasilenia)	7,6% vs 6,8%	>0,05
		Carruthers 2014 [47]	8,7% vs 16,7%	bd
		Gajofatto 2014 [50]	28,1% vs 93,3%	bd
<b>Ciężkie zdarzenia niepożądane</b>				
Natalizumab	Fingolimod	Curti 2019 [40]	6,9% vs 3,9%	bd
<b>Roczny wskaźnik hospitalizacji</b>				
Natalizumab	Fingolimod	Silva Julian i wsp. 2020 [30]	0,036 vs 0,067	<b>0,03</b>
<b>Hospitalizacje</b>				
Natalizumab	Fingolimod	Bergvall 2014 [49]	1,1% vs 2,7%	0,2620

\*\*wynik dla porównania fingolimod vs natalizumab. populacja OT - pacjenci, którzy zgodnie z protokołem badania otrzymali terapię i przeszli oceny wyników.

### **WYNIKI PORÓWNAŃ BEZPOŚREDNICH NATALIZUMABU Z GŁÓWNYM KOMPARATOREM – KLADRYBINĄ: BADANIA NIERANDOMIZOWANE**

Wyniki badania **Kalincik i wsp. 2017 [55]** wskazują, że stosowanie kladrybiny w porównaniu do natalizumabu wiąże się z istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ):

- wyższym ryzykiem wystąpienia rzutu;
- wyższym ryzykiem progresji niepełnosprawności potwierdzonej po 6 miesiącach;
- wyższym prawdopodobieństwem poprawy niepełnosprawności potwierdzonej po 6 miesiącach.

**Zestawienie wyników z badania Kalincik i wsp. 2017 [55] z zakresu najważniejszych punktów końcowych dotyczących skuteczności klinicznej kladrybiny w porównaniu do natalizumabu.**

Punkt końcowy	Kladrybina, N=26	Natalizumab, N=174	HR [95% CI]*	Wartość p*
<b>Pacjenci wolni od rzutów choroby</b>	-	-	<b>1,8 [1,08; 2,97]</b>	<b>0,042</b>
<b>Pacjenci wolni od rzutów choroby po 1 roku</b>	80%	81%	-	-
<b>Prawdopodobieństwo progresji niepełnosprawności</b>	-	-	<b>2,5 [1,2; 5,6]</b>	<b>0,021</b>
<b>Prawdopodobieństwo poprawy niepełnosprawności</b>	-	-	<b>4 [1,8; 9,2]</b>	<b>0,00099</b>

\*wartość podana w referencji.

**W badaniu Signori i wsp. 2020 [56]** wykazano, że stosowanie kladrybiny w dawce 3,5 mg/kg w porównaniu do natalizumabu wiąże się z istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) wyższym rocznym wskaźnikiem rzutów.

Nie odnotowano natomiast istotnych statystycznie różnic ( $p > 0,05$ ) pomiędzy kladrybiną a natalizumabem w zakresie progresji niepełnosprawności potwierdzonej po 6 miesiącach (w tym w subpopulacji z wysoce aktywną chorobą) jak również rocznym wskaźniku rzutów w subpopulacji pacjentów z wysoce aktywną chorobą.

**Zestawienie wyników z badania Signori i wsp. 2020 [56] z zakresu najważniejszych punktów końcowych dotyczących skuteczności klinicznej kladrybiny w porównaniu do natalizumabu.**

Punkt końcowy	Kladrybina	Natalizumab	HR/ współczynnik ARR [95% CI]*	Wartość p*
<b>Dane dla dawki kladrybiny 3,5 mg/kg [refundowanej w Polsce]</b>				
Roczny wskaźnik rzutów [ARR] – IPW – zmienne kliniczne, 95% CI	-	-	Współczynnik ARR=2,28 [1,22; 4,27]	<b>0,009</b>
Roczny wskaźnik rzutów [ARR] – IPW – zmienne kliniczne+zmienne MRI, 95% CI <sup>^</sup>	-	-	Współczynnik ARR=2,55 [1,34; 4,86]	<b>0,004</b>
Progresja niepełnosprawności potwierdzona po 24 tygodniach – IPW – zmienne kliniczne, 95% CI	-	-	HR=1,09 [0,51; 2,31]	0,83
Progresja niepełnosprawności potwierdzona po 24 tygodniach – IPW – zmienne kliniczne+zmienne MRI, 95% CI <sup>^</sup>	-	-	HR=1,40 [0,61; 3,22]	0,43
Roczny wskaźnik rzutów [ARR] w subpopulacji z wysoce aktywną chorobą – IPW – zmienne kliniczne, 95% CI	-	-	Współczynnik ARR=1,57 [0,63; 3,95]	0,34
Roczny wskaźnik rzutów [ARR] w subpopulacji z wysoce aktywną chorobą – IPW – zmienne kliniczne+zmienne MRI, 95% CI <sup>^</sup>	-	-	Współczynnik ARR=1,48 [0,61; 3,60]	0,38
Progresja niepełnosprawności potwierdzona po 24 tygodniach w subpopulacji z wysoce aktywną chorobą – IPW – zmienne kliniczne, 95% CI	-	-	HR=0,82 [0,16; 4,16]	0,81
Progresja niepełnosprawności potwierdzona po 24 tygodniach w subpopulacji z wysoce aktywną chorobą – IPW – zmienne kliniczne+zmienne MRI, 95% CI <sup>^</sup>	-	-	HR=0,46 [0,12; 1,70]	0,24

\*wartość podana w referencji. IPW - odwrotne ważenie prawdopodobieństwa (ang. *inverse probability weighting*); MRI – magnetyczny rezonans jądrowy. <sup>^</sup>wykorzystanie danych dotyczących wyjściowej aktywności choroby w badaniu MRI.

**WYNIKI PORÓWNAŃ BEZPOŚREDNICH NATALIZUMABU Z DODATKOWYMI KOMPATORAMI: BADANIA NIERANDOMIZOWANE**

Wyniki kohortowych badań obserwacyjnych Lanzillo i wsp., 2012 [18], Spelman i wsp., 2015 [19], Prosperini i wsp., 2012 [20], Castillo-Triviano i wsp., 2011 [21], Johnson i wsp., 2017 [22], Prosperini i wsp., 2017 [23], Kapica-Topczewska i wsp., 2019 [24], Vollmer i wsp., 2019 [25], Spelman 2016 [26], Zivadinov 2012 [29], De Masi 2021 [27], wykazały, że natalizumab jest skuteczniejszy od interferonów beta, octanu glatirameru czy fumaranu dimetylu w leczeniu pacjentów z RRMS.

Po wystąpieniu niepowodzenia terapii interferonem beta lub octanem glatirameru, zmiana leku modyfikującego przebieg choroby na natalizumab wiąże się z uzyskaniem istotnych korzyści klinicznych w postaci redukcji ryzyka rzutu choroby, zmniejszenia zarówno klinicznej, jak i radiologicznej aktywności SM, a także zahamowania progresji niepełnosprawności w porównaniu do kontynuacji początkowej terapii lub do zmiany leku między interferonem beta, a octanem glatirameru u pacjentów z RRMS, w tym także u pacjentów z wysoce aktywną chorobą.

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

W badaniach obserwacyjnych raportowano akceptowalny profil bezpieczeństwa natalizumabu. Co więcej, w porównaniu z fumaranem dimetylu stosowanie natalizumabu wiązało się z istotnie statystycznie niższym ryzykiem przerwania leczenia z powodu zdarzeń/ działań niepożądanych w okresie obserwacji wynoszącym 24 miesiące [25].

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

Porównanie	Źródło	Wynik	Wartość p	
<b>Roczny wskaźnik rzutów; średnia (SD)</b>				
Natalizumab	Interferon beta-1a	Lanzillo 2012 [18]	0,24 vs 0,55	<b>0,01</b>
	Interferon beta-1a, interferon beta-1b	Spelman 2015 [19]	0,21 (0,47) vs 0,60 (0,82)	<b>&lt;0,0001</b>
	Octan glatirameru		0,16 (0,50) vs 0,54 (0,86)	<b>&lt;0,0001</b>
	Interferon beta-1a, interferon beta-1b, octan glatirameru	Spelman 2016 [26] (populacja SOT)	0,18 vs 0,60	<b>&lt;0,0001</b>
	Interferon beta-1a, interferon beta-1b, octan glatirameru	Spelman 2016 [26] (populacja RES)	0,16 vs 0,79	<b>&lt;0,0001</b>
	Interferon beta-1a	Zivadinov 2012 [29]	0 vs 1,0	<b>&lt;0,05</b>
	Fumaran dimetylu	De Masi 2021 [27]	0,19 vs 0,21	0,123
<b>Czas do wystąpienia rzutu (nawrotu)</b>				
Natalizumab	Interferon beta-1a, interferon beta-1b	Spelman 2015 [19]	HR=0,18 [95% CI: 0,13; 0,25]	<b>&lt;0,001</b>
	Octan glatirameru		HR=0,47 [95% CI: 0,30; 0,74]	<b>&lt;0,001</b>
	Interferon beta-1a, interferon beta-1b, octan glatirameru	Spelman 2016 [26]	HR=0,41 [95% CI: 0,28, 0,89]	<b>&lt;0,001</b>
	Interferon beta-1a, interferon beta-1b, octan glatirameru	Spelman 2016 [26] (populacja RES)	HR=0,40 [95% CI: 0,21, 0,77]	<b>0,006</b>
<b>Rzut w czasie 24 miesięcy</b>				
Natalizumab	Fumaran dimetylu	Vollmer 2019 [25]	6,0% vs 12,9%	<b>0,001</b>
<b>Rzut w czasie 12 miesięcy</b>				
Natalizumab	Interferon beta-1a, interferon beta-1b, octan glatirameru	Johnson 2015 [22]	26,5% vs 35,5%	<b>&lt;0,001</b>
<b>Czas do progresji niepełnosprawności w skali EDSS</b>				
Natalizumab	Interferon beta-1a, interferon beta-1b, octan glatirameru	Spelman 2015 [19]	HR=0,74 [95% CI: 0,55; 0,97]	<b>0,036</b>
	Interferon beta-1a, interferon beta-1b, octan glatirameru	Spelman 2016 [26] (populacja SOT)	HR=0,75 [95% CI: 0,40, 1,38]	0,349
	Interferon beta-1a, interferon beta-1b, octan glatirameru	Spelman 2016 [26] (populacja RES)	HR=0,68 [95% CI: 0,21, 2,14]	0,506
<b>Redukcja progresji niepełnosprawności w skali EDSS w czasie 12 miesięcy</b>				
Natalizumab	Interferon beta-1a	Lanzillo 2012 [18]	43% vs 21%	<b>0,002</b>
<b>Redukcja progresji niepełnosprawności w skali EDSS w czasie 24 miesięcy</b>				
Natalizumab	Interferon beta-1a	Lanzillo 2012 [18]	48% vs 20%	<b>0,012</b>
	Interferon beta, octan glatirameru	Prosperini 2017 [23] (populacja SOT)	9% vs 1%	0,072
	Interferon beta, octan glatirameru	Prosperini 2017 [23] (populacja RES)	0 vs 20%	0,009
<b>Pacjenci bez progresji niepełnosprawności</b>				
Natalizumab	Interferon beta, octan glatirameru	Prosperini 2017 [23] (SOT)	HR=0,58 [95% CI: 0,33; 1,02]	0,18
<b>Brak rzutów w czasie 12 miesięcy</b>				
Natalizumab	Interferon beta-1a	Lanzillo 2012 [18]	79% vs 62%	<b>0,03</b>
	Interferon beta-1a, interferon beta-1b, octan glatirameru	Prosperini 2012 [20]	83% vs 72%	0,055
<b>Brak rzutów w czasie 24 miesięcy</b>				
Natalizumab	Interferon beta-1a	Lanzillo 2012 [18]	73% vs 65%	>0,05
	Interferon beta-1a, interferon beta-1b, octan glatirameru	Prosperini 2012 [20]	77% vs 51%	<b>&lt;0,0001</b>
		Prosperini 2017 [23] (SOT)	80% vs 56%	<b>&lt;0,001</b>
	interferon beta	Prosperini 2017 [23] (RES)	HR=0,29 [95% CI: 0,11; 0,81]	<b>&lt;0,045</b>
<b>Czas wolny od rzutu; średnia (SD) [dni]</b>				



Porównanie		Źródło	Wynik	Wartość p
Natalizumab	Interferon beta-1a, interferon beta-1b, octan glatirameru	Johnson 2015 [22]	307,7 (110,8) vs 283,0 (127,6)	<0,001
<b>Brak jakiejkolwiek (klinicznej oraz radiologicznej) aktywności choroby w czasie 24 miesięcy</b>				
Natalizumab	Interferon beta-1a, interferon beta-1b, octan glatirameru	Prosperini 2012 [20]	51% vs 21%	<0,0001
		Prosperini 2017 [23] (SOT)	67% vs 35%	<0,001
	Fumaran dimetylu	Vollmer 2019 [25]	22,2% vs 33,6%	<0,001
<b>Brak aktywności radiologicznej choroby w oparciu o badanie MRI w czasie 24 miesięcy</b>				
Natalizumab	Interferon beta, octan glatirameru	Prosperini 2012 [20]	59% vs 36%	0,0003
		Prosperini 2017 [23] (SOT)	76% vs 44%	<0,001
<b>Nowe zmiany po wzmocnieniu gadolinem (GD+) w czasie 24 miesięcy; %</b>				
Natalizumab	Fumaran dimetylu	Vollmer 2019 [25]	5,8% vs 10,0%	0,066
<b>Nowe lub nowo-powiększone zmiany w obrazach T2-zależnych w czasie 24 miesięcy; %</b>				
Natalizumab	Fumaran dimetylu	Vollmer 2019 [25]	25,3% vs 31,5%	0,101
<b>Hospitalizacja z powodów związanych z przebiegiem choroby w czasie 12 miesięcy</b>				
Natalizumab	Interferon beta-1a, interferon beta-1b, octan glatirameru	Johnson 2015 [22]	1,0% vs 2,6%	<0,001
<b>Konieczność stosowania jakichkolwiek kortykosteroidów w czasie 12 miesięcy</b>				
Natalizumab	Interferon beta-1a, interferon beta-1b, octan glatirameru	Johnson 2015 [22]	26,2% vs 34,4%	<0,001
<b>Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych</b>				
Natalizumab	Fumaran dimetylu	Vollmer 2019 [25]	6,7% vs 24,0%	<0,001
	Interferon beta	Sacca 2019 [28]	HR=1,43 [1,05; 1,94]	0,002

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

### Badania obserwacyjne

Wstępne wyniki badań z obserwacyjnych TONiC [8], SISTER [9], NEXT-MS [10], Edwards i wsp. 2022 [11] wskazują na silną preferencję formy podskórnej podania natalizumabu względem dożylną, wynikającą z większego komfortu terapii i krótszego czasu podania, w przypadku chorych, którzy zdecydowali się na zmianę sposobu podania tego leku. Reakcje związane ze wstrzyknięciem podskórnym natalizumabu występują relatywnie rzadko (u 8,4% pacjentów) i cechują się głównie łagodnym nasileniem. W badaniu NEXT-MS [10],

u żadnego pacjenta nie wykryto przeciwciał przeciwko natalizumabowi podczas stosowania tego leku w formie podskórnej, jak również żaden z uczestników otrzymujących natalizumab SC nie wykazywał oznak radiologicznej lub klinicznej aktywności choroby [10]. Natalizumab stosowany podskórną w badaniu kwestionariuszowym Edwards i wsp. 2022 [11] był dobrze tolerowaną alternatywą dla wlewu dożylnego; większość ankietowanych była zadowolona ze zmiany, uznając wstrzyknięcie podskórne za wygodniejsze, chociaż niektórzy pacjenci zgłaszali większy ból, zwłaszcza w przypadku podania w ramię.

**Podsumowując, wstępne wyniki badań obserwacyjnych wskazują na silną preferencję formy podskórnej podania natalizumabu wynikającą z komfortu terapii i krótszego czasu podania, w przypadku chorych którzy zdecydowali się na zmianę formy podania tego leku. Natalizumab podawany podskórną jest dobrze tolerowany a reakcje w miejscu wstrzyknięcia są relatywnie rzadkie i o łagodnym nasileniu.**

### Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

Przeprowadzona w ramach niniejszej analizy dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa [62]-[101] potwierdziła akceptowalny profil bezpieczeństwa natalizumabu, który jest dobrze udokumentowany w toku wieloletnich badań. Należy jednak mieć na uwadze podwyższone ryzyko wystąpienia infekcji, w tym infekcji oportunistycznych wynikających z immunosupresyjnego działania

natalizumabu, a także poważnego zakażenia mózgu tj. przewlekłej wielogniskowej leukoencefalopatii (PML). Podkreślono konieczność monitorowania pacjentów w trakcie leczenia natalizumabem w celu wczesnego wykrycia infekcji, w szczególności PML i wdrożenia odpowiedniego leczenia [62]-[101]. W dużym badaniu RCT o akronimie AFFIRM [58] wykazano, że jedynymi działaniami niepożądanymi raportowanymi istotnie statystycznie częściej u chorych leczonych natalizumabem niż w grupie placebo było zmęczenie oraz reakcje alergiczne. Większość działań/ zdarzeń niepożądanych w obu grupach charakteryzowała się umiarkowanym nasileniem.

#### ***Opracowania (badania) wtórne***

Wyniki i wnioski przedstawione w opracowaniach (badaniach) wtórnych z meta-analizą sieciową - Fogarty i wsp. 2016 [102], Huisman i wsp. 2017 [110], Graves i wsp. 2022 [114] są zgodne z wynikami niniejszej analizy klinicznej i wskazują na wysoką skuteczność kliniczną natalizumabu względem innych leków modyfikujących przebieg choroby oraz placebo, u pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego.

#### ***Wnioski z analizy klinicznej:***

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

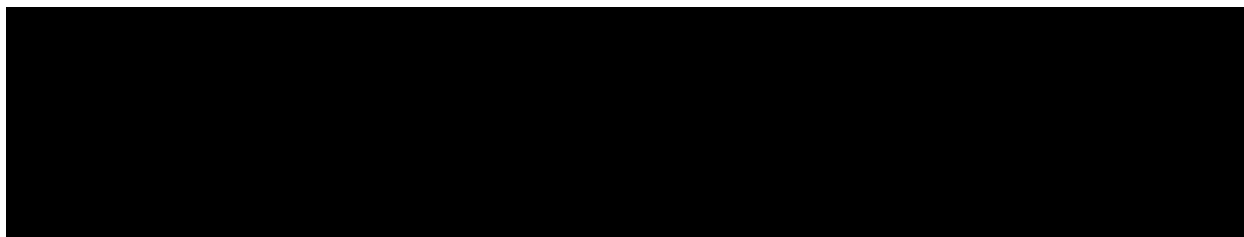
- **zasadnym jest założenie, że skuteczność natalizumabu SC w populacji pacjentów z RRMS (RES i SOT) jest taka sama jak natalizumabu IV;**
- **wyniki dotyczące porównania natalizumabu w postaci IV z komparatorami (tj. innymi lekami modyfikującymi przebieg choroby) są również reprezentatywne dla natalizumabu w postaci SC.**

**W zidentyfikowanych meta-analizach sieciowych wykazano, że natalizumab cechuje się najwyższym prawdopodobieństwem bycia najskuteczniejszą terapią w zakresie rocznego wskaźnika rzutów czy potwierdzonej progresji niepełnosprawności spośród głównych komparatorów, tj. fingolimodu i kladrybiny, w populacji ogólnej pacjentów z RRMS. Jednocześnie nie wykazano istotnych różnic w zakresie ogólnego profilu bezpieczeństwa dla natalizumabu i głównych komparatorów pod względem ryzyka wystąpienia ciężkich zdarzeń/działań niepożądanych, jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych czy przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych.**

**Wyniki meta-analiz sieciowych jednoznacznie wskazują na istotnie statystycznie większą skuteczność kliniczną natalizumabu względem fingolimodu oraz dodatkowych komparatorów tj. interferonu beta-1a, interferonu beta-1b, peginterferonu beta-1a, octanu glatirameru, fumaranu dimetylu, ozanimodu, ponesimodu oraz teryflunomidu w zakresie redukcji rocznego wskaźnika rzutów choroby (zmniejszenie ryzyka rzutu choroby) w ogólnej populacji chorych z RRMS. Skuteczność natalizumabu jest natomiast porównywalna w zakresie rocznego wskaźnika rzutów względem ofatumumabu i kladrybiny. W odniesieniu do potwierdzonej progresji niepełnosprawności po 6 miesiącach, wyniki meta-analiz wskazały na trend lub istotną statystycznie przewagę natalizumabu nad wszystkimi analizowanymi komparatorami, dzięki czemu natalizumab uplasował się na pierwszym miejscu wśród komparatorów, z największym prawdopodobieństwem bycia najskuteczniejszą terapią w tym zakresie. Stosowanie natalizumabu wiązało się również z istotną redukcją progresji niepełnosprawności potwierdzonej po 6 miesiącach, w porównaniu z placebo. Należy także zaznaczyć, że ogólny profil bezpieczeństwa natalizumabu i komparatorów jest porównywalny w zakresie częstości występowania ciężkich działań/ zdarzeń niepożądanych, przerwania leczenia z powodu zdarzeń /działań niepożądanych względem ofatumumabu, ozanimodu, ponesimodu, fumaranu dimetylu w dawce 240 mg, peginterferonu beta-1a w dawce 125 µg, teryflunomidu w dawce 14 mg raz na dobę, octanu glatirameru w dawce 20 mg raz na dobę w zakresie prawdopodobieństwa wystąpienia jakichkolwiek zdarzeń/ działań niepożądanych.**

**Wyniki uzyskane w ramach randomizowanych badań klinicznych, jak i obserwacyjnych badań kohortowych wykazały, że natalizumab jest:**

- **bardziej skuteczny (obserwowany co najmniej trend na korzyść natalizumabu) od głównych komparatorów tj. fingolimodu i kladrybiny w zakresie redukcji rocznego wskaźnika rzutów, odsetka pacjentów wolnych od rzutów czy aktywności klinicznej i radiologicznej choroby czy progresji niepełnosprawności;**
- **istotnie statystycznie i klinicznie bardziej skuteczny od dodatkowych komparatorów: interferonu beta-1b, interferonu beta-1a oraz octanu glatirameru w ogólnej populacji pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego. Zastosowanie natalizumabu przyczynia się do istotnej redukcji wskaźnika rzutów, redukcji niepełnosprawności czy redukcji zmian w mózgu, wykazywanych w badaniach radiologicznych.**



**Ponadto zastosowanie natalizumabu podawanego podskórnym umożliwia:**

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

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

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

## 1. CEL PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)

Celem niniejszej analizy klinicznej jest ocena efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) natalizumabu podawanego podskórnie (Tysabri® 150 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce) w porównaniu do wybranych komparatorów w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego (ang. *Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis; RRMS*),

- u których stwierdzono nieskuteczność leczenia interferonem beta-1a lub interferonem beta-1b lub octanem glatirameru lub fumaranem dimetylu lub peginterferonem beta-1a lub teryflunomidem lub ozanimodem lub ponesimodem lub ofatumumabem, definiowaną jako wystąpienie jednego lub więcej rzutów w poprzednich 12 miesiącach oraz co najmniej jedno nowe ognisko GD+ lub co najmniej dwa nowe ogniska w sekwencji T2 (subpopulacja określona w niniejszej analizie jako SOT, ang. *Suboptimal Therapy Group*);
- z szybko rozwijającą się, ciężką postacią choroby, rozpoznawaną kiedy zostaną spełnione oba z poniższych parametrów (subpopulacja określona w niniejszej analizie jako RES, ang. *Rapidly Evolving Severe*):
  - co najmniej dwa rzuty wymagające leczenia sterydami powodujące niesprawność;
  - zmiany w badaniu rezonansu magnetycznego: co najmniej jedna nowa zmiana GD+ lub co najmniej dwie nowe zmiany w sekwencji T2.

Niniejszy dokument został sporządzony w celu analizy możliwości objęcia finansowaniem ze środków publicznych produktu leczniczego Tysabri® (natalizumab do podawania podskórnego) w ramach uzgodnionego programu lekowego B.29 „Leczenie chorych na stwardnienie rozsiane (ICD-10: G35)” [151].

Na komparatory dla natalizumabu w postaci do podania podskórnego we wnioskowanych populacjach pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego wybrano:

- **jako główne (podstawowe) komparatory – stosowanie fingolimodu i kladrybiny** (zgodnie z dawkowaniem w programie lekowym B.29);
- **jako dodatkowe komparatory – stosowanie interferonu beta-1a, interferonu beta-1b, peginterferonu beta-1a, octanu glatirameru, fumaranu dimetylu, teryflunomidu, ozanimodu, ponesimodu lub ofatumumabu** (zgodnie z dawkowaniem w programie lekowym B.29).

## **2. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)**

### **2.1. SPOSÓB PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)**

Analizę przygotowano z wykorzystaniem kryteriów oceny wiarygodności publikacji naukowych oraz w oparciu o „Wytyczne Przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych” opublikowane na stronach Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) w sierpniu 2016 roku [130], jak również w oparciu o wytyczne opracowane przez Cochrane Collaboration – „Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, wersja 5.1.0” z marca 2011 roku [131] oraz Rozporządzenie Ministra Zdrowia z 8 stycznia 2021 roku [135].

Schemat przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej analizowanego produktu leczniczego polega na:

- zdefiniowaniu elementów pytania klinicznego, zgodnie ze schematem PICO, odnoszącym się do populacji pacjentów (P), zastosowanej interwencji wnioskowanej (I), komparatorów/ technologii opcjonalnych, poszukiwanych punktów końcowych – wyników zdrowotnych (O),
- opracowaniu strategii wyszukiwania doniesień naukowych (korygowaną metodą iteracyjną) w bazach informacji medycznych w odniesieniu do: opracowań (badań) wtórnych, badań pierwotnych, badań o niższej wiarygodności, z uwzględnieniem słów kluczowych według schematu PICOS (populacja (P), interwencja wnioskowana (I), komparatory/ technologie opcjonalne, wyniki zdrowotne (O), badania (S)),
- przeszukaniu najważniejszych baz danych medycznych oraz światowych rejestrów badań klinicznych w poszukiwaniu opracowań (badań) wtórnych, badań pierwotnych oraz badań o niższej wiarygodności (dokonane niezależnie, przez co najmniej dwie osoby),
- przeprowadzeniu selekcji odnalezionych doniesień, w pierwszej kolejności na podstawie tytułów i streszczeń, eliminacji powtórzeń, wstępnej selekcji publikacji na podstawie abstraktów oraz selekcji publikacji z wykorzystaniem pełnych tekstów (dokonane niezależnie przez co najmniej dwie osoby),
- ocenie wiarygodności badań włączonych do analizy (dokonane niezależnie przez co najmniej dwie osoby),
- ekstrakcji danych zawartych w doniesieniach naukowych,
- analizie i interpretacji wyników badań klinicznych włączonych do analizy,
- interpretacji wyników uzyskanych poprzez analizę porównawczą,
- dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa w oparciu o wyniki inne niż pochodzące z badań prowadzonych w warunkach klinicznych,
- przedstawieniu dyskusji wraz z ograniczeniami wynikającymi z przeprowadzenia analizy,
- opracowaniu wniosków końcowych i streszczenia analizy (kluczowych informacji z analizy klinicznej oraz streszczenia).

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

## 2.2. METODY WYSZUKIWANIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH

Zgodnie z zaleceniami zawartymi w Wytycznych Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [130] w pierwszej kolejności zidentyfikowano opracowania (badania) wtórne, tj. niezależne przeglądy systematyczne, meta-analizy oraz opracowania HTA dotyczące analizowanego problemu zdrowotnego.

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

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

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

Hasła, kwerendy, strategię wyszukiwania oraz wyniki zaprezentowano w Aneksie do niniejszego opracowania. W momencie odnalezienia wiarygodnych opracowań (badań) wtórnych, w których uwzględniono poszukiwaną populację, wnioskowaną interwencję oraz punkty końcowe, brano pod uwagę pierwotne badania kliniczne włączone do tych opracowań (badań) wtórnych. Wyszukiwanie opracowań (badań) wtórnych przeprowadzono w bazach: *PubMed*, *Cochrane Library*, *Embase* oraz w innych bazach dnia 14 grudnia 2022 roku (modyfikacja i aktualizacja: 5 czerwca 2023 roku). Uwzględniano najnowsze opracowania opublikowane od 2016 roku.

### 2.3. METODY WYSZUKIWANIA PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH

W pierwszej kolejności do analizy włączano pierwotne badania kliniczne uwzględnione w zidentyfikowanych, wiarygodnych opracowaniach (badaniach) wtórnych.

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

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

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

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

- *Medline* – dostęp przez *Pubmed*,
- *Embase*<sup>®</sup>,
- *Cochrane Library*,

oraz medycznych serwisów internetowych w celu odnalezienia doniesień i streszczeń pochodzących z konferencji naukowych, takich jak: *European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis* (ECTRIMS; <http://www.ectrims.eu/>), *Americas Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis* (ACTRIMS; <http://annualmeeting.msca.org/>), *European Federation of Neurological Societies* (EFNS; <http://www.efns.org/Congresses-Meetings>), *American Academy of Neurology* (AAN; <http://www.aan.com/>), *American Neurological Association* (ANA; <http://www.aneuroa.org/>).

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

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

Hasła, kwerendy, strategie wyszukiwania oraz wyniki przedstawiono w Aneksie do niniejszego opracowania. Wyszukiwanie pierwotnych badań klinicznych przeprowadzono w bazach: *PubMed*, *Cochrane Library*, *Embase* oraz w innych bazach w dniu 14 grudnia 2022 roku (modyfikacja i aktualizacja: 5 czerwca 2023 roku). Przedział czasowy obejmujący wyszukiwanie pierwotnych badań klinicznych dotyczących zastosowania natalizumabu nie był ograniczony (uwzględniono wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania).

## 2.4. KRYTERIA WŁĄCZENIA BADAŃ W RAMACH PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO

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

- (P) populację pacjentów (ang. *population*) stanowią pacjenci od 18. roku życia z rzutowo-remisyjną (nawracająco-ustępującą) postacią stwardnienia rozsianego (RRMS) [redacted]
    - u których stwierdzono nieskuteczność leczenia interferonem beta-1a lub interferonem beta-1b lub octanem glatirameru lub fumaranem dimetylu lub peginterferonem beta-1a lub teryflunomidem lub ozanimodem lub ponesimodem lub ofatumumabem, definiowaną jako wystąpienie jednego lub więcej rzutów w poprzednich 12 miesiącach oraz co najmniej jedno nowe ognisko GD+ lub co najmniej dwa nowe ogniska w sekwencji T2;
    - z szybko rozwijającą się, ciężką postacią choroby, rozpoznawaną kiedy zostaną spełnione oba z poniższych parametrów:
      - co najmniej dwa rzuty wymagające leczenia sterydami powodujące niesprawność;
      - zmiany w badaniu rezonansu magnetycznego: co najmniej jedna nowa zmiana GD+ lub co najmniej dwie nowe zmiany w sekwencji T2
- zgodnie z kryteriami kwalifikacji do uzgodnionego programu lekowego [151];
- (I) interwencję wnioskowaną (ang. *intervention*) stanowi podawanie produktu leczniczego Tysabri® (natalizumab 150 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce) raz na 4 tygodnie we wstrzyknięciu podskórnym, zgodnie ze schematem i dawkowaniem zawartym w Charakterystyce Produktu Leczniczego Tysabri® [62];
  - (C) komparatory/ refundowane technologie opcjonalne (ang. *comparison*), którymi są:
    - główne (podstawowe) komparatory – stosowanie fingolimodu i kładrybiny (zgodnie z dawkowaniem w programie lekowym B.29);



- jako dodatkowe komparatory – stosowanie interferonu beta-1a, interferonu beta-1b, peginterferonu beta-1a, octanu glatirameru, fumaranu dimetylu, teryflunomidu, ozanimodu, ponesimodu lub ofatumumabu (zgodnie z dawkowaniem w programie lekowym B.29);
- (O) punkty końcowe – wyniki (ang. *outcomes*) z zakresu:
  - skuteczności klinicznej: roczny wskaźnik rzutów choroby, czas do wystąpienia pierwszego rzutu choroby, odsetek pacjentów z rzutem [nawrotem] choroby, odsetek pacjentów z progresją niepełnosprawności, liczba nowych lub nowo powiększonych hiperintensywnych zmian w obrazach T2-zależnych, liczba zmian po wzmocnieniu gadolinem (GD+), liczba nowych hipointensywnych zmian w obrazach T1-zależnych, liczba nowych aktywnych zmian, objętość nowych lub nowo powiększonych hiperintensywnych zmian w obrazach T2-zależnych, objętość zmian po wzmocnieniu gadolinem, objętość hipointensywnych zmian w obrazach T1-zależnych, atrofia mózgu, ocena progresji niepełnosprawności, ocena zmian w zdolnościach poznawczych, ocena funkcji wzrokowych, jakość życia, brak aktywności choroby mierzona w badaniu MRI i/lub w oparciu o kryteria kliniczne, przerwanie leczenia z powodu nieskuteczności;
  - profilu bezpieczeństwa: ryzyko wystąpienia działań/zdarzeń niepożądanych: ogółem, poszczególnych, ciężkich (ang. *serious*), poważnych (ang. *severe*), związanych z zastosowanym leczeniem; ryzyko wycofania z badania z powodu wystąpienia działań/zdarzeń niepożądanych oraz ryzyko zgonu z powodu działań/zdarzeń niepożądanych).
- (S) rodzaj badań klinicznych (ang. *study*) – randomizowane i nierandomizowane badania kliniczne dla oceny skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa analizowanej terapii oraz badania o niższej wiarygodności.

Kryteria przyjęte w celu wyszukania badań klinicznych do niniejszego opracowania:

- badania opublikowane w języku angielskim oraz polskim,
- wyłącznie badania kliniczne z udziałem ludzi,
- badania, w których populację docelową stanowili chorzy ze zdiagnozowaną rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego (RRMS) lub pacjenci z RRMS stanowili zdecydowaną większość,
- randomizowane badania kliniczne porównujące skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa stosowania natalizumabu<sup>3</sup> względem wybranych komparatorów, a w przypadku braku takich badań dla danej populacji, również badania eksperymentalne z grupą kontrolną bez randomizacji oraz obserwacyjne badania kohortowe lub/ i kliniczno-kontrolne,
- w przypadku braku badań bezpośrednio porównujących skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa stosowania natalizumabu względem wybranych komparatorów (refundowanych technologii opcjonalnych) do analizy planowano włączyć badania umożliwiające przeprowadzenie

<sup>3</sup> Z uwagi na fakt porównywalnej skuteczności i bezpieczeństwa stosowania natalizumabu podawanego podskórnie (SC) i dożylnie (IV), w sytuacji braku badań uwzględniających porównanie natalizumabu SC z komparatorami, dopuszczono możliwość włączenia badań w postaci publikacji pełnotekstowych uwzględniających porównanie natalizumabu IV z tymi komparatorami, o ile takie badania będą zidentyfikowane.

porównania pośredniego/ meta-analizy sieciowej technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnej z wykorzystaniem wspólnego komparatora w analizowanym wskazaniu,

- w przypadku braku badań porównujących skuteczność i bezpieczeństwo natalizumabu względem wybranych komparatorów w populacji SOT i RES, planowano włączyć badania przeprowadzone w populacji ogólnej pacjentów z RRMS,
- w przypadku opracowań wtórnych, zaplanowano włączyć najnowsze przeglądy systematyczne z meta-analizą sieciową lub mieszanym porównaniem pośrednim (ang. *mixed treatment comparison*; MTC), w których oceniano efekty kliniczne stosowania natalizumabu względem wybranych komparatorów w populacji pacjentów z RRMS, opublikowane w postaci publikacji pełnotekstowych, w ciągu ostatnich lat (tj. od 2016 roku). Dopuszcza się włączenie przeglądów systematycznych bez meta-analizy, dotyczących oceny bezpieczeństwa stosowania natalizumabu niezależnie od daty opublikowania;
- włączano wszystkie badania dotyczące zastosowania natalizumabu SC w postaci publikacji pełnotekstowych czy abstraktów konferencyjnych, w przypadku badań dotyczących natalizumabu IV planowano włączenie jedynie publikacji pełnotekstowych.

Kryteria wykluczenia badań przedstawiono w rozdziale 14.2.

## 2.5. OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA

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

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

- *European Medicines Agency (EMA)*, publikująca EPAR – ang. *European Public Assessment Reports*, w szczególności Kartę Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL);
- *Food and Drug Administration (FDA)*;
- Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLWMIpB);
- *Health Canada*;
- *World Health Organisation (WHO)* poprzez *The Uppsala Monitoring Centre*;

- *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb.*

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

## 2.6. SELEKCJA INFORMACJI

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

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

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

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

## 2.7. METODY OCENY WIARYGODNOŚCI BADAŃ KLINICZNYCH

Zestawienie badań włączonych do analizy skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa analizowanych produktów leczniczych wykonano zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych proponowanych przez AOTMiT [130].

### 2.7.1. OCENA WIARYGODNOŚCI OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH

Ocenę jakości metodologii przeglądów systematycznych przeprowadzona będzie zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) opublikowanymi we wrześniu 2016 roku [130], w oparciu o aktualną skalę AMSTAR (ang. *A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews*). Najnowsza skala AMSTAR 2 [134] zawiera łącznie 16 pytań pozwalających ocenić jakość przeglądu systematycznego, uwzględniającego badania z randomizacją (RCT) i/lub badania bez randomizacji (nie-RCT). Dla każdego pytania sformułowane są jego składowe, których spełnienie przez przegląd determinuje, jaką odpowiedź należy przydzielić. Na pytania można udzielić odpowiedzi: „tak” lub „nie”, a dodatkowo niektóre z nich uwzględniają również odpowiedź „częściowo tak”. W przypadku niespełnienia składowych dla odpowiedzi „tak” lub „częściowo tak”, należy przyjąć odpowiedź „nie”.

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

- realizację przeglądu na podstawie wcześniej zarejestrowanego protokołu (pytanie 2.);
- odpowiednie przeprowadzenie wyszukiwania badań pierwotnych (pytanie 4.);
- uzasadnienie przyczyn wykluczenia poszczególnych badań z przeglądu, analizowanych na podstawie pełnych tekstów (pytanie 7.);
- ocenę ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (ang. *risk of bias*) dla każdego włączonego do przeglądu badania (pytanie 9.);
- ocenę poprawności zastosowanej metody meta-analizy (pytanie 11.);
- rozważenie wpływu ryzyka wystąpienia błędu systematycznego na interpretację wyników przeglądu (pytanie 13.);
- ocenę ryzyka wystąpienia błędu publikacji (ang. *publication bias*) i omówienie jego prawdopodobnego wpływu na wyniki przeglądu (pytanie 15.) [134].

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

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

- umiarkowana - w przypadku, gdy występuje więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanej za niekluczową; przegląd systematyczny może zapewniać dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań;
- niska - w przypadku, gdy występuje jedna negatywna odpowiedź w kluczowej domenie bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach niekluczowych; przegląd systematyczny może nie zapewniać dostatecznie dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań;
- krytycznie niska - w przypadku, gdy występuje więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej z lub bez negatywnych odpowiedzi w domenach niekluczowych; nie należy traktować przeglądu systematycznego jako dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań [134].

### 2.7.2. OCENA WIARYGODNOŚCI BADAŃ PIERWOTNYCH

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

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

Po przeszukaniu medycznych baz danych i odnalezieniu pełnych tekstów badań klinicznych z randomizacją, przeprowadzona będzie ocena wiarygodności włączonych badań zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w *Cochrane Handbook*, zgodnie z wytycznymi AOTMiT z września 2016 [130]. Ocena oparta na kategoriach (ang. *domain-based evaluation*) jest to narzędzie dwuczęściowe, uwzględniające siedem określonych kategorii takich jak: dobór próby, utajenie kodu randomizacji, zaślepienie uczestników i personelu, zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktu końcowego, niekompletne dane dotyczące wyników, wybiórcze publikowanie wyników oraz inne kwestie nieuwzględnione w powyższych kategoriach. Każda z kategorii narzędzia służącego ocenie wiarygodności badania składa się z jednej lub więcej pozycji. W pierwszej części narzędzia przedstawia się szczegółowy opis ocenianego elementu w oparciu o dane z badania. Opis ten powinien być na tyle szczegółowy by zapewnić przejrzystość uzyskanej oceny. Należy zaznaczyć, że zgodnie z zasadami opracowanymi przez *Cochrane* opis ten w szczególnych przypadkach może zostać przedstawiony w postaci cytatu z referencji źródłowej. Dodatkowo dopuszczalne jest dokonanie oceny poszczególnych badań z uwzględnieniem różnych doniesień jak: abstrakty konferencyjne, protokoły z badań, publikacje pełnotekstowe, komentarze do badań, itp. W oparciu o opis przedstawiony w pierwszej części dokonuje się oceny danej kategorii w odniesieniu do ryzyka wystąpienia błędu systematycznego. Narzędzie *Cochrane Collaboration* dopuszcza przypisanie trzech wariantów odpowiedzi: niskie ryzyko wystąpienia

błędu systematycznego (ang. *low risk of bias*), wysokie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego (ang. *high risk of bias*) oraz niejasny wpływ na ryzyko wystąpienia błędu systematycznego (ang. *unclear risk of bias*) [131].

Ocena wiarygodności badania jednoramiennych (bez grupy kontrolnej) zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) z września 2016 roku przeprowadzona będzie w oparciu o skalę opracowaną przez NICE (ang. *National Institute for Health and Clinical Excellence*). Skala ta zawiera 8 pytań pozwalających ocenić jakość badania, na każde pytanie można udzielić odpowiedzi: TAK przyznając 1 punkt lub NIE przyznając 0 punktów. Maksymalna ocena badania jednoramiennego w skali opracowanej przez NICE wynosi 8 punktów [133].

Ocena wiarygodności nierandomizowanych badań klinicznych z grupą kontrolną przeprowadzona będzie w oparciu o skalę NOS (ang. *Newcastle - Ottawa Quality Assessment Scale*), rekomendowaną przez *Cochrane Non-Randomized Studies Methods Working Group* oraz zalecaną przez wytyczne AOTMiT [130]. Kwestionariusz ten przy użyciu serii pytań pozwala na ocenę poziomu wiarygodności badań nierandomizowanych (kohortowych i typu *case-control*). Pytania dotyczące badań o niższej wiarygodności dotyczą wyboru typu badania, możliwości porównania analizowanych grup oraz ich ekspozycji na badany czynnik, jak i dostępnych wyników i ich jakości.

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

### **2.7.3. WIARYGODNOŚĆ ZEWNĘTRZNA WYNIKÓW**

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

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

## 2.8. METODY EKSTRAKЦИИ DANYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ

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

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

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

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

## 2.9. SYNTEZA DANYCH

### 2.9.1. SYNTEZA JAKOŚCIOWA

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

Dla zmiennych dychotomicznych, wyniki przedstawiono w formie parametrów względnych: korzyści względnej (ang. *Relative Benefit*, RB), ryzyka względnego (ang. *Relative Risk*, RR) lub ilorazu szans obliczanego metodą Peto ( $OR_{Peto}$ ) wraz z 95% przedziałem ufności (95% CI, ang. *Confidence Interval*). O istotności statystycznej wyniku wnioskowano, gdy zarówno parametr względny, jak i bezwzględny dla różnicy pomiędzy analizowanymi grupami osiągnął poziom istotności statystycznej ( $p < 0,05$ ). W takich przypadkach obliczano parametry NNT/NNH wraz z 95% przedziałem ufności: dla pozytywnych punktów końcowych NNT (ang. *Number Needed to Treat*) określał liczbę osób, które należy leczyć, aby u jednej uzyskać pozytywny efekt terapeutyczny w określonym czasie, a NNH (ang. *Number Needed to Harm*) - liczbę osób, u których podanie określonej technologii wnioskowanej przez określony czas wiąże się z brakiem wystąpienia jednego dodatkowego, korzystnego punktu końcowego. Dla negatywnych punktów końcowych parametr NNT określał liczbę osób, które należy leczyć, aby uzyskać pozytywny efekt terapeutyczny w określonym czasie obserwacji, natomiast NNH - liczbę osób, u których podanie określonej technologii wnioskowanej wiąże się z wystąpieniem niekorzystnego punktu końcowego w określonym czasie obserwacji. Zaokrąglenie parametrów NNT/NNH do liczb całkowitych dokonywano w sposób konserwatywny tj. NNT zaokrąglano zawsze w górę, natomiast NNH – w dół [138].

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

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

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



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

## 2.9.2. META-ANALIZA SIECIOWA

Jak wcześniej opisano, we wnioskowanej populacji pacjentów dla natalizumabu w postaci do podania podskórnego [151], głównymi komparatorami będą fingolimod i kladrybina a oraz komparatorami dodatkowymi: interferon beta-1a, interferon beta-1b, peginterferon beta-1a, octan glatirameru, fumaran dimetylu, ofatumumab, ozanimod, ponesimod oraz teryflunomid.

W przypadku braku badań porównujących bezpośrednio natalizumab z wybranymi komparatorami:

- dopuszczono możliwość wykorzystania już opublikowanych przeglądów systematycznych z meta-analizą sieciową, uwzględniających takie porównania;
- dopuszczono możliwość przeprowadzenia własnej meta-analizy sieciowej w przypadku nieaktualności zidentyfikowanych opracowań wtórnych i/lub braku oceny kluczowych punktów końcowych z zakresu skuteczności klinicznej i/lub wrażliwości metodologicznych co do wyników uzyskanych w zidentyfikowanych opracowaniach wtórnych.

### Metody przeprowadzenia własnej meta-analizy sieciowej

Własną meta-analizę sieciową planowano przeprowadzić zgodnie z wytycznymi AOTMiT i PRISMA<sup>4</sup>.

Założenia ogólne - poszukiwane będą:

- badania randomizowane, z okresem obserwacji wynoszącym co najmniej 48 tygodni, przeprowadzone w populacji pacjentów z RRMS;
- badania uwzględniające porównanie zarejestrowanych leków modyfikujących przebieg choroby (natalizumabu, komparatorów lub innych dopuszczonych do obrotu DMT) pomiędzy sobą lub względem placebo;
- badania raportujące klinicznie istotne punkty końcowe (ARR, progresja niepełnosprawności potwierdzona po 3 i 6 miesiącach itp.).

Selekcja, ekstrakcja a także ocena ryzyka wystąpienia błędu systematycznego narzędziem Cochrane będzie przeprowadzona przez dwóch analityków pracujących niezależnie.

4 Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J i wsp. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. Ann Intern Med. 2009; 151: W-65–W-94.

66 Moher D, Liberati A, Tetzlaff J i wsp: Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. Ann Intern Med. 2009; 151: 264–269.

**Dopuszcza się aktualizację już opublikowanego przeglądu systematycznego, odpowiadającego rozpatrywanemu problemowi decyzyjnemu oraz wykorzystanie ekstrakcji danych z takiego opracowania.**

Meta-analiza sieciowa (NMA) zostanie przeprowadzona przy użyciu pakietu *netmeta* (wersja 2.7.-0) oprogramowania R (wersja 4.2.2), który umożliwi przeprowadzenie meta-analzy sieciowej opartej na teorii grafów (wierzchołki, węzły – interwencje; krawędzie – randomizowane porównania)<sup>5</sup> i zapewni oszacowanie punktowe determinantu skuteczności (zlogarytmowanego średniego HR w analizowanym przypadku) wraz z 95% przedziałami ufności (95% CI). Uwzględniona technika NMA oparta jest na teorii klasycznej statystyki (częstotliwościowej) i jest wydajną alternatywą dla NMA prowadzonej w ramach bayesowskiej statystyki<sup>6</sup>. W NMA zastosowano model spójności danych bezpośrednich i pośrednich (*consistency*) z efektami losowymi (*random*).

Heterogeniczność dowodów będzie oceniona za pomocą testu Q, statystyki I<sup>2</sup> i wartości tau, a spójność oceniona za pomocą metody rozszczepienia sieci na efekty pośrednie i bezpośrednie (*splitting*), dekompozycji sieci i porównania wyników NMA z wynikami badań bezpośrednich<sup>7</sup>.

Potencjalny błąd publikacji będzie oceniany na podstawie analizy wykresów lejkowych (tunelowych) pod kątem identyfikacji „efektu małych badań” oraz testem Egger’a.

Ranking interwencji przeprowadzono przy użyciu wyniku P (*P Score*), będącego odpowiednikiem SUCRA w teorii klasycznej statystyki (częstotliwościowej) oraz SUCRA określonego na podstawie wyników 10 000 iteracji dla każdej sieci. Wyższy wynik P lub SUCRA odpowiadał wyższemu rankingowi skuteczności interwencji (tj. mniejszemu hazardowi wystąpienia progresji)<sup>8</sup>.

W przypadku braku raportowania wartości HR z 95% CI w badaniach zakwalifikowanych do NMA, w których raportowano krzywe czasu do progresji, zakładano przeprowadzenie korekty kalkulacji HR z wykorzystaniem metod opisanych przez Tierney i wsp. 2007<sup>9</sup> (szczegóły opisano w rozdziale 14.13).

Zidentyfikowano następujące opracowania, w których przeprowadzono przegląd systematyczny badań wraz z meta-analizą sieciową porównującą efektywność kliniczną leków modyfikujących przebieg

<sup>5</sup> Rücker G (2012) Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. *Res Synth Methods* 3(4):312–324.

Rücker, G., Schwarzer, G. Ranking treatments in frequentist network meta-analysis works without resampling methods. *BMC Med Res Methodol* 15, 58 (2015). <https://doi.org/10.1186/s12874-015-0060-8>

<sup>6</sup> Neupane B, Richer D, Bonner AJ et al (2014) Network metaanalysis using R: a review of currently available automated packages. *PLoS ONE* 9(12):e115065. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0115065>

<sup>7</sup> Freeman SC, Fisher D, White IR et al (2019) Identifying inconsistency in network meta-analysis: is the net heat plot a reliable method? *Stat Med* 38:5547–5564.

<sup>8</sup> Rücker G, Schwarzer G (2015) Ranking treatments in frequentist network meta-analysis works without resampling methods. *BMC Med Res Methodol* 15:58

<sup>9</sup> Tierney JF, Stewart LA, Ghersi D, Burdett S, Sydes MR. Practical methods for incorporating summary time-to-event data into meta-analysis. *Trials*. 2007;8:16. Published 2007 Jun 7. doi:10.1186/1745-6215-8-16

choroby, u pacjentów z nawracająco-ustępującą postacią (tj. rzutowo-remisyjną) stwardnienia rozsianego: Fogarty i wsp. 2016 [102], Giovannoni i wsp. 2020 [103], Lucchetta i wsp. 2018 [104], Xu i wsp. 2018 [105], Li i wsp. 2020 [106], Lucchetta i wsp. 2019 [107], Liu i wsp. 2021 [108], ICER 2017 [109], Huisman i wsp. 2017 [110], Śladowska i wsp. 2022 [111], Bose i wsp. 2022 [112], Chen i wsp. 2022 [113], Samjoo i wsp. [115], Graves i wsp. 2022 [114] na podstawie których omówiono efektywność natalizumabu w porównaniu ze zdefiniowanymi w niniejszej analizie klinicznej komparatorami.

Spośród ww. przeglądów systematycznych z meta-analizami sieciowymi, najnowszymi opracowaniami wtórnymi uwzględniającymi porównanie kluczowych, klinicznie istotnych punktów końcowych z zakresu skuteczności i/lub bezpieczeństwa natalizumabu względem innych leków modyfikujących przebieg choroby, stanowiących komparatory, są Chen i wsp. 2022 [113] oraz Śladowska i wsp. 2022 [111]. Przeprowadzone w analizie klinicznej przeszukanie baz danych nie wykazało żadnych innych, nowych badań pierwotnych spełniających kryteria włączenia do przeglądu Chen i wsp. 2022 [113] czy Śladowska i wsp. 2022 [111], i/lub opublikowanych po dacie ostatniego przeszukania, w związku z czym uznano, że wyniki tych opracowań są aktualne.

Z kolei przegląd Giovannoni i wsp. 2020 [103], choć został przeprowadzony metodologicznie poprawnie, to jednak nie jest już w pełni aktualny. W ramach opracowania Giovannoni i wsp. 2020 [103] przeprowadzono:

- ocenę większej liczby klinicznie istotnych punktów końcowych (ARR, 3-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności oraz 6-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności) w porównaniu do opracowania Chen i wsp. 2022 [113] (w opracowaniu Chen i wsp. 2022 [113] nie przedstawiono wyników dla progresji niepełnosprawności potwierdzonej po 6 miesiącach, a wyniki progresji po 3 miesiącach budzą wątpliwości) oraz Liu i wsp. 2021 [108];
- wiarygodne analizy danych z uwagi na dostosowanie metod analizy do definicji punktów końcowych - w przypadku rocznego wskaźnika rzutów: RR [ang. *rate ratio*], HR [ang. *hazard ratio*] w przypadku czasu do progresji niepełnosprawności.

Z uwagi zmianę treści uzgodnionego programu lekowego B.29 [151] uwzględniającego zastosowanie natalizumabu SC, względem pierwotnie wnioskowanego wskazania, w czerwcu 2023 roku dokonano modyfikacji i aktualizacji przeszukania baz danych, w wyniku której zidentyfikowano 5 następujących przeglądów systematycznych z meta-analizami sieciowymi, spełniających kryteria włączenia do analizy: Tsivgoulis i wsp. 2016 [116], Siddiqui i wsp. 2018 [117], Piasecka-Stryczyńska i wsp. 2022 [118], Druge i wsp. 2022 [119] oraz Samjoo i wsp. 2023 [120].

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

### 3. ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO – NA PODSTAWIE SCHEMATU PICO

Szczegółowe omówienie analizowanego problemu decyzyjnego (leczenie rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego), pod względem informacji z zakresu: etiologii, klasyfikacji, czynników ryzyka, diagnostyki, epidemiologii, wytycznych praktyki klinicznej, opisu wyboru komparatora oraz aspektów kosztowo-refundacyjnych dotyczących interwencji wnioskowanej i alternatywnego sposobu postępowania (komparatorów) znajduje się w Analizie Problemu Decyzyjnego (APD) opracowanej przez Centrum HTA Sp. z o.o. [137].

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

**(P) Populację pacjentów (ang. *population*)** w stanie klinicznym wskazanym we wniosku stanowią chorzy od 18. roku życia z rzutowo-remisyjną (nawracająco-ustępującą) postacią stwardnienia rozsianego (RRMS) [REDACTED]

- o u których stwierdzono nieskuteczność leczenia interferonem beta-1a lub interferonem beta-1b lub octanem glatirameru lub fumaranem dimetylu lub peginterferonem beta-1a lub teryflunomidem lub ozanimodem lub ponesimodem lub ofatumumabem, definiowaną jako wystąpienie jednego lub więcej rzutów w poprzednich 12 miesiącach oraz co najmniej jedno nowe ognisko GD+ lub co najmniej dwa nowe ogniska w sekwencji T2;
- o z szybko rozwijającą się, ciężką postacią choroby, rozpoznawaną kiedy zostaną spełnione oba z poniższych parametrów:
  - co najmniej dwa rzuty wymagające leczenia sterydami powodujące niesprawność;
  - zmiany w badaniu rezonansu magnetycznego: co najmniej jedna nowa zmiana GD+ lub co najmniej dwie nowe zmiany w sekwencji T2;

zgodnie z kryteriami kwalifikacji do uzgodnionego programu lekowego [151]

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

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

**Dane dotyczące epidemiologii stwardnienia rozsianego w Polsce są zróżnicowane w zależności od źródła, okresu zbierania danych oraz zastosowanej metody oszacowania.**

Zgodnie z danymi z Narodowego Programu Leczenia Chorych ze Stwardnieniem Rozsianym na lata 2006-2008 chorobowość na SM w Polsce określono na około 150/100 000 osób. Z kolei, dane z lat 2010-2014 [171], [172] wskazują na chorobowość SM na poziomie 109-115/100 000 mieszkańców (w oparciu o dane z województw świętokrzyskiego i podlaskiego). Średni współczynnik zapadalności na SM wynosi w Polsce 1,5-3,7 przypadków na 100 000 osób na rok [173]. Przyjmując, że w Polsce postać RRMS stanowi 66,5% przypadków z SM [166], szacunkowa zapadalność na RRMS wynosi od 1,0 do 2,5 przypadków na 100 tysięcy osób na rok.

Najnowsze dane przedstawione w atlasie opublikowanym przez Międzynarodową Federację Stwardnienia Rozsianego wskazują, że w Polsce żyje około 46 tysięcy zdiagnozowanych osób, a każdego miesiąca diagnozowanych jest średnio 144 nowych przypadków [176].

Według danych NFZ w 2019 roku liczba pacjentów (unikalne numery PESEL) z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym stwardnienia rozsianego (według ICD-10: G35) wynosiła 39 819 chorych. Z kolei, na podstawie wyników prospektywnego badania obserwacyjnego przeprowadzonego w Polsce w oparciu o dane 11 632 pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią choroby i poddanych terapii w ramach Programów lekowych finansowanych przez NFZ w okresie od 2014 roku do stycznia 2018 roku, liczba chorych na stwardnienie rozsiane w Polsce została oszacowana na około 45 000 [137].

**Tabela 1. Liczba pacjentów z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym choroby wg ICD-10: G35 w latach 2017-2019 oraz obliczone, szacunkowe wskaźniki chorobowości [165], [166].**

Liczba pacjentów		2017	2018	2019	2020
Liczba pacjentów z rozpoznaniem wg ICD-10: G35	Ogółem (średnia wieku)	45 582 (49,9 lat)	45 857 (50,3 lat)	39 819 (50,5 lat)	bd
Liczba mieszkańców Polski w danym roku na podstawie danych z GUS		38 422 346 (30.06.2017) [167]	38 413 000 (06.2018) [168]	38 386 000 (30.06.2018) [169]	bd
Chorobowość SM w przeliczeniu na 100 000 mieszkańców		118,6	119,4	103,7	bd
Odsetek pacjentów z RRMS [166]		<b>66,5%</b>			
Chorobowość RRMS w przeliczeniu na 100 000 mieszkańców		78,9	79,4	69,0	bd

bd – brak danych

Z kolei dane z raportu przygotowanego przez pracowników Departamentu Analiz i Strategii Ministerstwa Zdrowia we współpracy z ekspertami zewnętrznymi z zakresu neurologii [177] w oparciu o informacje zgromadzone w bazach świadczeń NFZ oraz Zakładu Ubezpieczeń Społecznych wskazują, że pod koniec 2021 roku w Polsce na stwardnienie rozsiane chorowało 54 887 osób, a współczynnik chorobowości został oszacowany na 14,4 w przeliczeniu na 10 tys. osób. Za osoby ze stwardnieniem rozsianym uznawano pacjentów, którzy przeszli **co najmniej trzy wizyty** w ramach świadczeń udzielanych w ambulatoryjnej opiece specjalistycznej, leczeniu szpitalnym i rehabilitacji z rozpoznaniem G35, według ICD-10, w przeciągu 3 lat, w tym co najmniej jedną wizytę z rozpoznaniem G35 na oddziale lub w

poradni neurologicznej (uwzględniając poradnie dziecięce) **lub** osoby leczone w ramach Programu lekowego dla pacjentów ze stwardnieniem rozsianym. Oszacowano, że w latach 2017-2019 roku w Polsce na stwardnienie rozsiane zapadało corocznie około 2,7 tys. osób, co daje współczynnik zapadalności w wysokości 0,71 na 10 tys. osób. W 2021 roku na stwardnienie rozsiane zachorowały 2 543 osoby, co daje współczynnik 0,67 na 10 tys. osób [177].

Nie odnaleziono danych epidemiologicznych odnoszących się bezpośrednio do zapadalności i chorobowości pacjentów ściśle spełniających wnioskowane kryteria dla SOT i RES.

Niemniej jednak istotnych informacji dostarcza analiza danych z Systemu Monitorowania Programów Terapeutycznych przeprowadzona z uwzględnieniem 11 632 pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego, leczonych w programie w latach 2014 – 2017 [429].

W analizie tej wykazano ponadto, że:

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

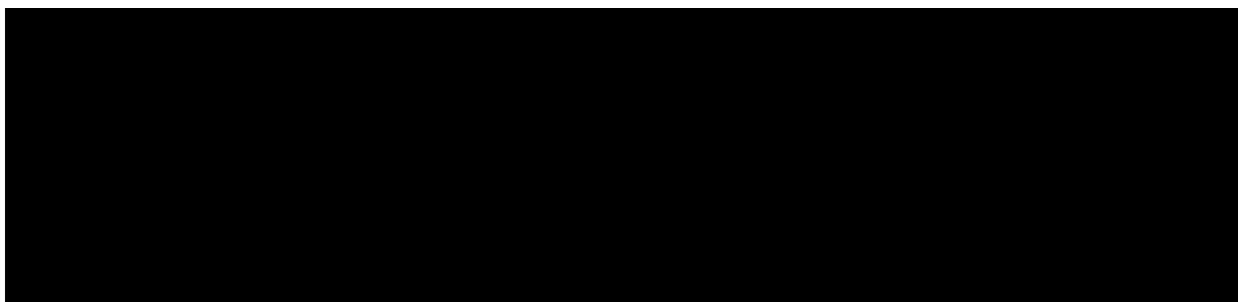
W okresie obserwacji badania odnotowano 368 progresji wymagających zastosowania leków z II linii leczenia, z czego najczęściej po zastosowaniu interferonu beta (61% zmian linii leczenia) oraz octanu glatirameru (33,7%). Ustalono, że 10% pacjentów stosujących leki I linii oraz 8% pacjentów stosujących leki II linii zaprzestaje leczenia w okresie badania [429].

W programie lekowym B.29 „Leczenie stwardnienia rozsianego” (tj. wersji programu lekowego przed jego połączeniem z programem B.46) w 2020 roku leczonych było 16 011 pacjentów, a w 2021 roku 17 320 pacjentów, a z kolei w programie lekowym B.46 „Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego” - 1 947 pacjentów w 2020 roku i 2 489 w 2021 roku [175].

Analizy udziałów poszczególnych leków modyfikujących przebieg choroby dostępnych w uprzednio obowiązującym programie lekowym B.29 na przestrzeni lat 2014-2021, wskazują na trend polegający na malejącym wykorzystaniu w terapii wszystkich interferonów beta oraz octanu glatirameru, na rzecz rosnących udziałów teryflunomidu i przede wszystkim fumaranu dimetylu. Na względnie stałym poziomie pozostał udział peginterferonu [178].

Stwardnienie rozsiane jest obecnie chorobą nieuleczalną, a terapia polega głównie na: leczeniu objawowym, leczeniu rzutów choroby oraz leczeniu modyfikującym naturalny przebieg choroby

(polegającym na zmniejszeniu liczby rzutów występujących w ciągu roku oraz opóźnieniu rozwoju niepełnosprawności) [137].



Aktualnie w ramach programu lekowego B.29 „Leczenie chorych na stwardnienie rozsiane (ICD-10: G35)” [164] finansuje się leczenie stwardnienia rozsianego za pomocą leków:

- w postaci rzutowo-remisyjnej (RRMS) w pierwszej linii leczenia: interferon beta-1a (produkty lecznicze Avonex®, Rebif 44®), interferon beta-1b (produkt leczniczy Betaferon®), peginterferon beta-1a (produkt leczniczy Plegridy®), octan glatirameru (produkty lecznicze Copaxone®, Remurel®), fumaran dimetylu (produkt leczniczy Tecfidera®), teryflunomid (produkt leczniczy Aubagio®), ozanimod (produkt leczniczy Zeposia®), ponosimod (produkt leczniczy Ponvory®), ofatumumab (produkt leczniczy Kesimpta®);
- w postaci rzutowo-remisyjna (RRMS) w II linii leczenia: okrelizumab (produkt leczniczy Ocrevus®), fingolimod (produkt leczniczy Gilenya®, Gaxenim®), natalizumab (produkt leczniczy Tysabri®; koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji), alemtuzumab (produkt leczniczy Lemtrada®), kladrybina (produkt leczniczy Mavenclad®);
- w postaci szybko rozwijającej się, ciężkiej choroby (RES RRMS): fingolimod, natalizumab, alemtuzumab, kladrybina;
- w postaci pierwotnie postępującej (PPMS): okrelizumab;
- w postaci wtórnie postępującej (SPMS): interferon beta-1b, siponimod (produkt leczniczy Mayzent®).

**(I) Interwencję wnioskowaną (ang. *intervention*)** stanowi podskórne podawanie natalizumabu (produkt leczniczy Tysabri® 150 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce) zgodnie ze schematem dawkowania opisanym w Charakterystyce Produktu Leczniczego [62] (300 mg natalizumabu co 4 tygodnie we wstrzyknięciu podskórnym).

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

toczących się w zmienionych chorobowo tkankach w wyniku hamowania interakcji pomiędzy leukocytami wykazującymi ekspresję  $\alpha 4$  z ich ligandami w macierzy pozakomórkowej i komórkach śródmiaższowych [62].

Preparat jest wskazany do stosowania w monoterapii do modyfikacji przebiegu choroby w ustępująco-nawracającej (czyli rzutowo-remisyjnej) postaci stwardnienia rozsianego o dużej aktywności u dorosłych pacjentów z wysoce aktywną chorobą pomimo pełnego i właściwego cyklu leczenia co najmniej jednym produktem leczniczym modyfikującym jej przebieg lub pacjentów z szybko rozwijającą się, ciężką, ustępująco-nawracającą postacią stwardnienia rozsianego [62].

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

Szczegółowe informacje dotyczące produktu leczniczego Tysabri® zostały przedstawione w Analizie Problemu Decyzyjnego [137].

**(C) Komparator (ang. *comparison*)** – jako technologie opcjonalne dla natalizumabu stosowanego w postaci podskórnej wybrano:

- **jako główne (podstawowe) komparatory – stosowanie fingolimodu i kladrybiny** (zgodnie z dawkowaniem w programie lekowym B.29);
- **jako dodatkowe komparatory – stosowanie interferonu beta-1a, interferonu beta-1b, peginterferonu beta-1a, octanu glatirameru, fumaranu dimetylu, teryflunomidu, ozanimodu, ponesimodu lub ofatumumabu** (zgodnie z dawkowaniem w programie lekowym B.29).

W ramach obowiązującego programu lekowego B.29 „Leczenie chorych na stwardnienie rozsiane (ICD-10: G35)” [164] w populacji pacjentów z szybko rozwijającą się, ciężką postacią choroby (populacja RES) refundowane są: natalizumab (w formie dożylniej), fingolimod, alemtuzumab, okrelizumab oraz kladrybina a w populacji pacjentów z postacią rzutowo-remisyjną po niepowodzeniu leczenia pierwszego rzutu (populacja SOT) refundowane są te same leki oraz dodatkowo okrelizumab. Ponadto w ramach leczenia rzutowo - remisyjnej postaci SM (RRMS) czy szybko rozwijającej się, ciężkiej postaci SM (RES RRMS) dopuszcza się możliwość zamiany leków okrelizumab (w przypadku RRMS), fingolimod, natalizumab IV, alemtuzumab, kladrybina na inny lek z tej grupy w przypadku:

- a) wystąpienia objawów niepożądanych lub ze względu na bezpieczeństwo chorego  
albo



b) w przypadku nieskuteczności stosowanej terapii.

Zgodnie z wytycznymi [130] komparatorem dla ocenianej technologii, tj. natalizumabu SC, jest ta z opcji terapeutycznych, która zostanie przez nią zastąpiona, zatem:

- **natalizumab podawany drogą dożylną (IV) został wykluczony z grona komparatorów**, ponieważ natalizumab SC ma być docelowo stosowana [REDACTED]
- **okrelizumab i alemtuzumab zostały wykluczone z grona komparatorów**, ponieważ są to leki podawane [REDACTED]
- **siponimod został wykluczony z grona komparatorów**, ponieważ jest refundowany w innej postaci stwardnienia rozsianego, niż RRMS, t., we wtórnie postępującym stwardnieniu rozsianym;
- zgodnie z zapisami w programie lekowym B.29 kryteria kwalifikacji do leczenia fingolimodem i kladrybiną (pod względem aktywności klinicznej i radiologicznej choroby) są analogiczne jak kryteria włączenia dla natalizumabu SC (tzn. przewidują możliwość leczenia po niepowodzeniu terapii lekami I linii czy też w ciężkiej, szybko rozwijającej się postaci choroby), [REDACTED]

**zatem będą one stanowiły główne komparatory dla wnioskowanej interwencji;**

- kryteria kwalifikacji dla pozostałych DMT refundowanych w ramach programu lekowego B.29 (interferonu beta, peginterferonu beta-1a, octanu glatirameru, fumaranu dimetylu, teryflunomidu, ozanimodu, ponosimodu, ofatumumabu) obejmują łagodniejsze postaci RRMS (wystąpienie minimum 1 rzutu klinicznego albo co najmniej 1 nowe ognisko GD+ w okresie 12 miesięcy przed kwalifikacją) w porównaniu do kryteriów kwalifikacji dla natalizumabu, jednakże zapisy w programie lekowym B.29 umożliwiają pacjentom leczonym fingolimodem, natalizumabem IV, alemtuzumabem, kladrybiną lub okrelizumabem deeskalację terapii na preparaty interferonu beta, peginterferonu beta-1a, octanu glatirameru, fumaranu dimetylu, teryflunomidu, ozanimodu, ponosimodu, ofatumumabu z powodu bezpieczeństwa, **zatem leki te będą stanowiły dodatkowe komparatory dla wnioskowanej interwencji.**

Preparaty zawierające fingolimod (Gilenya®, Gaxenim®), kladrybinę (Mavenclad®), interferon beta-1a (produkty lecznicze: Avonex®, Rebif 44®), interferon beta-1b (produkty lecznicze: Betaferon®), peginterferon beta-1a (produkt leczniczy Plegridy®), octan glatirameru (produkty lecznicze: Copaxone®, Remurel®), ofatumumab (produkt leczniczy Kesimpta®), ponosimod (produkt leczniczy Ponvory®), ozanimod (produkt leczniczy Zeposia®) oraz fumaran dimetylu (produkt leczniczy Tecfidera®) są finansowane ze środków publicznych (bezpłatne dla pacjenta) w ramach programu lekowego B.29 „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)” [164].

**Tabela 2. Sposób refundacji komparatorów dla natalizumabu, na podstawie wykazu leków refundowanych (stan na czerwiec 2023) [164].**

Substancja czynna	Produkt leczniczy (postać)	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Poziom odpłatności
<b>Komparatory główne</b>						
Fingolimodum	Gaxenim, kaps. twarde, 0,5 mg	1105.0, Fingolimod	2700,00	3835,00	2835,00	bezpłatny
	Gilenya, kaps. twarde, 0,5 mg		5092,06	5346,66	2835,00	bezpłatny
Cladribinum	Mavenclad, tabl., 10 mg, 1 szt	1200.0, Kladrybina	9345,24	9812,50	9812,50	bezpłatny
	Mavenclad, tabl., 10 mg, 4 szt		37380,96	39250,01	39250,01	bezpłatny
	Mavenclad, tabl., 10 mg, 6 szt		56071,44	58875,01	58875,01	bezpłatny
<b>Komparatory dodatkowe</b>						
Dimethylis fumaras [fumarany dimetylu]	Tecfidera®, kaps. dojel. twarde, 120 mg	1145.0, Fumarany dimetylu	1021,68	1072,76	1072,76	bezpłatny
	Tecfidera®, kaps. dojel. twarde, 240 mg		4086,72	4291,06	4291,06	bezpłatny
Glatirameri acetat [octan glatirameru]	Copaxone®, roztwór do wstrzykiwań, 20 mg/ml	1061.0, Glatirameri acetat	2970,00	3118,50	2447,17	bezpłatny
	Copaxone®, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg/ml		2970,00	3118,50	2097,57	bezpłatny
	Remurel®, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 20 mg/ml		2330,64	2447,17	2447,17	bezpłatny
	Remurel®, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 40 mg/ml		1998,00	2097,90	2097,57	bezpłatny
Interferon beta-1b	Betaferon®, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 300 µg	1024.5, Interferon beta 1b	2317,68	2433,86	2433,56	bezpłatny
Interferon beta-1a	Avonex®, roztwór do wstrzykiwań, 30 µg/0,5 ml	1024.41, Interferon beta 1a a 30 µg	2928,68	3075,11	3075,11	bezpłatny

Substancja czynna	Produkt leczniczy (postać)	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Poziom odpłatności
	Avonex®, roztwór do wstrzykiwań, 30 µg/0,5 ml	1024.43, Interferonum beta 1a a 44 µcg	2928,68	3075,11	3075,11	bezpłatny
	Rebif®, roztwór do wstrzykiwań, 44 µg/0,5 ml		3470,04	3643,54	3643,54	bezpłatny
	Rebif®, roztwór do wstrzykiwań, 44 µg/0,5 ml		3470,04	3643,54	3643,54	bezpłatny
Peginterferonum beta-1a [peginterferon beta-1a]	Plegridy®, roztwór do wstrzykiwań, 125 µg	1074.3, Peginterferonum beta-1a	3075,12	3228,88	3228,88	bezpłatny
	Plegridy®, roztwór do wstrzykiwań, 125 µg		3075,12	3228,88	3228,88	bezpłatny
	Plegridy®, roztwór do wstrzykiwań, 63 µg; 94 µg		3075,12	3228,88	3228,88	bezpłatny
	Plegridy®, roztwór do wstrzykiwań, 63 µg; 94 µg		3075,12	3228,88	3228,88	bezpłatny
Teriflunomidum [teryflunomid]	Aubagio®, tabl. powł., 14 mg	1159.0, Teryflunomid	2991,60	3141,18	3141,18	bezpłatny
Natalizumabum [natalizumab]	Tysabri®, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 300 mg	1116.0, Natalizumab	6156,00	6463,80	6463,80	bezpłatny
Ofatumumabum [ofatumumab]	Kesimpta®, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu 20 mg	1257.0, Ofatumumab	5997,62	6297,50	6297,50	bezpłatny
Ozanimodum [ozanimod]	Zeposia®, kaps. twarde, 0,23 + 0,46 mg	1256.0, Ozanimod	1397,24	1467,10	1467,10	bezpłatny
	Zeposia®, kaps. twarde, 0,92 mg		5588,96	5868,41	5868,41	bezpłatny
Ponesimod	Ponvory®, tabl. powł., 2 + 3 + 4 + 5 + 6 + 7 + 8 + 9 + 10 mg	1259.0, Ponesimod	578,68	607,60	607,60	bezpłatny
	Ponvory®, tabl. powł., 20 mg		3904,31	4099,53	4099,53	bezpłatny

PLN- polski nowy złoty.

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

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

- skuteczność kliniczna:
  - roczny wskaźnik rzutów choroby (ARR; ang. *Annualized Relapse Rate*);
  - czas do wystąpienia pierwszego rzutu choroby;
  - odsetek pacjentów z nawrotem choroby;
  - progresja niepełnosprawności oceniana w skali EDSS;
  - zmiany w ośrodkowym układzie nerwowym (liczba nowych lub nowo powiększonych hiperintensywnych zmian w obrazach T2-zależnych, liczba zmian po wzmocnieniu gadolinem (GD+), liczba nowych hipointensywnych zmian w obrazach T1-zależnych, liczba nowych aktywnych zmian, objętość nowych lub nowo powiększonych hiperintensywnych zmian w obrazach T2-zależnych, objętość zmian po wzmocnieniu gadolinem, objętość hipointensywnych zmian w obrazach T1-zależnych, atrofia mózgu) oceniane za pomocą badania MRI;
  - zmiany zdolności poznawczych;
  - zmiany funkcji wzrokowych;
  - brak aktywności choroby;
  - jakość życia związana ze zdrowiem (ang. *health-related quality of life*; HRQoL);
  - przerwanie leczenia z powodu braku skuteczności;
- profil bezpieczeństwa:
  - ryzyko wystąpienia działań/zdarzeń niepożądanych: ogółem, poszczególnych, ciężkich (ang. *serious*), poważnych (ang. *severe*);
  - wystąpienie działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem;
  - rezygnacja z udziału w badaniu, przerwanie leczenia z powodu wystąpienia zdarzeń/ działań niepożądanych;
  - obecność przeciwciał neutralizujących, wiążących skierowanych przeciw natalizumabowi;
  - zgon z powodu zdarzeń niepożądanych.

Oceniono, że przedstawione powyżej efekty kliniczne (zarówno w zakresie skuteczności klinicznej, jak i profilu bezpieczeństwa) są w sposób jednoznaczny związane z ocenianą jednostką chorobową i jej przebiegiem oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego, jak również pozwolą na ocenę efektywności klinicznej porównywanych schematów leczenia.

## **4. PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH**

### **4.1. WSTĘP**

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

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

## 4.2. WYNIKI PRZEGLĄDU MEDYCZNYCH BAZ DANYCH

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

W przypadku badań bezpośrednio porównujących natalizumab z komparatorami tj. innymi lekami modyfikującymi przebieg choroby w zakresie istotnych klinicznie punktów końcowych, zgodnie z kryteriami włączenia dopuszczano możliwość kwalifikacji badań uwzględniających stosowanie natalizumabu w postaci do porównania dożylnego (z uwagi na równoważność względem natalizumabu stosowanego podskórnio) – szczegółowe informacje dotyczące pacjentów włączonych do poszczególnych badań zamieszczono przy ich opisach oraz w rozdziale 14.4.

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

Populacja	Porównanie	Rodzaj porównania	Referencja
<b>Randomizowane badania kliniczne dla natalizumabu podawanego podskórnio (SC)</b>			
Pacjenci z postacią rzutowo-remisyjną stwardnienia rozsianego (RRMS)*, nieleczeni wcześniej natalizumabem, u których w obrazie MRI widoczne były zmiany charakterystyczne dla stwardnienia rozsianego.	natalizumab SC vs natalizumab IV	bezpośrednie	Badanie DELIVER [5]-[6] oraz dane z opracowania dostarczonego przez Zamawiającego [7]
Pacjenci z RRMS, leczeni wcześniej natalizumabem IV. Wystąpienie: co najmniej 2 udokumentowanych nawrotów choroby lub 1 nawrót i co najmniej 1 zmiana GD+ widoczna w obrazie MRI, niezwiązana z nawrotem, w okresie 12 miesięcy przed rozpoczęciem podawania natalizumabu	natalizumab SC vs natalizumab IV	bezpośrednie	Badanie REFINE [1]-[4] oraz dane z opracowania dostarczonego przez Zamawiającego [7]
<b>Pozostałe badania dla natalizumabu podawanego podskórnio (SC)</b>			
Pacjenci ze stwardnieniem rozsianym, większość wcześniej nieleczona	natalizumab IV, natalizumab SC	-	Badanie TONIC- Mills i wsp. 2022 [8]
Pacjenci z RRMS, większość wcześniej leczona (głównie fingolimodem, octanem glatirameru, fumaranem dimetylu)	natalizumab IV/przestawienie na natalizumab SC vs natalizumab IV vs natalizumab SC	bezpośrednie	Badanie SISTER Gold i wsp. 2022 [9]
Pacjenci ze stwardnieniem rozsianym, leczeni wcześniej natalizumabem IV, z różnymi odstępami czasu pomiędzy	natalizumab IV - przestawienie na natalizumab SC	-	Badanie NEXT-MS, Toorop i wsp. 2023 [10]

Populacja	Porównanie	Rodzaj porównania	Referencja
dawkami, przestawieni na natalizumab SC z powodu utrudnionego dostępu do żył			
Pacjenci ze stwardnieniem rozsiałym, większość wcześniej leczona natalizumabem IV	natalizumab IV, natalizumab SC	-	Edwards i wsp. 2022 [11]
<b>Randomizowane badania kliniczne dla natalizumabu IV</b>			
Pacjenci z RRMS, wcześniej nieleczeni lub leczeni octanem glatirameru lub interferonem beta	natalizumab vs fingolimod	bezpośrednie	Badanie REVEAL - Butzkueven i wsp., 2020 [17]
Pacjenci z RRMS, 2 potwierdzone rzuty pomimo leczenia IFN-β	natalizumab vs interferon beta-1a	bezpośrednie	Mazdeh i wsp., 2018 [12]
Pacjenci z RRMS, leczeni IFN-β lub octanem glatirameru, z ≥1 rzutem LUB ≥2 zmianami z MRI	natalizumab vs interferon beta-1a vs octan glatirameru	bezpośrednie	SURPASS [13]
Pacjenci z RRMS, leczeni uprzednio natalizumabem IV, bez cech aktywności choroby	kontynuacja natalizumabu vs interferon beta-1b	bezpośrednie	Gobbi i wsp., 2013 [14] /Zecca i wsp., 2014 [15]
Pacjenci z MS, leczeni uprzednio natalizumabem IV, bez cech aktywności choroby	kontynuacja natalizumabu vs interferon beta-1a/ octan glatirameru	bezpośrednie	Badanie RESTORE Fox i wsp., 2014 [16]
<b>Badania bez randomizacji/ kohortowe/ kliniczno-kontrolne dla natalizumabu IV uwzględniające porównanie z komparatorami</b>			
<p>Pacjenci z SM:</p> <p>Subpopulacja A (pacjenci nieodpowiadający leczeniu): pacjenci, którzy doświadczyli ≥2 rzutów lub 1 rzutu związanego z trwałym pogorszeniem sprawności w poprzednim roku podczas stosowania octanu glatirameru lub interferonu-beta; &gt;60% zmiany GD+</p> <p>Subpopulacja B (pacjenci o wysokiej aktywności choroby): pacjenci którzy nigdy wcześniej nie byli leczeni terapią modyfikującą przebieg choroby i doświadczyli ≥2 rzutów w poprzednim roku oraz wykazano u nich ≥1 zmianę Gd+.</p>	natalizumab vs interferon beta/ octan glatirameru vs fingolimod	bezpośrednie	Prosperini i wsp., 2017 [23]
Pacjenci z RRMS (populacja POLSKA), pacjenci leczeni w ramach programu B.29 i B.46	natalizumab vs interferon beta vs octan glatirameru vs fingolimod	bezpośrednie	Kapica-Topczewska i wsp., 2019 [24]
Pacjenci z SM (głównie RRMS), większość wcześniej leczona DMT	natalizumab vs fumaran dimetylu vs fingolimod	bezpośrednie	Vollmer i wsp., 2019 [25]
Pacjenci z RRSM, leczeni wcześniej DMT	natalizumab vs fingolimod	bezpośrednie	Silva Julian i wsp., 2020 [30]
Pacjenci z RRSM, leczeni DMT	natalizumab, fingolimod, interferon beta, octan glatirameru	bezpośrednie	Hillert i wsp., 2021 [31]
Pacjenci z RRMS, oceniane leki stosowane w II linii leczenia, ARR w ciągu ostatniego roku: około 1,7, średnia	natalizumab vs fingolimod	bezpośrednie	Meca-Lallana i wsp., 2020 [32]

Populacja	Porównanie	Rodzaj porównania	Referencja
liczba zmian Gd+: 1,4; >90% pacjentów z >9 zmianami w sekwencji T2			
Pacjenci z RRMS, spełniający kryteria SOT lub RES (wysoce zbieżne z wnioskowanymi)	natalizumab vs fingolimod	bezpośrednie	Guger i wsp., 2018 [33]
Pacjenci z RRMS, oceniane leki stosowane w II linii leczenia (głównie po interferonie czy octanie glatirameru), ARR >1 w czasie wcześniejszej terapii	natalizumab vs fingolimod	bezpośrednie	Koch-Henkisen i wsp., 2017 [34]
Pacjenci z RRMS, oceniane leki stosowane w II linii leczenia (po niepowodzeniu leków I linii stosowanych w iniekcjach, głównie po interferonie czy octanie glatirameru)	natalizumab vs fingolimod	bezpośrednie	Baroncini i wsp., 2016 [35]
Pacjenci z RRMS, spełniający kryteria SOT lub RES (wysoce zbieżne z wnioskowanymi)	natalizumab vs fingolimod	bezpośrednie	Cohen i wsp., 2018 [36]
Pacjenci z RRMS, wcześniej leczeni (głównie interferonem beta lub octanem glatirameru), około 1 rzut w poprzedzającym roku, >45% zmiany Gd+, >95% pacjentów z >9 zmianami w sekwencji T2	natalizumab vs fingolimod	bezpośrednie	Boz i wsp., 2023 [37]
Pacjenci z RRMS, wcześniej leczeni, około 1 rzut w poprzedzającym roku	natalizumab vs fingolimod	bezpośrednie	Sharmin i wsp., 2021 [38]
Pacjenci z RRMS – spełniający kryteria SOT lub RES, zgodnie z kryteriami AIFA (wysoce zbieżne z wnioskowanymi)	natalizumab vs fingolimod	bezpośrednie	Preziosa i wsp., 2020 [39]
Pacjenci z RRMS, spełniający kryteria SOT lub RES (wysoce zbieżne z wnioskowanymi)	natalizumab vs fingolimod	bezpośrednie	Curti i wsp., 2019 [40]
Pacjenci z RRMS, z przełomem choroby (rzutem i/lub aktywnością choroby w badaniu MRI) podczas leczenia interferonem beta lub octanem glatirameru	natalizumab vs fingolimod	bezpośrednie	Boremalm i wsp., 2019 [41]
Pacjenci z RRMS, ≥1 rzut pomimo stosowania interferony lub octanu glatirameru	natalizumab vs fingolimod	bezpośrednie	Lorscheider i wsp., 2018 [42]
Pacjenci z RRMS, około 1 rzutu w poprzedzającym roku, oceniane leki stosowane w II linii leczenia	natalizumab vs fingolimod	bezpośrednie	Lanzillo i wsp., 2017 [43]
Pacjenci z RRMS, 84% z ≥1 rzutem w ciągu poprzedniego roku, większość wcześniej leczona DMT (interferonem beta lub octanem glatirameru), 49% ze zmianami Gd+	natalizumab vs fingolimod	bezpośrednie	Barbin i wsp., 2016 [44]
Pacjenci z (>95% z RRMS), większość wcześniej leczona	natalizumab vs fingolimod	bezpośrednie	Frisell i wsp., 2016 [45]



Populacja	Porównanie	Rodzaj porównania	Referencja
Pacjenci z RRMS, oceniane leki stosowane po niepowodzeniu leków I linii stosowanych w iniekcjach, >80% z $\geq 1$ rzutem w czasie ostatniego roku	natalizumab vs fingolimod	bezpośrednie	Kalincik i wsp., 2015 [46]
Pacjenci z RRMS, około 1 rzutu w poprzedzającym roku, średnio około 1,5 zmiany Gd+, większość wcześniej leczona (głównie interferonem beta lub octanem glatirameru)	natalizumab vs fingolimod	bezpośrednie	Carruthers i wsp., 2014 [47]
Pacjenci z RRMS – spełniający kryteria SOT lub RES, zgodnie z kryteriami AIFA (wysoce zbieżne z wnioskowanymi)	natalizumab vs fingolimod	bezpośrednie	Puthenparampil i wsp., 2018 [48]
Pacjenci z SM, wcześniej leczeni interferonem i/lub octanem glatirameru	natalizumab vs fingolimod	bezpośrednie	Bergvall i wsp., 2014 [49]
Pacjenci z RRMS – spełniający kryteria SOT lub RES, zgodnie z kryteriami AIFA (wysoce zbieżne z wnioskowanymi)	natalizumab vs fingolimod	bezpośrednie	Gajofatto i wsp., 2014 [50]
Pacjenci z RRMS, oceniane leki stosowane w II linii leczenia (po niepowodzeniu leków I linii)	natalizumab vs fingolimod	bezpośrednie	Braune i wsp., 2013 [51]
Pacjenci z RRMS, spełniający kryteria SOT lub RES, (wysoce zbieżne z wnioskowanymi)	natalizumab vs fingolimod	bezpośrednie	Boziki i wsp., 2021 [52]
Pacjenci z RRMS, oceniane leki stosowane w II linii leczenia (po niepowodzeniu leków I linii) zgodnie z kryteriami refundacji dla SOT w Polsce	natalizumab vs fingolimod	bezpośrednie	Jamroz-Wiśniewska i wsp., 2021 [53]
Pacjenci z SM (prawdopodobnie większość z RRMS)	natalizumab vs fingolimod	bezpośrednie	Molazadeh i wsp., 2023 [54]
Pacjenci z rzutowym SM, 0,1-0,2 rzutu w ciągu ostatnich 3 miesięcy, a mediana liczby wcześniejszych terapii wynosiła 1 (większość stosowała interferon/octan glatirameru)	natalizumab vs kladrybina interferon beta vs kladrybina fingolimod vs kladrybina	bezpośrednie	Kalincik i wsp., 2017 [55]
Pacjenci z RRMS, wcześniej nieleczeni DMT, około 1,4 rzutu w poprzedzającym roku	natalizumab vs kladrybina interferon beta vs kladrybina fingolimod vs kladrybina fumaran dimetylu vs kladrybina teryflunomid vs kladrybina octan glatirameru vs kladrybina	bezpośrednie	Signori i wsp., 2020 [56]
Pacjenci z RRMS, w większości leczeni, średnia liczba rzutów w ciągu 12 miesięcy: 1,1-1,5, średnia liczba zmian GD+: 1,1-2,4	natalizumab vs interferon beta	bezpośrednie	Lanzillo i wsp., 2012 [18]
Pacjenci z SM, $\geq 1$ rzut podczas terapii IFN- $\beta$ lub octanem glatirameru	natalizumab vs BRACE (interferon beta/ octan glatirameru)	bezpośrednie	Spelman i wsp., 2015 [19]

Populacja	Porównanie	Rodzaj porównania	Referencja
Pacjenci z RRMS, $\geq 2$ rzuty lub $\geq 1$ rzut związany z trwałym pogorszeniem niepełnosprawności podczas terapii IFN- $\beta$ lub octanem glatirameru, 64,4% miało zmiany GD+	natalizumab vs interferon beta/ octan glatirameru	bepośrednie	Prosperini i wsp., 2012 [20]
Pacjenci z RMS (większość RRMS), z przełomem choroby podczas leczenia lekami I linii, ARR w ostatnim roku=1,3	natalizumab vs interferon beta/ octan glatirameru	bepośrednie	Castillo-Triviano i wsp., 2011 [21]
Pacjenci z SM, nieleczeni 12 miesięcy przed rozpoczęciem badania innymi lekami niż oceniane	natalizumab vs interferon beta/ octan glatirameru	bepośrednie	Johnson i wsp., 2017 [22]
Pacjenci z RRMS, nieleczeni, $\geq 1$ rzut i/lub $\geq 1$ zmiana Gd+, w tym subpopulacja z $\geq 2$ rzutami i $\geq 1$ zmianą Gd+	natalizumab vs interferon beta/ octan glatirameru	bepośrednie	Spelman i wsp., 2016 [26]
Pacjenci z RRMS, ARR w ciągu ostatniego roku=0,7-1; >60% miało $\geq 1$ rzut, średnia liczba zmian Gd+: 1,0-1,8	natalizumab vs interferon beta-1a	bepośrednie	Zivadinov i wsp., 2012 [29]
Pacjenci z SM, większość wcześniej nieleczona	natalizumab vs fumaran dimetylu	bepośrednie	De Massi i wsp., 2021 [27]
Pacjenci z RRMS, nowo zdiagnozowani, mediana liczby rzutów=1, aktywne zmiany w MRI u około 50%, >9 zmian w obrazach T2 u >70%	natalizumab vs interferon beta/ octan glatirameru	bepośrednie	Sacca i wsp., 2019 [28]
<b>Dodatkowe badanie RCT niespełniające kryteriów włączenia do zasadniczej części analizy, z uwagi na porównanie z placebo (badanie rejestracyjne dla natalizumabu)</b>			
Pacjenci z RMS z $\geq 1$ rzutem w ciągu 12 miesięcy, w większości nieleczeni, w tym subpopulacja pacjentów z $\geq 2$ rzutami i 1 zmianą GD+	natalizumab vs placebo [badanie RCT – opisane w rozdziale dotyczącym badań o niższej wiarygodności, z uwagi na porównanie z nieodpowiednim komparatorem]	bepośrednie	Badanie AFFIRM [57]-[61]
Populacja	Rodzaj badania/ publikacji	Interwencja	Referencja
<b>Opracowania (badania) wtórne</b>			
Pacjenci z RRMS	Przeglądy systematyczne z meta-analizą sieciową	natalizumab vs fingolimod, kladrybina, interferon beta-1a/1b, peginterferon beta-1a, octan glatirameru, fumaran dimetylu, teryflunomid	Fogarty i wsp. 2016 [102], Giovannoni i wsp. 2020 [103], Lucchetta i wsp. 2018 [104], Xu i wsp. 2018 [105], Li i wsp. 2020 [106], Lucchetta i wsp. 2019 [107], Liu i wsp. 2021 [108], ICER 2017 [109], Huisman i wsp. 2017 [110], Śladowska i wsp. 2022 [111], Bose i wsp. 2022 [112], Chen i wsp. 2022 [113], Samjoo i wsp. 2020 [115], Tsivgoulis i wsp. 2016 [116], Siddiqui i wsp. 2018 [117], Piasecka-Stryczyńska i wsp. 2022 [118], Druge i wsp. 2022 [119] oraz Samjoo i wsp. 2023 [120]
Pacjenci pediatryczni z RRMS	Przegląd systematyczny z meta-analizą	natalizumab vs interferon beta	Graves i wsp. 2022 [114]
<b>Randomizowane badania kliniczne dla komparatorów opublikowane po dacie przeszukania w przeglądzie Samjoo i wsp. 2020 [115], i uwzględnione w przeprowadzonej własnej meta-analizie sieciowej dla punktów końcowych związanych z potwierdzoną progresją choroby (po 3 i 6 miesiącach)</b>			

Produkt leczniczy Tysabri® (natalizumab 150 mg, roztwór do wstrzykiwań, do podania podskórnego) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Populacja	Porównanie	Rodzaj porównania	Referencja
Dorośli pacjenci z rzutowym stwardnieniem rozsiałym (większość z RRMS)	Badania RCT	Ponesimod 20 mg vs teryflunomid 14 mg	OPTIMUM [121]
		Ozanimod 0,5 mg vs ozanimod 1 mg vs interferon beta-1a 30 µg	RADIANCE [122] SUNBEAM [123]
<b>Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa</b>			
Pacjenci ze stwardnieniem rozsiałym (SM)	EMA (ChPL, EPAR), FDA, URPLWMPB, <i>Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb, UMC, Health Canada</i>	natalizumab	EMA: [62], [63], [64], [65], FDA: [66], [67], [68], UPRL: [69], [70], [71], UMC: [72], Lareb: [73], [74], [75], HC: [76], [77]
	Inne dowody naukowe (przeglądy systematyczne, analizy zbiorcze, dodatkowe badania pierwotne niekwalifikujące się do zasadniczej części analizy)	natalizumab	Analizy zbiorcze: [78], [79], przeglądy systematyczne bez meta-analizy: [80], [81], [82], [83], [84], [88], [89], [90] przeglądy systematyczne z meta-analizą: [87], [91], Inne: [85], [86], [100], [101], [58], Badania obserwacyjne: [92], [93], [94], [95], [96], [97], [98], [99]
<b>Badania nieopublikowane (ze stron rejestrów badań klinicznych <a href="http://www.clinicaltrials.gov">www.clinicaltrials.gov</a> i <a href="http://clinicaltrialsregister.eu">clinicaltrialsregister.eu</a>)</b>			
Pacjenci z RRMS	badania nieopublikowane	natalizumab SC	[124]-[125], [126], [127], [128], [129]

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

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

W wyniku przeglądu medycznych baz danych nie zidentyfikowano żadnych badań klinicznych, w których oceniano efekty kliniczne natalizumabu podawanego w postaci wstrzyknięć podskórnych (SC) w porównaniu do wybranych komparatorów tj. innych leków DMT, we wnioskowanej populacji pacjentów

██████████ i odpowiadających na leczenie lekami I rzutu lub w populacji pacjentów z szybko rozwijającą się, ciężką postacią choroby, zgodnymi z definicjami przedstawionymi w uzgodnionym programie lekowym [151].

Odnalezione badania pierwotne oraz opracowania wtórne dotyczyły oceny skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa stosowania natalizumabu w postaci infuzji dożylnych (IV) u pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego. Zidentyfikowano ponadto 2 badania bezpośrednio porównujące efekty stosowania natalizumabu podawanego podskórnice (SC) z natalizumabem IV u chorych na RRMS.

Z uwagi na różnice w projektach badań i wynikające z tego różnice w długości okresów leczenia/obserwacji i/lub różnice w definicji i sposobie raportowania większości ocenianych punktów końcowych, przeprowadzenie wiarygodnego porównania pośredniego natalizumabu SC (z uwzględnieniem badań REFINE i DELIVER) z komparatorami (tj. z wykorzystaniem natalizumabu IV jako wspólnego komparatora) było niemożliwe (szczegółową analizę możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego natalizumabu SC z komparatorami przedstawiono w rozdziale 14.16.

Wstępna analiza wyników ww. badań REFINE i DELIVER wskazała na porównywalny profil farmakokinetyczny i farmakodynamiczny natalizumabu w obu postaciach oraz podobną skuteczność kliniczną.

W związku z powyższym, w ramach niniejszej analizy przedstawiono szczegółowe wyniki badań wskazujących na porównywalne efekty stosowania natalizumabu w postaci wstrzyknięć podskórnych względem podawania leku drogą dożylną, a następnie uwzględniono i omówiono wyniki odnalezionych opracowań wtórnych i badań pierwotnych z zakresu oceny efektywności klinicznej natalizumabu podawanego drogą dożylną w porównaniu do wybranych komparatorów w analizowanym wskazaniu, zakładając, że takie same efekty kliniczne wynikają ze stosowania natalizumabu podawanego podskórnice.

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

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

Badanie o akronimie REFINE [1]-[4] było wieloośrodkowym, randomizowanym i podwójnie zamaskowanym badaniem klinicznym II fazy, przeprowadzonym w populacji pacjentów z RRMS w wieku 18-55 lat, leczonych wcześniej natalizumabem przez co najmniej 12 miesięcy (w czasie których otrzymali co najmniej 11 dawek natalizumabu w postaci dożylniej), u których nie obserwowano występowania rzutów choroby w ostatnim roku. Do badania kwalifikowano pacjentów z co najmniej 2 udokumentowanymi nawrotami choroby lub 1 nawrotem i co najmniej 1 zmianą GD+ widoczną w obrazie MRI, niezwiązaną z nawrotem, w okresie 12 miesięcy przed rozpoczęciem podawania natalizumabu IV.

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

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

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

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

Ponadto, zgodnie z ChPL Tysabri® natalizumab należy stosować w dawce 300 mg co 4 tygodnie, bez względu na formę podania [62]. W związku z powyższym w dalszych częściach niniejszej analizy, uwzględniano i przedstawiano jedynie wyniki dotyczące tych grup pacjentów, u których zastosowano analizowaną interwencję w dawce zgodnej z zaleceniami przedstawionymi w ChPL Tysabri® (300 mg co 4 tygodnie).

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

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

Analizę skuteczności klinicznej analizowanej interwencji przeprowadzono w populacji mITT (ang. *modified intent-to-treat population*) definiowanej jako wszyscy pacjenci zrandomizowani do badania, którzy otrzymali  $\geq 1$  dawkę badanego leku i u których wykonano co najmniej 1 ocenę parametru skuteczności (N=277). Tzw. populacja bezpieczeństwa, w której analizowano także parametry farmakokinetyczne i farmakodynamiczne, obejmowała pacjentów, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę leku oraz dysponowali co najmniej 1 wynikiem oceny parametru bezpieczeństwa lub farmakokinetycznego/ farmakodynamicznego po rozpoczęciu leczenia (N=289).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

informacyjnych przeprowadzono analizę statystyczną wyników przedstawionych w referencjach badania DELIVER.

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

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

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

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

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

#### ***Populacja pacjentów leczonych wcześniej natalizumabem – badanie o akronimie REFINE***

#### **Łączna liczba unikalnych aktywnych zmian w obrazie MRI**

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

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

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

\*obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

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



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

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

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

Wyniki analizy *post-hoc* dla pierwszorzędowego punktu końcowego potwierdziły brak istotnej statystycznie różnicy między stosowaniem natalizumabu drogą podskórną, a podawaniem dożylnym w zakresie łącznej liczby unikalnych, aktywnych zmian w obrazie MRI definiowanej jako suma liczby nowych zmian po wzmocnieniu gadolinem (GD+) oraz nowych lub nowo powiększonych zmian hiperintensywnych w obrazach T2-zależnych, niezwiązanych ze wzmocnieniem gadolinem w obrazach T1-zależnych (0,035 vs 0,209; OR=0,167; 95% CI: 0,004; 6,324; p=0,3348).

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

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

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

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

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

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

- wystąpienie jednej nowej zmiany po wzmocnieniu gadolinem (GD+) o objętości  $> 0,8 \text{ cm}^3$  lub  $\geq 2$  zmian po wzmocnieniu gadolinem o dowolnej wielkości,

- wystąpienie jednej nowej lub powiększającej się zmiany w obrazie T2 o objętości > 0,8 cm<sup>3</sup> lub ≥2 nowych lub powiększających się zmian w obrazie T2 dowolnego rozmiaru w porównaniu z poprzednim skanem wykonanym w ramach tego badania.

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

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

\*obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

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

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

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

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

\*obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

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

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

### **Roczny wskaźnik rzutów**

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

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

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

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

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

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

### **Nawrót choroby**

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

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

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

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

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

### **Zmiana stopnia niepełnosprawności**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### **Populacja pacjentów nieleczonych wcześniej natalizumabem – badanie o akronimie DELIVER**

#### **Zmiana stopnia niepełnosprawności**

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

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

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

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

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

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

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

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

### **Roczny wskaźnik rzutów**

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

### **Ocena funkcji poznawczych, zaburzeń widzenia oraz ogólnego samopoczucia**

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

Punkt końcowy		Grupa badana Natalizumab SC N=9	Grupa kontrolna Natalizumab IV N=10	MD [95%CI]; p*
Zaburzenia funkcji poznawczych oceniane za pomocą testu SDMT	Wyjściowo	47,0 (12,3)	45,3 (10,8)	1,70 [-8,68; 12,08]; p>0,05
	Po 32 tyg.	55,4 (8,2)	49,2 (9,1)	6,20 [-1,62; 14,02]; p>0,05
Zaburzenia widzenia oceniane za pomocą testu VFT (kontrast 2,5%)	Wyjściowo	34,6 (7,5)	28,0 (12,7)	6,6 [-2,92; 16,12]; p>0,05
	Po 32 tyg.	35,8 (8,6)	26,3 (13,0)	9,50 [-0,54; 19,54]; p>0,05

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

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

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

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

po 32 tygodniach badania.

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

### **Zmiany w obrazie MRI**

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

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

\*obliczone przez Autorów niniejszego opracowania na podstawie dostępnych danych.

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

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

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

### *Populacja pacjentów leczonych wcześniej natalizumabem – badanie o akronimie REFINE*

#### **Jakiegokolwiek działania/ zdarzenia niepożądane**

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

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

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

\*obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

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

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

#### **Działania niepożądane związane z leczeniem**

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

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

Punkt końcowy	Grupa badana Natalizumab SC N=45	Grupa kontrolna Natalizumab IV N=54	RR/ Peto OR [95%CI]; p*
Jakiegokolwiek działania niepożądane związane z leczeniem	20 (44,4%)	16 (29,6%)	1,50 [0,89; 2,54]; p>0,05
Ból stawów	1 (2,2%)	2 (3,7%)	0,60 [0,08; 4,44]; p>0,05
Zmęczenie	0 (0,0%)	3 (5,6%)	OR <sub>Peto</sub> =0,15 [0,02; 1,53]; p>0,05
Ból głowy	3 (6,7%)	2 (3,7%)	1,80 [0,37; 8,73]; p>0,05
Ból w miejscu iniekcji	1 (2,2%)	0 (0,0%)	OR <sub>Peto</sub> =9,03 [0,18; 462,31]; p>0,05
Nawrót choroby	4 (8,9%)	0 (0,0%)	OR <sub>Peto</sub> =9,67 [1,31; 71,41]; <b>p&lt;0,05</b> ; NNH=11 [4; 53]
Zapalenie jamy nosowo-gardłowej	3 (6,7%)	2 (3,7%)	1,80 [0,37; 8,73]; p>0,05
Infekcja dróg moczowych	1 (2,2%)	3 (5,6%)	0,40 [0,06; 2,68]; p>0,05

\*obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

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

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

### **Zdarzenia niepożądane o poważnym nasileniu**

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

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

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

\*obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

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



### **Ciężkie zdarzenia niepożądane**

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

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

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

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

\*obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

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

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

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

### **Wycofanie z badania**

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

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

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

\*obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

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

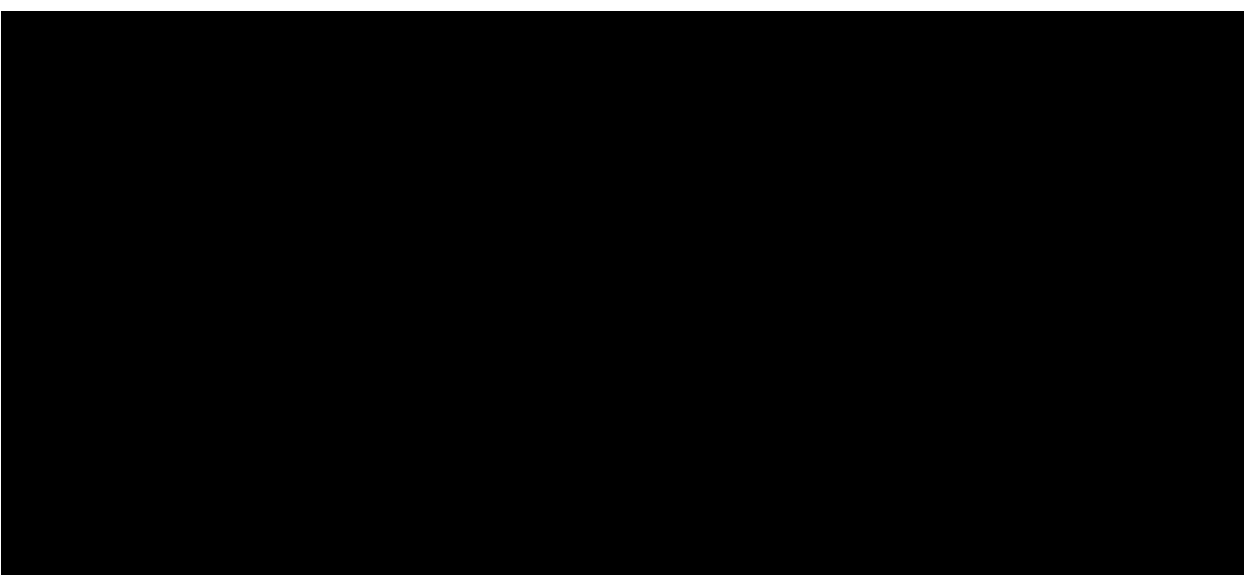
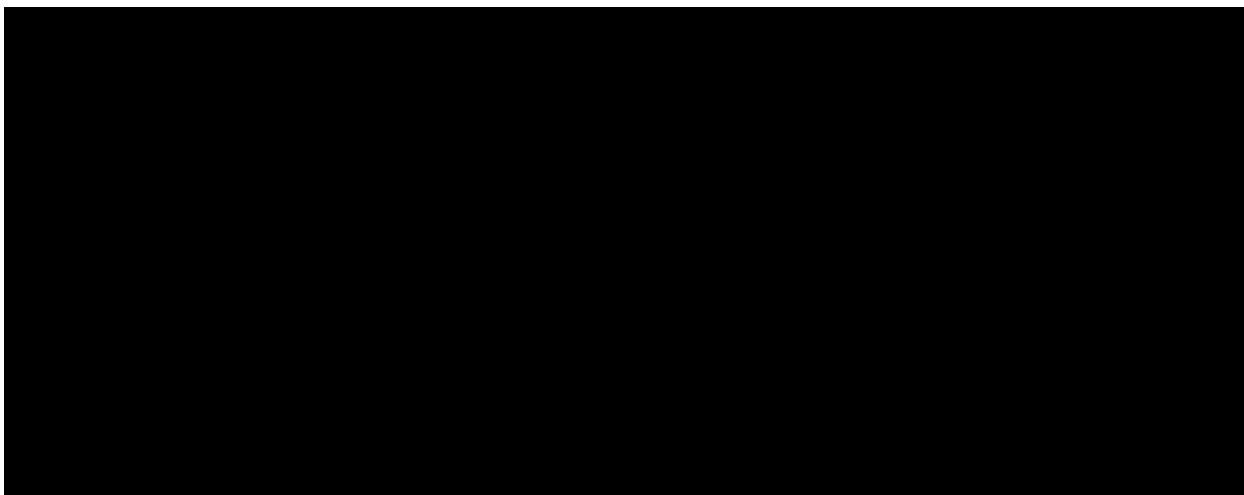
- przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych (11,1% vs 5,6%; RR=2,00; 95% CI: 0,56; 7,27; p>0,05);
- trwałego wycofania z badania z powodu zdarzeń niepożądanych (6,7% vs 3,7%; RR=1,80; 95% CI: 0,37; 8,73; p>0,05).

### **Immunogenność**

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

### **Populacja pacjentów nieleczonych wcześniej natalizumabem – badanie o akronimie DELIVER**

Nie zaobserwowano znaczących różnic między grupą chorych stosujących natalizumab podskórną, a chorymi otrzymującymi lek drogą dożylną, pod względem częstości występowania lub charakteru ogólnych zdarzeń niepożądanych, reakcji w miejscu podania, reakcji nadwrażliwości lub przeciwciał anty-natalizumab. W obu analizowanych grupach nie stwierdzono również występowania żadnych ciężkich działań niepożądanych, w tym także ciężkich działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem.



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

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

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

U pacjentów z grupie badanej stosującej natalizumab podskórnice w dawce 300 mg co 4 tygodnie oraz pacjentów z grupy kontrolnej leczonej natalizumabem podawanym dożylnie w dawce 300 mg co 4 tygodnie, stężenie leku w surowicy było porównywalne do wartości wyjściowych przez cały okres fazy badania z randomizacją, ze średnimi wartościami w zakresie od 31,0 do 43,7  $\mu\text{g} / \text{ml}$ ; nie obserwowano

różnic w stężeniach minimalnych w surowicy między grupami. Na początku badania średnie poziomy wysycenia integryny  $\alpha 4$  przed podaniem leku wynosiły 78,2–81,8% we wszystkich grupach. Średnie minimalne poziomy wysycenia  $\alpha 4$ -integryny pozostawały zbliżone do wartości wyjściowych przez cały okres randomizacji w ramionach stosujących natalizumab co 4 tygodnie, z wartościami w zakresie od 76,8% do 83,1% (brak istotnych różnic pomiędzy natalizumabem SC a natalizumabem IV). Mediana ekspresji CD49d była porównywalna z wartościami wyjściowymi w grupie badanej i kontrolnej [1]-[4].

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

Stosowany schemat podawania natalizumabu	Parametr	Wartość	Różnice pomiędzy grupami
Natalizumab 300 mg, co 4 tygodnie IV oraz natalizumab 300 mg, co 4 tygodnie SC	Stężenie leku w surowicy	Przez cały okres fazy randomizowanej średnie wartości w zakresie 31,0 do 43,7 $\mu\text{g} / \text{ml}$	Brak różnic
Grupy stosujące natalizumab co 4 tygodnie	Poziomy wysycenia integryny $\alpha 4$ przed podaniem leku	Przez cały okres fazy randomizowanej średnie minimalne poziomy: 76,8% do 83,1%	Brak istotnych różnic
Grupy stosujące natalizumab co 4 tygodnie	Mediana ekspresji CD49d	bd	Porównywalne wartości

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

#### **Profil farmakokinetyczny**

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

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

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

W przypadku podania natalizumabu (pojedyncza dawka leku) w formie infuzji dożylniej stężenie natalizumabu w surowicy wykazywało typowy dwufazowy profil stężenia w zależności od czasu z szybką fazą dystrybucji i powolną fazą eliminacji. Natomiast w przypadku podania podskórnego, natalizumab

był powoli wchłaniany do krążenia ogólnoustrojowego, gdzie czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia wynosił od około 2 do 15 dni. Analiza profili średnich stężeń w surowicy po podaniu pierwszej dawki natalizumabu sugeruje, że faza eliminacji jest porównywalna pomiędzy podaniem dożylnym a podskórnym analizowanej interwencji. Biodostępność natalizumabu SC wynosiła średnio 57,1%, podczas gdy w przypadku infuzji dożylnych biodostępność wyniosła 100%. Okres półtrwania natalizumabu w przypadku obu form administracji leku był zbliżony. Średnia ekspozycja ( $AUC_{0-\infty}$ ) w przypadku podania natalizumabu w formie podskórnej (19,3 mg x hr/ml) wynosiła 57% ekspozycji obserwowanej w przypadku podania dożylnego (33,8 mg x hr/ml) [5].

### **Profil farmakodynamiczny**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Na podstawie wyników badania o akronimie REFINE oraz DELIVER należy wnioskować o porównywalnej skuteczności klinicznej natalizumabu podawanego podskórnie (SC) względem natalizumabu podawanego w postaci infuzji dożylniej (IV).

jedynie w badaniu REFINE pacjenci stosowali wcześniej natalizumab IV, to biorąc pod uwagę porównywalne efekty stosowania dwóch postaci farmaceutycznych natalizumabu, zasadnym jest założenie, że skuteczność i bezpieczeństwo natalizumabu SC we wnioskowanej populacji jest takie samo jak natalizumabu IV, a

Należy zaznaczyć, że postępowanie takie jest zgodne z wytycznymi AOTMiT [130] z 2016 roku, które w sytuacji gdy populacja docelowa zdefiniowana na etapie analizy problemu decyzyjnego nie odpowiada próbie ocenianej w odnalezionym materiale dowodowym, dopuszczają przeprowadzenie analizy klinicznej w populacji zbliżonej do docelowej.

Ze względu na brak badań porównujących efekty kliniczne natalizumabu podawanego podskórnie względem wybranych komparatorów przeprowadzonych ściśle we wnioskowanej populacji pacjentów, przedstawione w ramach niniejszej analizy dostępne

**dowody naukowe z zakresu efektywności klinicznej natalizumabu IV należy ekstrapolować na efekty stosowania natalizumabu w postaci wstrzyknięć podskórnych.**

## **5.2. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ NATALIZUMABU W LECZENIU PACJENTÓW Z RZUTOWO-REMISYJNĄ POSTACIĄ STWARDNIENIA ROZSIANEGO – PORÓWNANIE POŚREDNIE (META-ANALIZY SIECIOWE) Z FINGOLIMODEM, KLADRYBINĄ, INTERFERONEM BETA, OCTANEM GLATIRAMERU, PEGINTERFERONEM BETA, FUMARANEM DIMETYLU, OZANIMODEM, PONESIMODEM, OFATUMUMABEM, LUB TERYFLUNOMIDEM,**

W wyniku przeszukania medycznych baz danych zidentyfikowano 13 przeglądów systematycznych z meta-analizą sieciową i jeden z meta-analizą, opublikowanych w ciągu ostatnich 7 lat, uwzględniających zastosowanie natalizumabu w formie IV w porównaniu z komparatorami, w populacji pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego: Fogarty i wsp. 2016 [102], Giovannoni i wsp. 2020 [103], Lucchetta i wsp. 2018 [104], Xu i wsp. 2018 [105], Li i wsp. 2020 [106], Lucchetta i wsp. 2019 [107], Liu i wsp. 2021 [108], ICER 2017 [109], Huisman i wsp. 2017 [110], Śladowska i wsp. 2022 [111], Bose i wsp. 2022 [112], Chen i wsp. 2022 [113], Graves i wsp. 2022 [114], Samjoo i wsp. 2020 [115].

W wymienionych opracowaniach włączano badania RCT, przeprowadzone w populacji ogólnej pacjentów z RRMS, niezależnie od stosowanych wcześniej terapii. W sytuacji braku badań randomizowanych zawierających bezpośrednie porównanie natalizumabu względem komparatorów, przeprowadzonych ściśle w zdefiniowanej, wnioskowanej populacji dla natalizumabu, zasadne jest oparcie porównania na badaniach przeprowadzonych w zbliżonej populacji pacjentów. Postępowanie takie jest zgodne z wytycznymi AOTMiT [130] z 2016 roku, które w sytuacji gdy populacja docelowa zdefiniowana na etapie analizy problemu decyzyjnego nie odpowiada próbie ocenianej w odnalezionym materiale dowodowym, dopuszczają przeprowadzenie analizy klinicznej w populacji zbliżonej do docelowej.

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

Do najbardziej aktualnych opracowań wtórnych, spełniających kryteria włączenia do analizy, zaliczono następujące przeglądy systematyczne z meta-analizami: Chen i wsp. 2022 [113], Śladowska i wsp. 2022 [111], Bose i wsp. 2022 [112] oraz Graves i wsp. 2022 [114]. Spośród ww. opracowań, przegląd Bose i wsp. 2022 [112], pomimo, że niedawno opublikowany, skupiał się jedynie na ocenie surogatowych punktów końcowych, tj. porównaniu redukcji zmian radiologicznych podczas stosowania leków modyfikujących przebieg choroby; z kolei w przypadku opracowania Graves i wsp. 2022 [114]



przedstawiono zestawienie wyników indywidualnych meta-analiz dla natalizumabu i komparatorów, bez formalnej analizy statystycznej. W związku z powyższym za najnowsze i oceniające klinicznie istotne punkty końcowe z zakresu skuteczności i/lub bezpieczeństwa kluczowe uznano przeglądy systematyczne z meta-analizą sieciową Chen i wsp. 2022 [113] oraz Śladowska i wsp. 2022 [111].

W wyniku przeprowadzonego przeglądu medycznych baz danych nie odnaleziono żadnych nowych badań opublikowanych po dacie przeszukania w referencjach Chen i wsp. 2022 [113] i Śladowska i wsp. 2022 [111], a które spełniałyby zdefiniowane w nich kryteria włączenia, w związku z czym opracowania te uznano za aktualne.

Ponadto przegląd Giovannoni i wsp. 2020 [103] zawierający zestawienie wyników dla natalizumabu i komparatorów względem placebo uznano za ważny, ze względu na:

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

Zidentyfikowane przeglądy systematyczne zawierały także porównanie skuteczności i/lub bezpieczeństwa natalizumabu względem innych modyfikujących przebieg choroby (ang. *Disease-modifying therapies*, DMT), takich jak alemtuzumab, okrelizumab, lakwinimod, cyklofosfamid, azatiopryna, rytuksymab i mitoksantron, jednak leki te nie zostały wybrane jako komparatory dla wnioskowanej populacji, stąd wyniki dla nich nie zostały przedstawione w niniejszej analizie.

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

- porównania natalizumabu i komparatorów względem placebo, na podstawie opracowań Giovannoni i wsp. 2020 [103], Chen i wsp. 2022 [113] i Śladowska i wsp. 2022 [111];
- porównania pośredniego natalizumabu względem komparatorów w ramach Analizy klinicznej: Lucchetta i wsp. 2018 [104], Xu i wsp. 2018 [105], Li i wsp. 2020 [106], Lucchetta i wsp. 2019 [107], Liu i wsp. 2021 [108], ICER 2017 [109], Śladowska i wsp. 2022 [111], Bose i wsp. 2022 [112], Chen i wsp. 2022 [113], Samjoo i wsp. 2020 [115].

Wyniki i wnioski z pozostałych, starszych przeglądów, tj. Fogarty i wsp. 2016 [102] oraz Huisman i wsp. 2017 [110], w których skuteczność i/lub bezpieczeństwo stosowania natalizumabu oraz komparatorów uszeregowano względem podawania placebo, przedstawiono w Aneksie, w rozdziale 8, wraz z wynikami opracowania Graves i wsp. 2022 [114], w którym przeprowadzono indywidualne meta-analizy wyników

badań dla natalizumabu i interferonu beta, w celu zestawienia rezultatów, ale bez formalnej analizy statystycznej różnic pomiędzy obydwoma terapiami.

Ponadto, z uwagi na ograniczenia opracowania Chen i wsp. 2022 [113] przeprowadzono własną meta-analizę sieciową dla punktów końcowych związanych z potwierdzoną progresją niepełnosprawności (po 3 i 6 miesiącach).

**Dodatkowo, z uwagi zmianę treści uzgodnionego programu lekowego B.29 [151] względem pierwotnie wnioskowanego, uwzględniającego zastosowanie natalizumabu SC, w czerwcu 2023 roku dokonano modyfikacji i aktualizacji przeszukania baz danych, w wyniku której zidentyfikowano 5 następujących przeglądów systematycznych z meta-analizami sieciowymi, spełniających kryteria włączenia do analizy: Tsivgoulis i wsp. 2016 [116], Siddiqui i wsp. 2018 [117], Piasecka-Stryczyńska i wsp. 2022 [118], Druge i wsp. 2022 [119] oraz Samjoo i wsp. 2023 [120].**

### **5.2.1. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ NATALIZUMABU W LECZENIU PACJENTÓW Z RZUTOWO-REMISYJNĄ POSTACIĄ STWARDNIENIA ROZSIANEGO – PORÓWNANIE POŚREDNIE Z FINGOLIMODEM, KLADRYBINĄ, INTERFERONEM BETA I/LUB OCTANEM GLATIRAMERU, PEGINTERFERONEM BETA, FUMARANEM DIMETYLU, TERYFLUNOMIDEM, OZANIMODEM, PONESIMODEM LUB OFATUMUMABEM, NA PODSTAWIE OPUBLIKOWANYCH OPRACOWAŃ**

#### **Chen i wsp. 2022 [113]**

Celem niniejszego przeglądu systematycznego była porównawcza ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania leków modyfikujących przebieg choroby (ang. *Disease-modifying therapies*, DMT) w zarejestrowanych dawkach, u dorosłych pacjentów ze zdiagnozowanym rzutowym stwardnieniem rozsianym. W opracowaniu uwzględniono wyniki randomizowanych badań klinicznych przeprowadzonych w populacji dorosłych chorych z rozpoznaniem rzutowym stwardnieniem rozsianym, zdiagnozowanym zgodnie z kryteriami McDonalda, w których raportowano co najmniej jeden z głównych punktów końcowych objętych zakresem analizy (tj. roczny wskaźnik rzutów i progresja niepełnosprawności potwierdzona po 12 tygodniach). W opracowaniu uwzględniono następujące farmakoterapie modyfikujące przebieg stwardnienia rozsianego, stosowane w monoterapii, zatwierdzone przez FDA i EMA: interferon beta-1a, interferon beta-1b, kładrybinę, octan glatirameru, mitoksantron, natalizumab, fingolimod, teryflunomid, fumaran dimetylu, peginterferon beta-1a, alemtuzumab, okrelizumab, siponimod, ozanimod, ofatumumab i ponesimod.

Do przeglądu włączono 43 referencje dotyczące 45 randomizowanych badań klinicznych o akronimiach: ADVANCE, AFIRM, ASSESS, BECOME, BEYOND, BOLD, BRAVO, CAMMS223, CARE-MS I, CARE-MS II,

CLARITY, CombiRx, CONFIRM, Copolymer 1 MS Group, DEFINE, EVIDENCE, EXPAND, FREEDOMS, FREEDOMS II, GALA, IFBN MS, INCOMIN, INFORMS, MSCRG, OPERA I, OPERA II, ORATORIO, PRISMS, REGARD, TEMSO, TENERE, TOWER, TRANSFORMS, ASCLEPIOS I, ASCLEPIOS II, OPTIMUM, RADIANCE, SUNBEAM oraz badania Bornstein 1987, Calabrese 2012, Etemadifar 2006, O Andersen 2004, Stępień 2013, T Saida 2012, Tomas Olsson 2014. Badania opublikowano w latach 1993 – 2021, a 28 spośród 39 było badaniami wieloośrodkowymi (71,8%). W poszczególnych badaniach uczestniczyło od 38 do 1 651 pacjentów (łącznie 30 720 pacjentów we wszystkich badaniach), których średni wiek wahał się od 28,1 do 48,5 lat, a zdecydowaną większość uczestników stanowiły osoby z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego.

Punktami końcowymi poddanymi ocenie w ramach porównania były:

- roczny wskaźnik rzutów (ARR), definiowany jako średnia liczba potwierdzonych rzutów w czasie trwania obserwacji. Rzut przeważnie definiowano jako pojawienie się nowych lub nawracających objawów/nieprawidłowości neurologicznych niezwiązanych z gorączką lub infekcją oraz podwyższenie wyniku w rozszerzonej skali stanu niepełnosprawności (ang. *Expanded Disability Status Scale*, EDSS);
- progresja niepełnosprawności potwierdzona po 3 miesiącach (12 tygodniach), najczęściej definiowana jako wzrost wyniku w skali EDSS o 1 punkt, jeśli wynik wyjściowy wynosił od 0 do 5,0 punktów, lub wzrost o 0,5 punktu, jeśli wynik wyjściowy wynosił 5,5 lub więcej, utrzymujący się przez 12 tygodni;
- wystąpienie ciężkich (ang. *serious*) zdarzeń niepożądanych, definiowanych jako każde nieprzewidziane zdarzenie medyczne, przy dowolnej dawce skutkujące śmiercią, hospitalizacją lub przedłużeniem istniejącej hospitalizacji, trwałym lub znacznym kalectwem/niesprawnością, wadą wrodzoną;
- przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych.

Z uwagi na cel analizy klinicznej, uwzględniono jedynie wyniki z opracowania Chen i wsp. 2022 [113] dotyczące porównania dla natalizumabu z DMT będącymi komparatorami dla ocenianej interwencji lub z placebo (nie uwzględniono danych dla mitoksantronu, alemtuzumabu, okrelizumabu, siponimodu).

#### Roczny wskaźnik rzutów (ARR)

Wszystkie terapie, z wyjątkiem interferonu beta-1a w dawce 22 µg podawanego podskórnym, były istotnie statystycznie lepsze od placebo z współczynnikiem częstości (RR, ang. *rate ratio*) w zakresie od 0,31 (95% CI: 0,27; 0,37) dla natalizumabu do 0,83 (95% CI: 0,75; 0,91) dla interferonu beta-1a w dawce 30 µg podawanego domięśniowo.

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

**Tabela 25. Wyniki porównania skuteczności klinicznej DMT (natalizumab oraz komparatory) względem placebo odnośnie rocznego wskaźnika rzutów (ARR); od najbardziej skutecznego do najmniej skutecznego DMT [113].**

Interwencje	Współczynnik częstości (RR)	[95% CI] p*
Natalizumab 300 mg	0,31	[0,27; 0,37] p<0,05
Ofatumumab 20 mg	0,31	[0,24; 0,40] p<0,05
Kladrybina 3,5 mg/kg	0,43	[0,32; 0,56] p<0,05
Ozanimod 1 mg	0,46	[0,37; 0,56] p<0,05
Fingolimod 0,5 mg	0,46	[0,41; 0,52] p<0,05
Fumaran dimetylu 240 mg	0,51	[0,43; 0,61] p<0,05
Ponesimod 20 mg	0,59	[0,48; 0,71] p<0,05
Ozanimod 0,5 mg	0,60	[0,50; 0,73] p<0,05
Peginterferon beta-1a 30 µg	0,64	[0,53; 0,78] p<0,05
Octan glatirameru 40 mg	0,65	[0,57; 0,74] p<0,05
Interferon beta-1a 44 µg	0,66	[0,57; 0,76] p<0,05
Octan glatirameru 20 mg	0,70	[0,63; 0,77] p<0,05
Interferon beta-1b 250 µg	0,70	[0,64; 0,76] p<0,05
Teryflunomid 14 mg	0,70	[0,62; 0,79] p<0,05
Teryflunomid 7 mg	0,78	[0,69; 0,89] p<0,05
Interferon beta-1a 30 µg	0,83	[0,75; 0,91] p<0,05
Interferon beta-1a 22 µg	0,92	[0,64; 1,31] p>0,05

\*obliczone przez Autorów analizy na podstawie 95% CI; CI (ang. *confidence interval*) – przedział wiarygodności; RR (ang. *Rate Ratio*) – współczynnik częstości.

Wynik meta-analizy sieciowej wskazują, że stosowanie zarówno natalizumabu jak i komparatorów, z wyjątkiem interferonu beta-1a w dawce 22 µg, wiąże się z **istotną statystycznie (p<0,05) redukcją rocznego wskaźnika rzutów w** porównaniu do placebo.

W poniższej tabeli przedstawiono porównanie natalizumabu względem komparatorów z zakresie redukcji ARR.

**Tabela 26. Wyniki porównania skuteczności klinicznej natalizumabu względem komparatorów odnośnie rocznego wskaźnika rzutów (ARR) [113].**

Interwencje	Współczynnik częstości (RR)	[95% CI] p*
<b>Kladrybina 3,5 mg/kg</b>	0,74	[0,53; 1,02] p>0,05
<b>Fingolimod 0,5 mg</b>	0,68	[0,55; 0,84] <b>p&lt;0,05</b>
<b>Interferon beta-1a 30 µg</b>	0,38	[0,31; 0,46] <b>p&lt;0,05</b>
<b>Teryflunomid 7 mg</b>	0,40	[0,32; 0,50] <b>p&lt;0,05</b>
<b>Interferon beta-1b 250 µg</b>	0,45	[0,37; 0,54] <b>p&lt;0,05</b>
<b>Octan glatirameru 20 mg</b>	0,45	[0,37; 0,55] <b>p&lt;0,05</b>
<b>Interferon beta-1a 44 µg</b>	0,48	[0,38; 0,60] <b>p&lt;0,05</b>
<b>Octan glatirameru 40 mg</b>	0,48	[0,39; 0,60] <b>p&lt;0,05</b>
<b>Peginterferon beta-1a 125 µg</b>	0,49	[0,38; 0,63] <b>p&lt;0,05</b>
<b>Ozanimod 0,5 mg</b>	0,52	[0,41; 0,67] <b>p&lt;0,05</b>
<b>Ponesimod 20 mg</b>	0,54	[0,41; 0,70] <b>p&lt;0,05</b>
<b>Teryflunomid 14 mg</b>	0,54	[0,36; 0,55] <b>p&lt;0,05</b>
<b>Fumaran dimetylu 240 mg</b>	0,62	[0,48; 0,78] <b>p&lt;0,05</b>
<b>Ozanimod 1 mg</b>	0,69	[0,53; 0,89] <b>p&lt;0,05</b>
<b>Ofatumumab 20 mg</b>	1,00	[0,74; 1,36] p>0,05

\*obliczone przez Autorów analizy na podstawie 95% CI; CI (ang. *Confidence interval*) – przedział wiarygodności; RR (ang. *Rate Ratio*) – współczynnik częstości.

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

- fingolimodu w dawce 0,5 mg (RR=0,68; 95% CI: 0,55; 0,84);
- interferonu beta-1a w dawce 30 µg (RR=0,38; 95% CI: 0,31; 0,46);
- teryflunomidu w dawce 7 mg (RR=0,40; 95% CI: 0,32; 0,50);
- interferonu beta-1b w dawce 250 µg (RR=0,45; 95% CI: 0,37; 0,54);
- octanu glatirameru w dawce 20 mg (RR=0,45; 95% CI: 0,37; 0,55);
- interferonu beta-1b w dawce 44 µg (RR=0,48; 95% CI: 0,38; 0,60);
- octanu glatirameru w dawce 40 mg (RR=0,48; 95% CI: 0,39; 0,60);
- peginterferonu beta-1a w dawce 125 µg (RR=0,49; 95% CI: 0,38; 0,63);
- ozanimodu w dawce 0,5 mg (RR=0,52; 95% CI: 0,41; 0,67);
- ponesimodu w dawce 20 mg (RR=0,54; 95% CI: 0,41; 0,70);
- teryflunomidu w dawce 14 mg (RR=0,54; 95% CI: 0,36; 0,55);
- fumaranu dimetylu w dawce 240 mg (RR=0,62; 95% CI: 0,48; 0,78);
- ozanimodu w dawce 1 mg (RR=0,69; 95% CI: 0,53; 0,89).

Wykazano brak istotnych statystycznie różnic ( $p > 0,05$ ) w zakresie rocznego wskaźnika rzutów w przypadku zastosowania natalizumabu w porównaniu do ofatumumabu w dawce 20 mg oraz kladrybiny w dawce 3,5 mg/kg.

**Tabela 27. Wyniki SUCRA dla natalizumabu i komparatorów odnośnie rocznego wskaźnika rzutów, od najbardziej skutecznego do najmniej skutecznego DMT [113].**

Interwencje	Wynik SUCRA (%)
<b>Natalizumab</b>	93,3%
<b>Ofatumumab 20 mg</b>	92,9%
<b>Kladrybina 3,5 mg</b>	74,2%
<b>Ozanimod 1 mg</b>	69,9%
<b>Fingolimod 0,5 mg</b>	69,6%
<b>Fumaran dimetylu 240 mg</b>	61,5%
<b>Ponesimod</b>	50,4%
<b>Ozanimod 0,5 mg</b>	47,6%
<b>Peginterferon beta-1a 125 µg</b>	40,1%
<b>Octan glatirameru 40 mg</b>	39,3%
<b>Interferon beta-1a 44 µg</b>	37,3%
<b>Octan glatirameru 20 mg</b>	28,5%
<b>Interferon beta-1b</b>	28,2%
<b>Teryflunomid 14 mg</b>	28,0%
<b>Teryflunomid 7 mg</b>	18,6%
<b>Interferon beta-1a 22 µg</b>	7,8%

W analizie SUCRA, spośród rozpatrywanych DMT, natalizumab wykazał największe prawdopodobieństwo bycia najlepszym środkiem terapeutycznym (prawdopodobieństwo 93,3%), drugi wynik osiągnął ofatumumab z prawdopodobieństwem 92,9%. Tymczasem teryflunomid w dawce 7 mg, interferon beta-1a w dawce 30 µg podawany domięśniowo i interferon beta-1a w dawce 22 µg podawany podskórnie uplasowały się na najniższych pozycjach według rankingu SUCRA (odpowiednio 18,6%, 14,1% i 7,8% prawdopodobieństwa zajęcia pierwszego miejsca pod względem skuteczności w zakresie rocznego wskaźnika rzutów).

#### Progresja niepełnosprawności potwierdzona po 3 miesiącach

W opracowaniu Chen i wsp. 2022 [113] przeprowadzono również meta-analizę sieciową dla progresji niepełnosprawności potwierdzonej po 3 miesiącach, jednakże uzyskane w opracowaniu wyniki w znaczny sposób odbiegały od wyników innych przeglądów z meta-analizami sieciowymi, Samjoo i wsp. 2020 [115] i Giovannoni i wsp. 2020 [103], a ponadto wykazano bardzo wysoką rozbieżność wyników porównania pośredniego z wynikami porównania bezpośredniego dla natalizumabu względem placebo, co wzbudziło niepewność co do poprawności przeprowadzonych obliczeń i/lub ekstrakcji danych dla tego punktu końcowego (**zestawienie różnic pomiędzy opracowaniem Chen i wsp. 2020 a innymi opracowaniami przedstawiono i omówiono szczegółowo w rozdziale 5.2.3**). W związku z

powyższym w Analizie klinicznej odstąpiono od przedstawiania wyników porównania natalizumabu względem komparatorów dla progresji niepełnosprawności potwierdzonej po 3 miesiącach. Przeprowadzono natomiast własną meta-analizę sieciową dla ww. punktu końcowego.

### **Bose i wsp. 2022 [112]**

Celem niniejszego przeglądu systematycznego z meta-analizą sieciową była ocena skuteczności klinicznej zarejestrowanych leków modyfikujących przebieg choroby (ang. *Disease-modifying therapies*, DMT) stosowanych u osób dorosłych w rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego (RRMS), w oparciu o wyniki obrazowania metodą rezonansu magnetycznego (MRI)

W opracowaniu uwzględniono wyniki randomizowanych badań klinicznych (II i dalszej fazy) lub badań kontrolnych (z wyłączeniem analiz post-hoc i faz rozszerzonych/przedłużonych badań randomizowanych), w których oceniano skuteczność pod względem radiologicznym tj. wyniki MRI dla zatwierdzonych DMT stosowanych w monoterapii w zalecanych schemat dawkowania: natalizumabu, alemtuzumabu, azatiopryny, kładrybiny, daklizumabu, fumaranu dimetylu, fingolimodu, interferonu beta-1a, peginterferonu beta-1a, interferonu beta-1b, octanu glatirameru, teryflunomidu, okrelizumabu, rytuksymabu lub placebo.

Do przeglądu włączono 26 badań randomizowanych badań klinicznych (RCT) o akronimach: DEFINE, FREEDOMS II, ADVANCE, RADIANCE, TRANSFORMS, SUNBEAM, CONFIRM, CLARITY, DEFINE, OPERA I, OPERA II, GALA, REGARD, BEYOND, TEMSO, EVIDENCE, AFFIRM, BRAVO oraz badania Bestimello i wsp. 1994, Boiko i wsp. 2018, Calabrese i wsp. 2012, Comi i wsp. 2019, Cree i wsp. 2020, Jacobs i wsp. 1996, Millenfiorini i wsp. 1997 i Radue i wsp. 2012. Spośród 26 kwalifikujących się RCT, 19 badań było badaniami fazy III, dwa były badaniami fazy IV, a jedno było badaniem fazy II. We wszystkich włączonych badaniach ponad 60% włączonych pacjentów stanowiły kobiety. Łącznie do 19 badań zrekrutowano pacjentów z więcej niż jednym nawrotem choroby w ciągu ostatniego roku. W 17 badaniach rekrutowano pacjentów, u których na początku badania MRI stwierdzono więcej niż jedną zmianę GD+ (tj. ulegającą wzmocnieniu po podaniu gadolinu). W przypadku 18 badań referencyjnych okres obserwacji wynosił 24. miesiące a w pozostałych ośmiu badaniach pacjentów obserwowano przez 12 miesięcy.

Punktami końcowymi poddanymi ocenie w ramach porównania były wyniki obrazowania metodą rezonansu magnetycznego:

- średnia liczba nowych lub nowo powiększonych hiperintensywnych zmian w sekwencji T2;
- nowe hipointensywne zmiany takie jak zmiany po wzmocnieniu gadolinem (GD+) w sekwencji T1.

Z uwagi na cel analizy klinicznej, uwzględniono jedynie wyniki z opracowania Bose i wsp. 2022 dotyczące porównania dla natalizumabu z DMT będącymi komparatorami dla ocenianej interwencji lub z placebo

(nie uwzględniono danych dla okrelizumabu i mitoksantronu, ze względu, iż nie są to wybrane w ramach analizy komparatory).

#### Zmiany w sekwencji T1 (GD+/hipointensywne)

W poniższej tabeli zestawiono wyniki dla interwencji wnioskowanej oraz komparatorów względem placebo w kolejności od najbardziej do najmniej skutecznych, w odniesieniu do zmian GD+/T1.

**Tabela 28. Wyniki porównania skuteczności klinicznej natalizumabu i komparatorów względem placebo odnośnie zmian w sekwencji T1 (GD+/hipointensywnych), od najbardziej skutecznego do najmniej skutecznego DMT [112].**

Interwencje	Średnia różnica	[95% CI] p*
Fumaran dimetylu 240 mg dwa razy na dobę	-1,49	[-2,09; -1,27] p<0,05
Fumaran dimetylu 240 mg trzy razy na dobę	-1,23	[-1,51; -0,95] p<0,05
Natalizumab	-1,10	[-1,62; -0,58] p<0,05
Teryflunomid 14 mg	-1,07	[-1,53; -0,61] p<0,05
Ozanimod 1 mg	-1,06	[-1,37; -0,75] p<0,05
Fingolimod 0,5 mg	-1,02	[-1,25; -0,80] p<0,05
Interferon beta-1a 44 µg	-1,00	[-1,35; -0,65] p<0,05
Ozanimod 0,5 mg	-0,98	[-1,30; -0,67] p<0,05
Octan glatirameru 20 mg	-0,84	[-1,10; -0,58] p<0,05
Interferon beta-1a 30 µg	-0,83	[-1,05; -0,60] p<0,05
Kladrybina 3,5 mg/kg	-0,79	[-1,10; -0,48] p<0,05
Teryflunomid 7 mg	-0,76	[-1,25; -0,27] p<0,05
Octan glatirameru 40 mg	-0,71	[-1,04; -0,39] p<0,05

\*obliczone przez Autorów analizy na podstawie 95% CI; CI (ang. *Confidence interval*) - przedział ufności.

Przeprowadzone porównanie skuteczności klinicznej wykazało, że stosowanie zarówno natalizumabu jak i wszystkich komparatorów wiąże się z **istotną statystycznie (p<0,05) redukcją średniej liczby zmian w sekwencji T1** w porównaniu do placebo.

**Tabela 29. Wyniki porównania skuteczności klinicznej natalizumabu względem komparatorów odnośnie zmian w sekwencji T1 (GD+/hipointensywnych) [112].**

Interwencje	Średnia różnica	[95% CI] p*
Natalizumab vs fumaran dimetylu 240 mg dwa razy na dobę	0,39	[-0,20; 0,90] p>0,05
Natalizumab vs fumaran dimetylu 240 mg trzy razy na dobę	0,13	[-0,46; 0,72] p>0,05
Natalizumab vs kladrybina 3,5 mg/kg	-0,31	[-0,92; 0,03] p>0,05



Interwencje	Średnia różnica	[95% CI] p*
Natalizumab vs fingolimod 0,5 mg	-0,08	[-0,65; 0,49] p>0,05
Natalizumab vs ozanimod 1 mg	-0,04	[-0,65; 0,57] p>0,05
Natalizumab vs interferon beta-1a 44 µg	-0,10	[-0,73; 0,53] p>0,05
Natalizumab vs ozanimod 0,5 mg	-0,12	[-0,73; 0,49] p>0,05
Natalizumab vs octan glatirameru 20 mg	-0,26	[-0,84; 0,33] p>0,05
Natalizumab vs interferon beta-1a 30 µg	-0,27	[-0,84; 0,30] p>0,05
Natalizumab vs octan glatirameru 40 mg	-0,39	[-1,00; 0,23] p>0,05
Natalizumab vs teryflunomid 14 mg	-0,03	[-0,72; 0,66] p>0,05
Natalizumab vs teryflunomid 7 mg	-0,34	[-1,05; 0,37] p>0,05
Natalizumab vs interferon beta 250 µg	0,04	[-0,60; 0,69] p>0,05

\*obliczone przez Autorów analizy na podstawie 95% CI; CI (ang. *Confidence interval*) - przedział ufności.

Przeprowadzona meta-analiza sieciowa wykazała, że stosowanie natalizumabu w dawce 300 mg wiąże się z **brakiem istotnych statystycznie różnic (p>0,06) w zakresie średniej redukcji zmian w sekwencji T1** w porównaniu do:

- interferonu beta-1a w dawce 30 µg;
- kladrybiny w dawce 3,5 mg/kg;
- fingolimodu w dawce 0,5 mg;
- fumaranu dimetylu w dawce 240 mg dwa razy na dobę i trzy razy na dobę;
- ozanimodu w dawce 1 mg i 0,5 mg;
- interferonu beta-1a w dawce 44 µg;
- interferonu beta-1b w dawce 250 µg;
- teryflunomidu w dawce 7 i 14 mg;
- octanu glatirameru w dawce 20 mg i 40 mg.

#### Zmiany hiperintensywne w sekwencji T2

W poniższej tabeli zestawiono interwencję wnioskowaną oraz komparatory względem placebo w kolejności od najbardziej do najmniej skutecznych, w odniesieniu do zmian hiperintensywnych T2.

**Tabela 30. Wyniki porównania skuteczności klinicznej natalizumabu i komparatorów względem placebo odnośnie zmian hiperintensywnych T2, od najbardziej skutecznego do najmniej skutecznego DMT [112].**

Interwencje	Średnia różnica	[95% CI] p*
Fumaran dimetylu 240 mg dwa razy na dobę	-11,96	[-14,09; -9,82] p<0,05
Fumaran dimetylu 240 mg trzy razy na dobę	-10,94	[-13,08; -8,80] p<0,05

Interwencje	Średnia różnica	[95% CI] p*
<b>Natalizumab</b>	-9,10	[-12,49; -5,71] <b>p&lt;0,05</b>
<b>Peginterferon beta-1a 250 µg</b>	-7,30	[-10,59; -4,01]
<b>Ozanimod 1 mg</b>	-7,08	[-9,84; -4,31] <b>p&lt;0,05</b>
<b>Fingolimod 0,5 mg</b>	-7,02	[-8,77; -5,27] <b>p&lt;0,05</b>
<b>Ozanimod 0,5 mg</b>	-6,62	[-9,39; -3,85] <b>p&lt;0,05</b>
<b>Interferon beta-1a 250 µg</b>	-5,78	[-9,06; -2,51] <b>p&lt;0,05</b>
<b>Interferon beta-1a 30 µg</b>	-5,72	[-7,59; -3,85] <b>p&lt;0,05</b>
<b>Interferon beta-1a 44 µg</b>	-4,84	[-7,23; -2,45] <b>p&lt;0,05</b>
<b>Octan glatirameru 20 mg</b>	-4,48	[-6,15; -2,82] <b>p&lt;0,05</b>
<b>Octan glatirameru 40 mg</b>	-3,08	[-5,28; -0,89] <b>p&lt;0,05</b>
<b>Kladrybina 3,5 mg/kg</b>	-1,05	[-3,87; 1,71] p>0,05

\*obliczone przez Autorów analizy na podstawie 95% CI; CI (ang. *Confidence interval*) - przedział ufności.

Przeprowadzone porównanie skuteczności klinicznej wykazało, że stosowanie zarówno natalizumabu jak i wszystkich komparatorów (za wyjątkiem kladrybiny w dawce 3,5 mg/kg) wiąże się z **istotną statystycznie (p<0,05) redukcją średniej liczby zmian hiperintensywnych T2** w porównaniu do placebo.

**Tabela 31. Wyniki porównania skuteczności klinicznej natalizumabu względem komparatorów odnośnie hiperintensywnych zmian w sekwencji T2 [112].**

Interwencje	Średnia różnica	[95% CI] p*
<b>Fumaran dimetylu 240 mg dwa razy na dobę vs natalizumab</b>	-2,86	[-6,86; 1,15] p>0,05
<b>Fumaran dimetylu 240 mg trzy razy na dobę vs natalizumab</b>	-1,84	[-5,85; 2,17] p>0,05
<b>Natalizumab vs ozanimod 1 mg</b>	-2,02	[-6,40; 2,35] p>0,05
<b>Natalizumab vs fingolimod 0,5 mg</b>	-2,08	[-5,90; 1,70] p>0,05
<b>Interferon beta-1a 44 µg vs natalizumab</b>	4,26	[0,11; 8,41] <b>p&lt;0,05</b>
<b>Natalizumab vs kladrybina 3,5 mg</b>	-8,05	[-12,46; -3,65] <b>p&lt;0,05</b>
<b>Natalizumab vs ozanimod 0,5 mg</b>	-2,48	[-6,86; 1,90] p>0,05
<b>Octan glatirameru 20 mg vs natalizumab</b>	4,62	[0,84; 8,39] <b>P&lt;0,05</b>
<b>Interferon beta-1a 30 µg vs natalizumab</b>	3,38	[-0,49; 7,25] p>0,05
<b>Octan glatirameru 40 mg vs natalizumab</b>	6,02	[1,98; 10,05] <b>P&lt;0,05</b>
<b>Natalizumab vs peginterferon</b>	-1,80	[-6,53; 2,93] p>0,05
<b>Interferon beta 250 µg vs natalizumab</b>	3,32	[-1,40; 8,03] p>0,05

\*obliczone przez Autorów analizy na podstawie 95% CI; CI (ang. *Confidence interval*) - przedział ufności.

Przeprowadzona meta-analiza sieciowa wykazała, że stosowanie natalizumabu w dawce 300 mg wiąże się z **brakiem istotnych statystycznie różnic ( $p > 0,06$ ) w zakresie średniej redukcji zmian w sekwencji T2** w porównaniu do:

- interferonu beta-1a w dawce 30  $\mu\text{g}$ ;
- peginterferonu beta-1a;
- fingolimodu w dawce 0,5 mg;
- ozanimodu w dawce 0,5 mg;
- fumaranu dimetylu w dawce 240 mg dwa razy na dobę i trzy razy na dobę;
- ozanimodu w dawce 1 mg.

Wykazano natomiast istotnie statystycznie większą ( $p < 0,05$ ) redukcję średniej liczby zmian w sekwencji T2 w wyniku zastosowania natalizumabu w dawce 300 mg w porównaniu z:

- interferonem beta-1a w dawce 44  $\mu\text{g}$ ;
- octanem glatirameru w dawce 20 mg i 40 mg;
- kladrybiny w dawce 3,5 mg/kg.

#### Nowe uszkodzenia w sekwencji T1 [GD+/ hipointensywne]

Wyniki meta-analizy dla średniej liczby nowych zmian w sekwencji T1 wskazują, że fumaran dimetylu w dawce 240 mg dwa razy na dobę był najskuteczniejszą opcją (wartość 0,9 wg SUCRA), natomiast najmniej skuteczną farmakoterapią okazał się octan glatirameru podawany w dawce 20 mg (wartość 0,2 wg SUCRA). Spośród rozpatrywanych opcji terapeutycznych natalizumab uplasował się na 4 miejscu, z prawdopodobieństwem bycia najlepszą terapią wynoszącym 0,6 wg rankingu SUCRA.

**Tabela 32. Wyniki SUCRA dla natalizumabu i komparatorów odnośnie nowych uszkodzeń w sekwencji T1, od najbardziej skutecznego do najmniej skutecznego DMT [112].**

Interwencje	Wynik SUCRA
Fumaran dimetylu 240 mg dwa razy na dobę	0,9
Fumaran dimetylu 240 mg trzy razy na dobę	0,8
Interferon beta-1a 250 $\mu\text{g}$	0,7
Natalizumab	0,6
Fingolimod 0,5 mg	0,6
Ozanimod 1 mg	0,6
Teryflunomid 14 mg	0,6
Interferon beta-1a 44 $\mu\text{g}$	0,5
Ozanimod 0,5 mg	0,5
Octan glatirameru 20 mg	0,3
Interferon beta-1a 30 $\mu\text{g}$	0,3
Kladrybina 3,5 mg/kg	0,3
Octan glatirameru 40 mg	0,2

### Nowe ogniska hiperintensywne T2

Wyniki meta-analizy dla średniej liczby nowych zmian w sekwencji T2 wskazują, że fumaran dimetylu w dawce 240 mg dwa razy na dobę był najskuteczniejszą opcją (wartość 1,0 wg SUCRA), natomiast najmniej skuteczną – kladrybina w dawce 3,5 mg/kg (wartość 0,1 wg SUCRA). Spośród rozpatrywanych opcji terapeutycznych natalizumab uplasował się na 3 miejscu, z prawdopodobieństwem bycia najlepszą terapią wynoszącym 0,8 wg rankingu SUCRA.

**Tabela 33. Wyniki SUCRA dla natalizumabu i komparatorów odnośnie nowych ognisk hiperintensywnych T2, od najbardziej skutecznego do najmniej skutecznego DMT [112].**

Interwencje	Wynik SUCRA
Fumaran dimetylu 240 mg dwa razy na dobę	1,0
Fumaran dimetylu 240 mg trzy razy na dobę	0,9
Natalizumab	0,8
Ozanimod 1 mg	0,7
Fingolimod 0,5 mg	0,7
Peginterferon beta-1a 250 µg	0,7
Ozanimod 0,5 mg	0,6
Interferon beta-1a 30 µg	0,5
Interferon beta-1a 250 µg	0,5
Octan glatirameru 20 mg	0,3
Octan glatirameru 40 mg	0,2
Kladrybina 3,5 mg/kg	0,1

### **Giovannoni 2020 [103]**

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

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

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

TRANSFORMS, CONFIRM, Bornstein 1987, Copolymer I, DEFINE, BRAVO, MSCRG, FREEDOMS I, FREEDOMS II, TEMSO, TOWER, CLARITY, GALA, INFβ study, PRISMS, ADVANCE oraz AFFIRM (natalizumab vs placebo). W większości włączonych badań (71%) uczestniczyli pacjenci wcześniej nieleczeni.

Punktami końcowymi poddanymi ocenie w ramach porównania były:

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

Okres obserwacji wynosił  $\geq 12$  miesięcy.

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

Mieszane porównanie pośrednie przeprowadzono metodą Bayesa.

### **Roczny wskaźnik rzutów**

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

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

**Tabela 34. Wyniki mieszane porównania skuteczności klinicznej DMT (natalizumab oraz komparatory) względem placebo odnośnie rocznego wskaźnika rzutów (ARR); od najbardziej skutecznego do najmniej skutecznego DMT [103].**

Analizowane interwencje	Współczynnik częstości (RR)	[95% CrI] p*
Natalizumab 300 mg q4w	0,31	[0,23; 0,43] <b>p&lt;0,05</b>
Kladrybina 3,5 mg/kg	0,42	[0,32; 0,55] <b>p&lt;0,05</b>
Fingolimod	0,46	[0,38; 0,56] <b>p&lt;0,05</b>
Fumaran dimetylu 240 mg bid	0,50	[0,40; 0,61] <b>p&lt;0,05</b>
Peginterferon beta-1a 125 µg q2w	0,64	[0,47; 0,88] <b>p&lt;0,05</b>
Octan glatirameru 40 mg tiw	0,66	[0,50; 0,86] <b>p&lt;0,05</b>
Octan glatirameru 20 mg od	0,63	[0,53; 0,72] <b>p&lt;0,05</b>
Interferon beta-1b 250 µg EOD	0,65	[0,53; 0,78] <b>p&lt;0,05</b>
Interferon beta-1a 44 µg tiw	0,65	[0,52; 0,81] <b>p&lt;0,05</b>
Teryflunomid 14 mg od	0,74	[0,61; 0,89] <b>p&lt;0,05</b>
Interferon beta-1a 30 µg ow	0,81	[0,69; 0,93]

Analizowane interwencje	Współczynnik częstości (RR)	[95% CrI] p*
		<b>p&lt;0,05</b>

\*oszacowane przez Autorów analizy na podstawie 95% CrI; q4w (ang. *once every 4 weeks*) raz na cztery tygodnie; q2w (ang. *every 2 weeks*) raz na 2 tygodnie; EOD (ang. *every other day*) co drugi dzień; od (ang. *once daily*) raz na dobę; tiw (ang. *3 times a week*) trzy razy w tygodniu; bid (ang. *twice daily*) dwa razy na dobę; ow (ang. *once per week*) raz w tygodniu; CrI (ang. *credible interval*) przedział wiarygodności. RR (ang. *rate ratio*) współczynnik częstości.

Analiza porównawcza przeprowadzona w opracowaniu [103] wykazała, że natalizumab cechuje się największą skutecznością w odniesieniu do redukcji rocznego wskaźnika rzutów wynoszącego 32% (RR=0,31; 95% CrI: 0,23; 0,43). Prawdopodobieństwo bycia skuteczniejszym niż placebo dla pozostałych preparatów DMT wynosiło <10%, w tym 0% w przypadku interferonu beta-1a, interferonu beta-1b, octanu glatirameru w dawce 20 mg oraz teryflunomidu.

### **Progresja niepełnosprawności potwierdzona po 3 miesiącach**

W poniższej tabeli zestawiono leki modyfikujące przebieg choroby, w tym interwencję wnioskowaną oraz komparatory w kolejności od najbardziej do najmniej skutecznych względem placebo, w odniesieniu do redukcji progresji niepełnosprawności potwierdzonej po 3 miesiącach.

**Tabela 35. Wyniki mieszane porównania skuteczności klinicznej DMT (natalizumab oraz komparatory) względem placebo odnośnie progresji niepełnosprawności potwierdzonej po 3 miesiącach; od najbardziej skutecznego do najmniej skutecznego DMT [103].**

Analizowane interwencje	Hazard względny (HR)	[95% CrI] p*
<b>Natalizumab 300 mg q4w</b>	0,58	[0,32; 1,06] p>0,05
<b>Interferon beta-1a 44 µg tiw</b>	0,62	[0,33; 1,17] p>0,05
<b>Kladrybina 3,5 mg/kg</b>	0,67	[0,36; 1,25] p>0,05
<b>Interferon beta-1a 22 µg tiw</b>	0,68	[0,36; 1,27] p>0,05
<b>Fumaran dimetylu 240 mg bid</b>	0,69	[0,44; 1,09] p>0,05
<b>Teryflunomid 14 mg od</b>	0,70	[0,38; 1,30] p>0,05
<b>Interferon beta-1a 30 µg ow</b>	0,74	[0,39; 1,41] p>0,05
<b>Fingolimod 0,5 mg</b>	0,76	[0,50; 1,16] p>0,05
<b>Octan glatirameru 20 mg od</b>	0,87	[0,48; 1,58] p>0,05
<b>Interferon beta-1b 250 µg EOD</b>	0,92	[0,40; 2,14] p>0,05

\*oszacowane przez Autorów analizy na podstawie 95% CrI; q4w (ang. *once every 4 weeks*) raz na cztery tygodnie; EOD (ang. *every other day*) co drugi dzień; od (ang. *once daily*) raz na dobę; tiw (ang. *3 times a week*) trzy razy w tygodniu; bid (ang. *twice daily*) dwa razy na dobę; ow (ang. *once per week*) raz w tygodniu; CrI (ang. *credible interval*) przedział wiarygodności. HR (ang. *hazard ratio*) hazard względny.

Przeprowadzona analiza wskazała na redukcję ryzyka progresji niepełnosprawności potwierdzonej po 3 miesiącach leczenia za pomocą wszystkich analizowanych interwencji (wnioskowanej oraz alternatywnych), niemniej raportowane różnice względem placebo nie były statystycznie istotne. Jednocześnie stosowanie natalizumabu wiązało się w największym prawdopodobieństwie redukcji

ryzyka progresji niepełnosprawności w zestawieniu z analizowanymi komparatorami (HR=0,58; 95% CrI: 0,32; 1,06).

### **Progresja niepełnosprawności potwierdzona po 6 miesiącach**

W poniższej tabeli zestawiono leki modyfikujące przebieg choroby, w tym interwencję wnioskowaną oraz komparatory w kolejności od najbardziej do najmniej skutecznych względem placebo, w odniesieniu do redukcji progresji niepełnosprawności potwierdzonej po 6 miesiącach.

**Tabela 36. Wyniki mieszanego porównania skuteczności klinicznej DMT (natalizumab oraz komparatory) względem placebo odnośnie progresji niepełnosprawności potwierdzonej po 6 miesiącach; od najbardziej skutecznego do najmniej skutecznego DMT [103].**

Analizowane interwencje	Hazard względny (HR)	[95% CrI] p*
Natalizumab 300 mg q4w	0,46	[0,25; 0,84] <b>p&lt;0,05</b>
Kladrybina 3,5 mg/kg	0,53	[0,28; 1,00] >0,05
Fingolimod 0,5 mg	0,67	[0,43; 1,05] p>0,05
Interferon beta-1a 44 µg tiw	0,67	[0,37; 1,21] p>0,05
Fumaran dimetylu 240 mg bid	0,71	[0,44; 1,12] p>0,05
Interferon beta-1a 30 µg ow	0,73	[0,38; 1,42] p>0,05
Teryflunomid 14 mg od	0,75	[0,40; 1,42] p>0,05
Octan glatirameru 20 mg od	0,93	[0,50; 1,72] p>0,05

\*oszacowane przez Autorów analizy na podstawie 95% CrI; q4w (ang. *once every 4 weeks*) raz na cztery tygodnie; EOD (ang. *every other day*) co drugi dzień; od (ang. *once daily*) raz na dobę; tiw (ang. *3 times a week*) trzy razy w tygodniu; bid (ang. *twice daily*) dwa razy na dobę; ow (ang. *once per week*) raz w tygodniu; CrI (ang. *credible interval*) przedział wiarygodności. HR (ang. *hazard ratio*) hazard względny.

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

**Zatem spośród komparatorów natalizumab jest najskuteczniejszą opcją terapeutyczną w zakresie redukcji ryzyka potwierdzonej progresji niepełnosprawności. Przewaga jest widoczna już w przypadku progresji niepełnosprawności potwierdzonej po 3 miesiącach, a najlepsze wyniki obserwowane są w najdłuższym horyzoncie czasowym raportowanym w badaniach, tj. po 6 miesiącach.**

### **Samjoo i wsp. 2020 [115]**

Celem przeglądu systematycznego Samjoo i wsp. 2020 [115], z meta-analizą sieciową i porównaniem pośrednim, było porównanie skuteczności ofatumumabu z DMT, w tym interferonem beta-1a, interferonem beta-1b, peginterferonem, octanem glatirameru, natalizumabem oraz fumaranem

dimetylu, w leczeniu postaci rzutowych stwardnienia rozsianego. Z NMA wykluczano badania, w których >25% pacjentów cierpiało na wtórnie postępujące stwardnienie rozsiane bez aktywności rzutowej, pierwotnie postępujące i/ lub postępująco-nawracające stwardnienie rozsiane (w większości włączonych badań uczestniczyli pacjenci z RRMS, lub stanowili oni zdecydowaną większość pacjentów).

Meta-analizę sieciową przeprowadzono dla następujących punktów końcowych:

- roczny wskaźnik rzutów (ARR);
- 3-miesięczna potwierdzona progresja niepełnosprawności;
- 6-miesięczna potwierdzona progresja niepełnosprawności;
- punkty końcowe związane z bezpieczeństwem terapii.

Wyniki w przeglądzie przedstawiono dla porównania ofatumumabu względem innych DMT (w tym natalizumabu), a także dla wszystkich DMT w porównaniu z placebo. Nie przedstawiono wyników porównania natalizumabu z innymi komparatorami niż ofatumumab.

#### Roczny wskaźnik rzutów

**Tabela 37. Wyniki porównania skuteczności klinicznej ofatumumabu względem natalizumabu odnośnie rocznego wskaźnika rzutów (ARR) [115].**

Interwencje	Współczynnik częstości (RR)	[95% CrI] p*
<b>Ofatumumab 20 mg vs natalizumab 300 mg</b>	0,94	[0,62; 1,44] >0,05

\*obliczone przez Autorów analizy na podstawie 95% CI; CrI (ang. *Credible interval*) – przedział wiarygodności; RR (ang. *Rate Ratio*) – współczynnik częstości.

Wyniki meta-analizy sieciowej wskazują na brak istotnych statystycznie różnic ( $p > 0,05$ ) pomiędzy ofatumumabem a natalizumabem w odniesieniu do rocznego wskaźnika rzutów.

**Tabela 38. Wyniki mieszanego porównania skuteczności klinicznej DMT (natalizumab oraz komparatory) względem placebo odnośnie rocznego wskaźnika rzutów (ARR); od najbardziej skutecznego do najmniej skutecznego DMT [115].**

Analizowane interwencje	Współczynnik częstości (RR)	[95% CrI] p*
<b>Ofatumumab 20 mg</b>	0,30	<b>[0,22; 0,40]</b> <b>P&lt;0,05</b>
<b>Natalizumab 300 mg q4w</b>	0,31	<b>[0,24; 0,42]</b> <b>P&lt;0,05</b>
<b>Kladrybina 3,5 mg/kg</b>	0,42	<b>[0,31; 0,58]</b> <b>p&lt;0,05</b>
<b>Fingolimod 0,5 mg</b>	0,46	<b>[0,37; 0,55]</b> <b>p&lt;0,05</b>
<b>Fumaran dimetylu 240 mg bid</b>	0,50	<b>[0,40; 0,62]</b> <b>p&lt;0,05</b>
<b>Octan glatirameru 20 mg</b>	0,62	<b>[0,62; 0,71]</b> <b>p&lt;0,05</b>
<b>Interferon beta-1a 44 µg tiw</b>	0,62	<b>[0,52; 0,72]</b> <b>p&lt;0,05</b>
<b>Octan glatirameru 40 mg</b>	0,65	<b>[0,48; 0,88]</b> <b>p&lt;0,05</b>



Analizowane interwencje	Współczynnik częstości (RR)	[95% CrI] p*
<b>Teryflunomid 14 mg od</b>	0,65	<b>[0,65; 0,81]</b> <b>p&lt;0,05</b>
<b>Interferon beta-1b 250 µg EOD</b>	0,68	<b>[0,55; 0,83]</b> <b>P&lt;0,05</b>
<b>Interferon beta-1a 22 µg</b>	0,69	<b>[0,52; 0,88]</b> <b>P&lt;0,05</b>
<b>Interferon beta-1a IM</b>	0,79	<b>[0,67; 0,91]</b> <b>P&lt;0,05</b>
<b>Teryflunomid 7 mg</b>	0,79	<b>[0,67; 0,97]</b> <b>P&lt;0,05</b>

\*oszacowane przez Autorów analizy na podstawie 95% CrI; q4w (ang. *once every 4 weeks*) raz na cztery tygodnie; q2w (ang. *every 2 weeks*) raz na 2 tygodnie; EOD (ang. *every other day*) co drugi dzień; od (ang. *once daily*) raz na dobę; tiw (ang. *3 times a week*) trzy razy w tygodniu; bid (ang. *twice daily*) dwa razy na dobę; ow (ang. *once per week*) raz w tygodniu; IM – domięśniowo, CrI (ang. *credible interval*) przedział wiarygodności. RR (ang. *rate ratio*) współczynnik częstości.

Przeprowadzona meta-analiza sieciowa wykazała, że stosowanie natalizumabu w dawce 300 mg oraz wszystkich komparatorów wiąże się z istotnie statystycznie ( $p<0,05$ ) większą redukcją rocznego wskaźnika rzutów w porównaniu z placebo.

**Tabela 39. Wyniki SUCRA dla natalizumabu i komparatorów odnośnie rocznego wskaźnika rzutów, od najbardziej do najmniej skutecznego [115].**

Interwencje	Średni wynik SUCRA (%)
<b>Ofatumumab 20 mg q4w</b>	91%
<b>Natalizumab</b>	88%
<b>Kladrybina 3,5 mg/kg</b>	71%
<b>Fingolimod 0,5 mg</b>	66%
<b>Fumaran dimetylu</b>	59%
<b>Octan glatirameru 20 mg</b>	41%
<b>Interferon beta-1a SC 44 µg</b>	41%
<b>Octan glatirameru 40 mg</b>	34%
<b>Teryflunomid 14 mg</b>	32%
<b>Interferon beta-1b SC</b>	29%
<b>Interferon beta-1a SC 22 µg</b>	28%
<b>Interferon beta-1a IM</b>	12%
<b>Teryflunomid 7 mg</b>	12%

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

W analizie SUCRA, spośród rozpatrywanych DMT, ofatumumab wykazał największe prawdopodobieństwo bycia najlepszym środkiem terapeutycznym (prawdopodobieństwo 91%) pod względem redukcji rocznego wskaźnika rzutów, drugi wynik osiągnął natalizumab z prawdopodobieństwem 88%.

#### Progresja niepełnosprawności potwierdzona po 3 i 6 miesiącach

Odnotowano pewne różnice między badaniami dotyczące wzrostu wyniku w skali EDSS wymaganego do wykazania 3-miesięcznej lub 6-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności. Oprócz analiz

dla okrelizumabu (badanie OPERA), definicje wyników z kluczowych badań dla ofatumumabu (ASCLEPIOS) były zgodne z definicjami stosowanymi w badaniach dla innych przeciwciał monoklonalnych - alemtuzumabu (CAMMS223 i CARE-MS) i natalizumabu (AFFIRM). Aby uwzględnić różnice w definicji czasu do potwierdzonej progresji niepełnosprawności między badaniami ASCLEPIOS, a kluczowymi badaniami dla okrelizumabu (OPERA), przeprowadzono dodatkową analizę w odniesieniu do badania ASCLEPIOS z zastosowaniem definicji czasu do potwierdzonej progresji niepełnosprawności z badań OPERA.

**Tabela 40. Wyniki porównania skuteczności klinicznej ofatumumabu względem natalizumabu odnośnie progresji niepełnosprawności potwierdzonej po 3- i 6 miesiącach [115].**

Interwencje	HR	[95% CrI] p*
<b>Progresja niepełnosprawności potwierdzona po 3 miesiącach (kryteria predefiniowane)</b>		
Ofatumumab 20 mg vs natalizumab 300 mg	0,79	[0,47; 1,34] p>0,05
<b>Progresja niepełnosprawności potwierdzona po 3 miesiącach (z uwzględnieniem alternatywnej definicji progresji z badania OPERA, w przypadku badań dla ofatumumabu)</b>		
Ofatumumab 20 mg vs natalizumab 300 mg	0,76	[0,44; 1,35] p>0,05
<b>Progresja niepełnosprawności potwierdzona po 6 miesiącach (kryteria predefiniowane)</b>		
Ofatumumab 20 mg vs natalizumab 300 mg	1,16	[0,63; 2,20] p>0,05
<b>Progresja niepełnosprawności potwierdzona po 6 miesiącach (z uwzględnieniem alternatywnej definicji progresji z badania OPERA, w przypadku badań dla ofatumumabu)</b>		
Ofatumumab 20 mg vs natalizumab 300 mg	0,95	[0,48; 1,84] p>0,05

\*obliczone przez Autorów analizy na podstawie 95% CI; CrI (ang. *Credibile interval*) – przedział wiarygodności; HR (ang. *hazard Ratio*) – współczynnik częstości.

Wyniki meta-analizy sieciowej wskazują na brak istotnych statystycznie różnic (p>0,05) pomiędzy ofatumumabem a natalizumabem w odniesieniu do ryzyka wystąpienia 3-miesięcznej jak i 6-miesięcznej progresji niepełnosprawności, niezależnie od zastosowanej definicji tych punktów końcowych.

**Tabela 41. Wyniki meta-analizy sieciowej odnośnie skuteczności klinicznej DMT (natalizumab oraz komparatory) względem placebo, odnośnie progresji niepełnosprawności potwierdzonej po 3 miesiącach (kryteria predefiniowane dla badań dla ofatumumabu); od najbardziej skutecznego do najmniej skutecznego DMT [115].**

Analizowane interwencje	HR	[95% CrI] p*
Ofatumumab 20 mg	0,46	[0,30; 0,68] P<0,05
Natalizumab 300 mg q4w	0,58	[0,41; 0,81] P<0,05
Interferon beta-1a 44 µg tiw	0,65	[0,48; 0,91] P<0,05
Fumaran dimetylu 240 mg bid	0,67	[0,50; 0,88] P<0,05
Kladrybina 3,5 mg/kg	0,67	[0,45; 0,97] P<0,05
Teryflunomid 14 mg od	0,70	[0,53; 0,92] P<0,05
Interferon beta-1a 22 µg	0,71	[0,48; 1,01] p>0,05
Fingolimod 0,5 mg	0,73	[0,58; 0,91] p<0,05

Analizowane interwencje	HR	[95% CrI] p*
<b>Octan glatirameru 20 mg</b>	0,78	[0,59; 1,01] p>0,05
<b>Interferon beta-1b SC</b>	0,80	[0,55; 1,10] p>0,05
<b>Interferon beta-1a IM</b>	0,80	[0,60; 1,07] p>0,05
<b>Teryflunomid 7 mg</b>	0,85	[0,66; 1,12] p>0,05

\*oszacowane przez Autorów analizy na podstawie 95% CrI; q4w (ang. *once every 4 weeks*) raz na cztery tygodnie; q2w (ang. *every 2 weeks*) raz na 2 tygodnie; EOD (ang. *every other day*) co drugi dzień; od (ang. *once daily*) raz na dobę; tiw (ang. *3 times a week*) trzy razy w tygodniu; bid (ang. *twice daily*) dwa razy na dobę; ow (ang. *once per week*) raz w tygodniu; IM – domięśniowo, CrI (ang. *credible interval*) przedział wiarygodności. HR (ang. *hazard ratio*) hazard względny.

**Tabela 42. Wyniki meta-analizy sieciowej odnośnie skuteczności klinicznej DMT (natalizumab oraz komparatory) względem placebo, odnośnie progresji niepełnosprawności potwierdzonej po 3 miesiącach (kryteria z badania OPERA); od najbardziej skutecznego do najmniej skutecznego DMT [115].**

Analizowane interwencje	HR	[95% CrI] p*
<b>Ofatumumab 20 mg</b>	<b>0,44</b>	<b>[0,29; 0,68]</b> <b>P&lt;0,05</b>
<b>Natalizumab 300 mg q4w</b>	<b>0,58</b>	<b>[0,40; 0,83]</b> <b>P&lt;0,05</b>
<b>Interferon beta-1a 44 µg tiw</b>	<b>0,66</b>	<b>[0,47; 0,91]</b> <b>P&lt;0,05</b>
<b>Kladybina 3,5 mg/kg</b>	<b>0,68</b>	<b>[0,46; 0,99]</b> <b>P&lt;0,05</b>
<b>Fumaran dimetylu 240 mg bid</b>	<b>0,67</b>	<b>[0,50; 0,88]</b> <b>P&lt;0,05</b>
<b>Teryflunomid 14 mg od</b>	<b>0,70</b>	<b>[0,53; 0,92]</b> <b>P&lt;0,05</b>
<b>Interferon beta-1a 22 µg</b>	0,71	[0,48; 1,01] P>0,05
<b>Fingolimod 0,5 mg</b>	0,73	<b>[0,57; 0,92]</b> <b>P&lt;0,05</b>
<b>Octan glatirameru 20 mg</b>	0,78	[0,59; 1,01] p>0,05
<b>Interferon beta-1b SC</b>	0,80	[0,55; 1,10] p>0,05
<b>Interferon beta-1a IM</b>	0,80	[0,60; 1,07] p>0,05
<b>Teryflunomid 7 mg</b>	0,85	[0,66; 1,12] p>0,05

\*oszacowane przez Autorów analizy na podstawie 95% CrI; q4w (ang. *once every 4 weeks*) raz na cztery tygodnie; q2w (ang. *every 2 weeks*) raz na 2 tygodnie; EOD (ang. *every other day*) co drugi dzień; od (ang. *once daily*) raz na dobę; tiw (ang. *3 times a week*) trzy razy w tygodniu; bid (ang. *twice daily*) dwa razy na dobę; ow (ang. *once per week*) raz w tygodniu; IM – domięśniowo, CrI (ang. *credible interval*) przedział wiarygodności. HR (ang. *hazard ratio*) hazard względny.

Wyniki meta-analizy sieciowej wskazują na brak istotnych statystycznie różnic ( $p>0,05$ ) pomiędzy następującymi DMT a placebo w odniesieniu do ryzyka wystąpienia 3-miesięcznej progresji niepełnosprawności:

- interferonem beta-1a w dawce 22 µg;
- octanem glatirameru w dawce 20 mg;
- interferonem beta-1b stosowanym podskórnym;
- interferonem beta-1a stosowanym domięśniowo;
- teryflunomidem w dawce 7 mg;

niezależnie od zastosowanej definicji tego punktu końcowego.

Wyniki meta-analizy sieciowej wskazują natomiast na istotnie statystycznie niższe ( $p < 0,05$ ) ryzyko wystąpienia 3-miesięcznej progresji niepełnosprawności dla następujących DMT w porównaniu z placebo:

- ofatumumabu w dawce 20 mg;
- natalizumabu w dawce 300 mg;
- interferonu beta w dawce 44 µg;
- fumaranu dimetylu w dawce 240 mg;
- teryflunomidu w dawce 14 mg;
- kladrybiny w dawce 3,5 mg/kg;
- fingolimodu w dawce 0,5 mg/kg;

niezależnie od zastosowanej definicji tego punktu końcowego.

**Tabela 43. Wyniki SUCRA dla natalizumabu i komparatorów, odnośnie progresji niepełnosprawności potwierdzonej po 3 miesiącach (kryteria predefiniowane i kryteria z badania OPERA), od najbardziej do najmniej skutecznego [115].**

Interwencje	Średni wynik SUCRA (%) – kryteria predefiniowane	Średni wynik SUCRA (%) – kryteria z badania OPERA
<b>Ofatumumab 20 mg q4w</b>	87%	89%
<b>Natalizumab</b>	70%	70%
<b>Interferon beta-1a SC 44 µg</b>	56%	54%
<b>Fumaran dimetylu</b>	54%	56%
<b>Kladrybina 3,5 mg/kg</b>	53%	51%
<b>Teryflunomid 14 mg</b>	47%	49%
<b>Interferon beta-1a SC 22 µg</b>	46%	45%
<b>Fingolimod 0,5 mg</b>	42%	51%
<b>Octan glatirameru 20 mg</b>	31%	33%
<b>Interferon beta-1b SC</b>	30%	32%
<b>Interferon beta-1a IM</b>	28%	28%
<b>Teryflunomid 7 mg</b>	20%	21%

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

W analizie SUCRA, spośród rozpatrywanych DMT, ofatumumab wykazał największe prawdopodobieństwo bycia najlepszym lekiem (prawdopodobieństwo 87-89% w zależności od uwzględnionej definicji punktu końcowego) pod względem redukcji ryzyka progresji niepełnosprawności potwierdzonej po 3 miesiącach, drugi wynik osiągnął natalizumab z prawdopodobieństwem wynoszącym 70%.

**Tabela 44. Wyniki meta-analizy sieciowej odnośnie skuteczności klinicznej DMT (natalizumab oraz komparatory) względem placebo, odnośnie progresji niepełnosprawności potwierdzonej po 6 miesiącach (kryteria predefiniowane dla badań dla ofatumumabu); od najbardziej skutecznego do najmniej skutecznego DMT [115].**

Analizowane interwencje	HR	[95% CrI] p*
Natalizumab 300 mg q4w	0,46	[0,30; 0,70] P<0,05
Ofatumumab 20 mg	0,54	[0,33; 0,86] P<0,05
Kladrybina 3,5 mg/kg	0,54	[0,34; 0,85] P<0,05
Fingolimod 0,5 mg	0,67	[0,49; 0,92] P<0,05
Fumaran dimetylu 240 mg bid	0,68	[0,48; 0,95] P<0,05
Interferon beta-1a IM	0,71	[0,53; 0,98] P<0,05
Teryflunomid 14 mg od	0,79	[0,57; 1,10] p>0,05
Octan glatirameru 20 mg	0,78	[0,54; 1,10] p>0,05
Interferon beta-1a 44 µg tiw	0,78	[0,48; 1,30] p>0,05
Teryflunomid 7 mg	0,88	[0,64; 1,23] [>0,05]

\*oszacowane przez Autorów analizy na podstawie 95% CrI; q4w (ang. *once every 4 weeks*) raz na cztery tygodnie; q2w (ang. *every 2 weeks*) raz na 2 tygodnie; EOD (ang. *every other day*) co drugi dzień; od (ang. *once daily*) raz na dobę; tiw (ang. *3 times a week*) trzy razy w tygodniu; bid (ang. *twice daily*) dwa razy na dobę; ow (ang. *once per week*) raz w tygodniu; IM – domięśniowo, CrI (ang. *credible interval*) przedział wiarygodności. HR (ang. *hazard ratio*) hazard względny.

**Tabela 45. Wyniki meta-analizy sieciowej odnośnie skuteczności klinicznej DMT (natalizumab oraz komparatory) względem placebo, odnośnie progresji niepełnosprawności potwierdzonej po 6 miesiącach (kryteria z badania OPERA); od najbardziej skutecznego do najmniej skutecznego DMT [115].**

Analizowane interwencje	HR	[95% CrI] p*
Ofatumumab 20 mg	0,43	[0,25; 0,72] P<0,05
Natalizumab 300 mg q4w	0,46	[0,30; 0,69] P<0,05
Kladrybina 3,5 mg/kg	0,54	[0,34; 0,84] P<0,05
Fingolimod 0,5 mg	0,67	[0,48; 0,92] P<0,05
Fumaran dimetylu 240 mg bid	0,68	[0,47; 0,95] P<0,05
Interferon beta-1a IM	0,71	[0,51; 0,97] P<0,05
Interferon beta-1a 44 µg tiw	0,77	[0,48; 1,29] p>0,05
Octan glatirameru 20 mg	0,78	[0,48; 1,29] p>0,05
Teryflunomid 14 mg od	0,80	[0,56; 1,13] p>0,05
Teryflunomid 7 mg	0,88	[0,63; 1,23] p>0,05

\*oszacowane przez Autorów analizy na podstawie 95% CrI; q4w (ang. *once every 4 weeks*) raz na cztery tygodnie; q2w (ang. *every 2 weeks*) raz na 2 tygodnie; EOD (ang. *every other day*) co drugi dzień; od (ang. *once daily*) raz na dobę; tiw (ang. *3 times a week*) trzy razy w tygodniu; bid (ang. *twice daily*) dwa razy na dobę; ow (ang. *once per week*) raz w tygodniu; IM – domięśniowo, CrI (ang. *credible interval*) przedział wiarygodności. HR (ang. *hazard ratio*) hazard względny.

Wyniki meta-analizy sieciowej wskazują na brak istotnych statystycznie różnic ( $p > 0,05$ ) pomiędzy następującymi DMT a placebo w odniesieniu do ryzyka wystąpienia 6-miesięcznej progresji niepełnosprawności:

- interferonem beta-1a w dawce 44 µg;
- octanem glatirameru w dawce 20 mg;
- teryflunomidem w dawce 7 i 14 mg;

niezależnie od zastosowanej definicji tego punktu końcowego.

Wyniki meta-analizy sieciowej wskazują natomiast na istotnie statystycznie niższe ( $p < 0,05$ ) ryzyko wystąpienia 6-miesięcznej progresji niepełnosprawności dla następujących DMT w porównaniu z placebo:

- ofatumumabu w dawce 20 mg;
- natalizumabu w dawce 300 mg;
- fumaranu dimetylu w dawce 240 mg;
- interferonu beta1a stosowanego domięśniowo;
- kladrybiny w dawce 3,5 mg/kg;
- fingolimodu w dawce 0,5 mg;

niezależnie od zastosowanej definicji tego punktu końcowego.

**Tabela 46. Wyniki SUCRA dla natalizumabu i komparatorów odnośnie progresji niepełnosprawności potwierdzonej po 6 miesiącach (kryteria predefiniowane i kryteria z badania OPERA), od najbardziej do najmniej skutecznego [115].**

Interwencje	Średni wynik SUCRA (%) – kryteria predefiniowane	Średni wynik SUCRA (%) – kryteria z badania OPERA
<b>Natalizumab</b>	84%	82%
<b>Ofatumumab 20 mg q4w</b>	72%	84%
<b>Kladrybina 3,5 mg/kg</b>	71%	70%
<b>Fingolimod 0,5 mg</b>	50%	49%
<b>Fumaran dimetylu</b>	49%	48%
<b>Interferon beta-1a IM</b>	43%	43%
<b>Interferon beta-1a SC 44 µg</b>	32%	31%
<b>Octan glatirameru 20 mg</b>	31%	31%
<b>Teryflunomid 14 mg</b>	30%	29%
<b>Teryflunomid 7 mg</b>	18%	18%

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

W analizie SUCRA, spośród rozpatrywanych DMT, natalizumab wykazał największe prawdopodobieństwo bycia najlepszym lekiem (prawdopodobieństwo 84%) pod względem redukcji ryzyka progresji niepełnosprawności potwierdzonej po 6 miesiącach, a drugi wynik osiągnął ofatumumab z prawdopodobieństwem wynoszącym 72% przy uwzględnieniu predefiniowanych kryteriów dla tego punktu końcowego. W przypadku uwzględnienia definicji progresji niepełnosprawności

potwierdzonej po 6 miesiącach, zgodnej z kryteriami z badania OPERA ofatumumab wykazał największe prawdopodobieństwo bycia najlepszym lekiem (prawdopodobieństwo 84%) pod względem redukcji ryzyka progresji niepełnosprawności potwierdzonej po 6 miesiącach, a drugi wynik osiągnął natalizumab z prawdopodobieństwem wynoszącym 82%.

**Zatem spośród komparatorów natalizumab jest najskuteczniejszą opcją terapeutyczną w zakresie redukcji ryzyka potwierdzonej progresji niepełnosprawności w długim horyzoncie czasowym, tj. po 6 miesiącach.**

### **Samjoo i wsp. 2023 [120] (aktualizacja opracowania Samjoo i wsp. 2020 [115])**

Celem przeglądu systematycznego Samjoo i wsp. 2023 [120], z meta-analizą sieciową i porównaniem pośrednim, było porównanie skuteczności DMT, w tym interferonu beta-1a, interferonu beta-1b, peginterferonu, octanu glatirameru, natalizumabu, fumaranu dimetylu, ozanimod, ponesimodu, ofatumumabu, fingolimodu, kladrybiny, w leczeniu postaci rzutowych stwardnienia rozsianego.

Ogólne kryteria włączenia badań oraz sposób przeprowadzenia opracowania **Samjoo i wsp. 2023 [120] był analogiczny do Samjoo i wsp. 2020 [115], przy czym podczas aktualizacji (ostatnie przeszukanie baz w 2022 roku) uwzględniono również nowe terapie, takie jak ozanimod, ponesimod oraz ublituksymab.**

Meta-analizę sieciową przeprowadzono dla następujących punktów końcowych:

- roczny wskaźnik rzutów (ARR);
- 3-miesięczna potwierdzona progresja niepełnosprawności;
- 6-miesięczna potwierdzona progresja niepełnosprawności.

W dostępnej publikacji przedstawiono wyniki dla wszystkich DMT w porównaniu z placebo oraz rankingi skuteczności poszczególnych DMT, niemniej jednak w momencie sporządzania Analizy klinicznej nie był dostępny suplement do przeglądu Samjoo i wsp. 2023 [120], w którym prawdopodobnie mogą znajdować się także dodatkowe porównania pomiędzy poszczególnymi DMT.

Z uwagi na cel analizy klinicznej, poniżej omówiono jedynie wyniki dla natalizumabu i zdefiniowanych dla niego komparatorów.

## Roczny wskaźnik rzutów

**Tabela 47. Wyniki mieszanego porównania skuteczności klinicznej DMT (natalizumab oraz komparatory) względem placebo odnośnie rocznego wskaźnika rzutów (ARR); od najbardziej skutecznego do najmniej skutecznego DMT [120].**

Analizowane interwencje	Współczynnik częstości (RR)	[95% CrI] p*
<b>Ofatumumab 20 mg</b>	0,30	<b>[0,22; 0,41] P&lt;0,05</b>
<b>Natalizumab 300 mg q4w</b>	0,32	<b>[0,23; 0,42] P&lt;0,05</b>
<b>Fingolimod 0,5 mg</b>	0,42	<b>[0,35; 0,50] P&lt;0,05</b>
<b>Kladrybina 3,5 mg/kg</b>	0,42	<b>[0,35; 0,50] P&lt;0,05</b>
<b>Ozanimod 1 mg</b>	0,43	<b>[0,32; 0,57] P&lt;0,05</b>
<b>Ponesimod 20 mg</b>	0,47	<b>[0,33; 0,68] P&lt;0,05</b>
<b>Fumaran dimetylu 240 mg bid</b>	0,50	<b>[0,40; 0,62] P&lt;0,05</b>
<b>Octan glatirameru 20 mg</b>	0,64	<b>[0,55; 0,73] P&lt;0,05</b>
<b>Interferon beta-1a 44 µg tiw</b>	0,64	<b>[0,54; 0,75] P&lt;0,05</b>
<b>Octan glatirameru 40 mg</b>	0,65	<b>[0,48; 0,90] P&lt;0,05</b>
<b>Teryflunomid 14 mg od</b>	0,67	<b>[0,56; 0,82] P&lt;0,05</b>
<b>Interferon beta-1a 22 µg</b>	0,69	<b>[0,53; 0,90] P&lt;0,05</b>
<b>Interferon beta-1b 250 µg EOD</b>	0,72	<b>[0,61; 0,89] P&lt;0,05</b>
<b>Interferon beta-1a IM</b>	0,77	<b>[0,65; 0,89] P&lt;0,05</b>
<b>Teryflunomid 7 mg</b>	0,79	<b>[0,67; 0,99] P&lt;0,05</b>

\*oszacowane przez Autorów analizy na podstawie 95% CrI; q4w (ang. *once every 4 weeks*) raz na cztery tygodnie; q2w (ang. *every 2 weeks*) raz na 2 tygodnie; EOD (ang. *every other day*) co drugi dzień; od (ang. *once daily*) raz na dobę; tiw (ang. *3 times a week*) trzy razy w tygodniu; bid (ang. *twice daily*) dwa razy na dobę; ow (ang. *once per week*) raz w tygodniu; IM – domięśniowo, CrI (ang. *credible interval*) przedział wiarygodności. RR (ang. *rate ratio*) współczynnik częstości.

Przeprowadzona meta-analiza sieciowa wykazała, że stosowanie natalizumabu w dawce 300 mg oraz wszystkich komparatorów wiąże się z istotnie statystycznie ( $p<0,05$ ) większą redukcją rocznego wskaźnika rzutów w porównaniu z placebo.

W analizie SUCRA, spośród rozpatrywanych DMT, ofatumumab wykazał największe prawdopodobieństwo bycia najlepszym środkiem terapeutycznym pod względem redukcji rocznego wskaźnika rzutów, drugi wynik osiągnął natalizumab.

### Progresja niepełnosprawności potwierdzona po 3 i 6 miesiącach

Odnotowano pewne różnice między badaniami dotyczące wzrostu wyniku w skali EDSS wymaganego do wykazania 3-miesięcznej lub 6-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności. W związku z powyższym przeprowadzono dwa rodzaje analiz – pierwszą, z uwzględnieniem definicji czasu do



potwierdzonej progresji niepełnosprawności z badań ASCLEPIOS dla ofatumumabu (kryteria predefiniowane) oraz drugą, w której progresję niepełnosprawności w badaniach ASCLEPIOS zdefiniowano jako wzrost o  $\geq 0,5$  punktu w skali EDSS od wyjściowego wyniku  $> 5,5$  lub wzrost o  $\geq 1$  punkt od wyjściowego wyniku od 0 do 5,5 punktu (kryteria „zgodne z EDSS”).

**Tabela 48. Wyniki meta-analizy sieciowej odnośnie skuteczności klinicznej DMT (natalizumab oraz komparatory) względem placebo, odnośnie progresji niepełnosprawności potwierdzonej po 3 miesiącach (kryteria predefiniowane dla badań dla ofatumumabu); od najbardziej skutecznego do najmniej skutecznego DMT [120].**

Analizowane interwencje	HR	[95% CrI] p*
Ofatumumab 20 mg	0,46	[0,30; 0,68] P<0,05
Natalizumab 300 mg q4w	0,57	[0,41; 0,81] P<0,05
Ponesimod 20 mg	0,58	[0,35; 0,94] P<0,05
Interferon beta-1a 44 µg tiw	0,66	[0,48; 0,91] P<0,05
Fumaran dimetylu 240 mg bid	0,66	[0,51; 0,89] P<0,05
Kladrybina 3,5 mg/kg	0,67	[0,46; 0,98] P<0,05
Teryflunomid 14 mg od	0,70	[0,52; 0,93] P<0,05
Interferon beta-1a 22 µg	0,70	[0,48; 1,04] p>0,05
Fingolimod 0,5 mg	0,74	[0,58; 0,92] P<0,05
Ozanimod 1 mg	0,77	[0,49; 1,25] p>0,05
Octan glatirameru 20 mg	0,77	[0,58; 1,02] p>0,05
Interferon beta-1b SC	0,79	[0,56; 1,11] p>0,05
Interferon beta-1a IM	0,81	[0,60; 1,08] p>0,05
Teryflunomid 7 mg	0,85	[0,66; 1,11] p>0,05

\*oszacowane przez Autorów analizy na podstawie 95% CrI; q4w (ang. *once every 4 weeks*) raz na cztery tygodnie; q2w (ang. *every 2 weeks*) raz na 2 tygodnie; EOD (ang. *every other day*) co drugi dzień; od (ang. *once daily*) raz na dobę; tiw (ang. *3 times a week*) trzy razy w tygodniu; bid (ang. *twice daily*) dwa razy na dobę; ow (ang. *once per week*) raz w tygodniu; IM – domięśniowo, CrI (ang. *credible interval*) przedział wiarygodności. HR (ang. *hazard ratio*) hazard względny.

**Tabela 49. Wyniki meta-analizy sieciowej odnośnie skuteczności klinicznej DMT (natalizumab oraz komparatory) względem placebo, odnośnie progresji niepełnosprawności potwierdzonej po 3 miesiącach (kryteria „zgodne z EDSS”); od najbardziej skutecznego do najmniej skutecznego DMT [120].**

Analizowane interwencje	HR	[95% CrI] p*
Ofatumumab 20 mg	0,42	[0,27; 0,64] P<0,05
Natalizumab 300 mg q4w	0,57	[0,40; 0,81] P<0,05
Ponesimod 20 mg	0,58	[0,36; 0,97] P<0,05
Fumaran dimetylu 240 mg bid	0,66	[0,50; 0,89] P<0,05
Kladrybina 3,5 mg/kg	0,67	[0,45; 0,98] P<0,05

Analizowane interwencje	HR	[95% CrI] p*
<b>Interferon beta-1a 44 µg tiw</b>	<b>0,67</b>	<b>[0,47; 0,93]</b> <b>P&lt;0,05</b>
<b>Teryflunomid 14 mg od</b>	<b>0,71</b>	<b>[0,53; 0,93]</b> <b>P&lt;0,05</b>
<b>Interferon beta-1a 22 µg</b>	0,71	[0,47; 1,03] p>0,05
<b>Fingolimod 0,5 mg</b>	<b>0,73</b>	<b>[0,58; 0,93]</b> <b>P&lt;0,05</b>
<b>Ozanimod 1 mg</b>	0,77	[0,47; 1,26] P<0,05
<b>Octan glatirameru 20 mg</b>	0,78	[0,59; 1,01] p>0,05
<b>Interferon beta-1b SC</b>	0,79	[0,56; 1,09] p>0,05
<b>Interferon beta-1a IM</b>	0,81	[0,59; 1,09] p>0,05
<b>Teryflunomid 7 mg</b>	0,85	[0,65; 1,12] p>0,05

\*oszacowane przez Autorów analizy na podstawie 95% CrI; q4w (ang. *once every 4 weeks*) raz na cztery tygodnie; q2w (ang. *every 2 weeks*) raz na 2 tygodnie; EOD (ang. *every other day*) co drugi dzień; od (ang. *once daily*) raz na dobę; tiw (ang. *3 times a week*) trzy razy w tygodniu; bid (ang. *twice daily*) dwa razy na dobę; ow (ang. *once per week*) raz w tygodniu; IM – domięśniowo, CrI (ang. *credible interval*) przedział wiarygodności. HR (ang. *hazard ratio*) hazard względny.

Wyniki meta-analizy sieciowej wskazują na brak istotnych statystycznie różnic ( $p>0,05$ ) pomiędzy następującymi DMT a placebo w odniesieniu do ryzyka wystąpienia 3-miesięcznej progresji niepełnosprawności:

- ozanimodem w dawce 1 mg;
- interferonem beta-1a w dawce 22 µg;
- octanem glatirameru w dawce 20 mg;
- interferonem beta-1b stosowanym podskórnym;
- interferonem beta-1a stosowanym domięśniowo;
- teryflunomidem w dawce 7 mg;

niezależnie od zastosowanej definicji tego punktu końcowego.

Wyniki meta-analizy sieciowej wskazują natomiast na istotnie statystycznie niższe ( $p<0,05$ ) ryzyko wystąpienia 3-miesięcznej progresji niepełnosprawności dla następujących DMT w porównaniu z placebo:

- ofatumumabu w dawce 20 mg;
- natalizumabu w dawce 300 mg;
- interferonu beta w dawce 44 µg;
- fumaranu dimetylu w dawce 240 mg;
- teryflunomidu w dawce 14 mg;
- kladrybiny w dawce 3,5 mg/kg;
- fingolimodu w dawce 0,5 mg/kg;
- ponesimodu w dawce 20 mg;

niezależnie od zastosowanej definicji tego punktu końcowego.

W analizie SUCRA, spośród rozpatrywanych DMT, ofatumumab wykazał największe prawdopodobieństwo bycia najlepszym lekiem pod względem redukcji ryzyka progresji niepełnosprawności potwierdzonej po 3 miesiącach, drugi wynik osiągnął.

**Tabela 50. Wyniki meta-analizy sieciowej odnośnie skuteczności klinicznej DMT (natalizumab oraz komparatory) względem placebo, odnośnie progresji niepełnosprawności potwierdzonej po 6 miesiącach (kryteria predefiniowane dla badań dla ofatumumabu); od najbardziej skutecznego do najmniej skutecznego DMT [120].**

Analizowane interwencje	HR	[95% CrI] P*
Natalizumab 300 mg q4w	0,46	[0,30; 0,68] P<0,05
Ofatumumab 20 mg	0,53	[0,33; 0,87] P<0,05
Kladrybina 3,5 mg/kg	0,54	[0,33; 0,85] P<0,05
Ponesimod 20 mg	0,66	[0,38; 1,19] p>0,05
Fingolimod 0,5 mg	0,66	[0,48; 0,91] P<0,05
Fumaran dimetylu 240 mg bid	0,68	[0,47; 0,95] P<0,05
Interferon beta-1a IM	0,71	[0,52; 0,98] P<0,05
Octan glatirameru 20 mg	0,77	[0,53; 1,11] p>0,05
Interferon beta-1a 44 µg tiw	0,78	[0,46; 1,30] p>0,05
Teryflunomid 14 mg od	0,79	[0,56; 1,12] p>0,05
Teryflunomid 7 mg	0,88	[0,63; 1,24] p>0,05
Ozanimod 1 mg	1,01	[0,55; 1,82] p>0,05

\*oszacowane przez Autorów analizy na podstawie 95% CrI; q4w (ang. *once every 4 weeks*) raz na cztery tygodnie; q2w (ang. *every 2 weeks*) raz na 2 tygodnie; EOD (ang. *every other day*) co drugi dzień; od (ang. *once daily*) raz na dobę; tiw (ang. *3 times a week*) trzy razy w tygodniu; bid (ang. *twice daily*) dwa razy na dobę; ow (ang. *once per week*) raz w tygodniu; IM – domięśniowo, CrI (ang. *credible interval*) przedział wiarygodności. HR (ang. *hazard ratio*) hazard względny.

**Tabela 51. Wyniki meta-analizy sieciowej odnośnie skuteczności klinicznej DMT (natalizumab oraz komparatory) względem placebo, odnośnie progresji niepełnosprawności potwierdzonej po 6 miesiącach (kryteria „zgodne z EDSS”); od najbardziej skutecznego do najmniej skutecznego DMT [120].**

Analizowane interwencje	HR	[95% CrI] P*
Natalizumab 300 mg q4w	0,46	[0,31; 0,69] P<0,05
Ofatumumab 20 mg	0,48	[0,29; 0,79] P<0,05
Kladrybina 3,5 mg/kg	0,54	[0,34; 0,85] P<0,05
Ponesimod 20 mg	0,67	[0,37; 1,17] p>0,05
Fingolimod 0,5 mg	0,67	[0,49; 0,92] P<0,05
Fumaran dimetylu 240 mg bid	0,68	[0,48; 0,96] P<0,05
Interferon beta-1a IM	0,72	[0,54; 0,98] P<0,05
Teryflunomid 14 mg od	0,78	[0,56; 1,12] p>0,05

Analizowane interwencje	HR	[95% CrI] p*
Octan glatirameru 20 mg	0,79	[0,55; 1,12] p>0,05
Interferon beta-1a 44 µg tiw	0,81	[0,50; 1,29] p>0,05
Teryflunomid 7 mg	0,88	[0,62; 1,23] p>0,05
Ozanimod 1 mg	1,01	[0,58; 1,76] P<0,05

\*oszacowane przez Autorów analizy na podstawie 95% CrI; q4w (ang. *once every 4 weeks*) raz na cztery tygodnie; q2w (ang. *every 2 weeks*) raz na 2 tygodnie; EOD (ang. *every other day*) co drugi dzień; od (ang. *once daily*) raz na dobę; tiw (ang. *3 times a week*) trzy razy w tygodniu; bid (ang. *twice daily*) dwa razy na dobę; ow (ang. *once per week*) raz w tygodniu; IM – domięśniowo, CrI (ang. *credible interval*) przedział wiarygodności. HR (ang. *hazard ratio*) hazard względny.

Wyniki meta-analizy sieciowej wskazują na brak istotnych statystycznie różnic ( $p>0,05$ ) pomiędzy następującymi DMT a placebo w odniesieniu do ryzyka wystąpienia 6-miesięcznej progresji niepełnosprawności:

- interferonem beta-1a w dawce 44 µg;
- octanem glatirameru w dawce 20 mg;
- teryflunomidem w dawce 7 i 14 mg;
- ozanimodem w dawce 1 mg;
- ponesimodem w dawce 20 mg;

niezależnie od zastosowanej definicji tego punktu końcowego.

Wyniki meta-analizy sieciowej wskazują natomiast na istotnie statystycznie niższe ( $p<0,05$ ) ryzyko wystąpienia 6-miesięcznej progresji niepełnosprawności dla następujących DMT w porównaniu z placebo:

- ofatumumabu w dawce 20 mg;
- natalizumabu w dawce 300 mg;
- fumaranu dimetylu w dawce 240 mg;
- interferonu beta-1a stosowanego domięśniowo;
- kladrybiny w dawce 3,5 mg/kg;
- fingolimodu w dawce 0,5 mg;

niezależnie od zastosowanej definicji tego punktu końcowego.

W analizie SUCRA, spośród rozpatrywanych DMT, niezależnie od zastosowanej definicji, natalizumab wykazał największe prawdopodobieństwo bycia najlepszym lekiem pod względem redukcji ryzyka progresji niepełnosprawności potwierdzonej po 6 miesiącach, a drugi wynik osiągnął ofatumumab.

**Zatem spośród komparatorów natalizumab jest najskuteczniejszą opcją terapeutyczną w zakresie redukcji ryzyka potwierdzonej progresji niepełnosprawności w długim horyzoncie czasowym, tj. po 6 miesiącach.**

## **Lucchetta 2018 [104]**

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

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

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

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

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

### **Roczny wskaźnik rzutów**

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

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

**Tabela 52. Wyniki meta-analizy sieciowej odnośnie rocznego wskaźnika rzutów (ARR) dla porównania natalizumabu względem komparatorów [104].**

Interwencja alternatywna (komparator)	Hazard względny (HR)	[95% CrI] p*
Interferon beta-1a 44 tiw	0,46	[0,37; 0,56] <b>p&lt;0,05</b>
Interferon beta-1b 250 EOD	0,44	[0,36; 0,54] <b>p&lt;0,05</b>
Interferon beta-1a 30 ow	0,37	[0,31; 0,44] <b>p&lt;0,05</b>
Peginterferon 125 q2w	0,49	[0,37; 0,63] <b>p&lt;0,05</b>
Octan glatirameru 40 tiw	0,48	[0,38; 0,60] <b>p&lt;0,05</b>
Octan glatirameru 20 od	0,46	[0,38; 0,54] <b>p&lt;0,05</b>
Fumaran dimetylu 240 bid	0,65	[0,53; 0,80] <b>p&lt;0,05</b>
Teryflunomid 14 od	0,46	[0,37; 0,57] <b>p&lt;0,05</b>
Teryflunomid 7 od	0,43	[0,35; 0,53] <b>p&lt;0,05</b>
Kladrybina 3,5 mg/kg	0,74	[0,57; 0,96] <b>p&lt;0,05</b>
Fingolimod 0,5 mg	0,68	[0,55; 0,81] <b>P&lt;0,05</b>

\* oszacowane przez Autorów analizy na podstawie 95% CrI; q4w (ang. *once every 4 weeks*) raz co cztery tygodnie; q2w (ang. *once every 2 weeks*) raz co dwa tygodnie; EOD (ang. *every other day*) co drugi dzień; od (ang. *once daily*) raz na dobę; tiw (ang. *3 times a week*) trzy razy w tygodniu; bid (ang. *twice daily*) dwa razy na dobę; ow (ang. *once per week*) raz w tygodniu; CrI (ang. *credible interval*) przedział wiarygodności. HR (ang. *hazard ratio*) hazard względny.

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

- interferonu beta-1a w dawce 44 µg tiw (HR=0,46; 95% CrI: 0,37; 0,56);
- interferonu beta-1b w dawce 250 µg EOD (HR=0,44; 95% CrI: 0,36; 0,54);
- interferonu beta-1a w dawce 30 µg ow (HR=0,37; 95% CrI: 0,31; 0,44);
- peginterferonu beta-1a w dawce 125 µg q2w (HR=0,49; 95% CrI: 0,37; 0,63);
- octanu glatirameru w dawce 40 mg tiw (HR=0,48; 95% CrI: 0,38; 0,60);
- octanu glatirameru w dawce 20 mg od (HR=0,46; 95% CrI: 0,38; 0,54);
- fumaranu dimetylu w dawce 240 mg bid (HR=0,65; 95% CrI: 0,53; 0,80);
- teryflunomidu w dawce 14 mg od (HR=0,46; 95% CrI: 0,37; 0,57);
- teryflunomidu w dawce 7 mg od (HR=0,43; 95% CrI: 0,35; 0,53);
- kladrybiny w dawce 3,5 mg/kg (HR=0,74; 9% CrI: 0,57; 0,96);
- fingolimodu w dawce 0,5 mg (HR=0,68; 95% CrI: 0,55; 0,81).

### **Progresja niepełnosprawności potwierdzona po 3 miesiącach**

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

**Tabela 53. Wyniki meta-analizy sieciowej odnośnie progresji niepełnosprawności potwierdzonej po 3 miesiącach dla porównania natalizumabu względem komparatorów [104].**

Interwencja alternatywna (komparator)	Hazard względny (HR)	[95% CrI] p*
Interferon beta-1a 44 tiw	0,89	[0,46; 1,70] >0,05
Interferon beta-1b 250 EOD	0,64	[0,40; 1,00] >0,05
Interferon beta-1a 30 ow	0,75	[0,45; 1,30] >0,05
Peginterferon beta 125 q2w	0,90	[0,53; 1,50] >0,05
Octan glatirameru 20 od	0,67	[0,45; 0,99] <b>&lt;0,05</b>
Fumarany dimetylu 240 bid	0,90	[0,62; 1,30] >0,05
Kladrybina 3,5 mg/kg	0,82	[0,54; 1,30] p>0,05
Fingolimod 0,5 mg	0,73	[0,52; 1,00] p>0,05

\* oszacowane przez Autorów analizy na podstawie 95% CrI; q4w (ang. *once every 4 weeks*) raz co cztery tygodnie; q2w (ang. *once every 2 weeks*) raz co dwa tygodnie; EOD (ang. *every other day*) co drugi dzień; od (ang. *once daily*) raz na dobę; tiw (ang. *3 times a week*) trzy razy w tygodniu; bid (ang. *twice daily*) dwa razy na dobę; ow (ang. *once per week*) raz w tygodniu; CrI (ang. *credible interval*) przedział wiarygodności. HR (ang. *hazard ratio*) hazard względny.

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

- interferonu beta-1a w dawce 44 µg tiw (HR=0,89; 95% CrI: 0,46; 1,70);
- interferonu beta-1b w dawce 250 µg EOD (HR=0,64; 95% CrI: 0,40; 1,00);
- interferonu beta-1a w dawce 30 µg ow (HR=0,75; 95% CrI: 0,45; 1,30);
- peginterferonu beta-1a w dawce 125 µg q2w (HR=0,90; 95% CrI: 0,53; 1,50);
- fumaranu dimetylu w dawce 240 mg bid (HR=0,90; 95% CrI: 0,62; 1,30);
- kladrybiny w dawce 3,5 mg/kg (HR=0,82; 95% CrI: 0,54; 1,30);
- fingolimodu w dawce 0,5 mg OD (HR=0,73; 95% CrI: 0,52; 1,00).

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

## **Progresja niepełnosprawności potwierdzona po 6 miesiącach**

**Tabela 54. Wyniki meta-analizy sieciowej odnośnie progresji niepełnosprawności potwierdzonej po 6 miesiącach dla porównania natalizumabu względem komparatorów [104].**

<b>Interwencja alternatywna (komparator)</b>	<b>Hazard względny (HR)</b>	<b>[95% CrI] p*</b>
<b>Interferon beta-1a 44 tiw</b>	0,57	[0,35; 0,95] <b>p&lt;0,05</b>
<b>Interferon beta-1b 250 EOD</b>	1,40	[0,66; 3,00] >0,05
<b>Interferon beta-1a 30 ow</b>	0,53	[0,36; 0,78] <b>p&lt;0,05</b>
<b>Octan glatirameru 40 tiw</b>	0,37	[0,19; 0,66] <b>p&lt;0,05</b>
<b>Octan glatirameru 20 od</b>	0,62	[0,41; 0,97] <b>p&lt;0,05</b>
<b>Fumarany dimetylu 240 bid</b>	0,82	[0,50; 1,40] >0,05
<b>Kładrybina 3,5 mg/kg</b>	0,84	[0,52; 1,30] P>0,05
<b>Fingolimod 0,5 mg</b>	0,68	[0,49; 0,94] <b>P&lt;0,05</b>

\* oszacowane przez Autorów analizy na podstawie 95% CrI; q4w (ang. *once every 4 weeks*) raz co cztery tygodnie; q2w (ang. *once every 2 weeks*) raz co dwa tygodnie; EOD (ang. *every other day*) co drugi dzień; od (ang. *once daily*) raz na dobę; tiw (ang. *3 times a week*) trzy razy w tygodniu; bid (ang. *twice daily*) dwa razy na dobę; ow (ang. *once per week*) raz w tygodniu; CrI (ang. *credible interval*) przedział wiarygodności. HR (ang. *hazard ratio*) hazard względny.

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

- interferonu beta-1b w dawce 250 µg EOD (HR=1,40; 95% CrI: 0,66; 3,00);
- fumaranu dimetylu w dawce 240 mg bid (HR=0,82; 95% CrI: 0,50; 1,40);
- kładrybiny w dawce 3,5 mg/kg (HR=0,84; 95% CrI: 0,52; 1,30).

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

- interferonu beta-1a w dawce 44 µg tiw (HR=0,57; 95% CrI: 0,35; 0,95);
- interferonu beta-1a w dawce 30 µg ow (HR=0,53; 95% CrI: 0,36; 0,78);
- octanu glatirameru w dawce 40 mg tiw (HR=0,37; 95% CrI: 0,19; 0,66);
- octanu glatirameru w dawce 20 mg od (HR=0,62; 95% CrI: 0,41; 0,97);
- fingolimodu w dawce 0,5 mg OD (HR=0,68; 95% CrI: 0,49; 0,94).

### **Xu 2018 [105]**

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



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

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

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

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

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

### **Roczny wskaźnik rzutów**

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

**Tabela 55. Wyniki meta-analizy sieciowej odnośnie rocznego wskaźnika rzutów (ARR) dla porównania natalizumabu względem interferonu beta-1a [105].**

Interwencja alternatywna (komparator)	Współczynnik częstości (RR)	[95% CI], p*
Interferon beta-1a	0,41	[0,26; 0,64], p<0,05

\* oszacowane przez Autorów analizy na podstawie 95% CI; RR (ang. *rate ratio*) współczynnik częstości.

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

### **Brak nawrotu choroby**

**Tabela 56. Wyniki meta-analizy sieciowej odnośnie braku nawrotu dla porównania natalizumabu względem interferonu beta-1a [105].**

Interwencja alternatywna (komparator)	Współczynnik częstości (RR)	[95% CI], p*
Interferon beta-1a	2,45	[1,47; 4,09], p<0,05

\* oszacowane przez Autorów analizy na podstawie 95% CI; RR (ang. *rate ratio*) współczynnik częstości.

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

Pacjenci z nowymi lub powiększającymi się zmianami T2.

**Tabela 57. Wyniki meta-analizy sieciowej odnośnie pacjentów z nowymi lub nowo powiększającymi się zmianami w obrazach T2, dla porównania natalizumabu względem interferonu beta-1a [105].**

Interwencja alternatywna (komparator)	Współczynnik częstości (RR)	[95% CI], p*
<b>Interferon beta-1a</b>	40,43	[1,84; 886,10], <b>p&lt;0,05</b>

\* oszacowane przez Autorów analizy na podstawie 95% CI; RR (ang. *rate ratio*) współczynnik częstości.

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

### **Li 2020 [106]**

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

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

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

Pierwszorzędownym punktem końcowym ocenianym w ramach meta-analizy było:

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

### **Co najmniej 1 nawrót choroby**

**Tabela 58. Wyniki meta-analizy sieciowej odnośnie ryzyka wystąpienia co najmniej 1 nawrotu choroby w czasie 24 miesięcy, dla porównania natalizumabu względem komparatorów [106].**

Interwencja alternatywna (komparator)	Współczynnik częstości (RR)	[95% CI], p*
<b>Interferon beta-1a (Rebif®)</b>	0,64	[0,52; 0,78] <b>p&lt;0,05</b>
<b>Interferon beta-1a (Avonex®)</b>	0,59	[0,48; 0,73] <b>p&lt;0,05</b>

Interwencja alternatywna (komparator)	Współczynnik częstości (RR)	[95% CI], p*
<b>Interferon beta-1b (Betaseron®)*</b>	0,63	[0,52; 0,78] <b>p&lt;0,05</b>
<b>Peginterferon beta-1a (Plegridy®)</b>	0,82	[0,63; 1,06] p>0,05
<b>Octan glatirameru</b>	0,64	[0,53; 0,79] <b>p&lt;0,05</b>
<b>Fumaran dimetylu</b>	0,79	[0,64; 0,99] <b>p&lt;0,05</b>
<b>Teryflunomid 14 mg</b>	0,66	[0,52; 0,84] <b>p&lt;0,05</b>
<b>Teryflunomid 7 mg</b>	0,62	[0,49; 0,78] <b>p&lt;0,05</b>
<b>Fingolimod 0,5 mg</b>	0,90	[0,73; 1,12] p>0,05

\* oszacowane przez Autorów analizy na podstawie 95% CI; RR (ang. *rate ratio*) współczynnik częstości; \*w Unii Europejskiej zarejestrowany pod nazwą Betaferon®.

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

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

W przypadku porównania natalizumabu z peginterferonem beta-1a oraz fingolimodem w dawce 0,5 mg obserwowana różnica nie osiągnęła poziomu istotności statystycznej.

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

### **Progresa niepełnosprawności potwierdzona po 3 miesiącach**

**Tabela 59. Wyniki meta-analizy sieciowej odnośnie utrzymującej się przez 3 miesiące progresji niepełnosprawności, dla porównania natalizumabu względem komparatorów [106].**

Interwencja alternatywna (komparator)	Współczynnik częstości (RR)	[95% CrI], p*
<b>Interferon beta-1a (Rebif®)</b>	0,85	[0,50; 1,46] p>0,05
<b>Interferon beta-1a (Avonex®)</b>	0,66	[0,40; 1,11] p>0,05
<b>Interferon beta-1b (Betaseron®)*</b>	0,57	[0,33; 0,96]

		<b>&lt;0,05</b>
<b>Peginterferon beta-1a (Plegridy®)</b>	0,81	[0,49; 1,33] p>0,05
<b>Octan glatirameru</b>	0,60	[0,38; 0,94] <b>&lt;0,05</b>
<b>Fumaran dimetylu</b>	0,85	[0,57; 1,29] p>0,05
<b>Teryflunomid 14 mg</b>	0,75	[0,47; 1,21] p>0,05
<b>Teryflunomid 7 mg</b>	0,69	[0,43; 1,10] p>0,05
<b>Fingolimod 0,5 mg</b>	0,91	[0,53; 1,55] p>0,05

\* oszacowane przez Autorów analizy na podstawie 95% CrI; RR (ang. *rate ratio*) współczynnik częstości; CrI (ang. *credible interval*) przedział wiarygodności; \*w Unii Europejskiej zarejestrowany pod nazwą Betaferon®.

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

- interferonu beta-1a w dawce 44 µg (RR=0,85; 95% CrI: 0,50; 1,46);
- interferonu beta-1a w dawce 30 µg (RR=0,66; 95% CrI: 0,40; 1,11);
- peginterferonu beta-1a (RR=0,81; 95% CrI: 0,49; 1,33);
- fumaranu dimetylu (RR=0,85; 95% CrI: 0,57; 1,29);
- teryflunomidu w dawce 14 mg (RR=0,75; 95% CrI: 0,47; 1,21);
- teryflunomidu w dawce 7 mg (RR=0,69; 95% CrI: 0,43; 1,10);
- fingolimodu w dawce 0,5 mg (RR=0,91; 95% CrI: 0,53; 1,55).

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

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

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

### **Liu i wsp. 2021 [108]**

Celem przeprowadzonego przeglądu systematycznego oraz meta-analizy sieciowej [108] było porównanie efektywności klinicznej oraz poziomu przestrzegania terapii (ang. *compliance*) interferonu beta, peginterferonu beta, octanu glatirameru, mitoksantronu, natalizumabu, fingolimodu, teryflunomidu, fumaranu dimetylu, alemtuzumabu, cyklofosfamidu, lakwinimodu, okrelizumabu, kladrybiny, azatiopryny, rytuksymabu, ozanimodu i ofatumumabu.

Z uwagi na cel niniejszej analizy, w bieżącym rozdziale opisano jedynie wyniki zaprezentowane w powyższym raporcie odnoszące się do populacji chorych z RRMS, uwzględniające natalizumab

(interwencja wnioskowana) oraz komparatory (tj. interferon beta-1a, interferon beta-1b, peginterferon beta-1a, octan glatirameru, fumaran dimetylu, teryflunomid, ozanimod, kladrybina, fingolimod oraz ofatumumab) [108].

W zakresie analizowanych punktów końcowych uwzględniono: roczny wskaźnik rzutów, przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych, wyniki badania metodą rezonansu magnetycznego oraz 3-miesięczną progresję niepełnosprawności [108].

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

Ostatecznie do opracowania [meta-analizy] włączono 21 badań z udziałem 22 226 dorosłych uczestników z RRMS [108] – wykluczono badania o wysokim ryzyku błędu.

W zakresie analizowanych punktów końcowych uwzględniono:

- roczny wskaźnik rzutów (ARR);
- wyniki badania metodą rezonansu magnetycznego;
- progresję niepełnosprawności potwierdzoną po 3 miesiącach;
- przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych [108].

W meta-analizie przedstawionej w opisywanym raporcie przedstawiono wyniki dla populacji ogólnej chorych z RRMS [108].

### **Roczny wskaźnik rzutów**

W poniższej tabeli zestawiono interwencję wnioskowaną oraz komparatory względem placebo w odniesieniu do rocznego wskaźnika rzutów (ARR).

**Tabela 60. Wyniki meta-analizy sieciowej odnośnie rocznego wskaźnika rzutów dla porównania natalizumabu i komparatorów względem placebo [108].**

Placebo vs Interwencja	RR [95% CI] p*
Octan glatirameru 20 mg	1,5 [1,29; 1,77] <b>p&lt;0,05</b>
Interferon beta-1b 250 µg	1,48 [1,20; 1,86] <b>p&lt;0,05</b>
Interferon beta-1a 30 µg	1,34 [1,15; 1,55] <b>p&lt;0,05</b>
Interferon beta-1a 22 µg	1,4 [1,18; 1,68] <b>p&lt;0,05</b>
Interferon beta-1a 44 µg	1,46 [1,26; 1,71] <b>p&lt;0,05</b>
Natalizumab	3,17 [2,64; 3,84] <b>p&lt;0,05</b>
Teryflunomid 14 mg	1,46 [1,21; 1,77] <b>p&lt;0,05</b>
Fumaran dimetylu 240 mg dwa razy na dobę	1,99 [1,71; 2,34] <b>p&lt;0,05</b>
Ozanimod 1 mg	1,7 [1,31; 2,2] <b>p&lt;0,05</b>
Ozanimod 0,5 mg	2,2 [1,68; 2,91] <b>p&lt;0,05</b>
Ofatumumab w dawce 20 mg	3,27 [2,48; 4,32] <b>p&lt;0,05</b>
Fingolimod 0,5 mg	2,36 [1,83; 3,05] <b>P&lt;0,05</b>
Kladrybina 3,5 mg/kg	2,08 [1,77; 2,46] <b>P&lt;0,05</b>

\*obliczone przez Autorów analizy na podstawie 95% CI; CI (ang. *Confidence interval*) - przedział ufności; RR (ang. *Rate Ratio*) – współczynnik częstości.

Przeprowadzona meta-analiza sieciowa wykazała, że stosowanie zarówno natalizumabu jak i komparatorów, wiąże się z **istotną statystycznie (p<0,05) redukcją rocznego wskaźnika rzutów** w porównaniu do placebo. W przypadku natalizumabu redukcja ARR była najwyższa w zestawieniu z komparatorami.

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

**Tabela 61. Wyniki meta-analizy sieciowej odnośnie rocznego wskaźnika rzutów (ARR) dla porównania natalizumabu względem rozpatrywanych w Analizie klinicznej komparatorów [108].**

Porównanie	Współczynnik częstości (RR) [95% CrI]^ p*
Natalizumab vs fumaran dimetylu, 240 mg bid	<b>0,63 [0,5; 0,81]</b> <b>p&lt;0,05</b>
Octan glatirameru, 20 mg vs natalizumab	<b>2,12 [1,65; 2,68]</b> <b>p&lt;0,05</b>
Interferon beta-1a, 44 µg vs natalizumab	<b>2,17 [1,69; 2,76]</b> <b>p&lt;0,05</b>
Interferon beta-1b, 250 µg vs natalizumab	<b>2,15 [1,6; 2,82]</b> <b>p&lt;0,05</b>
Natalizumab vs teryflunomid, 14 mg	<b>0,46 [0,35; 0,60]</b> <b>p&lt;0,05</b>
Interferon beta-1a, 30 µg vs natalizumab	<b>2,38 [1,87; 3,02]</b> <b>p&lt;0,05</b>

Porównanie	Współczynnik częstości (RR) [95% CrI]^ p*
Natalizumab vs ozanimod 0,5 mg	0,53 [0,39; 0,74] <b>p&lt;0,05</b>
Natalizumab vs ozanimod 1 mg	0,69 [0,50; 0,97] <b>p&lt;0,05</b>
Natalizumab vs ofatumumab 20 mg	1,03 [0,74; 1,45] p>0,05
Natalizumab vs fingolimod 0,5 mg	0,66 [0,51; 0,84] <b>P&lt;0,05</b>
Natalizumab vs kladrybina 3,5 mg/kg	0,74 [0,54; 1,02] p>0,05

\*obliczone przez Autorów analizy na podstawie 95% CrI; CrI (ang. *credible interval*) przedział wiarygodności; RR (ang. *rate ratio*) współczynnik częstości; ; bid - dwa razy na dobę; ^W kolumnie pogrubieniem zaznaczono wartości istotne statystycznie.

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

- fumaranu dimetylu dawce 240 mg przyjmowanego dwa razy na dobę (RR=0,63, 95% CI: 0,50; 0,81);
- octanu glatirameru w dawce 20 mg (RR=2,12; 95% CI: 1,65; 2,68);
- interferonu beta-1a w dawce 44 µg (RR=2,17; 95% CI: 1,69; 2,76) i 30 µg (RR=2,38; 95% CI: 1,87; 3,02);
- interferonu beta-1b w dawce 250 µg (RR=2,15; 95% CI: 1,60; 2,82);
- teryflunomidu w dawce 14 mg (RR=0,46; 95% CI: 0,35; 0,60);
- ozanimodu w dawce 0,5 mg (RR=0,53; 95% CI: 0,39; 0,74) i 1 mg (RR=0,69; 95% CI: 0,50; 0,97);
- fingolimodu w dawce 0,5 mg (RR=0,66; 95% CI: 0,51; 0,84).

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie ryzyka wystąpienia rzutów pomiędzy natalizumabem a ofatumumabem oraz natalizumabem a kladrybiną.

Wykazano, że natalizumab cechował się drugim najwyższym prawdopodobieństwem (w rankingu SUCRA) skuteczności w zakresie redukcji ryzyka nawrotu choroby, w zestawieniu z wybranymi komparatorami; ofatumumab sklasyfikowano na pierwszym miejscu.

#### Wyniki badania metodą rezonansu magnetycznego

Pacjenci leczeni jakimkolwiek DMT wykazywali istotne zmniejszenie zarówno liczby nowych, jak i powiększających się zmian w sekwencji T2 i GD+ w porównaniu z placebo.

**Tabela 62. Wyniki meta-analizy sieciowej odnośnie wyników badań metodą rezonansu magnetycznego dla porównania natalizumabu i komparatorów względem placebo [108].**

Interwencja alternatywna (komparator) vs placebo	MD [95% CrI]
<b>Liczba zmian T2 (zmiana względem wartości wyjściowej)</b>	
Natalizumab, 300 mg	-9,1 [-11; -7] <b>p&lt;0,05</b>
Fumaran dimetylu, 240 mg bid	-13 [-17; -10] <b>p&lt;0,05</b>
Octan glatirameru, 20 mg	-9,8 [-14; -6,0] <b>p&lt;0,05</b>
Interferon beta-1a, 44 µg	-9,6 [-14; -5,7] <b>p&lt;0,05</b>
Interferon beta-1a, 30 µg	-8,0 [-9,4; -6,6] <b>p&lt;0,05</b>
Ozanimod 0,5 mg	-7,7 [-9,1; -6,3] <b>p&lt;0,05</b>
Ozanimod 1 mg	-8,0 [-9,4; -6,6] <b>p&lt;0,05</b>
Fingolimod 0,5 mg	-7,0 [-8,4; -5,6] <b>p&lt;0,05</b>
<b>Liczba zmian GD+ (zmiana względem wartości wyjściowej)</b>	
Natalizumab, 300 mg	-1,1 [-1,9; -0,27] <b>p&lt;0,05</b>
Fumaran dimetylu, 240 mg bid	-1,6 [-2,3; -0,96] <b>p&lt;0,05</b>
Octan glatirameru, 20 mg	-1,3 [-2,1; -0,41] <b>p&lt;0,05</b>
Interferon beta-1a, 44 µg	-1,2 [-2,4; -0,098] <b>p&lt;0,05</b>
Interferon beta-1a, 30 µg	-1,2 [-1,7; -0,72] <b>p&lt;0,05</b>
Ozanimod 0,5 mg	-1,4 [-2,2; -0,49] <b>p&lt;0,05</b>
Ozanimod 1 mg	-1,4 [-2,2; -0,51] <b>p&lt;0,05</b>
Fingolimod 0,5 mg	-0,85 [-1,4; -0,28] <b>p&lt;0,05</b>

\*obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych; MD (ang. *credible interval*) – przedział wiarygodności; MD (ang. *Mean different*) – średnia różnica.

Przeprowadzona meta-analiza sieciowa wykazała, że stosowanie następujących interwencji wiąże się z **istotną statystycznie (p<0,05) poprawą wyników badań metodą rezonansu magnetycznego** (tj. zmniejszeniem liczby zmian T2 i GD+ względem wartości wyjściowej) w porównaniu do placebo:

- natalizumabu;
- fumaranu dimetylu dawce 240 mg przyjmowanego dwa razy na dobę;
- octanu glatirameru w dawce 20 mg;
- interferonu beta-1a w dawce 44 i 30 µg;
- ozanimod w dawce 0,5 i 1 mg;
- fingolimodu w dawce 0,5 mg.



### Progresa niepełnosprawności potwierdzona po 3 miesiącach

Mieszane porównania liczby pacjentów z progresją niesprawności potwierdzoną po 3 miesiącach między lekami modyfikującymi przebieg choroby a placebo wykazały, że interferon beta-1a w dawce 30 µg i 44 µg, natalizumab, natalizumab w skojarzeniu z interferonem beta-1a w dawce 30 µg, fumaran dimetylu 240 mg dwa i trzy razy na dobę i ofatumumab w dawce 20 mg istotnie zmniejszały ryzyko progresji niesprawności po 3 miesiącach terapii w porównaniu z placebo.

W poniższej tabeli zestawiono wyniki w odniesieniu do progresji niepełnosprawności potwierdzonej po 3 miesiącach dla interwencji wnioskowanej oraz komparatorów względem placebo.

**Tabela 63. Wyniki meta-analizy sieciowej odnośnie 3-miesięcznej progresji niepełnosprawności dla porównania natalizumabu i rozpatrywanych komparatorów względem placebo [108].**

Interwencja vs placebo	RR	[95% CrI] p*
Interferon beta-1a w dawce 22 µg	0,81	[0,58; 1,1] p>0,05
Interferon beta-1a w dawce 30 µg	0,72	[0,53; 0,98] <b>p&lt;0,05</b>
Interferon beta-1a w dawce 44 µg	0,70	[0,50; 0,99] <b>p&lt;0,05</b>
Interferon beta-1b w dawce 250 µg	0,90	[0,57; 1,4] p>0,05
Natalizumab	0,64	[0,48; 0,86] <b>p&lt;0,05</b>
Fumaran dimetylu 240 mg dwa razy na dobę	0,65	[0,51; 0,84] <b>p&lt;0,05</b>
Octan glatirameru 20 mg	0,86	[0,62; 1,2] p>0,05
Teryflunomid 14 mg	0,73	[0,53; 1,0] p>0,05
Ozanimod 0,5 mg	0,59	[0,34; 1,0] p>0,05
Ozanimod 1 mg	0,79	0,47; 1,3] p>0,05
Ofatumumab w dawce 20 mg	0,50	[0,32; 0,78] <b>p&lt;0,05</b>
Fingolimod 0,5 mg	0,69	[0,48; 0,97] <b>P&lt;0,05</b>
Kładrybina 3,5 mg/kg	0,80	[0,64; 0,99] <b>P&lt;0,05</b>

\*obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych; CI (ang. *Confidence interval*) - przedział wiarygodności.

Przeprowadzona meta-analiza sieciowa wykazała, że stosowanie następujących interwencji w porównaniu do placebo wiąże się z **istotną statystycznie (p<0,05) redukcją** ryzyka 3-miesięcznej progresji niepełnosprawności:

- natalizumabu (RR=0,64; 95% CI: 0,48; 0,86);
- fumaranu dimetylu dawce 240 mg przyjmowanego dwa razy na dobę (RR=0,65; 95% CI: 0,51; 0,84);
- interferonu beta-1a w dawce 44 (RR=0,70; 95% CI: 0,50; 0,99) i 30 µg (RR=0,72; 95% CI: 0,53; 0,98);
- ofatumumabu w dawce 20 mg (RR=0,50; 95% CI: 0,32; 0,78);

- fingolimodu w dawce 0,5 mg (RR=0,69; 95% CI: 0,48; 0,97);
- kladrybiny w dawce 3,5 mg/kg (RR=0,80; 95% CI: 0,64; 0,99).

Przeprowadzona meta-analiza sieciowa wykazała, że stosowanie następujących interwencji wiąże się z brakiem istotnych statystycznie ( $p > 0,05$ ) różnic w zakresie ryzyka 3-miesięcznej progresji niepełnosprawności w porównaniu do placebo:

- octanu glatirameru w dawce 20 mg;
- interferonu beta-1b w dawce 250 µg;
- interferonu beta-1a w dawce 22 µg;
- teryflunomidu w dawce 14 mg;
- ozanimodu w dawce 0,5 mg i 1 mg.

### ICER 2017 [109]

Celem przeprowadzonego w raporcie ICER [109] przeglądu systematycznego oraz meta-analizy sieciowej było porównanie efektywności klinicznej daklizumabu, octanu glatirameru, interferonu β-1a, peginterferonu β-1a, interferonu β-1b, fumaranu dimetylu, fingolimodu, teryflunomidu, alemtuzumabu, natalizumabu, okrelizumabu i rytuksymabu stosowanych w leczeniu rzutowo-remisyjnej oraz pierwotnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego. Jako dodatkowy komparator w opracowaniu uwzględniono także najlepszą opiekę podtrzymującą (ang. *best supportive care*).

Z uwagi na cel niniejszej analizy, w bieżącym rozdziale opisano jedynie wyniki zaprezentowane w powyższym raporcie odnoszące się do populacji chorych z RRMS, uwzględniające natalizumab (interwencja wnioskowana) oraz komparatory (tj. interferon beta-1a, interferon beta-1b, peginterferon beta-1a, octan glatirameru, fumaran dimetylu, teryflunomid, fingolimod) [109].

W zakresie analizowanych punktów końcowych w raporcie skupiono się przede wszystkim na korzyściach klinicznych, które mają znaczenie dla pacjentów (częstość rzutów, postęp niepełnosprawności) i potencjalnych zdarzeniach związanych z profilem bezpieczeństwa ocenianych interwencji (zdarzenia niepożądane związane z lekiem) [109].

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

badań uwzględnionych w opracowaniu, a także charakterystyki włączonych do nich grup pacjentów zaprezentowano w aneksie do referencji [109].

W badaniach przeprowadzonych w populacji RRMS uczestniczyło łącznie 21 768 chorych. Jedenaście badań obejmowało wyłącznie pacjentów wcześniej nieleczonych, jedno - wyłącznie pacjentów uprzednio leczonych, a pozostałe badania obejmowały kombinację obu subpopulacji lub nie raportowano w nich wcześniejszego stanu leczenia [109].

W meta-analizie przedstawionej w opisywanym raporcie przedstawiono wyniki dla populacji ogólnej chorych z RRMS [109].

### **Roczny wskaźnik rzutów**

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

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

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

**Tabela 64. Wyniki meta-analizy sieciowej odnośnie rocznego wskaźnika rzutów (ARR) dla porównania natalizumabu względem rozpatrywanych w Analizie klinicznej komparatorów [109].**

Natalizumab vs Interwencja alternatywna (komparator)	Współczynnik częstości (RR) [95% CrI]^ p*
Fumaran dimetylu	0,59 [0,44; 0,81] p<0,05
Octan glatirameru, 20 mg	0,49 [0,39; 0,66] p<0,05
Peginterferon beta-1a	0,50 [0,34; 0,72] p<0,05
Interferon beta-1a, 44 µg	0,49 [0,38; 0,66] p<0,05
Interferon beta-1b, 250 µg	0,48 [0,37; 0,65] p<0,05
Teryflunomid, 14 mg	0,47 [0,35; 0,63] p<0,05
Octan glatirameru, 40 mg	0,46 [0,33; 0,67] p<0,05
Interferon beta-1a, 30 µg	0,37 [0,29; 0,49] p<0,05
Fingolimod	0,67 [0,51; 0,91] P<0,05

obliczone przez Autorów analizy na podstawie 965% CrI; CrI (ang. *credible interval*) przedział wiarygodności; RR (ang. *rate ratio*) współczynnik częstości; ^W kolumnie pogrubieniem zaznaczono wartości istotne statystycznie.

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

- fumaranu dimetylu (RR=0,59; 95% CrI: 0,44; 0,81);
- octanu glatirameru w dawce 20 mg (RR=0,49; 95% CrI: 0,39; 0,66) i 40 mg (RR=0,46; 95% CI: 0,33; 0,67);
- peginterferonu beta-1a (RR=0,50; 95% CrI: 0,34; 0,72);
- interferonu beta-1a w dawce 44  $\mu$ g (RR=0,49; 95% CrI: 0,38; 0,66) i 30  $\mu$ g (RR=0,37; 95% CrI: 0,29; 0,49);
- interferonu beta-1b w dawce 250  $\mu$ g (RR=0,48; 95% CrI: 0,37; 0,65);
- teryflunomidu w dawce 14 mg (RR=0,47; 95% CrI: 0,35; 0,63);
- fingolimodu (RR=0,67; 95% CrI: 0,51; 0,91).

### **Potwierdzona progresja niepełnosprawności**

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

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

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

**Tabela 65. Wyniki meta-analizy sieciowej odnośnie potwierdzonej progresji niepełnosprawności dla porównania natalizumabu względem rozpatrywanych w Analizie klinicznej komparatorów [109].**

Interwencja alternatywna (komparator)	Współczynnik częstości (RR) [95% CrI]^ p*
Fumaran dimetylu	0,89 [0,53; 1,49] p>0,05
Octan glatirameru, 20 mg	0,75 [0,46; 1,22] p>0,05
Peginterferon beta-1a	0,88 [0,47; 1,73] p>0,05
Interferon beta-1a, 44 µg	0,77 [0,46; 1,30] p>0,05
Interferon beta-1b, 250 µg	0,85 [0,51; 1,47] p>0,05
Teryflunomid, 14 mg	0,78 [0,46; 1,32] p>0,05
Octan glatirameru, 40 mg	<b>0,48 [0,25; 0,93]</b> <b>p&lt;0,05</b>
Interferon beta-1a, 30 µg	0,70 [0,43; 1,12] p>0,05
Fingolimod	0,82 [0,49; 1,36] p>0,05

\*obliczone przez Autorów analizy na podstawie 95% CrI; CrI (ang. *credible interval*) przedział wiarygodności; RR (ang. *rate ratio*) współczynnik częstości; ^W kolumnie pogrubieniem zaznaczono wartości istotne statystycznie.

Przeprowadzona meta-analiza sieciowa wykazała, że stosowanie natalizumabu wiąże się z **istotną statystycznie (p<0,05) redukcją ryzyka wystąpienia 12 lub 24 tygodniowej potwierdzonej progresji niepełnosprawności** w porównaniu do octanu glatirameru w dawce 40 mg (RR=0,48; 95% CI: 0,25; 0,93).

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

- fumanu dimetylu (RR=0,89; 95% CrI: 0,53; 1,49);
- octanu glatirameru w dawce 20 mg (RR=0,75; 95% CrI: 0,46; 1,22);
- peginterferonu beta-1a (RR=0,88; 95% CrI: 0,47; 1,73);
- interferonu beta-1a w dawce 44 µg (RR=0,77; 95% CrI: 0,46; 1,30) i 30 µg RR=0,70; 95% CrI: 0,43; 1,12);
- interferonu beta-1b w dawce 250 µg (RR=0,85; 95% CrI: 0,51; 1,47);
- teryflunomidu w dawce 14 mg (RR=0,78; 95% CrI: 0,46; 1,32);
- fingolimodu (RR=0,82; 95% CrI: 0,49; 1,36).

### **Wyniki badań z zastosowaniem rezonansu magnetycznego**

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

### **Jakość życia / wyniki skoncentrowane na pacjencie**

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

### **Tsivgoulis i wsp. 2016 [116]**

Celem przeglądu systematycznego Tsivgoulis i wsp. 2016 [116] było porównanie efektywności klinicznej natalizumabu i fingolimodu w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego.

W zakresie analizowanych punktów końcowych w raporcie skupiono się przede wszystkim na korzyściach klinicznych, które mają znaczenie dla pacjentów (częstość rzutów, postęp niepełnosprawności).

Ostatecznie w opracowaniu uwzględniono 8 badań, w tym 3 RCT (AFFIRM, FREEDOMS I, FREEDOMS II) oraz 5 badań obserwacyjnych: Barbin 2016, Braune 2013, Gojafatto 2014, Kalincik 2015, Koch-Henriksen 2015.

**Tabela 66. Wyniki porównania pośredniego natalizumabu z fingolimodem – na podstawie badań RCT [116]**

<b>Interwencja</b>	<b>SMD/OR [95% CI]</b>
<b>ARR - Natalizumab vs fingolimod</b>	<b>SMD=-0,24 [-0,44; -0,04] P&lt;0,05 OR=0,64 [0,45; 0,93] P&lt;0,05</b>
<b>Pacjenci bez rzutów w ciągu 24 miesięcy – natalizumab vs fingolimod</b>	OR=1,20 [0,84; 1,71] p>0,05
<b>Pacjenci z potwierdzoną progresją niepełnosprawności w czasie 24 miesięcy – natalizumab vs fingolimod</b>	OR=0,76 [0,48; 1,21] p>0,05
<b>NEDA w czasie 24 miesięcy - natalizumab vs fingolimod</b>	<b>OR=1,82 [1,05; 3,15] P&lt;0,05</b>

SMD – standaryzowana średnia różnica, NEDA – brak dowodów na aktywność choroby, OR – iloraz szans.

Wyniki porównania pośredniego wskazują, że stosowania natalizumabu w porównaniu z fingolimodem, w populacji pacjentów z RRMS wiąże się z:

- istotnie statystycznie ( $p<0,05$ ) niższym rocznym wskaźnikiem rzutów oraz wyższym wskaźnikiem NEDA w czasie 2 lat;
- brakiem istotnych różnic ( $p>0,05$ ) w zakresie szansy na brak rzutów oraz potwierdzonej progresji niepełnosprawności w ciągu 2 lat.

**Tabela 67. Wyniki meta-analizy badań obserwacyjnych uwzględniających bezpośrednie porównanie natalizumabu i fingolimodu [116]**

Interwencja	SMD/OR [95% CI]
<b>ARR - Natalizumab vs fingolimod</b>	SMD=-0,05 [-0,26; 0,16], p>0,05 OR=0,92 [0,64; 1,34] p>0,05
<b>Pacjenci bez rzutów w ciągu 12 miesięcy – natalizumab vs fingolimod</b>	OR=1,61 [0,94; 2,78], p=0,09
<b>Pacjenci bez rzutów w ciągu 24 miesięcy – natalizumab vs fingolimod</b>	<b>OR=2,19 [1,15; 4,18], p=0,02</b>
<b>Pacjenci z potwierdzoną progresją niepełnosprawności w czasie 12 miesięcy – natalizumab vs fingolimod</b>	OR=1,37 [0,95; 1,98] P=0,10
<b>Pacjenci z potwierdzoną progresją niepełnosprawności w czasie 24 miesięcy – natalizumab vs fingolimod</b>	OR=1,08 [0,77; 1,52] P=0,36

SMD – standaryzowana średnia różnica; OR – ilorz szans.

Wyniki meta-analizy badań obserwacyjnych, wskazują, że stosowania natalizumabu w porównaniu z fingolimodem, w populacji pacjentów z RRMS wiąże się z:

- istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) większą szansą na brak wystąpienia rzutu choroby w czasie 2 lat;
- brakiem istotnych różnic ( $p > 0,05$ ) w zakresie ARR, szansy na brak rzutów w ciągu 12 miesięcy oraz potwierdzonej progresji niepełnosprawności w ciągu 1 roku i 2 lat.

### **Siddiqui i wsp. 2018 [117]**

Celem przeglądu systematycznego Siddiqui i wsp. 2018 [117] było porównanie efektywności klinicznej kladrybiny z innymi zarejestrowanymi DMT, w tym natalizumabem, w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego.

Do przeglądu włączono 49 badań i 2 raporty z badań klinicznych, spośród których 44 włączono do NMA: FREEDOMS II, CARE MS I, CARE MS II, CAMMS22, GALA, GATE, FREEDOMS I, BECOME, Copolymer 1, COmbiRX, AFFIRM, Mokhber i wsp, Calabrese i wsp, Comi i wsp, INCOMIN, Knobler i wsp, EVIDENCE, REGARD, TEMSO, COMFIRM, Kappos i wsp, BEYOND, ADVANCE, PRISMS, Jacobs i wsp, MSCRG, INFB MS, SELECT, DECIDE, REFORMS, Bornstein i wsp, Etemadifar i wsp, O'Connor i wsp, Wroe i wsp, Saida i wsp, BRAVO, TOWER, TENERE, TRANSFORMS, CLARITY, OPERA I, OPERA II.

Meta-analizę sieciową przeprowadzono dla następujących punktów końcowych:

- 3-miesięczna potwierdzona progresja niepełnosprawności (CDP-3) w ciągu 24 miesięcy;
- 6-miesięczna potwierdzona progresja niepełnosprawności (CDP-6) w ciągu 24 miesięcy;
- roczny wskaźnik rzutów (ARR);
- NEDA w ciągu 24 miesięcy;
- jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych.

### Roczny wskaźnik rzutów

W NMA uwzględniono 41 badań w populacji ogólnej pacjentów z RRMS i 11 badań w subpopulacji z wysoką aktywnością choroby.

**Tabela 68. Wyniki meta-analizy sieciowej odnośnie rocznego wskaźnika rzutów dla porównania kladrybiny względem natalizumabu - populacja ogólna pacjentów z RRMS\* [117].**

Interwencja	Współczynnik częstości (RR) [95% CrI] p*
Kladrybina 3,5 mg/kg vs natalizumab	1,22 [0,89; 1,68], p>0,05

CrI (ang. *credible interval*) przedział wiarygodności; RR (ang. *rate ratio*) współczynnik częstości. \*brak wyników liczbowych w subpopulacji z wysoce aktywną chorobą.

Przeprowadzona meta-analiza sieciowa wykazała, że stosowanie kladrybiny w dawce 3,5 mg/kg w porównaniu do natalizumabu wiąże się z **brakiem istotnych statystycznie (p>0,05) różnic w zakresie rocznego wskaźnika rzutów, w populacji ogólnej pacjentów z RRMS.**

Wśród wszystkich DMT, stanowiących komparatory w niniejszej analizie (za wyjątkiem spionimodu i ozanimodu, które nie zostały uwzględnione w opracowaniu [117]), natalizumab uplasował się na pierwszym miejscu w rankingu najskuteczniejszych terapii, w zakresie ARR, zarówno w populacji ogólnej pacjentów z RRMS jak i pacjentów z wysoce aktywną chorobą.

### Potwierdzona progresja niepełnosprawności po 6 miesiącach

W NMA uwzględniono 20 badań w populacji ogólnej pacjentów z RRMS i 4 badania w subpopulacji z wysoką aktywnością choroby (ale brak danych dla natalizumabu).

**Tabela 69. Wyniki meta-analizy sieciowej odnośnie rocznego progresji niepełnosprawności potwierdzonej po 6 miesiącach, dla porównania kladrybiny względem natalizumabu - populacja ogólna pacjentów z RRMS [117].**

Interwencja	HR [95% CrI] p
Kladrybina 3,5 mg/kg vs natalizumab	1,10 [0,58; 2,07], p>0,05

CrI (ang. *credible interval*) przedział wiarygodności.

Przeprowadzona meta-analiza sieciowa wskazuje, że stosowanie kladrybiny w dawce 3,5 mg/kg w porównaniu do natalizumabu wiąże się z **brakiem istotnych statystycznie (p>0,05) różnic w zakresie ryzyka progresji niepełnosprawności potwierdzonej po 6 miesiącach, w populacji ogólnej pacjentów z RRMS.**

Wśród wszystkich DMT, stanowiących komparatory w niniejszej analizie (za wyjątkiem spionimodu i ozanimodu, które nie zostały uwzględnione w opracowaniu [117]), natalizumab uplasował się na pierwszym miejscu w rankingu najskuteczniejszych terapii, w zakresie redukcji progresji niepełnosprawności potwierdzonej po 6 miesiącach, w populacji ogólnej pacjentów z RRMS.



### Potwierdzona progresja niepełnosprawności po 3 miesiącach

**Tabela 70. Wyniki meta-analizy sieciowej odnośnie rocznego progresji niepełnosprawności potwierdzonej po 6 miesiącach, dla porównania kladrybiny względem natalizumabu - populacja ogólna pacjentów z RRMS [117].**

Interwencja	HR [95% CrI] p
Kladrybina 3,5 mg/kg vs natalizumab	1,21 [0,52; 2,77], p>0,05

CrI (ang. *credible interval*) przedział wiarygodności.

Przeprowadzona meta-analiza sieciowa wskazuje, że stosowanie kladrybiny w dawce 3,5 mg/kg w porównaniu do natalizumabu wiąże się z **brakiem istotnych statystycznie (p>0,05) różnic w zakresie ryzyka progresji niepełnosprawności potwierdzonej po 6 miesiącach, w populacji ogólnej pacjentów z RRMS.**

### Brak aktywności choroby (NEDA) po 24 miesiącach

W NMA uwzględniono 25 badań w populacji ogólnej pacjentów z RRMS.

**Tabela 71. Wyniki meta-analizy sieciowej odnośnie braku aktywności choroby (NEDA) po 24 miesiącach, dla porównania kladrybiny względem natalizumabu - populacja ogólna pacjentów z RRMS [117].**

Interwencja	OR [95% CrI] p
Kladrybina 3,5 mg/kg vs natalizumab	2,70 [0,96; 7,93], p>0,05

CrI (ang. *credible interval*) przedział wiarygodności; OR – iloraz szans.

Przeprowadzona meta-analiza sieciowa wskazuje, że stosowanie kladrybiny w dawce 3,5 mg/kg w porównaniu do natalizumabu wiąże się z **brakiem istotnych statystycznie (p>0,05) różnic w zakresie ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych, w populacji ogólnej pacjentów z RRMS.**

Pod względem ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych, natalizumab uplasował się na pierwszym miejscu w rankingu najbezpieczniejszych terapii, w populacji ogólnej pacjentów z RRMS.

### **Piasecka-Stryczyńska i wsp. 2022 [118]**

Celem przeglądu systematycznego Piasecka-Stryczyńska i wsp. 2022 [118] z meta-analizą sieciową, było porównanie skuteczności klinicznej kladrybiny z natalizumabem, fingolimodem, alemtuzumabem i okrelizumabem, w leczeniu pacjentów ze stwardnieniem rozsianym (głównie RRMS).

Do przeglądu i meta-analizy sieciowej włączono łącznie 8 badań, w tym 2 badania RCT oraz 6 badań kohortowych: CARE MS II, CAMMS223, Andersen i wsp., Baroncini i wsp., Guger i wsp., Kalincik i wsp.

2015 i 2017. **Znaczne wątpliwości metodologiczne jednakże budzi fakt, że w NMA uwzględniono zarówno badania RCT jak i badania nierandomizowane.**

Jedynym analizowanym w opracowaniu punktem końcowym była potwierdzona 6-miesięczna poprawa niepełnosprawności.

**Tabela 72. Wyniki porównania bezpośredniego kladrybiny względem natalizumabu, na podstawie badania kohortowego – potwierdzona 6-miesięczna poprawa niepełnosprawności (na podstawie nierandomizowanego badania grupą kontrolną) [118].**

Interwencja	HR [95% CI], p
Kladrybina 3,5 mg/kg vs natalizumab	4,00 [1,80; 9,20], p=0,00099

Wyniki jedynego zidentyfikowanego w opracowaniu badania kohortowego, wskazują, że stosowanie kladrybiny w porównaniu z natalizumabem wiąże się z istotnie statystycznie wyższym ( $p < 0,05$ ) prawdopodobieństwem osiągnięcia potwierdzonej 6-miesięcznej poprawy niepełnosprawności.

**Tabela 73. Wyniki meta-analizy sieciowej odnośnie porównania natalizumabu z komparatorami - potwierdzona 6-miesięczna poprawa niepełnosprawności [118].**

Interwencja	HR [95% CI] p
Kladrybina 3,5 mg/kg vs natalizumab	3,12 [1,32; 7,27], p<0,05
Natalizumab vs fingolimod	1,59 [0,98; 2,68], p>0,05

Przeprowadzona meta-analiza sieciowa wskazuje, że stosowanie kladrybiny w dawce 3,5 mg/kg w porównaniu do natalizumabu wiąże się z **istotnie statystycznie ( $p > 0,05$ ) wyższym prawdopodobieństwem osiągnięcia potwierdzonej, 6-miesięcznej poprawy niepełnosprawności; nie wykazano natomiast istotnych różnic ( $p > 0,05$ ) pomiędzy zastosowania natalizumabu względem fingolimodu.**

W rankingu opartym na SUCRA, kladrybina uplasowała się na pierwszym miejscu pod względem skuteczności w zakresie potwierdzonej, 6-miesięcznej poprawy niepełnosprawności, natomiast natalizumab znalazł się na drugim miejscu, przed fingolimodem, alemtuzumabem i interferonem beta.

Wyniki analiz wrażliwości (w tym min. z wykluczeniem badań RCT) są ogólnie spójne z wynikami opisanej powyżej analizy podstawowej.

### **Drudge i wsp. 2022 [119]**

Celem przeglądu systematycznego Drudge i wsp. 2022 [119] z meta-analizą sieciową, było porównanie skuteczności klinicznej ofatumumabu z innymi lekami modyfikującymi przebieg choroby,

zarejestrowanymi w Japonii, w tym z natalizumabem, w leczeniu pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego.

Do przeglądu zakwalifikowano 7 badań, ale finalnie do meta-analizy sieciowej włączono łącznie 4 badania: APOLITOS, APEX, Saida 2012 i Saida 2017.

Przeprowadzenie meta-analizy sieciowej było możliwe jedynie dla rocznego wskaźnika rzutów (ARR).

**Tabela 74. Wyniki meta-analizy sieciowej dla porównania natalizumabu z komparatorami w zakresie rocznego wskaźnika rzutów – analiza podstawowa w populacji nieszananej pod względem pochodzenia (ale większość pochodzenia japońskiego) [119].**

Natalizumab vs komparator	RR [95% CrI] p
Ofatumumab 20 mg	0,75 [0,18; 3,01], p>0,05
Fingolimod 0,5 mg	0,63 [0,24; 1,60], p>0,05
Fumaran dimetylu 240 mg 2x dobę	0,45 [0,19; 1,04], p>0,05

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

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

- ofatumumabu w dawce 20 mg co 4 tygodnie;
- fingolimodu w dawce 0,5 mg;
- fumaranu dimetylu w dawce 240 mg.

Podobne wnioski uzyskano w analizie wrażliwości, w której uwzględniono jedynie subpopulację pacjentów pochodzenia japońskiego.

W rankingu opartym na SUCRA, natalizumab uplasował się na pierwszym miejscu pod względem skuteczności w zakresie ARR, przed ofatumumabem, fingolimodem i fumaranem dimetylu.

## 5.2.2. ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA NATALIZUMABU W LECZENIU PACJENTÓW Z RZUTOWO-REMISYJNĄ POSTACIĄ STWARDNIENIA ROZSIANEGO – PORÓWNANIE POŚREDNIE Z FINGOLIMODEM, KLADRYBINĄ, INTERFERONEM BETA I/LUB OCTANEM GLATIRAMERU, FUMARANEM DIMETYLU, TERYFLUNOMIDEM, PEGINTERFERONEM, OZANIMODEM, PONESIMODEM LUB, OFATUMUMABEM, NA PODSTAWIE OPUBLIKOWANYCH OPRACOWAŃ

Chen i wsp. 2022 [113]

### Ciężkie zdarzenia niepożądane

W meta-analizie sieciowej dla ciężkich zdarzeń niepożądanych uwzględniono 20 terapii, w tym placebo, z 34 badań (n=28 308 pacjentów).

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki porównania interwencji wnioskowanej i komparatorów względem placebo, w odniesieniu do ryzyka ciężkich zdarzeń niepożądanych.

**Tabela 75. Wyniki porównania bezpieczeństwa DMT (natalizumab oraz komparatory) względem placebo odnośnie ryzyka ciężkich zdarzeń niepożądanych [113].**

Interwencje	RR	[95% CI] p*
Natalizumab 300 mg	0,73	[0,52; 1,01] p>0,05
Placebo vs ofatumumab 20 mg	0,76	[0,49; 1,18] p>0,05
Fingolimod 0,5 mg	0,99	[0,81; 1,21] p>0,05
Placebo vs kladrybina 3,5 mg/kg	0,75	[0,45; 1,26] p>0,05
Ozanimod 1 mg	0,89	[0,51; 1,53] p>0,05
Fumaran dimetylu 240 mg	0,78	[0,61; 1,00] p>0,05
Placebo vs ponesimod 20 mg	0,81	[0,31; 2,12] p>0,05
Placebo vs ozanimod 0,5 mg	0,99	[0,58; 1,68] p>0,05
Peginterferon beta-1a 125 µg	<b>0,67</b>	<b>[0,46; 0,97]</b> <b>P&lt;0,05</b>
Octan glatirameru 40 mg	0,98	[0,57; 1,67] p>0,05
Interferon beta-1a 44 µg	0,97	[0,69; 1,35] p>0,05
Octan glatirameru 20 mg	<b>0,76</b>	<b>[0,59; 0,99]</b> <b>P&lt;0,05</b>
Interferon beta-1b 250 µg	0,66	[0,43; 1,02] p>0,05
Placebo vs teryflunomid 14 mg	0,89	[0,66; 1,19] p>0,05
Placebo vs teryflunomid 7 mg	0,88	[0,66; 1,17] p>0,05
Interferon beta-1a 30 µg	0,84	[0,62; 1,14] p>0,05
Interferon beta-1a 22 µg	-	-

\*obliczone przez Autorów analizy na podstawie 95% CI; CI (ang. *confidence interval*) – przedział wiarygodności; RR (ang. *Risk ratio*) – współczynnik ryzyka.

Wyniki meta-analizy sieciowej wskazują, że stosowanie następujących leków modyfikujących przebieg choroby wiąże się z **istotną statystycznie ( $p < 0,05$ ) redukcją ryzyka ciężkich zdarzeń niepożądanych** porównaniu z placebo:

- octanu glatirameru w dawce 20 mg (RR=0,76; 95% CI: 0,59; 0,99);
- peginterferonu beta-1a w dawce 125 µg (RR=0,67; 95% CI: 0,46; 0,97).

Wykazano natomiast brak istotnych statystycznie różnic ( $p > 0,05$ ) w zakresie **ryzyka ciężkich zdarzeń niepożądanych** dla następujących leków modyfikujących przebieg choroby w porównaniu z placebo:

- natalizumabu w dawce 300 mg (RR=0,73; 95% CI: 0,52; 1,01);
- ofatumumabu w dawce 20 mg (RR dla porównania placebo vs ofatumumab=0,76; 95% CI: 0,49; 1,18).
- interferonu beta-1a w dawce 30 µg (RR=0,84; 95% CI: 0,62; 1,14);
- fingolimodu w dawce 0,5 mg (RR=0,99; 95% CI: 0,81; 1,21);
- kładrybiny w dawce 3,5 mg/kg (RR dla porównania placebo vs kładrybina=0,75; 95% CI: 0,45; 1,26);
- teryflunomidu w dawce 7 mg (RR dla porównania placebo vs teryflunomid=0,88; 95% CI: 0,66; 1,17);
- teryflunomidu w dawce 14 mg (RR dla porównania placebo vs teryflunomid=0,89; 95% CI: 0,66; 1,19);
- interferonu beta-1b w dawce 250 µg (RR=0,66; 95% CI: 0,43; 1,02);
- octanu glatirameru w dawce 40 mg (RR=0,98; 95% CI: 0,57; 1,67);
- interferonu beta-1b w dawce 44 µg (RR dla porównania placebo vs interferon=0,97; 95% CI: 0,69; 1,35);
- ozanimodu w dawce 0,5 mg (RR dla porównania placebo vs ozanimod=0,99; 95% CI: 0,58; 1,68);
- ponesimodu w dawce 20 mg (RR dla porównania placebo vs ponesimod=0,81; 95% CI: 0,31; 2,12);
- fumaranu dimetylu w dawce 240 mg (RR=0,79; 95% CI: 0,61; 1,00);
- ozanimodu w dawce 1 mg (RR =0,89; 95% CI: 0,51; 1,53).

W poniższej tabeli przedstawiono porównanie natalizumabu względem komparatorów z zakresie ryzyka ciężkich zdarzeń niepożądanych.

**Tabela 76. Wyniki porównania bezpieczeństwa natalizumabu względem komparatorów odnośnie ryzyka ciężkich zdarzeń niepożądanych [113].**

Interwencje	RR	[95% CI] p*
Natalizumab vs interferon beta-1a 30 µg	0,87	[0,56; 1,36] p>0,05
Natalizumab vs fingolimod 0,5 mg	0,73	[0,50; 1,08] p>0,05
Natalizumab vs kladrybina 3,5 mg/kg	0,55	[0,30; 1,01] p>0,05
Natalizumab vs teryflunomid 7 mg	0,64	<b>[0,41; 0,99]</b> <b>P&lt;0,05</b>
Interferon beta-1b 250 µg vs natalizumab	0,91	[0,53; 1,56] p>0,05
Natalizumab vs octan glatirameru 40 mg	0,74	[0,40; 1,40] p>0,05
Natalizumab vs interferon beta-1a 44 µg	0,75	[0,47; 1,20] p>0,05
Interferon beta-1a 22 µg vs natalizumab	-	-
Natalizumab vs octan glatirameru 20 mg	0,95	[0,63; 1,45] p>0,05
Peginterferon beta-1a 125 µg vs natalizumab	0,92	[0,56; 1,51] p>0,05
Natalizumab vs ozanimod 0,5 mg	0,72	[0,38; 1,34] p>0,05
Natalizumab vs ponesimod 20 mg	0,59	[0,22; 1,63] p>0,05
Natalizumab vs teryflunomid 14 mg	0,65	[0,42; 1,00] p>0,05
Natalizumab vs fumaran dimetylu	0,93	[0,62; 1,40] p>0,05
Natalizumab vs ozanimod 1 mg	0,82	[0,43; 1,55] p>0,05
Natalizumab vs ofatumumab 20 mg	<b>0,55</b>	<b>[0,32; 0,96]</b> <b>P&lt;0,05</b>

\*obliczone przez Autorów analizy na podstawie 95% CI; CI (ang. *Confidence interval*) – przedział wiarygodności; RR (ang. *Risk ratio*) – współczynnik ryzyka.

Przeprowadzona meta-analiza sieciowa wykazała, że stosowanie natalizumabu w dawce 300 mg wiąże się z **brakiem istotnych statystycznie (p>0,05) różnic w zakresie ryzyka ciężkich zdarzeń niepożądanych** w porównaniu do:

- fingolimodu w dawce 0,5 mg (RR=0,73; 95% CI: 0,50; 1,08);
- kladrybiny w dawce 3,5 mg/kg (RR=0,55, 95% CI: 0,30; 1,01);
- interferonu beta-1a w dawce 30 µg (RR=0,87; 95% CI: 0,56; 1,36);
- interferonu beta-1b w dawce 250 µg (RR dla porównania interferon vs natalizumab=0,91; 95% CI: 0,53; 1,56);
- interferonu beta-1b w dawce 44 µg (RR=0,75; 95% CI: 0,47; 1,20);
- octanu glatirameru w dawce 40 mg (RR=0,74; 95% CI: 0,40; 1,40);
- octanu glatirameru w dawce 20 mg (RR=0,95; 95% CI: 0,63; 1,45);
- peginterferonu beta-1a w dawce 125 µg (RR dla porównania peginterferon vs natalizumab=0,92; 95% CI: 0,56; 1,51);
- ozanimodu w dawce 0,5 mg (RR=0,72; 95% CI: 0,38; 1,34);

- ponesimodu w dawce 20 mg (RR=0,59; 95% CI: 0,22; 1,63);
- teryflunomidu w dawce 14 mg (RR=0,65; 95% CI: 0,42; 1,00);
- fumaranu dimetylu w dawce 240 mg (RR=0,93; 95% CI: 0,62; 1,40);
- ozanimodu w dawce 1 mg (RR=0,82; 95% CI: 0,43; 1,55).

Przeprowadzona meta-analiza sieciowa wykazała, że stosowanie natalizumabu w dawce 300 mg wiąże się z **istotnie statystycznie niższym ( $p < 0,05$ ) ryzykiem wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych** w porównaniu do:

- teryflunomidu w dawce 7 mg (RR=0,64; 95% CI: 0,41; 0,99);
- ofatumumabu w dawce 20 mg (RR=0,55; 95% CI: 0,32; 0,96).

**Tabela 77. Wyniki SUCRA dla natalizumabu i komparatorów odnośnie ryzyka ciężkich zdarzeń niepożądanych, od najbezpieczniejszego do najmniej bezpiecznego DMT [113].**

Interwencje	Wynik SUCRA (%)
Interferon beta-1b	87,0%
Peginterferon beta-1a 125 µg	85,7%
Natalizumab	80,1%
Octan glatirameru 20 mg	76,6%
Interferon beta-1a 30 µg	66,0%
Ozanimod 1 mg	57,6%
Octan glatirameru 40 mg	46,7%
Interferon beta-1a 44 µg	46,3%
Fingolimod 0,5 mg	43,5%
Ozanimod 0,5 mg	41,6%
Ponesimod	31,7%
Teryflunomid 14 mg	29,2%
Teryflunomid 7 mg	27,0%
Kladrybina 3,5 mg/kg	18,0%
Ofatumumab 20 mg	16,9%

W analizie SUCRA odnośnie ryzyka ciężkich zdarzeń niepożądanych, interferon beta-1b (nie sprecyzowano dawki) wykazał największe prawdopodobieństwo bycia najbezpieczniejszym środkiem terapeutycznym (prawdopodobieństwo 87,0%), na drugim miejscu uplasował się peginterferon beta-1a z prawdopodobieństwem 85,7%, a na trzecim – natalizumab z prawdopodobieństwem wynoszącym 80,1%. Najmniej bezpieczną opcją terapeutyczną pod względem ryzyka ciężkich zdarzeń niepożądanych okazał się ofatumumab w dawce 20 mg, który z prawdopodobieństwem wynoszącym 16,9% uplasował się na ostatnim miejscu w rankingu opartym na SUCRA.

#### Przerwanie terapii z powodu zdarzeń niepożądanych

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki porównania interwencji wnioskowanej i komparatorów względem placebo, w odniesieniu do ryzyka przerwania terapii z powodu zdarzeń niepożądanych.

**Tabela 78. Wyniki porównania bezpieczeństwa DMT (natalizumab oraz komparatory) względem placebo odnośnie ryzyka przerwania terapii z powodu zdarzeń niepożądanych [113].**

Interwencje – Porównanie placebo vs DMT	RR	[95% CI] p*
Natalizumab 300 mg	0,79	[0,27; 2,29] p>0,05
Fingolimod 0,5 mg	0,76	[0,52; 1,09] p>0,05
Kladrybina 3,5 mg/kg	0,59	[0,23; 1,52] p>0,05
Ofatumumab 20 mg	0,55	[0,28; 1,08] p>0,05
Ozanimod 1 mg	0,84	[0,39; 1,83] p>0,05
Fumaran dimetylu 240 mg	0,73	[0,47; 1,11] p>0,05
Ponesimod 20 mg	<b>0,40</b>	<b>[0,19; 0,88]</b> <b>P&lt;0,05</b>
Ozanimod 0,5 mg	1,06	[0,48; 2,36] p>0,05
Peginterferon beta-1a 125 µg	<b>0,28</b>	<b>[0,11; 0,72]</b> <b>P&lt;0,05</b>
Octan glatirameru 40 mg	0,42	[0,15; 1,13] p>0,05
Interferon beta-1a 44 µg	<b>0,40</b>	<b>[0,25; 0,64]</b> <b>P&lt;0,05</b>
Octan glatirameru 20 mg	<b>0,63</b>	<b>[0,41; 0,96]</b> <b>P&lt;0,05</b>
Interferon beta-1b 250 µg	0,44	[0,19; 1,02] p>0,05
Teryflunomid 14 mg	<b>0,60</b>	<b>[0,39; 0,93]</b> <b>P&lt;0,05</b>
Teryflunomid 7 mg	0,70	[0,45; 1,09] p>0,05
Interferon beta-1a 30 µg	0,64	[0,40; 1,04] p>0,05
Interferon beta-1a 22 µg	0,55	[0,17; 1,74] p>0,05

\*obliczone przez Autorów analizy na podstawie 95% CI; CI (ang. *confidence interval*) – przedział wiarygodności; RR (ang. *Risk ratio*) – współczynnik ryzyka.

Wynik meta-analizy sieciowej wskazują, że stosowanie placebo wiąże się z **istotnie statystycznie (p<0,05) niższym ryzykiem przerwania terapii z powodu zdarzeń niepożądanych** w porównaniu z następującymi lekami modyfikującymi przebieg choroby:

- ponesimodem w dawce 20 mg (RR=0,40; 95% CI: 0,19; 0,88);
- interferonem beta-1b w dawce 44 µg (RR=0,40; 95% CI: 0,25; 0,64);
- octanem glatirameru w dawce 20 mg (RR=0,63; 95% CI: 0,41; 0,96);
- peginterferonem beta-1a w dawce 125 µg (RR=0,28; 95% CI: 0,11; 0,72);
- teryflunomidem w dawce 14 mg (RR=0,60; 95% CI: 0,39; 0,93).

Wykazano natomiast brak istotnych statystycznie różnic (p>0,05) w zakresie **ryzyka ciężkich zdarzeń niepożądanych dla porównania placebo z** następującymi lekami modyfikującymi przebieg choroby:

- fingolimodem w dawce 0,5 mg (RR=0,76; 95% CI: 0,52; 1,09);



- kladrybiną w dawce 3,5 mg (RR=0,59; 95% CI: 0,23; 1,52);
- natalizumabem w dawce 300 mg (RR=0,79; 95% CI: 0,27; 2,29);
- ofatumumabem w dawce 20 mg (RR=0,55; 95% CI: 0,28; 1,08);
- interferonem beta-1a w dawce 30 µg (RR=0,64; 95% CI: 0,40; 1,04);
- teryflunomidem w dawce 7 mg (RR=0,70; 95% CI: 0,45; 1,09);
- interferonem beta-1b w dawce 22 µg (RR=0,55; 95% CI: 0,17; 1,74);
- interferonem beta-1b w dawce 250 µg (RR=0,44; 95% CI: 0,19; 1,02);
- ozanimodem w dawce 0,5 mg (RR=1,06; 95% CI: 0,48; 2,36);
- fumaranem dimetylu w dawce 240 mg (RR=0,73; 95% CI: 0,47; 1,11);
- ozanimodem w dawce 1 mg (RR=0,84; 95% CI: 0,39; 1,83).

W poniższej tabeli przedstawiono porównanie natalizumabu względem komparatorów z zakresie ryzyka przerwania terapii z powodu zdarzeń niepożądanych.

**Tabela 79. Wyniki porównania bezpieczeństwa natalizumabu względem komparatorów odnośnie ryzyka przerwania terapii z powodu zdarzeń niepożądanych [113].**

Interwencje	RR	[95% CI] p*
Natalizumab vs interferon beta-1a 30 µg	0,81	[0,25; 2,60] p>0,05
Natalizumab vs teryflunomid 7 mg	0,88	[0,28; 2,78] p>0,05
Natalizumab vs interferon beta-1b 250 µg	0,55	[0,14; 2,14] p>0,05
Natalizumab vs octan glatirameru 40 mg	0,52	[0,12; 2,25] p>0,05
Natalizumab vs interferon beta-1a 44 µg	0,50	[0,16; 1,61] p>0,05
Natalizumab vs interferon beta-1a 22 µg	0,69	[0,14; 3,32] p>0,05
Natalizumab vs octan glatirameru 20 mg	0,79	[0,25; 2,49] p>0,05
Natalizumab vs peginterferon beta-1a 125 µg	0,35	[0,08; 1,46] p>0,05
Ozanimod 0,5 mg vs natalizumab	0,75	[0,20; 2,83] p>0,05
Fingolimod 0,5 mg vs natalizumab	1,05	[0,34; 3,22] p>0,05
Natalizumab vs kladrybina 3,5 mg	0,74	[0,18; 3,08] p>0,05
Natalizumab vs ponesimod 20 mg	0,51	[0,14; 1,90] p>0,05
Natalizumab vs teryflunomid 14 mg	0,76	[0,24; 2,39] p>0,05
Natalizumab vs fumaran dimetylu 240 mg	0,92	[0,29; 2,88] p>0,05
Ozanimod 1 mg vs natalizumab	0,94	[0,25; 3,49] p>0,05
Natalizumab vs ofatumumab 20 mg	0,69	[0,20; 2,43] p>0,05

\*obliczone przez Autorów analizy na podstawie 95% CI; CI (ang. *Confidence interval*) – przedział wiarygodności; RR (ang. *Risk ratio*) – współczynnik ryzyka.

Przeprowadzona meta-analiza sieciowa wykazała, że stosowanie natalizumabu w dawce 300 mg wiąże się z **brakiem istotnych statystycznie ( $p > 0,05$ ) różnic w zakresie ryzyka przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych** w porównaniu do wszystkich komparatorów, tj.:

- interferonu beta-1a w dawce 30 µg (RR=0,81; 95% CI: 0,25; 2,60);
- interferonu beta-1b w dawce 250 µg (RR=0,55; 95% CI: 0,14; 2,14);
- interferonu beta-1b w dawce 44 µg (RR=0,50; 95% CI: 0,16; 1,61);
- interferonu beta-1b w dawce 22 µg (RR=0,69; 95% CI: 0,14; 3,32);
- octanu glatirameru w dawce 40 mg (RR=0,52; 95% CI: 0,12; 2,25);
- octanu glatirameru w dawce 20 mg (RR=0,79; 95% CI: 0,25; 2,49);
- peginterferonu beta-1a w dawce 125 µg (RR=0,35; 95% CI: 0,08; 1,46);
- ozanimodu w dawce 0,5 mg (RR=0,75; 95% CI: 0,20; 2,83);
- kladrybiny w dawce 3,5 mg (RR=0,74; 95% CI: 0,18; 3,08);
- fingolimodu w dawce 0,5 mg (RR dla porównania fingolimod vs natalizumab=1,05; 95% CI: 0,34; 3,22);
- ponesimodu w dawce 20 mg (RR dla porównania ponesimod vs natalizumab=0,51; 95% CI: 0,14; 1,90);
- teryflunomidu w dawce 14 mg (RR=0,76; 95% CI: 0,24; 2,39);
- fumaranu dimetylu w dawce 240 mg (RR=0,92; 95% CI: 0,29; 2,88);
- ozanimodu w dawce 1 mg (RR dla porównania ozanimod vs natalizumab=0,94; 95% CI: 0,25; 3,49);
- teryflunomidu w dawce 7 mg (RR=0,88; 95% CI: 0,28; 2,78);
- ofatumumabu w dawce 20 mg (RR=0,69; 95% CI: 0,20; 2,43).

**Tabela 80. Wyniki SUCRA dla natalizumabu i komparatorów odnośnie ryzyka przerwania terapii z powodu zdarzeń niepożądanych, od najbezpieczniejszego do najmniej bezpiecznego DMT [113].**

Interwencje	Wynik SUCRA (%)
Ozanimod 0,5 mg	81,4%
Ozanimod 1 mg	68,3%
Fingolimod 0,5 mg	63,2%
Natalizumab	62,4%
Fumaran dimetylu w dawce 240 mg	59,9%
Teryflunomid 7 mg	58,0%
Interferon beta-1a 30 µg	49,4%
Octan glatirameru 20 mg	47,4%
Teryflunomid 14 mg	45,0%
Kladrybina 3,5 mg/kg	44,6%
Interferon beta-1a 22 µg	41,3%
Interferon beta-1b	26,8%
Octan glatirameru 40 mg	26,7%

Interwencje	Wynik SUCRA (%)
<b>Ponesimod</b>	21,9%
<b>Interferon beta-1a 44 µg</b>	16,7%
<b>Peginterferon beta-1 125 µg</b>	10,4%

W analizie SUCRA odnośnie ryzyka przerwania terapii z powodu zdarzeń niepożądanych ozanimod (w dawce 0,5 i 1 mg) wykazał największe prawdopodobieństwo bycia najbezpieczniejszym środkiem terapeutycznym (prawdopodobieństwo wynoszące odpowiednio 81,4 i 68,3%), na kolejnym miejscu uplasował się fingolimod w dawce 0,5 mg (63,2%) i natalizumab z prawdopodobieństwem wynoszącym 62,4%. Najmniej bezpieczną opcją terapeutyczną pod względem ryzyka przerwania terapii z powodu zdarzeń niepożądanych okazał się peginterferon beta-1a, który z prawdopodobieństwem wynoszącym 10,4% uplasował się na ostatnim miejscu w rankingu opartym na SUCRA.

### Śladowska i wsp. 2022 [111]

Celem przeglądu systematycznego z meta-analizą sieciową było porównanie profilu bezpieczeństwa wysoce skutecznych terapii modyfikujących przebieg choroby (DMT), takich jak natalizumab, fingolimod, alemtuzumab, kladrybina, okrelizumab, ofatumumab, ozanimod, a także ponesimod, u dorosłych pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego (RRMS). W opracowaniu uwzględniono prospektywne randomizowane badania kliniczne z co najmniej 48-tygodniowym okresem obserwacji, przeprowadzone na grupie dorosłych pacjentów z klinicznie rozpoznany RRMS (>85,0% populacji), które obejmowały co najmniej 70 uczestników w każdej grupie badania.

Do przeglądu włączono 33 badania randomizowane o akronimach: ADVANCE, AFFIRM, ASCLEPIOS I, ASCLEPIOS II, ASSESS, BEYOND, BRAVO, GAMMS 223, CARE-MS I, CLARITY, CMSSG, CombiRx, CONFIRM, DEFINE, EVIDENCE, FREEDOMS, FREEDOMS II, GALA, INCOMIN, INFB MS, MSCRG, OPERA I, OPERA II, Optimum, PRISMS, RADIANCE, REGARD, SUNBEAM, TEMSO, TENERE, TOWER, TRANSFORMS. Wszystkie włączone badania były wieloośrodkowymi badaniami fazy III (z wyjątkiem jednego badania w fazie II, jednego badania w fazie IV i trzech badań o nieokreślonej fazie). Chociaż niektóre badania obejmowały pacjentów z nawracającym stwardnieniem rozsianym, ostatecznie ponad 91,0% uczestników wszystkich badań stanowiły osoby dorosłe z RRMS. Większość pacjentów stanowiły kobiety (62,0-81,0%), a wyjściowy wynik w rozszerzonej skali stanu niepełnosprawności (EDSS) wynosił od 1,9 do 3,0, co wskazuje na łagodną niepełnosprawność.

Punktami końcowymi poddanymi meta-analizie były:

- zdarzenia niepożądane;
- ciężkie zdarzenia niepożądane;
- przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych;

- pojedyncze zdarzenia niepożądane: infekcje, poważne infekcje, infekcje górnych dróg oddechowych, zapalenie nosogardzieli, infekcje dróg moczowych, zmęczenie, ból głowy i nudności.

W niniejszym opracowaniu uwzględniono wyniki przeprowadzonych porównań dla natalizumabu oraz innych DMT będących komparatorami dla ocenianej interwencji (nie uwzględniono danych dla alemtuzumabu i okrelizumabu). W suplemencie przeglądu przedstawiono dodatkowo wyniki porównania wszystkich wysoce skutecznych DMT, w tym natalizumabu, względem farmakoterapii modyfikujących przebieg choroby o umiarkowanej skuteczności (interferonów, octanu glatirameru, teryflunomidu, peginterferonu, fumaranu dimetylu).

### Zdarzenia niepożądane

Biorąc pod uwagę odsetek zdarzeń niepożądanych wśród DMT o wysokiej skuteczności, ozanimod w dawce 1 mg i natalizumab były najlepszymi opcjami leczenia, podczas gdy kladrybina została oceniona najgorzej.

W poniższej tabeli zestawiono interwencję wnioskowaną, komparatory i placebo w kolejności od najbardziej do najmniej bezpiecznych, w odniesieniu do ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych.

**Tabela 81. Ranking bezpieczeństwa DMT o wysokiej skuteczności i placebo oparty na wartości  $P^*$  dla zdarzeń niepożądanych ogółem. Liczby w nawiasach wskazują na pozycję w rankingu; wyższa wartość  $P^*$  wskazuje na wyższe prawdopodobieństwo bycia najlepszą tj. najbezpieczniejszą terapią [111].**

Interwencje	Zdarzenia niepożądane – wynik w rankingu $P^*$
Ozanimod 1 mg	0,890 (1)
Natalizumab	0,884 (2)
Placebo	0,799 (3)
Fingolimod 0,5 mg	0,695 (4)
Ofatumumab	0,574 (5)
Ponesimod	0,480 (6)
Kladrybina 3,5 mg/kg	0,430 (7)

\*wartość [wynik]  $P$  (ang. *P score*) – w analizie częstościowej (ang. *frequentist*) odpowiednik SUCRA.

**Tabela 82. Wyniki analizy porównawczej natalizumabu względem komparatorów i placebo pod kątem zdarzeń niepożądanych [111].**

Interwencje	OR [95% CI] $p^*$
Natalizumab vs ofatumumab	0,60 [0,27; 1,31] $p > 0,05$
Natalizumab vs ozanimod 1 mg	0,91 [0,43; 1,93] $p > 0,05$
Natalizumab vs ponesimod	0,54 [0,23; 1,23] $p > 0,05$
Natalizumab vs placebo	0,77 [0,39; 1,52] $p > 0,05$

Interwencje	OR [95% CI] p*
Fumaran dimetylu 240 mg 2x dobę vs natalizumab	2,21 [1,00; 4,91] p>0,05
Fumaran dimetylu 240 mg 3x dobę vs natalizumab	1,60 [0,73; 3,49] p>0,05
Octan glatirameru 20 mg vs natalizumab	1,14 [0,55; 2,39] p>0,05
Octan glatirameru 40 mg vs natalizumab	2,10 [1,02; 4,31] <b>P&lt;0,05</b>
Interferon beta-1a 30 µg vs natalizumab	2,08 [1,01; 4,28] <b>P&lt;0,05</b>
Interferon beta-1a 44 µg vs natalizumab	4,42 [1,63; 11,98] <b>P&lt;0,05</b>
Natalizumab vs teryflunomid 14 mg	0,57 [0,27; 1,21] p>0,05
Natalizumab vs teryflunomid 7 mg	0,67 [0,32; 1,40] p>0,05
Natalizumab vs peginterferon 125 µg q2w	0,25 [0,15; 0,44] <b>P&lt;0,05</b>
Kładrybina 3,5 mg/kg vs natalizumab	1,98 [0,93; 4,19] p>0,05
Fingolimod 0,5 mg vs natalizumab	1,45 [0,69; 3,05] p>0,05

\* oszacowane przez Autorów analizy na podstawie 95% CI; Q2w – co 2 tygodnie, CI – przedział ufności.

Przeprowadzona meta-analiza sieciowa wykazała, że stosowanie natalizumabu wiąże się z **istotną statystycznie (p<0,05) redukcją prawdopodobieństwa wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem w porównaniu do:**

- octanu glatirameru w dawce 40 mg;
- interferonu beta-1a w dawce 44 µg;
- interferonu beta-1a w dawce 30 µg;
- peginterferonu w dawce 125 mg co 2 tygodnie.

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

- ofatumumabu;
- ozanimodu w dawce 1 mg;
- ponesimodu;
- placebo;
- fumaranu dimetylu w dawce 240 mg, dwa lub trzy razy na dobę;
- octanu glatirameru w dawce 20 mg;
- teryflunomidu w dawce 14 mg i 7 mg;
- kładrybiny w dawce 3,5 mg/kg;
- fingolimodu w dawce 0,5 mg/kg.

Ciężkie zdarzenia niepożądane

W przypadku występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych, spośród DMT o wysokiej skuteczności, natalizumab i ozanimod w dawce 1 mg były najlepszymi opcjami leczenia, podczas gdy kładrybina zajęła najniższą pozycję w rankingu na podstawie wartości *P*.

W poniższej tabeli zestawiono interwencję wnioskowaną, komparatory i placebo w kolejności od najbardziej do najmniej bezpiecznych, w odniesieniu do wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych.

**Tabela 83 Ranking bezpieczeństwa DMT o wysokiej skuteczności i placebo oparty na wartości *P*\* dla ciężkich zdarzeń niepożądanych. Liczby w nawiasach wskazują na pozycję w rankingu; wyższa wartość *P*\* wskazuje na wyższe prawdopodobieństwo bycia najlepszą tj. najbezpieczniejszą terapią [111].**

Interwencje	Ciężkie zdarzenia niepożądane - wynik w rankingu wartości <i>P</i> *
Natalizumab	0,675 (1)
Ozanimod 1 mg	0,669 (2)
Fingolinod 0,5 mg	0,463 (3)
Placebo	0,320 (4)
Ponesimod	0,225 (5)
Ofatumumab	0,148 (6)
Kładrybina 3,5 mg/kg	0,140 (7)

\*wartość [wynik] *P* (ang. *P score*) – w analizie częstościowej (ang. *frequentist*) odpowiednik SUCRA.

**Tabela 84. Wyniki analizy porównawczej natalizumabu względem komparatorów i placebo pod kątem ciężkich zdarzeń niepożądanych [111].**

Interwencje	OR [95% CI] <i>p</i> *
Natalizumab vs ofatumumab	0,59 [0,34; 1,01] <i>p</i> >0,05
Natalizumab vs ozanimod	1,01 [0,54; 1,90] <i>p</i> >0,05
Natalizumab vs ponesimod	0,64 [0,35; 1,17] <i>p</i> >0,05
Natalizumab vs placebo	0,74 [0,53; 1,03] <i>p</i> >0,05
Fumaran dimetylu 240 mg 2x dobę vs natalizumab	1,03 [0,69; 1,56] <i>p</i> >0,05
Fumaran dimetylu 240 mg 3x dobę vs natalizumab	0,90 [0,59; 1,36] <i>p</i> >0,05
Octan glatirameru 20 mg vs natalizumab	0,94 [0,61; 1,43] <i>p</i> >0,05
Octan glatirameru 40 mg vs natalizumab	1,32 [0,70; 2,47] <i>p</i> >0,05
Interferon beta-1a 30 µg vs natalizumab	0,93 [0,60; 1,44] <i>p</i> >0,05
Interferon beta-1a 44 µg vs natalizumab	1,06 [0,62; 1,81] <i>p</i> >0,05
Natalizumab vs teryflunomid 14 mg	0,68 [0,44; 1,06] <i>p</i> >0,05
Natalizumab vs teryflunomid 7 mg	0,67 [0,43; 1,01] <i>p</i> >0,05
Natalizumab vs peginterferon 125 µg q2w	1,10 [0,67; 1,81] <i>p</i> >0,05

Interwencje	OR [95% CI] p*
<b>Kladrybina 3,5 mg/kg vs natalizumab</b>	1,79 [0,98; 3,30] p>0,05
<b>Fingolimod 0,5 mg vs natalizumab</b>	1,20 [0,79; 1,82] p>0,05

\*obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

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

- ofatumumabu;
- ozanimodu w dawce 1 mg;
- ponesimodu;
- placebo;
- fumaranu dimetylu w dawce 240 mg, dwa lub trzy razy na dobę;
- octanu glatirameru w dawce 20 mg lub 40 mg;
- teryflunomidu w dawce 14 mg i 7 mg;
- interferonu beta-1a w dawce 44 µg;
- interferonu beta-1a w dawce 30 µg;
- peginterferonu w dawce 125 mg co 2 tygodnie;
- kladrybiny w dawce 3,5 mg/kg;
- fingolimodu w dawce 0,5 mg.

#### Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych

W sytuacji przerwania leczenia z powodu występowania zdarzeń niepożądanych, spośród DMT o wysokiej skuteczności, placebo i ozanimod w dawce 1 mg były najbezpieczniejszymi opcjami leczenia, podczas gdy natalizumab uplasował się na 4 miejscu w rankingu, a kladrybina zajęła najniższą pozycję. W poniższej tabeli zestawiono interwencję wnioskowaną, komparatory i placebo w kolejności od najbardziej do najmniej bezpiecznych, w odniesieniu do przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych.

**Tabela 85. Ranking bezpieczeństwa DMT o wysokiej skuteczności i placebo oparty na wartości  $P^*$  dla przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych. Liczby w nawiasach wskazują na pozycję w rankingu; wyższa wartość  $P^*$  wskazuje na wyższe prawdopodobieństwo bycia najlepszą tj. najbezpieczniejszą terapią [111].**

Interwencje	Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych – wynik w rankingu wartości $P^*$
Placebo	0,822 (1)
Ozanimod 1 mg	0,760 (2)
Fingolimod 0,5 mg	0,585 (3)
Natalizumab	0,509 (4)
Ofatumumab	0,415 (5)
Ponesimod	0,260 (6)
Kladrybina 3,5 mg/kg	0,481 (7)

\*wartość [wynik]  $P$  (ang.  $P$  score) – w analizie częstościowej (ang. frequentist) odpowiednik SUCRA.

**Tabela 86. Wyniki analizy porównawczej natalizumabu względem komparatorów i placebo pod kątem przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych [111].**

Interwencje	OR [95% CI] $p^*$
Natalizumab vs ofatumumab	0,86 [0,29; 2,58] $p > 0,05$
Natalizumab vs ozanimod	1,58 [0,50; 4,99] $p > 0,05$
Natalizumab vs ponesimod	0,63 [0,20; 2,06] $p > 0,05$
Natalizumab vs placebo	1,61 [0,70; 3,73] $p > 0,05$
Fumaran dimetylu 240 mg 2x dobę vs natalizumab	0,88 [0,34; 2,29] $p > 0,05$
Fumaran dimetylu 240 mg 3x dobę vs natalizumab	0,89 [0,34; 2,30] $p > 0,05$
Octan glatirameru 20 mg vs natalizumab	1,11 [0,43; 2,85] $p > 0,05$
Octan glatirameru 40 mg vs natalizumab	1,49 [0,40; 5,60] $p > 0,05$
Interferon beta-1a 30 $\mu$ g vs natalizumab	0,83 [0,32; 2,18] $p > 0,05$
Interferon beta-1a 44 $\mu$ g vs natalizumab	1,62 [0,60; 4,36] $p > 0,05$
Interferon beta-1b 250 $\mu$ g vs natalizumab	1,54 [0,45; 5,33] $p > 0,05$
Natalizumab vs teryflunomid 14 mg	0,94 [0,36; 1,95] $p > 0,05$
Natalizumab vs teryflunomid 7 mg	1,14 [0,44; 2,98] $p > 0,05$
Natalizumab vs peginterferon 125 $\mu$ g q2w	0,45 [0,12; 1,63] $p > 0,05$
Kladrybina 3,5 mg/kg vs natalizumab	1,06 [0,29; 3,86] $p > 0,05$
Fingolimod 0,5 mg vs natalizumab	0,89 [0,35; 2,25] $p > 0,05$

\* oszacowane przez Autorów analizy na podstawie 95% CI; Q2w – co 2 tygodnie, CI – przedział ufności.



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

- ofatumumabu;
- ozanimodu w dawce 1 mg;
- ponesimodu;
- placebo;
- fumaranu dimetylu w dawce 240 mg, dwa lub trzy razy na dobę;
- octanu glatirameru w dawce 20 mg lub 40 mg;
- teryflunomidu w dawce 14 mg i 7 mg;
- interferonu beta-1a w dawce 44 µg;
- interferonu beta-1a w dawce 30 µg;
- interferonu beta-1b w dawce 250 µg;
- peginterferonu w dawce 125 mg co 2 tygodnie;
- kladrybiny w dawce 3,5 mg/kg;
- fingolimodu w dawce 0,5 mg.

#### Poszczególne zdarzenia niepożądane

Wśród pojedynczych zdarzeń niepożądanych oceniono infekcje ( w tym aspekcie najbardziej bezpieczną opcją leczenia był ofatumumab a najmniej bezpieczną opcją - kladrybina), ciężkie infekcje (w tym aspekcie najbardziej bezpieczną opcją leczenia było placebo a najmniej bezpieczną fingolimod), infekcje górnych dróg oddechowych (gdzie najbardziej bezpieczną opcją leczenia był ozanimod w dawce 1 mg a najmniej bezpieczną kladrybina), zapalenie nosogardzieli (najbardziej bezpieczną opcją leczenia był ofatumumab a najmniej bezpieczną kladrybina), infekcje dróg moczowych (najbardziej bezpieczną opcją leczenia był natalizumab a najmniej bezpieczną ozanimod w dawce 1 mg), zmęczenie (najlepszą opcją leczenia był natalizumab a najmniej bezpieczną ozanimod w dawce 1 mg), ból głowy (najlepszą opcją leczenia był natalizumab a najmniej bezpieczną kladrybina) i nudności (najlepszą opcją leczenia było placebo a najmniej bezpieczną ozanimod w dawce 1 mg).

**Tabela 87. Ranking bezpieczeństwa DMT o wysokiej skuteczności i placebo oparty na wartości  $P^*$  dla następujących indywidualnych zdarzeń niepożądanych: infekcji, ciężkich infekcji, zakażeń górnych dróg oddechowych, zapalenia nosogardzieli. Liczby w nawiasach wskazują na pozycję w rankingu; wyższa wartość  $P^*$  wskazuje na wyższe prawdopodobieństwo bycia najlepszą tj. najbezpieczniejszą terapią [111].**

Interwencje	Infekcje	Ciężkie infekcje	Zakażenie górnych dróg oddechowych	Zapalenie nosogardzieli
	Wynik w rankingu wartości $P^*$			
Natalizumab	0,420 (4)	0,524 (2)	-	0,469 (3)
Ozanimod 1 mg	0,727 (2)	-	0,762 (1)	0,311 (6)
Ofatumumab	0,826 (1)	0,415 (4)	0,746 (2)	0,616 (1)
Ponesimod	-	0,319 (5)	0,463 (3)	0,509 (2)
Placebo	0,432 (3)	0,674 (1)	0,382 (5)	0,397 (5)
Kladrybina 3,5 mg/kg	0,180 (6)	0,453 (3)	0,139 (6)	0,257 (7)
Fingolimod 0,5 mg	0,326 (5)	0,185 (6)	0,386 (4)	0,447 (4)

\*wartość [wynik]  $P$  (ang. *P score*) – w analizie częstościowej (ang. *frequentist*) odpowiednik SUCRA.

**Tabela 88. Ranking bezpieczeństwa DMT o wysokiej skuteczności i placebo oparty na wartości  $P^*$  dla następujących indywidualnych zdarzeń niepożądanych: zakażenie dróg moczowych, zmęczenia, bólu głowy, nudności. Liczby w nawiasach wskazują na pozycję w rankingu; wyższa wartość  $P^*$  wskazuje na wyższe prawdopodobieństwo bycia najlepszą tj. najbezpieczniejszą terapią [111].**

Interwencje	Zakażenie dróg moczowych	Zmęczenie	Ból głowy	Nudności
	Wynik w rankingu wartości $P^*$			
Natalizumab	0,796 (1)	0,845 (1)	0,947 (1)	-
Ozanimod 1 mg	0,340 (7)	0,285 (7)	0,609 (4)	0,190 (6)
Ofatumumab	0,390 (5)	0,456 (4)	0,499 (5)	0,338 (5)
Ponesimod	0,507 (4)	0,542 (3)	0,690 (2)	0,369 (4)
Placebo	0,346 (6)	0,418 (5)	0,653 (3)	0,623 (1)
Kladrybina 3,5 mg/kg	0,789 (2)	0,693 (2)	0,320 (7)	0,501 (2)
Fingolimod 0,5 mg	0,525 (3)	0,354 (6)	0,444 (6)	0,452 (3)

\*wartość [wynik]  $P$  (ang. *P score*) – w analizie częstościowej (ang. *frequentist*) odpowiednik SUCRA.

Biorąc pod uwagę poszczególne zdarzenia niepożądane, natalizumab uzyskał najlepszą pozycję (tj. był najbezpieczniejszy) wśród DMT o wysokiej skuteczności pod względem ryzyka infekcji dróg moczowych, zmęczenia i bólu głowy, podczas gdy ozanimod (w dawce 1 mg) i ofatumumab zostały ocenione jako najbezpieczniejsze leki pod względem ryzyka infekcji górnych dróg oddechowych.

**Tabela 89. Wyniki analizy porównawczej natalizumabu względem komparatorów i placebo pod kątem poszczególnych zdarzeń niepożądanych [111]: infekcji, ciężkich infekcji, infekcji nosogardzieli, infekcji dróg moczowych.**

Interwencje	OR [95% CI] p*			
	Infekcje	Ciężkie infekcje	Infekcje nosogardzieli	Infekcje dróg moczowych
Natalizumab vs ofatumumab	1,45 [0,91; 2,32] p>0,05	0,83 [0,24; 2,79] p>0,05	1,12 [0,72; 1,77] p>0,05	0,58 [0,21; 1,56] p>0,05
Natalizumab vs ozanimod	1,32 [0,81; 2,15] p>0,05	-	0,88 [0,53; 1,47] p>0,05	0,54 [0,18; 1,63] p>0,05
Natalizumab vs ponesimod	-	0,64 [0,14; 2,90] p>0,05	1,04 [0,64; 1,69] p>0,05	0,66 [0,22; 2,00] p>0,05
Natalizumab vs placebo	1,01 [0,72; 1,40] p>0,05	1,25 [0,55; 2,88] p>0,05	0,96 [0,72; 1,28] p>0,05	0,57 [0,26; 1,25] p>0,05
Fumaran dimetylu 240 mg 2x dobę vs natalizumab	1,08 [0,73; 1,59] p>0,05	1,14 [0,32; 4,12] p>0,05	1,11 [0,76; 1,62] p>0,05	1,89 [0,79; 4,54] p>0,05
Fumaran dimetylu 240 mg 3x dobę vs natalizumab	1,19 [0,80; 1,75] p>0,05	0,90 [0,24; 3,35] p>0,05	1,14 [0,78; 1,66] p>0,05	1,69 [0,70; 4,06] p>0,05
Octan glatirameru 20 mg vs natalizumab	0,90 [0,60; 1,34] p>0,05	-	0,84 [0,55; 1,28] p>0,05	1,55 [0,65; 3,72] p>0,05
Octan glatirameru 40 mg vs natalizumab	-	1,44 [0,31; 6,63] p>0,05	1,34 [0,82; 2,18] p>0,05	1,71 [0,62; 4,73] p>0,05
Interferon beta-1a 30 µg vs natalizumab	0,77 [0,51; 1,16] p>0,05	-	0,94 [0,63; 1,42] p>0,05	1,35 [0,52; 3,48] p>0,05
Interferon beta-1a 44 µg vs natalizumab	0,54 [0,29; 1,02] p>0,05	0,45 [0,04; 5,10] p>0,05	0,61 [0,37; 1,03] p>0,05	1,39 [0,49; 3,96] p>0,05
Interferon beta-1b 250 µg vs natalizumab	-	-	0,59 [0,36; 0,98] <b>p&lt;0,05</b>	1,50 [0,53; 4,22] p>0,05
Natalizumab vs teryflunomid 14 mg	1,39 [0,90; 2,14] p>0,05	1,16 [0,41; 3,28] p>0,05	1,23 [0,84; 1,80] p>0,05	0,73 [0,30; 1,79] p>0,05
Natalizumab vs teryflunomid 7 mg	1,07 [0,42; 1,22] p>0,05	1,22 [0,43; 3,48] p>0,05	1,19 [0,81; 1,74] p>0,05	0,66 [0,27; 1,61] p>0,05
Natalizumab vs peginterferon 125 µg q2w	-	-	-	-
Kładrybina 3,5 mg/kg vs natalizumab	1,22 [0,80; 1,88] p>0,05	0,52 [0,12; 2,37] p>0,05	1,17 [0,76; 1,82] p>0,05	0,70 [0,33; 1,50] p>0,05
Fingolimod 0,5 mg vs natalizumab	1,08 [0,68; 1,72] p>0,05	2,22 [0,54; 9,21] p>0,05	1,02 [0,71; 1,45] p>0,05	1,50 [0,63; 3,53] p>0,05

\*obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

Przeprowadzona meta-analiza sieciowa wykazała, że stosowanie natalizumabu wiąże się z **brakiem istotnych statystycznie (p>0,05) różnic w zakresie prawdopodobieństwa wystąpienia poszczególnych zdarzeń niepożądanych takich jak: infekcje, ciężkie infekcje, infekcje nosogardzieli, infekcje dróg moczowych** w porównaniu do wszystkich komparatorów tj.:

- ofatumumabu;
- ozanimodu w dawce 1 mg;
- ponesimodu;
- placebo;
- fumaranu dimetylu w dawce 240 mg, dwa lub trzy razy na dobę;
- octanu glatirameru w dawce 20 mg lub 40 mg;

- teryflunomidu w dawce 14 mg i 7 mg;
- interferonu beta-1a w dawce 44 µg;
- interferonu beta-1a w dawce 30 µg;
- interferonu beta-1b w dawce 250 µg;
- kladrybiny w dawce 3,5 mg/kg;
- fingolimodu w dawce 0,5 mg.

Wykazano jedynie istotnie statystycznie wyższe ( $p < 0,05$ ) prawdopodobieństwo wystąpienia infekcji nosogardzieli w wyniku stosowania natalizumabu w porównaniu z interferonem beta-1b w dawce 250 µg.

Punkty końcowe takie jak infekcje górnych dróg oddechowych oraz nudności nie były raportowane w badaniach dla natalizumabu, w związku z czym nie było możliwe przeprowadzenie porównania natalizumabu z komparatorami w tym zakresie.

**Tabela 90. Wyniki analizy porównawczej natalizumabu względem komparatorów i placebo pod kątem poszczególnych zdarzeń niepożądanych [111]: zmęczenia i bólu głowy.**

Interwencje	OR [95% CI] p*	
	Zmęczenie	Ból głowy
Natalizumab vs ofatumumab	0,64 [0,30; 1,34] p>0,05	0,45 [0,18; 1,17] p>0,05
Natalizumab vs ozanimod	0,50 [0,18; 1,40] p>0,05	0,52 [0,20; 1,35] p>0,05
Natalizumab vs poniesimod	0,69 [0,30; 1,56] p>0,05	0,55 [0,19; 1,56] p>0,05
Natalizumab vs placebo	0,62 [0,35; 1,12] p>0,05	0,55 [0,27; 1,11] p>0,05
Fumaran dimetylu 240 mg 2x dobę vs natalizumab	1,66 [0,86; 3,21] p>0,05	1,92 [0,83; 4,41] p>0,05
Fumaran dimetylu 240 mg 3x dobę vs natalizumab	1,72 [0,89; 3,32] p>0,05	1,80 [0,78; 4,15] p>0,05
Octan glatirameru 20 mg vs natalizumab	1,19 [0,61; 2,33] p>0,05	1,76 [0,78; 3,96] p>0,05
Octan glatirameru 40 mg vs natalizumab	-	1,52 [0,59; 3,90] p>0,05
Interferon beta-1a 30 µg vs natalizumab	1,45 [0,73; 2,89] p>0,05	1,86 [0,82; 4,22] p>0,05
Interferon beta-1a 44 µg vs natalizumab	1,27 [0,54; 2,98] p>0,05	3,86 [1,55; 9,61] <b>P&lt;0,05</b>
Interferon beta-1b 250 µg vs natalizumab	1,16 [0,57; 2,36] p>0,05	2,53 [0,99; 6,52] p>0,05
Natalizumab vs teryflunomid 14 mg	0,73 [0,38; 1,42] p>0,05	0,49 [0,21; 1,13] p>0,05
Natalizumab vs teryflunomid 7 mg	0,93 [0,44; 1,97] p>0,05	0,39 [0,17; 0,89] <b>P&lt;0,05</b>
Natalizumab vs peginterferon 125 µg q2w	-	-
Kladrybina 3,5 mg/kg vs natalizumab	1,23 [0,53; 2,85] p>0,05	2,81 [1,10; 7,18] <b>P&lt;0,05</b>
Fingolimod 0,5 mg vs natalizumab	1,69 [0,88; 3,25] p>0,05	2,30 [1,04; 5,08] <b>P&lt;0,05</b>

\*obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

Przeprowadzona meta-analiza sieciowa wykazała, że stosowanie natalizumabu wiąże się z **brakiem istotnych statystycznie ( $p > 0,05$ ) różnic w zakresie prawdopodobieństwa wystąpienia zmęczenia i bólu głowy** w porównaniu do wszystkich komparatorów tj.:

- ofatumumabu;
- ozanimodu w dawce 1 mg;
- ponesimodu;
- placebo;
- fumaranu dimetylu w dawce 240 mg, dwa lub trzy razy na dobę;
- octanu glatirameru w dawce 20 mg lub 40 mg;
- teryflunomidu w dawce 14 mg i 7 mg (dotyczy tylko zmęczenia);
- interferonu beta-1a w dawce 44  $\mu\text{g}$  (dotyczy tylko zmęczenia);
- interferonu beta-1a w dawce 30  $\mu\text{g}$ ;
- interferonu beta-1b w dawce 250  $\mu\text{g}$ ;
- kladrybiny w dawce 3,5 mg/kg;
- fingolimodu w dawce 0,5 mg;

za wyjątkiem interferonu beta-1a w dawce 44  $\mu\text{g}$ , kladrybiny w dawce 3,5 mg/kg, fingolimodu w dawce 0,5 mg i teryflunomidu w dawce 7 mg, w przypadku których wykazano istotnie statystycznie wyższe ( $p < 0,05$ ) prawdopodobieństwo wystąpienia bólu głowy w porównaniu z natalizumabem.

## Giovannoni 2020 [103]

### Ciężkie zdarzenia niepożądane

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

**Tabela 91. Wyniki mieszanego porównania bezpieczeństwa stosowania DMT (natalizumab oraz komparatory) względem placebo, odnośnie częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych [103].**

Analizowane interwencje	Iloraz szans (OR)	[95% CrI] p*
Interferon beta-1a 30 $\mu\text{g}$ ow	0,63	[0,18; 2,18] p>0,05
Kladrybina 3,5 mg/kg	1,32	[0,38; 4,70] p>0,05
Fingolimod 0,5 mg	0,66	[0,19; 2,26] p>0,05
Octan glatirameru 20 mg od	1,01	[0,30; 3,30] p>0,05
Fumaran dimetylu 240 mg bid	1,05	[0,42; 2,55] p>0,05
Natalizumab 300 mg q4w	1,24	[0,36; 4,26] p>0,05

\*obliczone przez Autorów analizy na podstawie 95% CrI; q4w (ang. *once every 4 weeks*) raz na cztery tygodnie; bid (ang. *twice daily*) dwa razy na dobę; od (ang. *once daily*) raz na dobę; ow (ang. *once per week*) raz w tygodniu; CrI (ang. *credible interval*) przedział wiarygodności. OR (ang. *odds ratio*) iloraz szans.

**W zakresie ryzyka wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych** wyniki przeprowadzonych porównań wskazały na **brak istotnych statystycznie różnic ( $p > 0,05$ ) między wszystkimi analizowanymi preparatami**, w tym **natalizumabem**, interferonem beta-1a, octanem glatirameru w dawce 20 mg, kladrybiną w dawce 3,5 mg/kg, fingolimodem w dawce 0,5 mg lub fumaranem dimetylu, **a stosowaniem placebo**.

### **Samjoo i wsp. 2020 [115]**

Meta-analiza sieciowa

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

**Tabela 92. Wyniki porównania bezpieczeństwa ofatumumabu względem natalizumabu odnośnie [115].**

Interwencje	HR	[95% CrI] p*
<b>Przerwanie terapii z powodu zdarzeń niepożądanych</b>		
<b>Ofatumumab 20 mg vs natalizumab 300 mg</b>	1,15	[0,31; 4,27] p>0,05
<b>Przerwanie terapii z jakichkolwiek przyczyn</b>		
<b>Ofatumumab 20 mg vs natalizumab 300 mg</b>	0,94	[0,51; 1,68] p>0,05

\*obliczone przez Autorów analizy na podstawie 95% CrI; CI (ang. *confidence interval*) – przedział wiarygodności; HR (ang. *hazard Ratio*) – hazard względny.

Wyniki meta-analizy sieciowej wskazują na brak istotnych statystycznie różnic ( $p > 0,05$ ) pomiędzy ofatumumabem a natalizumabem w odniesieniu do ryzyka przerwania terapii z powodu zdarzeń niepożądanych bądź z dowolnej przyczyny.

### **Lucchetta 2018 [104]**

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

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

**Tabela 93. Wyniki meta-analizy sieciowej odnośnie ryzyka przerwania leczenia z powodu zdarzeń/ działań niepożądanych dla porównania natalizumabu względem komparatorów [104].**

Interwencja alternatywna (komparator)	Ryzyko względne (RR)	[95% CrI] p*
<b>Interferon beta-1a 44 µg tiw</b>	0,80	[0,18; 2,60] p>0,05
<b>Interferon beta-1b 250 µg EOD</b>	1,00	[0,20; 3,70] p>0,05
<b>Interferon beta-1a 30 µg ow</b>	1,10	[0,34; 3,50] p>0,05
<b>Octan glatirameru 20 mg od</b>	1,00	[0,26; 2,80] p>0,05

<b>Kladrybina 3,5 mg/kg</b>	0,93	[0,22; 3,90] p>0,05
<b>Fingolimod 0,5 mg</b>	1,10	[0,36; 3,40] p>0,05

\*obliczone przez Autorów analizy na podstawie 95% CrI; EOD (ang. *every other day*) co drugi dzień; od (ang. *once daily*) raz na dobę; tiw (ang. *3 times a week*) trzy razy w tygodniu; ow (ang. *once per week*) raz w tygodniu; CrI (ang. *credible interval*) przedział wiarygodności. RR (ang. *relative risk*) ryzyko względne.

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

- interferonu beta-1a w dawce 44 µg tiw (RR=0,80; 95% CrI: 0,18; 2,60);
- interferonu beta-1a w dawce 30 µg ow (RR=1,10; 95% CrI: 0,34; 3,50);
- interferonu beta-1b (RR=1,00; 95% CrI: 0,20; 3,70);
- octanu glatirameru w dawce 20 mg od (RR=1,00; 95% CrI: 0,26; 2,80);
- kladrybiny w dawce 3,5 mg/kg (RR=0,93; 95% CrI: 0,22; 3,90);
- fingolimodu w dawce 0,5 mg OD (RR=1,10; 95% CrI: 0,36; 3,40).

## Xu 2018 [105]

### Ciężkie zdarzenia niepożądane

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

**Tabela 94. Wyniki meta-analizy sieciowej odnośnie ryzyka wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych dla porównania natalizumabu względem interferonu beta-1a [105].**

Interwencja alternatywna (komparator)	Ryzyko względne (RR)	[95% CI] p*
<b>Interferon beta-1a</b>	1,02	[0,54; 1,95] p>0,05

\*obliczone przez Autorów analizy na podstawie 95% CI; RR (ang. *relative risk*) ryzyko względne.

Wynik meta-analizy sieciowej wskazał na **brak istotnej statystycznie różnicy (p>0,05) w zakresie ryzyka wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych** w czasie stosowania natalizumabu w porównaniu do interferonu beta-1a (RR=1,02; 95% CI: 0,54; 1,95).

### Jakiegokolwiek zdarzenia/ działania niepożądane

**Tabela 95. Wyniki meta-analizy sieciowej odnośnie ryzyka wystąpienia jakichkolwiek zdarzeń/ działań niepożądanych dla porównania natalizumabu względem interferonu beta-1a [105].**

Interwencja alternatywna (komparator)	Ryzyko względne (RR)	[95% CI] p*
Interferon beta-1a	0,60	[0,24; 1,50] p>0,05

\*obliczone przez Autorów analizy na podstawie 95% CI; RR (ang. *relative risk*) ryzyko względne.

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

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

**Tabela 96. Wyniki meta-analizy sieciowej odnośnie ryzyka przerwania leczenia z powodu zdarzeń/ działań niepożądanych dla porównania natalizumabu względem interferonu beta-1a [105].**

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

\*obliczone przez Autorów analizy na podstawie 95% CI; RR (ang. *relative risk*) ryzyko względne.

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

## **Li 2020 [106]**

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

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

**Tabela 97. Wyniki meta-analizy sieciowej odnośnie ryzyka przerwania leczenia z powodu zdarzeń/ działań niepożądanych dla porównania natalizumabu względem komparatorów [106].**

Interwencja alternatywna (komparator)	Współczynnik ryzyka (RR)	[95% CI] p*
Interferon beta-1a (Rebif®)	2,03	[0,54; 7,61] p>0,05
Interferon beta-1a (Avonex®)	0,57	[0,18; 1,85] p>0,05
Interferon beta-1b (Betaseron®)**	1,58	[0,40; 6,20] p>0,05
Peginterferon beta-1a	2,21	[0,56; 8,74] p>0,05
Octan glatirameru	1,55	[0,49; 4,86] p>0,05
Fumaran dimetylu	1,56	[0,55; 4,47] p>0,05
Teryflunomid 14 mg	0,84	[0,26; 2,76] p>0,05



Interwencja alternatywna (komparator)	Współczynnik ryzyka (RR)	[95% CI] p*
<b>Teryflunomid 7 mg</b>	0,81	[0,25; 2,64] p>0,05
<b>Fingolimod 0,5 mg</b>	0,57	[0,19; 1,66] p>0,05

\*obliczone przez Autorów analizy na podstawie 95% CI; RR (ang. *risk ratio*) współczynnik ryzyka; \*\*w Unii Europejskiej zarejestrowany pod nazwą Betaferon®.

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

- interferonu beta-1a w dawce 44 µg tiw (RR=2,03; 95% CI: 0,54; 7,61);
- interferonu beta-1a w dawce 30 µg ow (RR=0,57; 95% CI: 0,18; 1,85);
- interferonu beta-1b (RR=1,58; 95% CI: 0,40; 6,20);
- peginterferonu beta-1a (RR=2,21; 95% CI: 0,56; 8,74);
- octanu glatirameru (RR=1,55; 95% CI: 0,49; 4,86);
- fumaranu dimetylu (RR=1,56; 95% CI: 0,55; 4,47);
- teryflunomidu w dawce 14 mg (RR=0,84; 95% CI: 0,26; 2,76);
- teryflunomidu w dawce 7 mg (RR=0,81; 95% CI: 0,25; 2,64);
- fingolimodu w dawce 0,5 mg (RR=0,57; 95% CI: 0,19; 1,66).

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

### **Ciężkie zdarzenia niepożądane**

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

**Tabela 98. Wyniki meta-analizy sieciowej odnośnie ryzyka ciężkich zdarzeń niepożądanych dla porównania natalizumabu względem komparatorów [106].**

Interwencja alternatywna (komparator)	Współczynnik ryzyka (RR)	[95% CrI] p*
<b>Interferon beta-1a (Rebif®)</b>	0,80	[0,32; 2,03] p>0,05
<b>Interferon beta-1b (Betaseron®)*</b>	0,96	[0,42; 2,23] p>0,05
<b>Peginterferon beta-1a</b>	0,84	[0,39; 1,80] p>0,05
<b>Octan glatirameru</b>	0,85	[0,42; 1,72] p>0,05
<b>Fumaran dimetylu</b>	0,81	[0,45; 1,47] p>0,05
<b>Teryflunomid 14 mg</b>	0,68	[0,36; 1,29] p>0,05

Interwencja alternatywna (komparator)	Współczynnik ryzyka (RR)	[95% CrI] p*
Teryflunomid 7 mg	0,77	[0,41; 1,46] p>0,05
Fingolimod w dawce 0,5 mg	0,91	[0,53; 1,55] p>0,05

\*obliczone przez Autorów analizy na podstawie 95% CrI; RR (ang. *risk ratio*) współczynnik ryzyka. CrI (ang. *credible interval*) przedział wiarygodności; \*w Unii Europejskiej zarejestrowany pod nazwą Betaferon®.

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

- interferonu beta-1a w dawce 44 µg tiw (RR=0,80; 95% CrI: 0,32; 2,03);
- interferonu beta-1b (RR=0,96; 95% CrI: 0,42; 2,23);
- peginterferonu beta-1a (RR=0,84; 95% CrI: 0,39; 1,80);
- octanu glatirameru (RR=0,85; 95% CrI: 0,42; 1,72);
- fumaranu dimetylu (RR=0,81; 95% CrI: 0,45; 1,47);
- teryflunomidu w dawce 14 mg (RR=0,68; 95% CrI: 0,36; 1,29);
- teryflunomidu w dawce 7 mg (RR=0,77; 95% CrI: 0,41; 1,46);
- fingolimodu w dawce 0,5 mg (RR=0,91; 95% CI: 0,53; 1,55).

### Lucchetta 2019 [107]

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

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

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

28 badaniach bezpośrednio porównywano różne DMT, a pozostałe badania zawierały porównania DMT względem placebo.

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

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

**Tabela 99. Wyniki meta-analizy sieciowej odnośnie ryzyka przerwania leczenia z powodu zdarzeń/ działań niepożądanych dla porównania natalizumabu względem komparatorów [107].**

Interwencja alternatywna (komparator)	Współczynnik ryzyka (RR)	[95% CrI] p*
Interferon beta-1a 44 µg	0,441	[0,088; 1,721] p>0,05
Interferon beta-1a 30 µg	1,277	[0,693; 2,427] p>0,05
Interferon beta-1b 250 µg	1,302	[0,489; 3,361] p>0,05
Peginterferon beta-1a	0,379	[0,138; 0,962] <b>p&lt;0,05</b>
Octan glatirameru 20 mg	1,282	[0,689; 2,444] p>0,05
Octan glatirameru 40 mg	0,497	[0,092; 2,185] p>0,05
Fumaran dimetylu	1,187	[0,685; 2,117] p>0,05
Kladrybina 3,5 mg/kg vs natalizumab	0,928	[0,355; 2,353] p>0,05
Fingolimod vs natalizumab	0,995	[0,581; 1,750] p>0,05

\*obliczone przez Autorów analizy na podstawie 95% CrI; RR (ang. *risk ratio*) współczynnik ryzyka. CrI (ang. *credible interval*) przedział wiarygodności.

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

- interferonu beta-1a w dawce 44 µg (RR=0,441; 95% CrI: 0,088; 1,721);
- interferonu beta-1a w dawce 30 µg (RR=1,277; 95% CrI: 0,693; 2,427);
- interferonu beta-1b (RR=1,302; 95% CrI: 0,489; 3,361);
- octanu glatirameru w dawce 20 mg (RR=1,282; 95% CrI: 0,689; 2,444);
- octanu glatirameru w dawce 40 mg (RR=0,497; 95% CrI: 0,092; 2,185);
- fumaranu dimetylu (RR=1,187; 95% CrI: 0,685; 2,117);
- kladrybiny (RR=0,928; 95% CrI: 0,355; 2,353);
- fingolimodu (RR=0,995; 95% CrI: 0,581; 1,750).

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

### **Ciężkie zdarzenia niepożądane**

**Tabela 100. Wyniki meta-analizy sieciowej odnośnie ryzyka wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych dla porównania natalizumabu względem komparatorów [107].**

Interwencja alternatywna (komparator)	Współczynnik ryzyka (RR)	[95% CrI] p*
Interferon beta-1a 30 µg	1,180	[0,785; 1,814] p>0,05
Interferon beta-1b 250 µg	1,120	[0,678; 1,846] p>0,05
Peginterferon beta-1a	1,093	[0,719; 1,663] p>0,05
Octan glatirameru 20 mg	0,970	[0,661; 1,441] p>0,05
Fumaran dimetylu	0,962	[0,699; 1,354] p>0,05
Kladrybina 3,5 mg/kg	0,627	[0,366; 1,065] p>0,05
Fingolimod	0,866	[0,614; 1,242] p>0,05

\*obliczone przez Autorów analizy na podstawie 95% CrI; RR (ang. *risk ratio*) współczynnik ryzyka. CrI (ang. *credible interval*) przedział wiarygodności.

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

- interferonu beta-1a w dawce 30 µg (RR=1,180; 95% CrI: 0,785; 1,814);
- interferonu beta-1b (RR=1,120; 95% CrI: 0,678; 1,846);
- peginterferonu beta-1a (RR=1,093; 95% CrI: 0,719; 1,663);
- octanu glatirameru w dawce 20 mg (RR=0,970; 95% CrI: 0,661; 1,441);
- fumaranu dimetylu (RR=0,962; 95% CrI: 0,699; 1,354);
- kladrybiny w dawce 3,5 mg (RR=0,627; 95% CrI: 0,366; 1,065);
- fingolimodu (RR=0,866; 95% CrI: 0,614; 1,242).

### **Jakiegokolwiek zdarzenia/ działania niepożądane – badania kliniczne**

**Tabela 101. Wyniki meta-analizy sieciowej odnośnie ryzyka wystąpienia jakiegokolwiek zdarzeń/ działań niepożądanych dla porównania natalizumabu względem komparatorów w ramach badań klinicznych [107].**

interwencja alternatywna (komparator)	Współczynnik ryzyka (RR)	[95% CrI] p*
Interferon beta-1a 30 µg	0,877	[0,477; 1,597] p>0,05
Peginterferon beta-1a	0,881	[0,443; 1,730] p>0,05

<b>Fumaran dimetylu</b>	0,915	[0,518; 1,650] p>0,05
<b>Kladrybina</b>	0,903	[0,458; 1,800] p>0,05
<b>Fingolimod</b>	0,961	[0,543; 1,684] p>0,05

\*obliczone przez Autorów analizy na podstawie 95% CrI; RR (ang. *risk ratio*) współczynnik ryzyka. CrI (ang. *credible interval*) przedział wiarygodności.

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

- interferonu beta-1a w dawce 30 µg (RR=0,877; 95% CrI: 0,477; 1,597);
- peginterferonu beta-1a (RR=0,881; 95% CrI: 0,443; 1,730);
- fumaranu dimetylu (RR=0,915; 95% CrI: 0,518; 1,650);
- kladrybiny (RR=0,903; 95% CrI: 0,458; 1,800);
- fingolimodu (RR=0,961; 95% CrI: 0,543; 1,684).

### **Ból głowy – badania kliniczne**

**Tabela 102. Wyniki meta-analizy sieciowej odnośnie ryzyka wystąpienia bólu głowy dla porównania natalizumabu względem komparatorów w ramach badań klinicznych [107].**

<b>Interwencja alternatywna (komparator)</b>	<b>Współczynnik ryzyka (RR)</b>	<b>[95% CrI] p*</b>
<b>Interferon beta-1a 44 µg</b>	0,502	[0,142; 1,819] p>0,05
<b>Interferon beta-1a 30 µg</b>	0,556	[0,192; 1,800] p>0,05
<b>Interferon beta-1b 250 µg</b>	0,374	[0,097; 1,342] p>0,05
<b>Peginterferon beta-1a</b>	0,418	[0,118; 1,473] p>0,05
<b>Octan glatirameru 20 mg</b>	0,484	[0,141; 1,695] p>0,05
<b>Octan glatirameru 40 mg</b>	1,025	[0,215; 5,117] p>0,05
<b>Fumaran dimetylu</b>	0,482	[0,127; 1,865] p>0,05
<b>Fingolimod</b>	0,592	[0,293; 1,211] p>0,05

\*obliczone przez Autorów analizy na podstawie 95% CrI; RR (ang. *risk ratio*) współczynnik ryzyka. CrI (ang. *credible interval*) przedział wiarygodności.

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

- interferonu beta-1a w dawce 44 µg (RR=0,502; 95% CrI: 0,142; 1,819);
- interferonu beta-1a w dawce 30 µg (RR=0,556; 95% CrI: 0,192; 1,800);
- interferonu beta-1b (RR=0,374; 95% CrI: 0,097; 1,342);
- peginterferonu beta-1a (RR=0,418; 95% CrI: 0,118; 1,473);

- octanu glatirameru w dawce 20 mg (RR=0,484; 95% CrI: 0,141; 1,695);
- octanu glatirameru w dawce 40 mg (RR=1,025; 95% CrI: 0,215; 5,117);
- fumaranu dimetylu (RR=0,482; 95% CrI: 0,127; 1,865);
- fingolimodu (RR=0,592; 95% CrI: 0,293; 1,211).

### **Nowotwory – badania kliniczne**

**Tabela 103. Wyniki meta-analizy sieciowej odnośnie ryzyka wystąpienia nowotworów dla porównania natalizumabu względem komparatorów w ramach badań klinicznych [107].**

Interwencja alternatywna (komparator)	Współczynnik ryzyka (RR)	[95% CrI] p*
Interferon beta-1a 30 µg	0,570	[0,003; 75,452] p>0,05
Octan glatirameru 20 mg	0,118	[0,001; 12,900] p>0,05
Fumaran dimetylu	4,278	[0,077; 429,920] p>0,05

\*obliczone przez Autorów analizy na podstawie 95% CrI; RR (ang. *risk ratio*) współczynnik ryzyka. CrI (ang. *credible interval*) przedział wiarygodności.

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

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

### **Jakiegokolwiek zdarzenia/ działania niepożądane – badania obserwacyjne**

**Tabela 104. Wyniki meta-analizy sieciowej odnośnie ryzyka wystąpienia jakiegokolwiek zdarzeń/ działań niepożądanych dla porównania natalizumabu względem komparatorów w ramach badań obserwacyjnych [107].**

Interwencja alternatywna (komparator) vs	Współczynnik ryzyka (RR)	[95% CrI] p*
Fumaran dimetylu	0,165	[0,089; 0,281] <b>p&lt;0,05</b>
Fingolimod	0,302	[0,185; 0,449] p>0,05

\*obliczone przez Autorów analizy na podstawie 95% CrI; RR (ang. *risk ratio*) współczynnik ryzyka. CrI (ang. *credible interval*) przedział wiarygodności.

Raportowano **istotne statystycznie (p<0,05) niższe ryzyko wystąpienia jakiegokolwiek zdarzeń/ działań niepożądanych w wyniku terapii natalizumabem** w ramach badań obserwacyjnych w porównaniu do fumaranu dimetylu i fingolimodu.

### **Liu i wsp. 2021 [108]**

#### **Przerwanie terapii spowodowane zdarzeniami niepożądanymi**

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

**Tabela 105. Wyniki meta-analizy sieciowej odnośnie ryzyka przerwania terapii z powodu zdarzeń niepożądanych dla porównania natalizumabu względem rozpatrywanych w Analizie klinicznej komparatorów [108].**

Porównanie	Współczynnik ryzyka (RR) [95% CrI] p*
Natalizumab vs fumaran dimetylu, 240 mg bid	0,60 [0,15; 2,38] p>0,05
Octan glatirameru, 20 mg vs natalizumab	1,46 [0,37; 6,19] p>0,05
Interferon beta-1a, 44 µg vs natalizumab	1,91 [0,43; 9,55] p>0,05
Interferon beta-1b, 250 mg vs natalizumab	1,74 [0,34; 10,19] p>0,05
Natalizumab vs teryflunomid, 14 mg	0,86 [0,19; 4,09] p>0,05
Interferon beta-1a, 30 mg vs natalizumab	1,17 [0,27; 4,61] p>0,05
Ozanimod 0,5 mg vs natalizumab	1,65 [0,37; 7,35] p>0,05
Ozanimod 1 mg vs natalizumab	1,63 [0,37; 7,38] p>0,05
Ofatumumab vs natalizumab	1,11 [0,19; 6,29] p>0,05
Natalizumab vs kladrybina 3,5 mg/kg	1,35 [0,2; 9,22] p>0,05
Natalizumab vs fingolimod 0,5 mg	0,91 [0,24; 3,98] p>0,05

\*obliczone przez Autorów analizy na podstawie 95% CrI; CrI (ang. *credible interval*) przedział wiarygodności. RR (ang. *risk ratio*) współczynnik ryzyka; bid -dwa razy na dobę;

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

- octanu glatirameru w dawce 20 mg (RR=1,46; 95% CI: 0,37; 6,19);
- interferonu beta-1b w dawce 250 µg (RR=1,74; 95% CI: 0,34; 10,19);
- interferonu beta-1a w dawce 30 µg (RR=1,17; 95% CI: 0,27; 4,61), 22 µg (RR=1,37; 95% CI: 0,22; 8,72) 44 mg (RR=1,91; 95% CI: 0,43; 9,55);
- teryflunomidu w dawce 14 mg (RR=0,86; 95% CI: 0,19; 4,09);
- fumaranu dimetylu w dawce 240 mg przyjmowanego dwa razy na dobę (RR=0,60; 95% CI: 0,15; 2,38);
- ozanimodu w dawce 0,5 mg (RR=1,65; 95% CI: 0,37; 7,35) i 1 mg (RR=1,63; 95% CI: 0,37; 7,38);
- ofatumumabu (RR=1,11; 95% CI: 0,19; 6,29);
- kladrybiny w dawce 3,5 mg/kg (RR=1,35; 95% CI: 0,2; 9,22);
- fingolimodu w dawce 0,5 mg (RR=0,91; 95% CI: 0,24; 3,98).

W rankingu SUCRA najbezpieczniejszymi opcjami terapeutycznymi było placebo i kladrybina, a najmniej bezpiecznymi pod względem przerwania terapii z powodu zdarzeń niepożądanych – interferon beta-1a w dawce 44 µg.

## ICER 2017 [109]

### Profil bezpieczeństwa

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

**Tabela 106. Zdarzenia niepożądane odnotowywane w uwzględnionych w opracowaniu [109] badaniach klinicznych dla natalizumabu oraz rozpatrywanych w Analizie klinicznej komparatorów.**

Interwencja	Najważniejsze aspekty związane z profilem bezpieczeństwa	Odsetek pacjentów rezygnujących z udziału w badaniu z powodu zdarzeń/działań niepożądanych [%]	Odsetek zdarzeń ciężkich [%]
<b>Natalizumab</b>	Ostrzeżenie <i>boxed warning</i> dla PML. Podwyższone ryzyko opryszczkowego zapalenia mózgu i opon mózgowo-rdzeniowych, toksyczne uszkodzenie wątroby, reakcje nadwrażliwości (w tym anafilaksja), podwyższone ryzyko infekcji.	6	19
<b>Fingolimod</b>	Zwiększone ryzyko bradykardii po pierwszej dawce, zwiększone ryzyko ciężkich infekcji, PML, obrzęku płamki żółtej, toksyczności wątrobowej, ciśnienia krwi, wystąpienia raka podstawonokomórkowego, obniżenie parametrów oddechowych.	12	10
<b>Fumaran dimetylu</b>	Anafilaksja, obrzęk naczynioruchowy, PML, obniżenie liczby płytek krwi, uszkodzenie wątroby, uderzenia gorąca (40%).	14	18
<b>Octan glatirameru, 20 mg</b>	Reakcja po wstrzyknięciu (16%), przemijający ból w klatce piersiowej (13%), lipoatrofia, martwica skóry, reakcje w miejscu wstrzyknięcia.	3	13
<b>Peginterferon beta</b>	Toksyczność dla wątroby, depresja, myśli samobójcze, drgawki, reakcje alergiczne, CHF, nieprawidłowości w morfologii krwi obwodowej, mikroangiopatia zakrzepowa, częste objawy grypopodobne (47%)	5	16
<b>Interferon beta-1b, 250 mg</b>	Toksyczność dla wątroby, reakcje alergiczne, depresja, myśli samobójcze, CHF, martwica w miejscu wstrzyknięcia (4%), leukopenia, mikroangiopatia zakrzepowa, częste objawy grypopodobne (57%).	6	11
<b>Teryflunomid</b>	Ostrzeżenie <i>boxed warning</i> o hepatotoksyczności (w tym śmiertelnej niewydolności wątroby) i teratogenności. Obniżenie liczby białych krwinek, możliwe ryzyko infekcji, neuropatia obwodowa (1,4 – 1,9%); podwyższenie ciśnienia krwi (3-4%). Przerzedzenie włosów.	13	13
<b>Interferon beta-1a, 22/44 µg</b>	Depresja, myśli samobójcze, uszkodzenie wątroby, reakcje alergiczne, nieprawidłowości w morfologii krwi obwodowej, mikroangiopatia zakrzepowa, drgawki, reakcje w miejscu wstrzyknięcia często (~90%), martwica w miejscu wstrzyknięcia (3%), częste objawy grypopodobne (59%).	5	16
<b>Interferon beta-1a, 30 µg</b>	Depresja, myśli samobójcze, psychozy, toksyczność dla wątroby, drgawki, reakcje alergiczne, CHF, nieprawidłowości w morfologii krwi obwodowej, mikroangiopatia zakrzepowa, częste objawy grypopodobne (49%).	4	14

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



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

W przypadku nieciężkich zdarzeń niepożądanych objawy grypopodobne występowały relatywnie częściej u pacjentów leczonych interferonami, reakcje w miejscu wstrzyknięcia były z kolei częstsze dla wszystkich środków do wstrzykiwania, a reakcje na wlew - leków podawanych w infuzji, w porównaniu do preparatów o innej drodze podania.

W badaniach zidentyfikowano trzy czynniki ryzyka postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii u pacjentów leczonych natalizumabem: dodatnie przeciwciała przeciwko wirusowi JC, wcześniejsza terapia immunosupresyjna (np. mitoksantron, metotreksat, azatiopryna, cyklofosfamid, mykofenolan) i czas trwania terapii analizowaną interwencją > 2 lata. Częstość występowania PML waha się od < 0,09 na 1000 pacjentów z ujemnym wynikiem badania przeciwciał przeciwko wirusowi JC do 11,1 na 1000 pacjentów z dodatnim wynikiem badania na obecność przeciwciał przeciwko wirusowi JC, leczonych natalizumabem przez 2 do 4 lat z wcześniejszą ekspozycją na leki immunosupresyjne (~120-krotna różnica w ryzyku) [109].

### **Siddiqui i wsp. 2018 [117]**

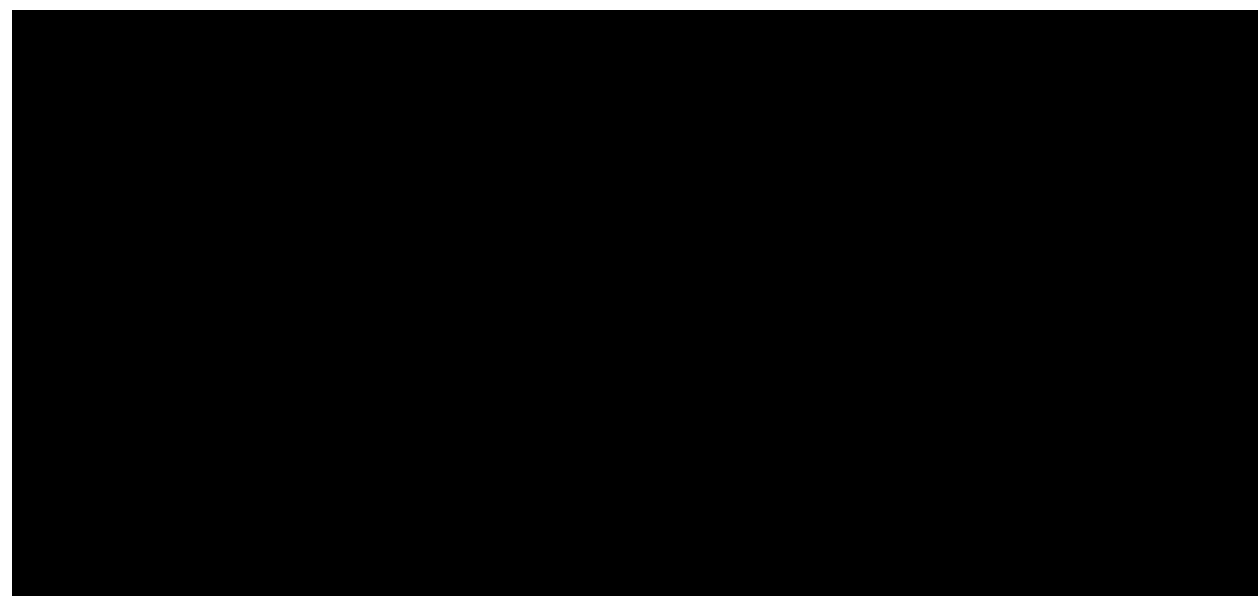
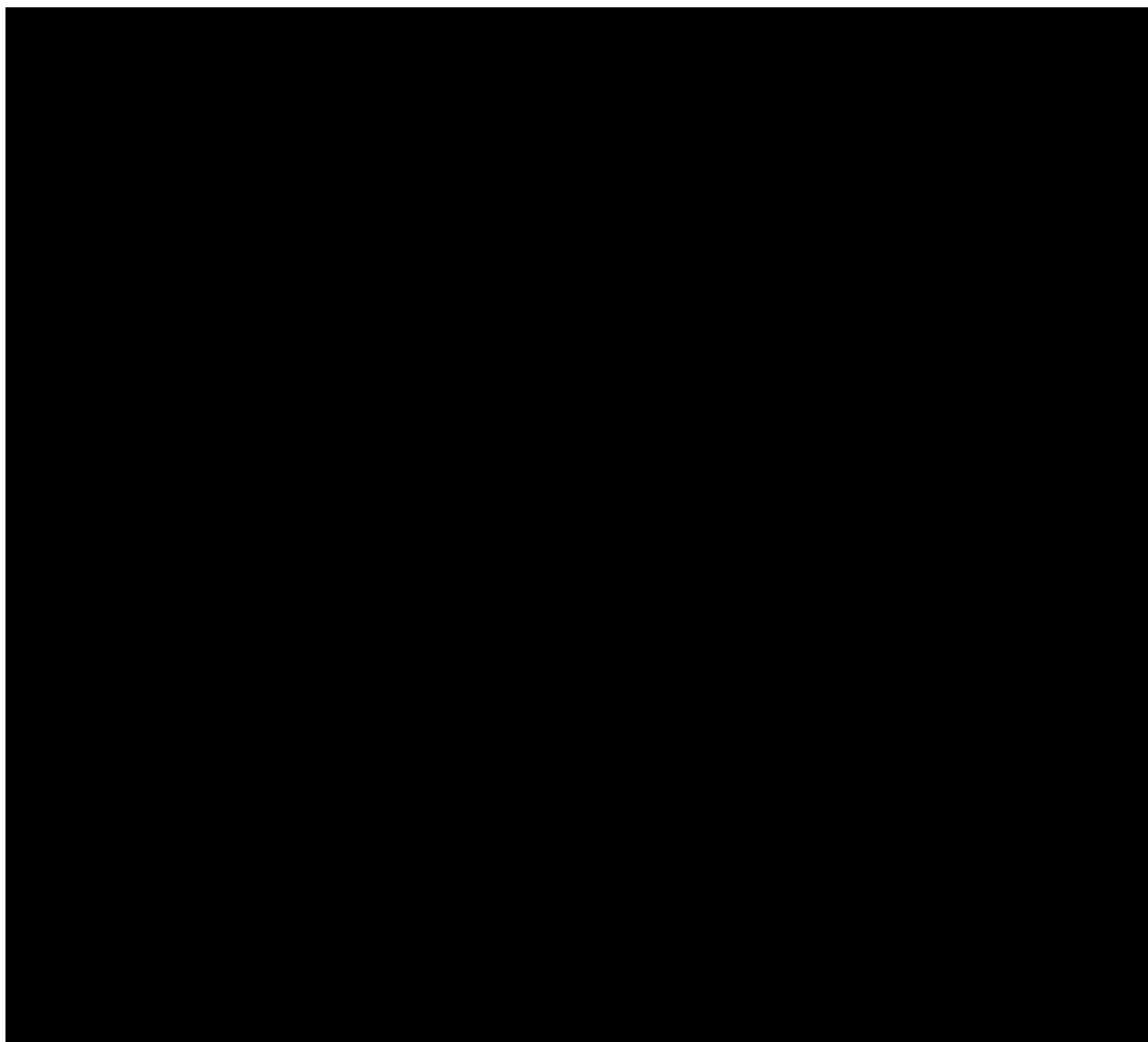
#### Zdarzenia niepożądane

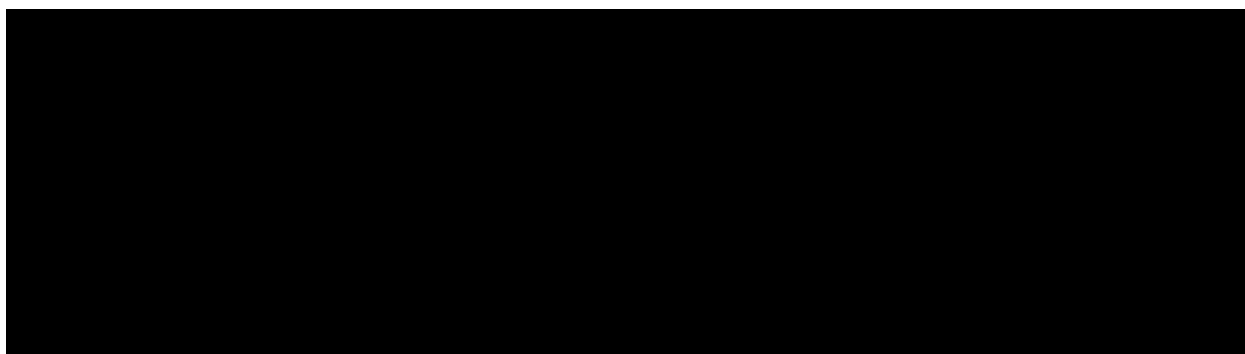
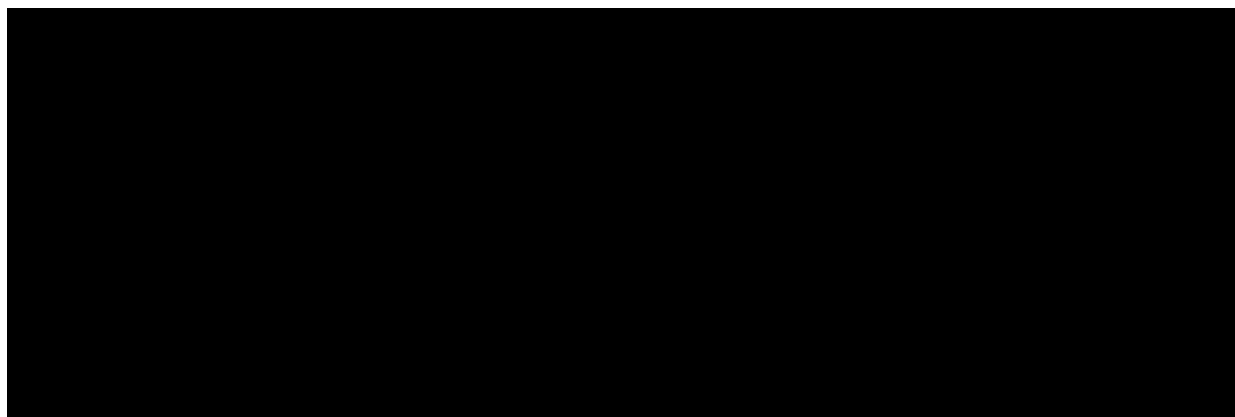
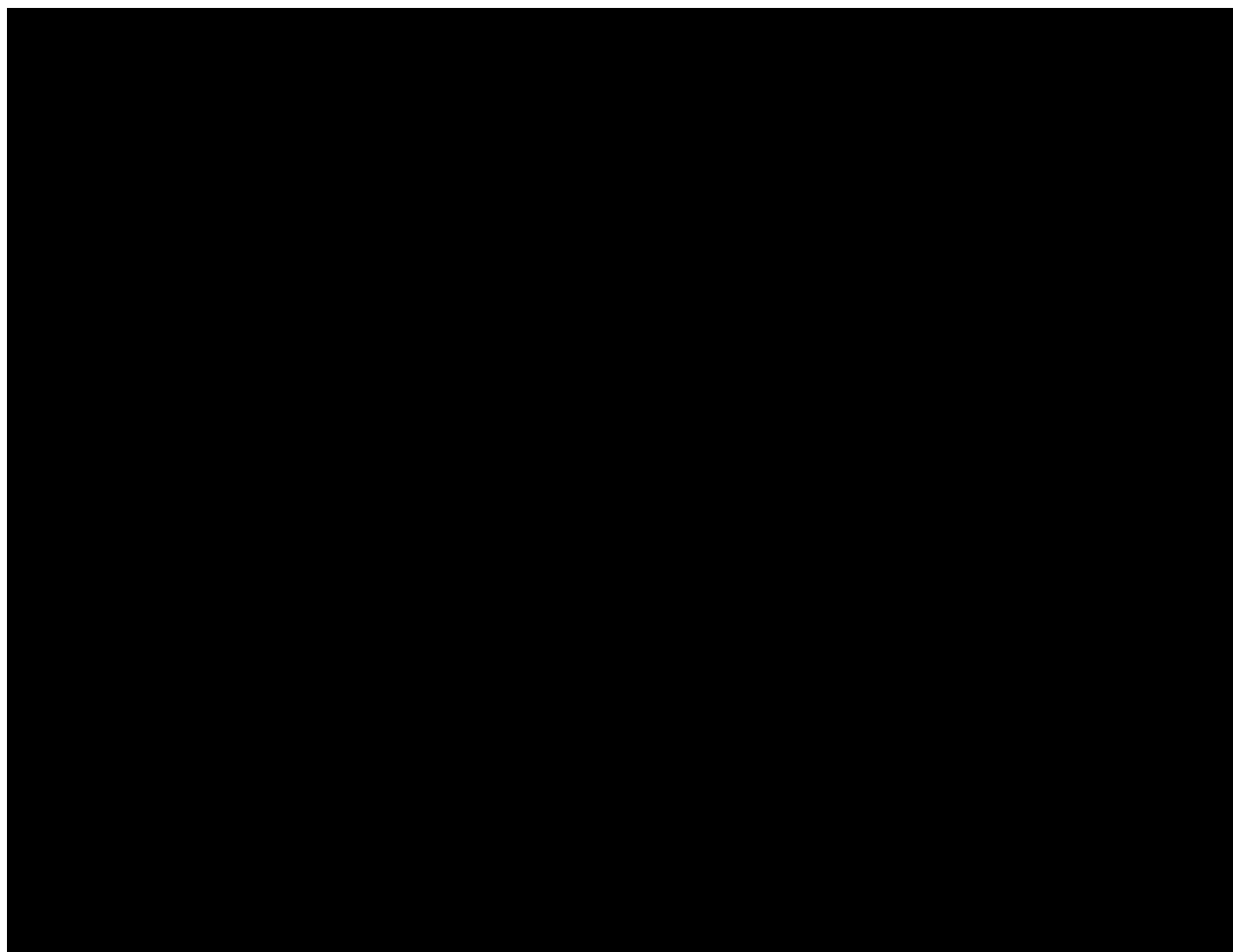
**Tabela 107. Wyniki meta-analizy sieciowej odnośnie zdarzeń niepożądanych, dla porównania kladrybiny względem natalizumabu - populacja ogólna pacjentów z RRMS [117].**

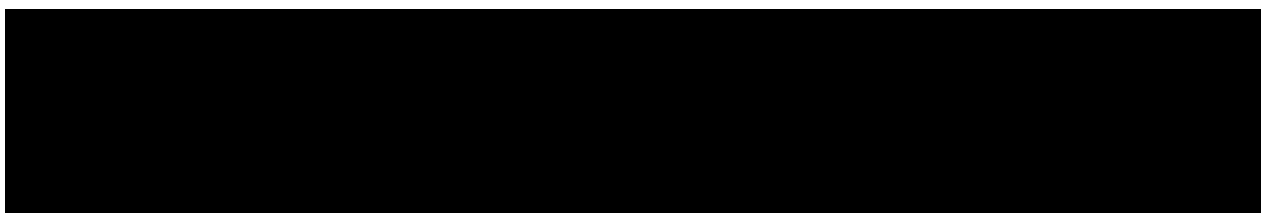
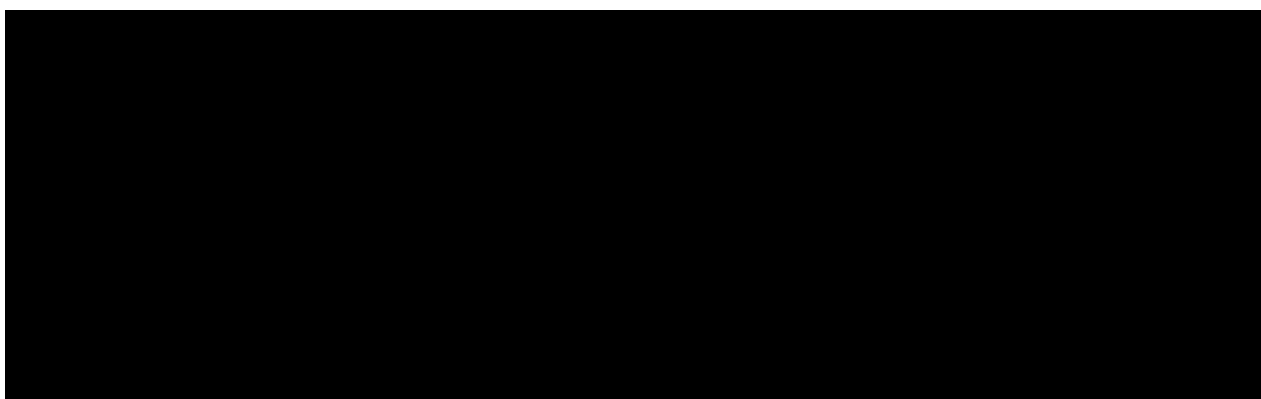
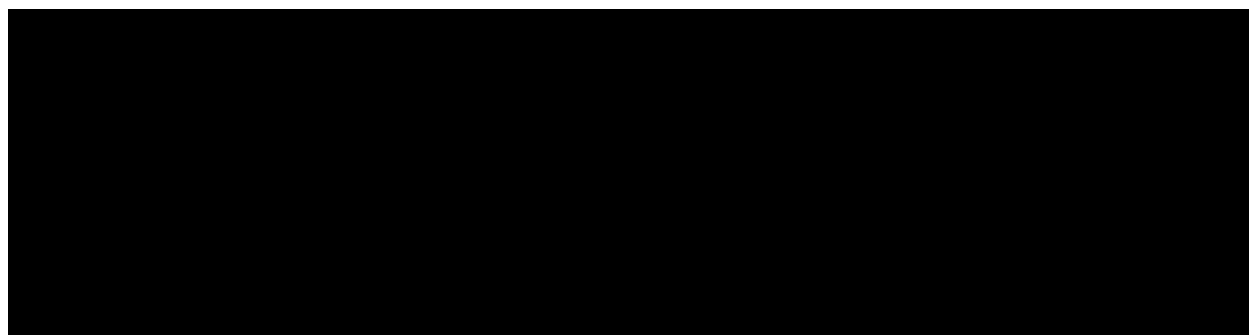
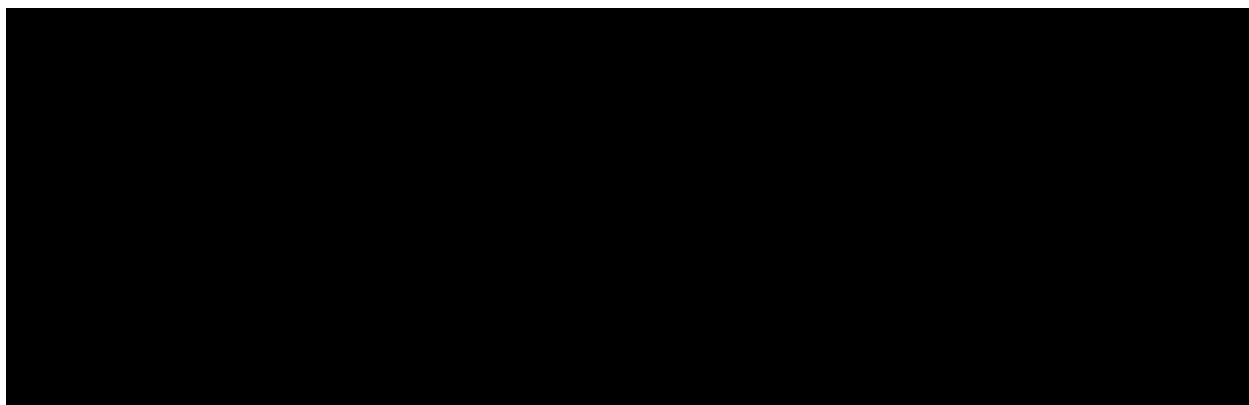
Interwencja	OR [95% CrI] p
kladrybina 3,5 mg/kg vs natalizumab	2.70 [0.96; 7.93] p> 0.05

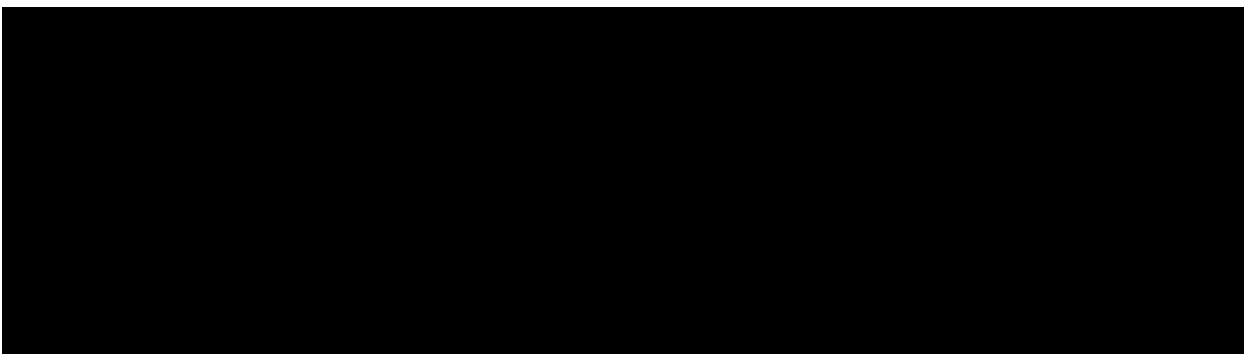
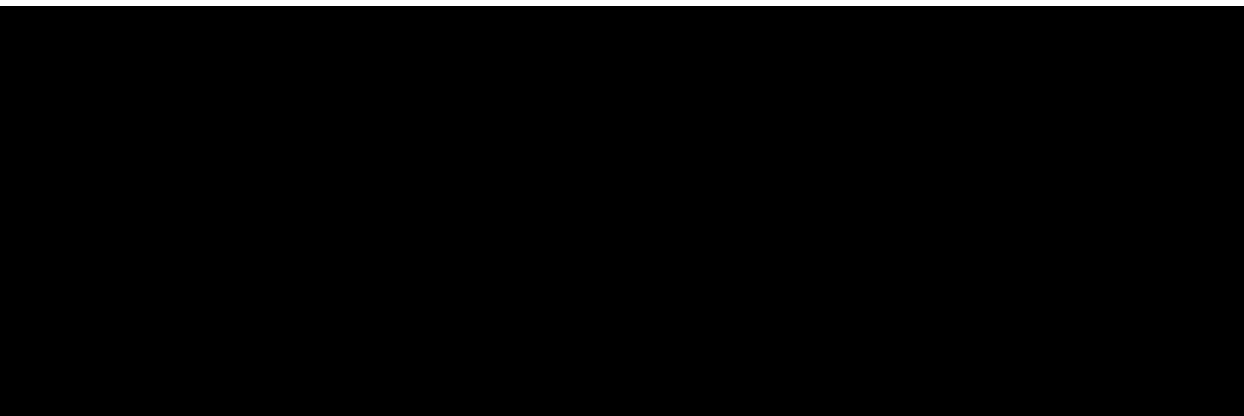
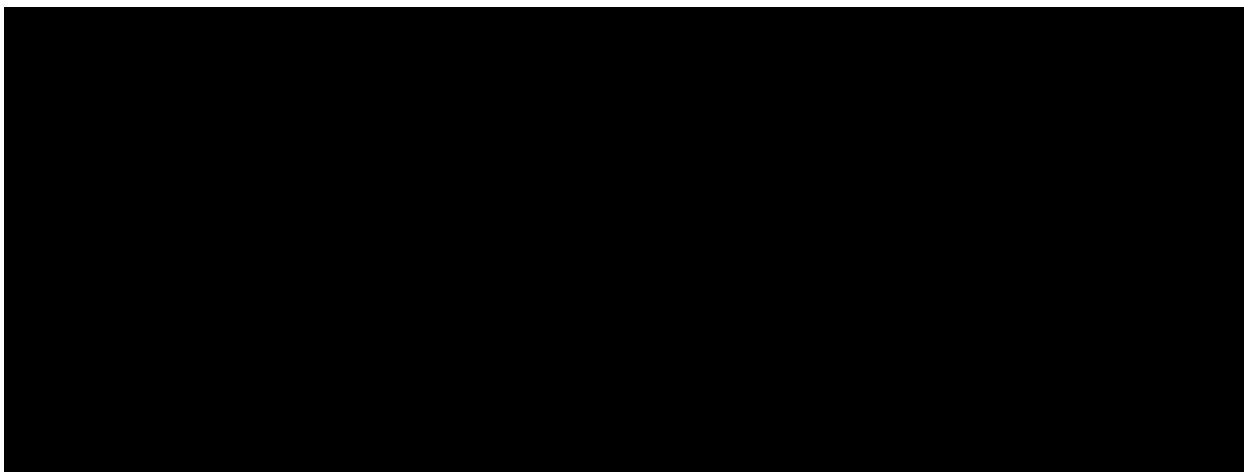
CrI (ang. *credible interval*) przedział wiarygodności; OR – iloraz szans.

W ramach przeprowadzonej meta-analizy sieciowej wykazano że stosowania natalizumabu w porównaniu z kladrybiną wiąże się z brakiem istotnych statystycznie różnic w zakresie ryzyka wystąpienia działań niepożądanych.



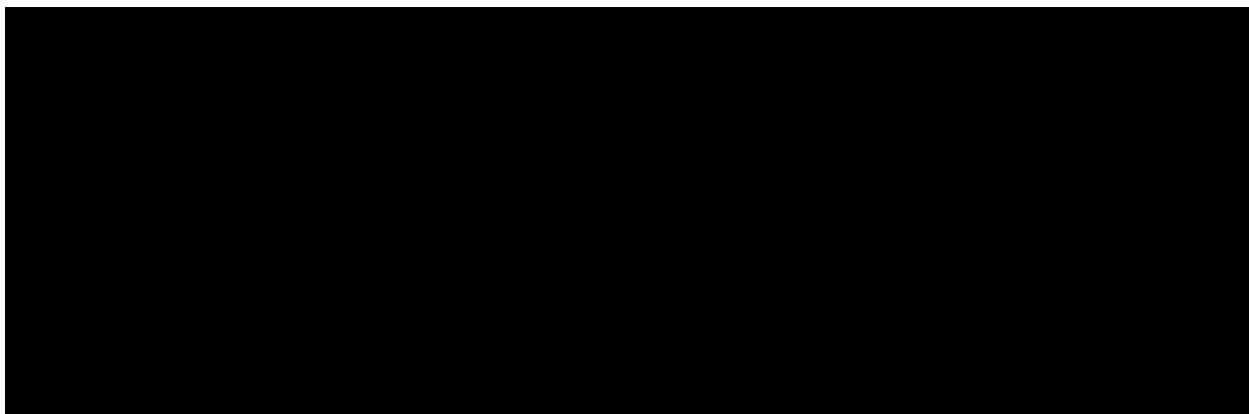




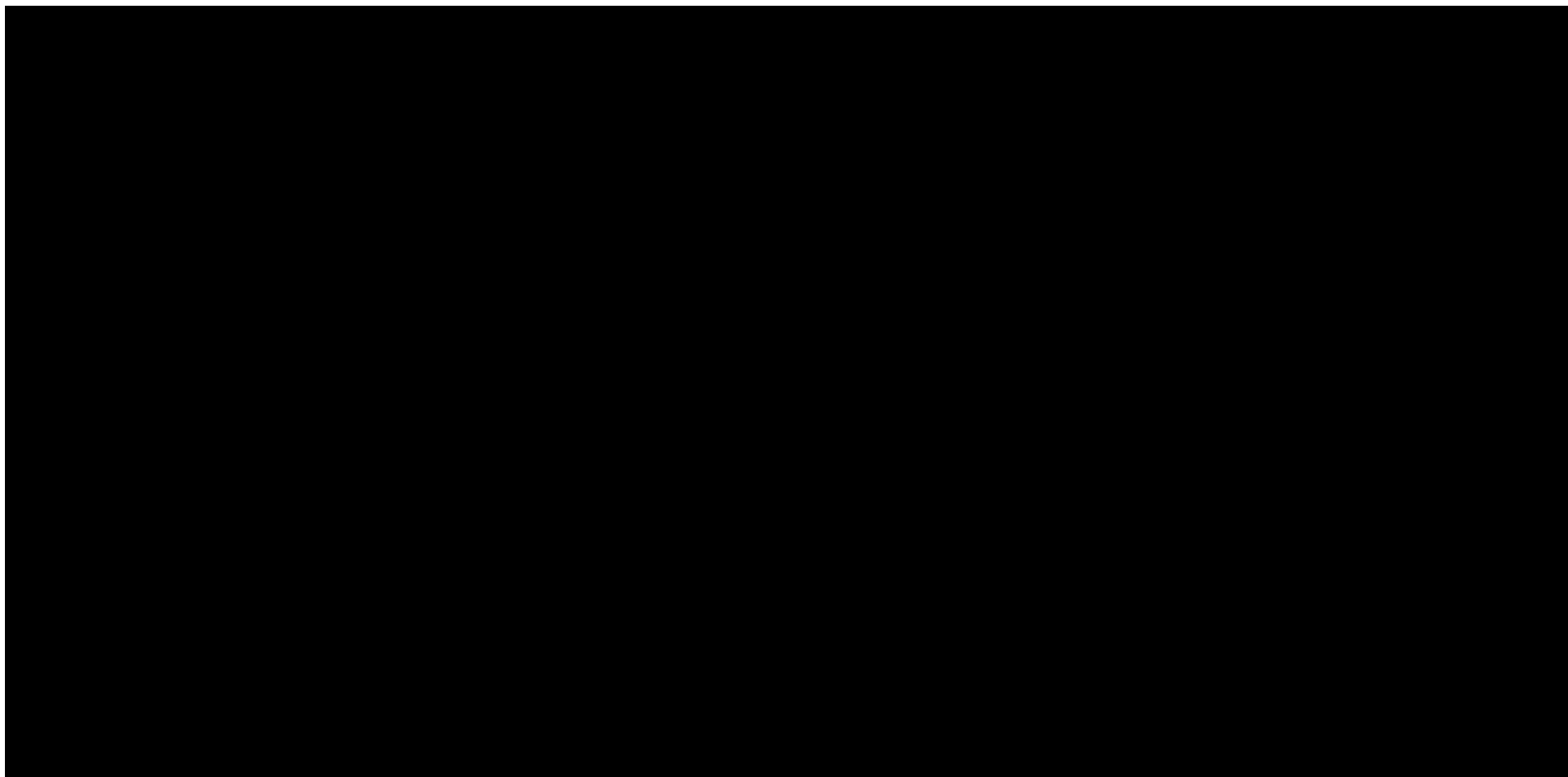


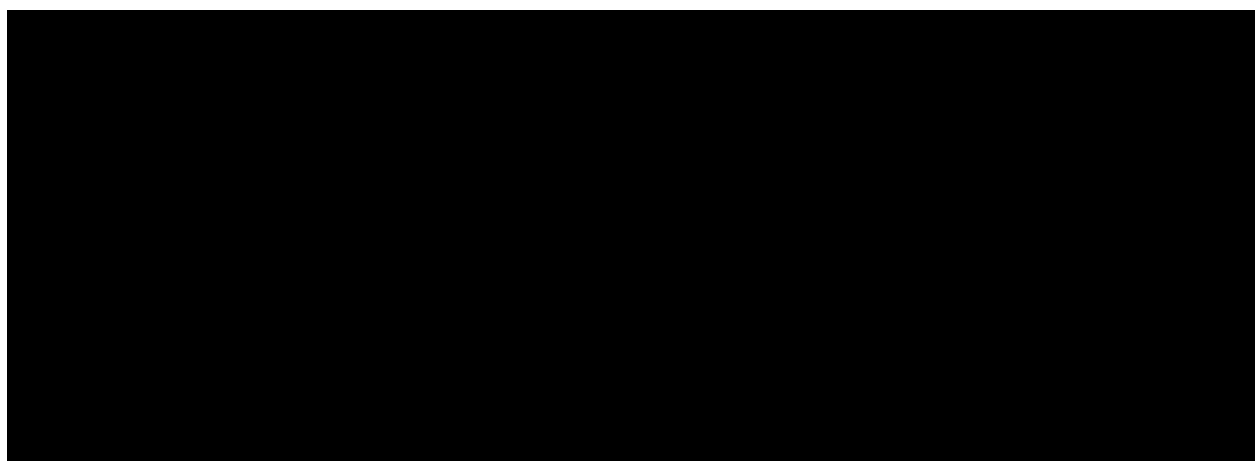
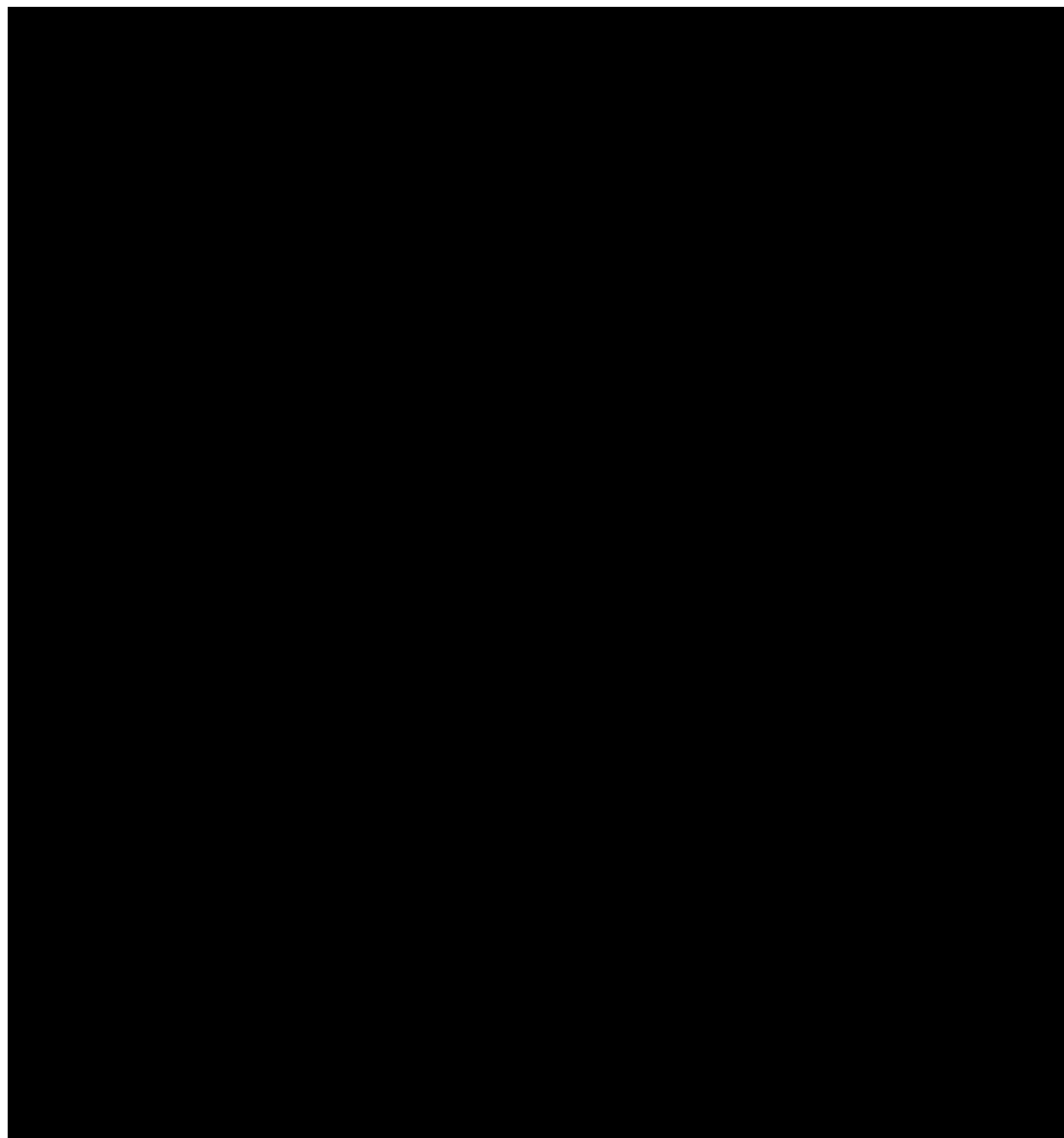
---

<sup>10</sup> McCool R, Wilson K, Arber M, Fleetwood K, Toupin S et al. (2019) Systematic review and network metaanalysis comparing ocrelizumab with other treatments for relapsing multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders* 29 55-61  
National Institute for Health and Care Excellence (2018). Technology appraisal guidance TA533:ocrelizumab for treating relapsing–remitting multiple sclerosis. <http://www.nice.org.uk/guidance/ta533>  
Vartanian T (2003) An examination of the results of the EVIDENCE, INCOMIN, and phase III studies of interferon beta products in the treatment of multiple sclerosis. *Clinical Therapeutics* 25 (1): 105-118

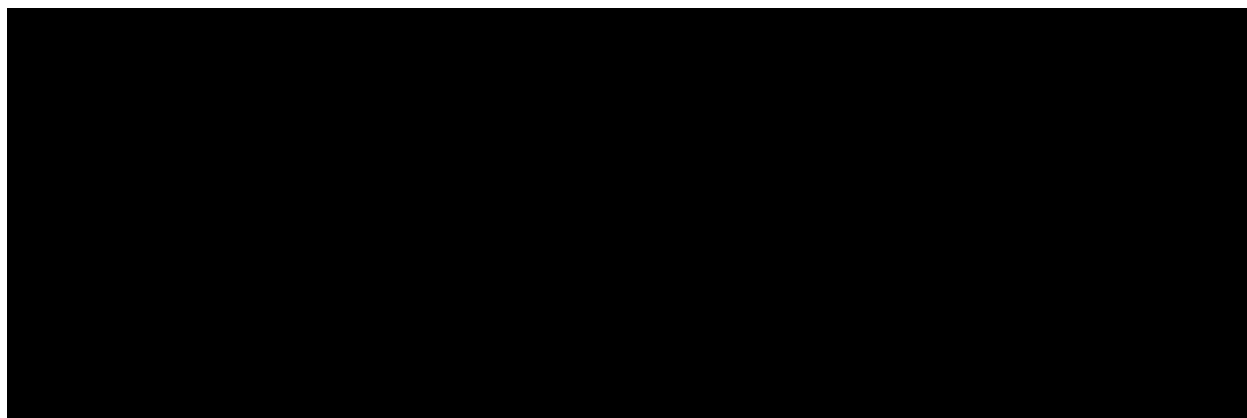
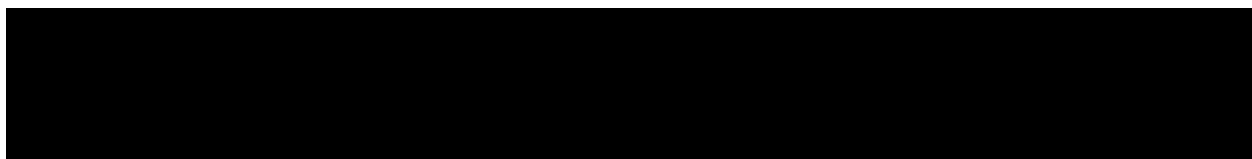
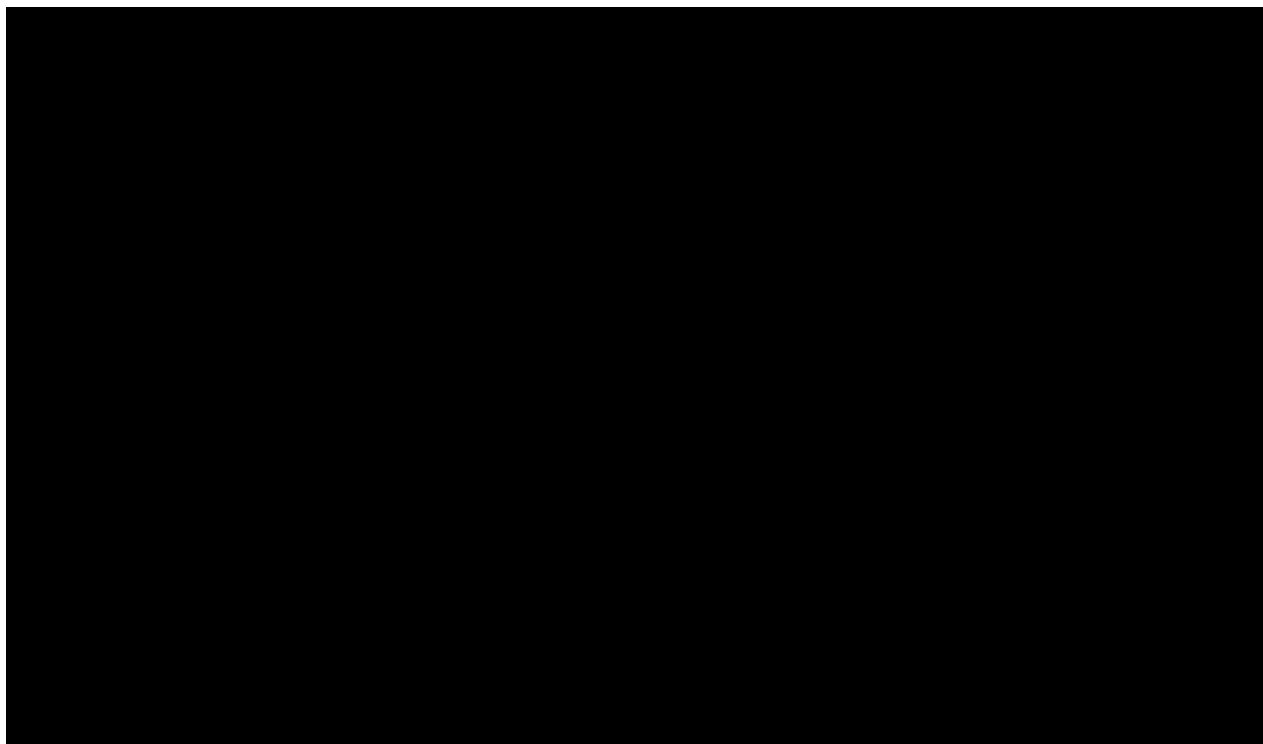
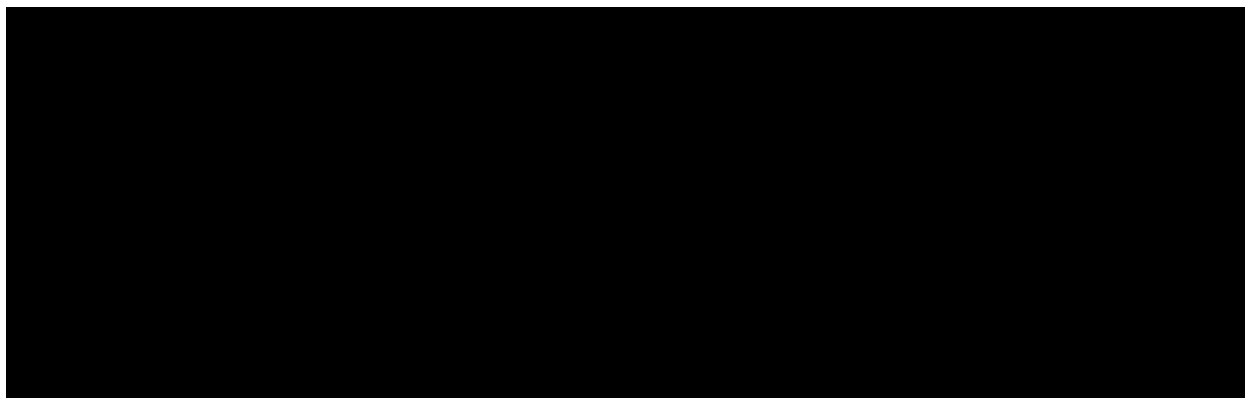


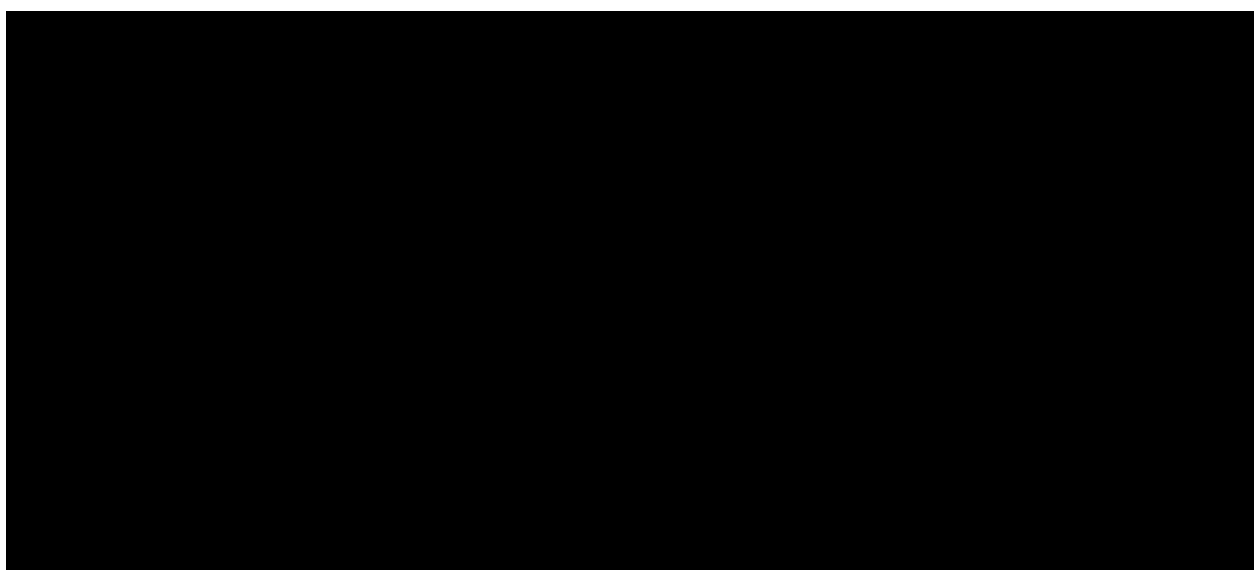
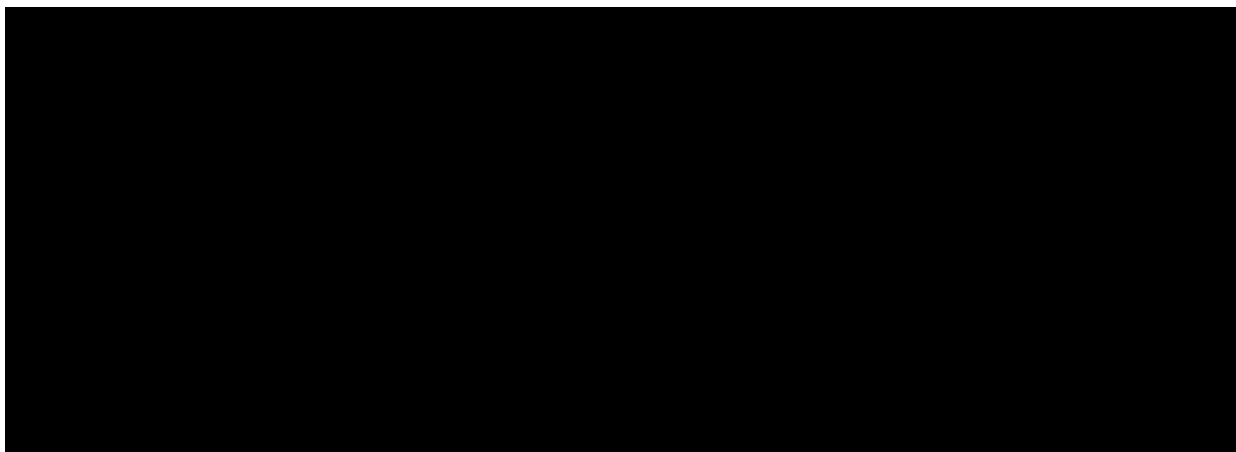
Produkt leczniczy Tysabri® (natalizumab 150 mg, roztwór do wstrzykiwań, do podania podskórnego) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



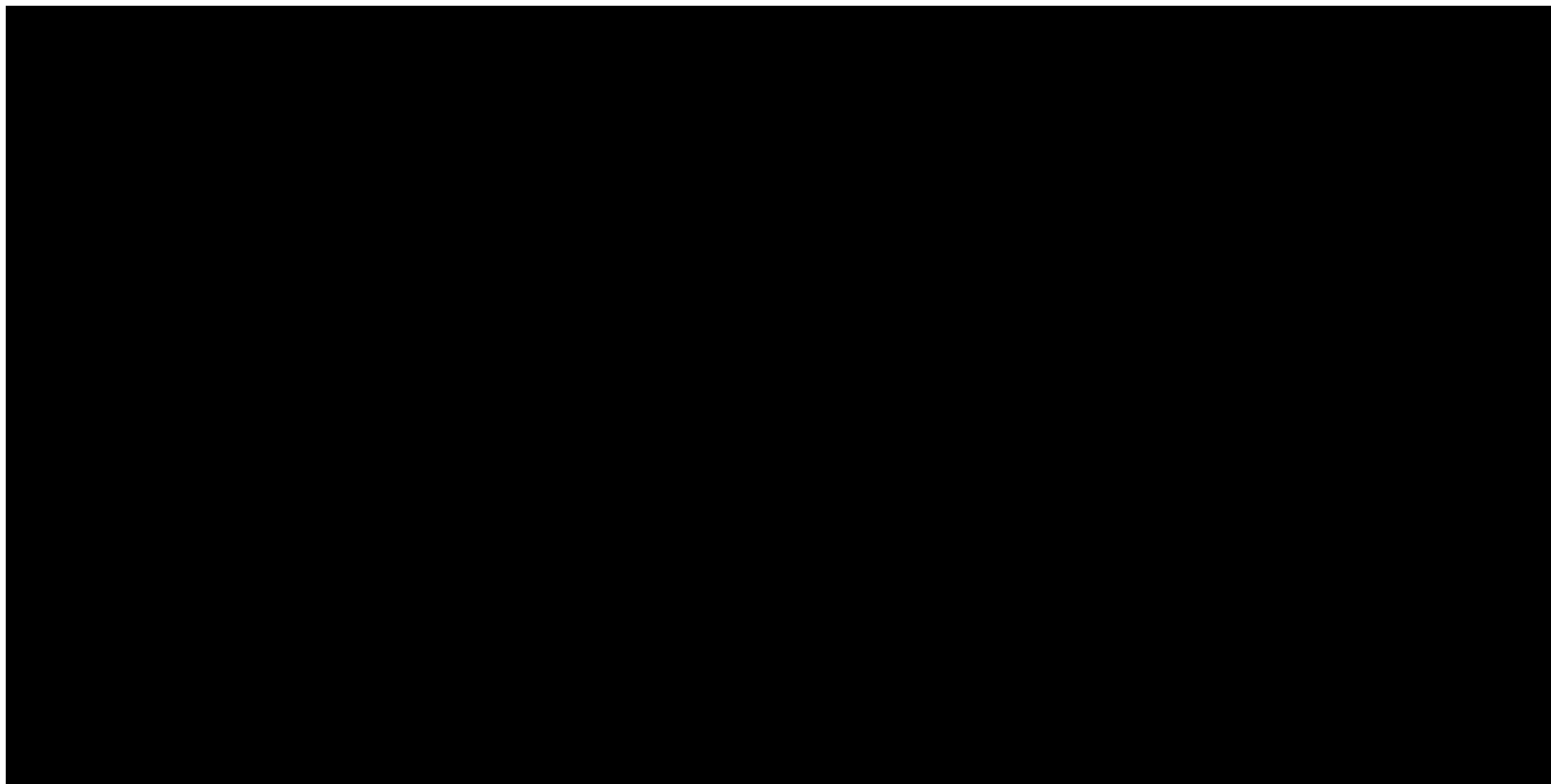


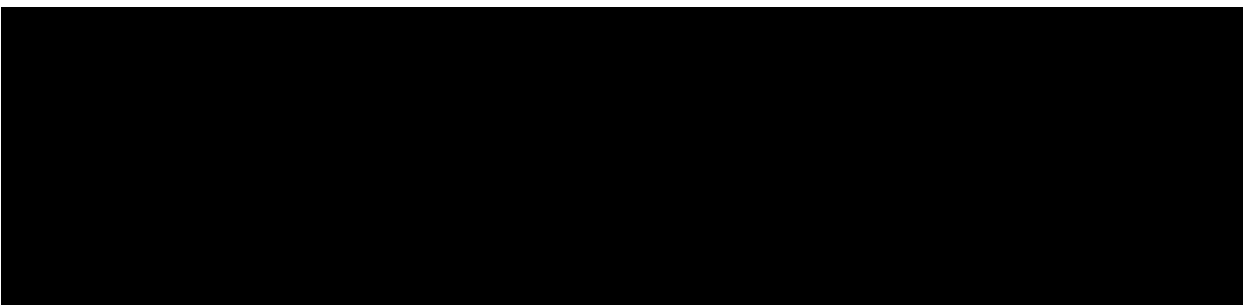
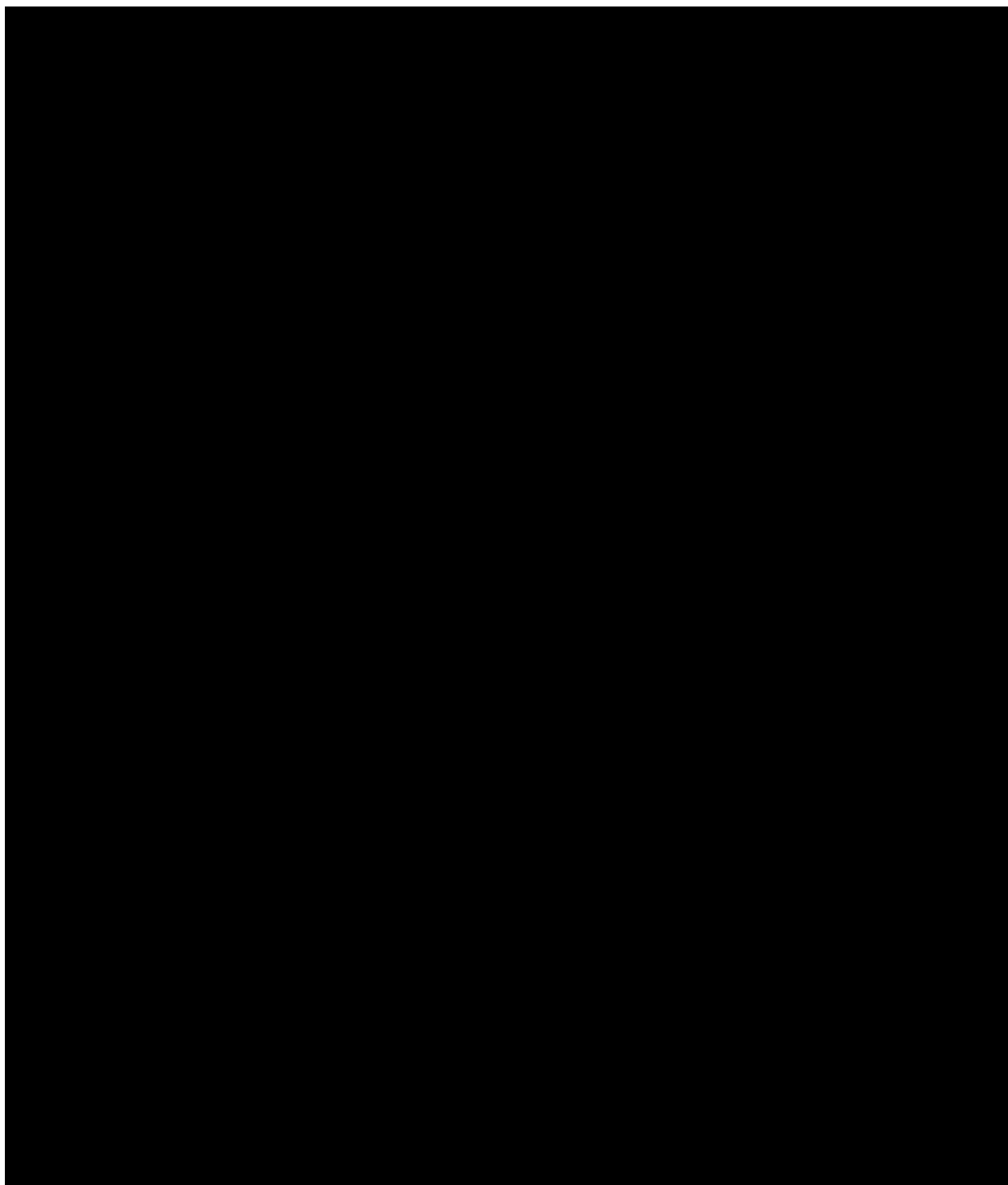




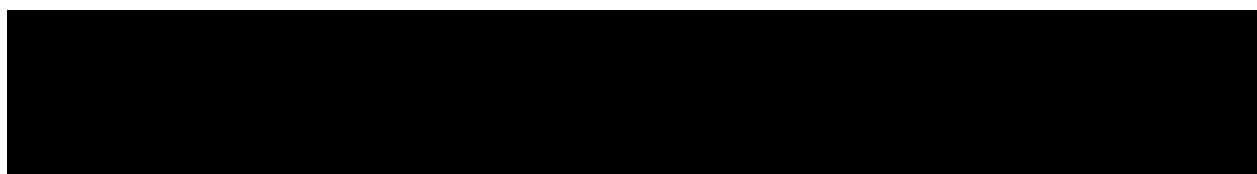
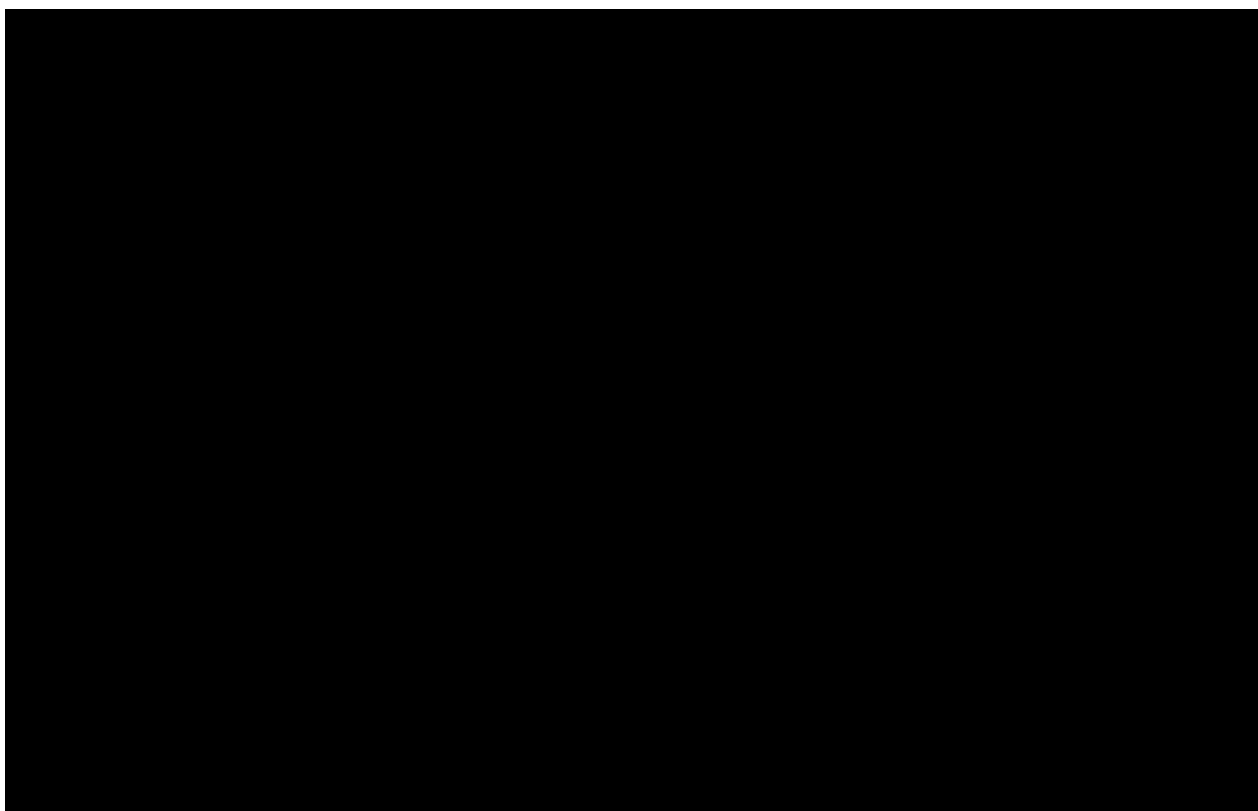
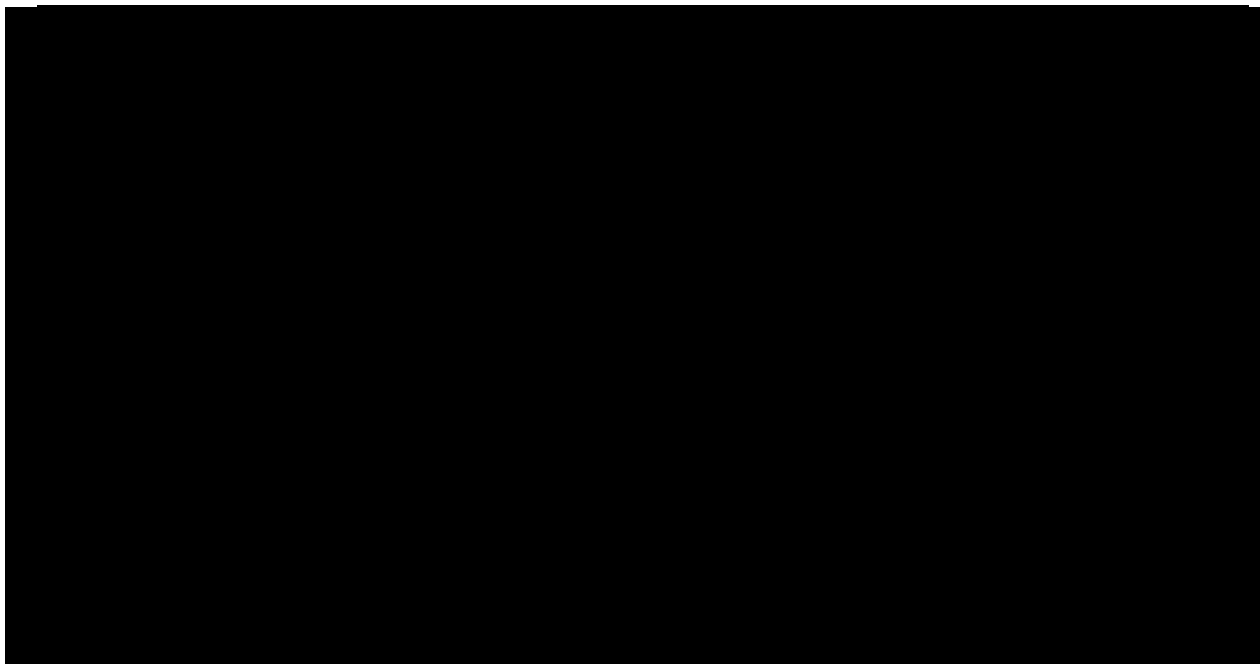


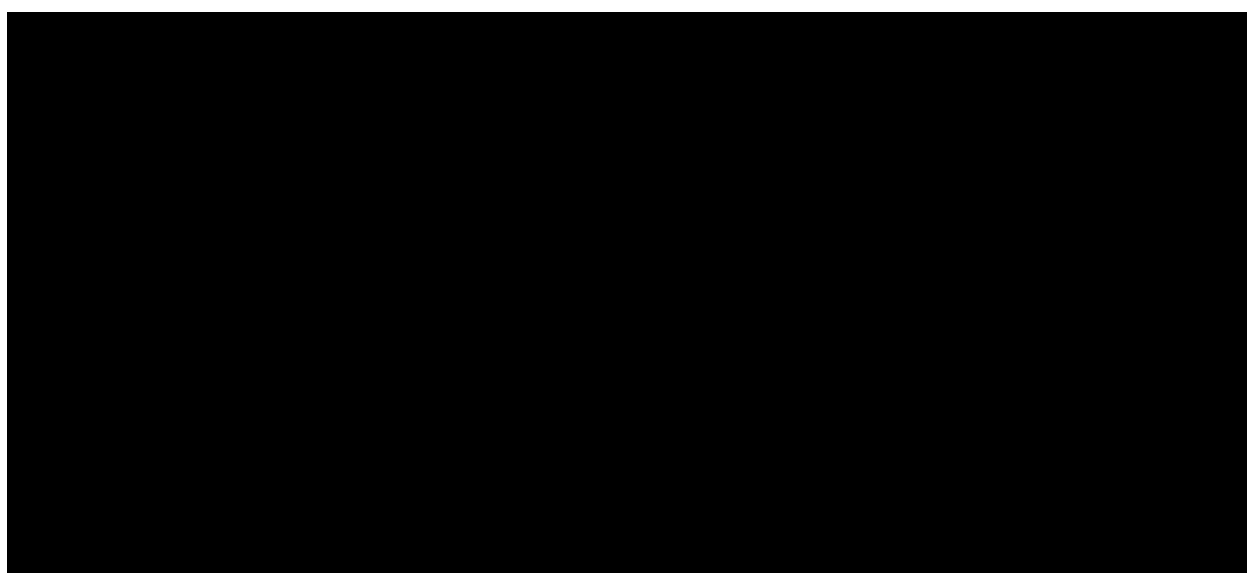
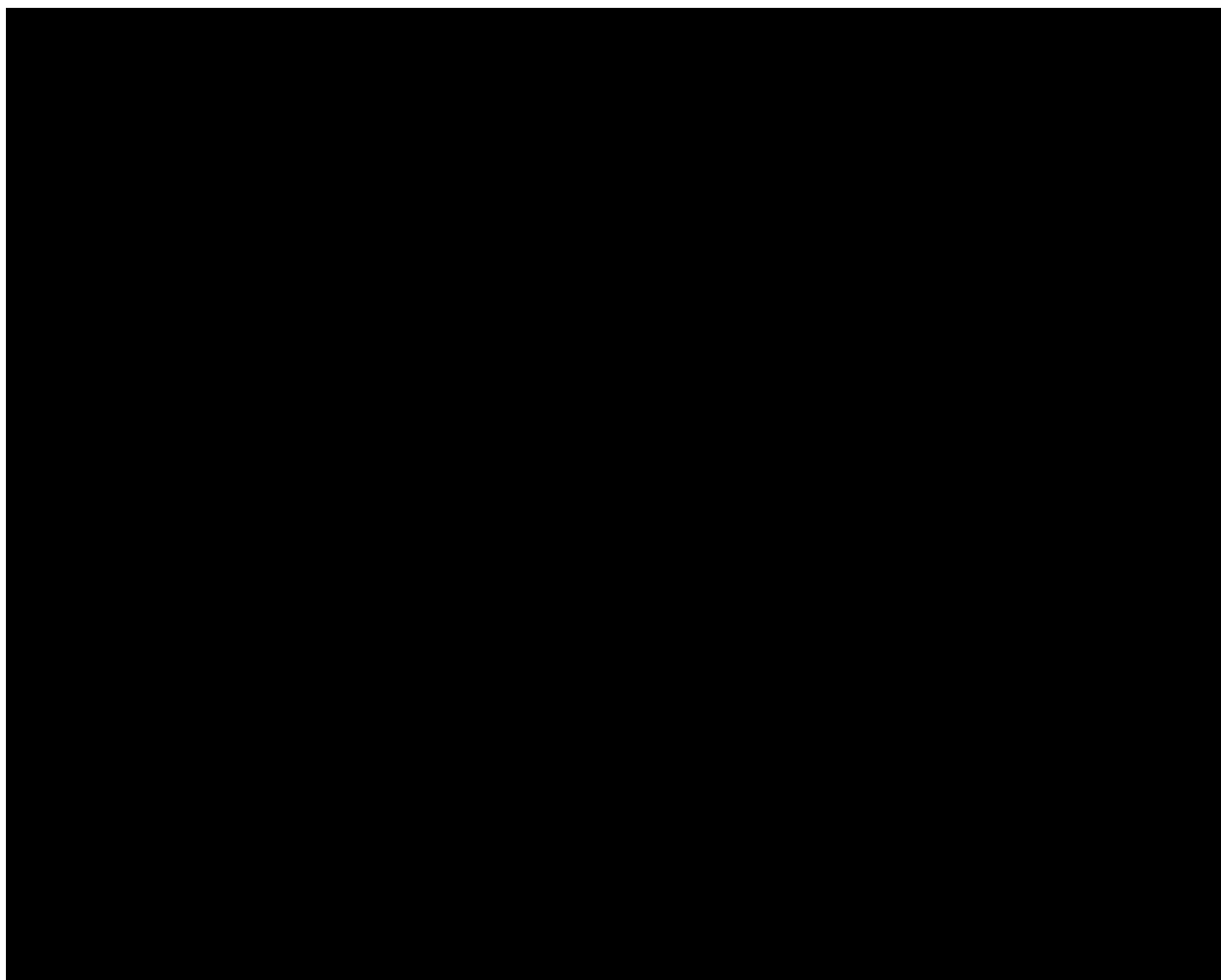
Produkt leczniczy Tysabri® (natalizumab 150 mg, roztwór do wstrzykiwań, do podania podskórnego) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.

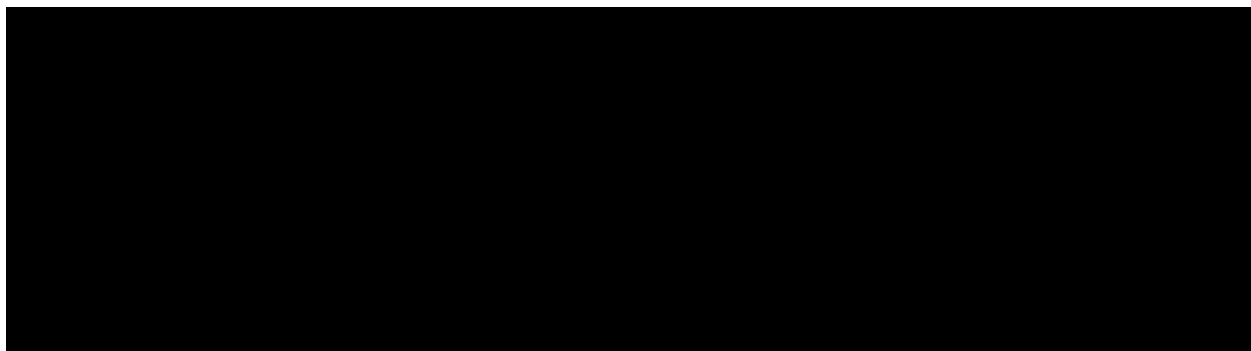




Produkt leczniczy Tysabri® (natalizumab 150 mg, roztwór do wstrzykiwań, do podania podskórnego) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



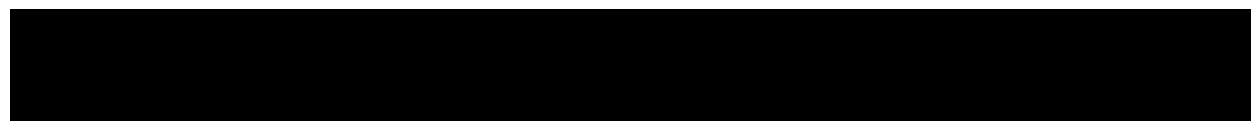
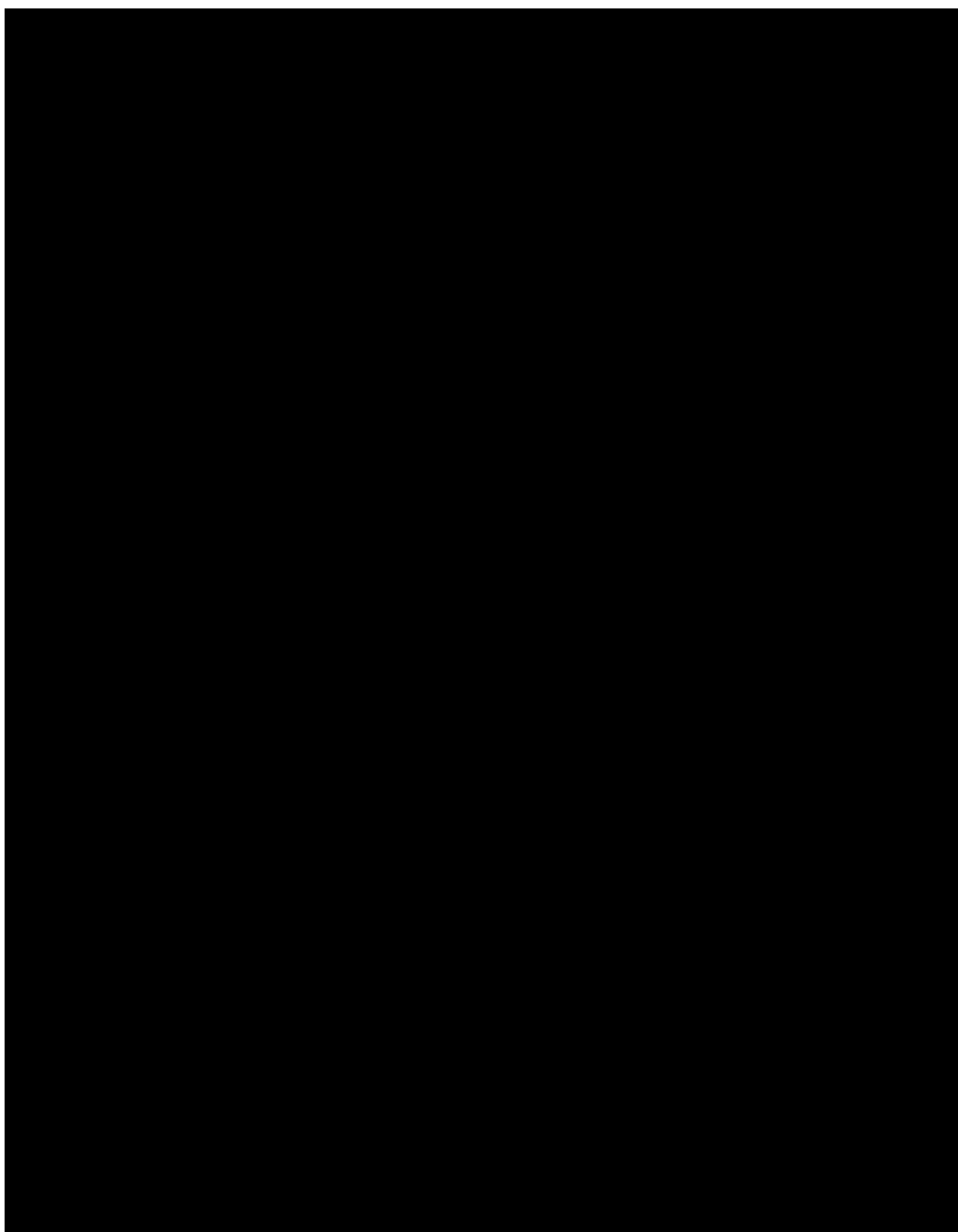




<sup>11</sup> O'Connor P, Filippi M, Arnason B *u wsp.* 250 microg or microg interferon beta-1b versus 20 mg glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis: a prospective, randomised, multicentre study. *Lancet Neurol.* 2009; 8(10), 889-897.

<sup>12</sup> IFNB Multiple Sclerosis Study Group. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. I. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology* 1993; 43(4), 655-655.

<sup>13</sup> Ebers GC, PRISMS Study Group. Randomised double-blind placebo-controlled study of interferon beta-1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. *Lancet* 1998; 352(9139), 1498-1504.



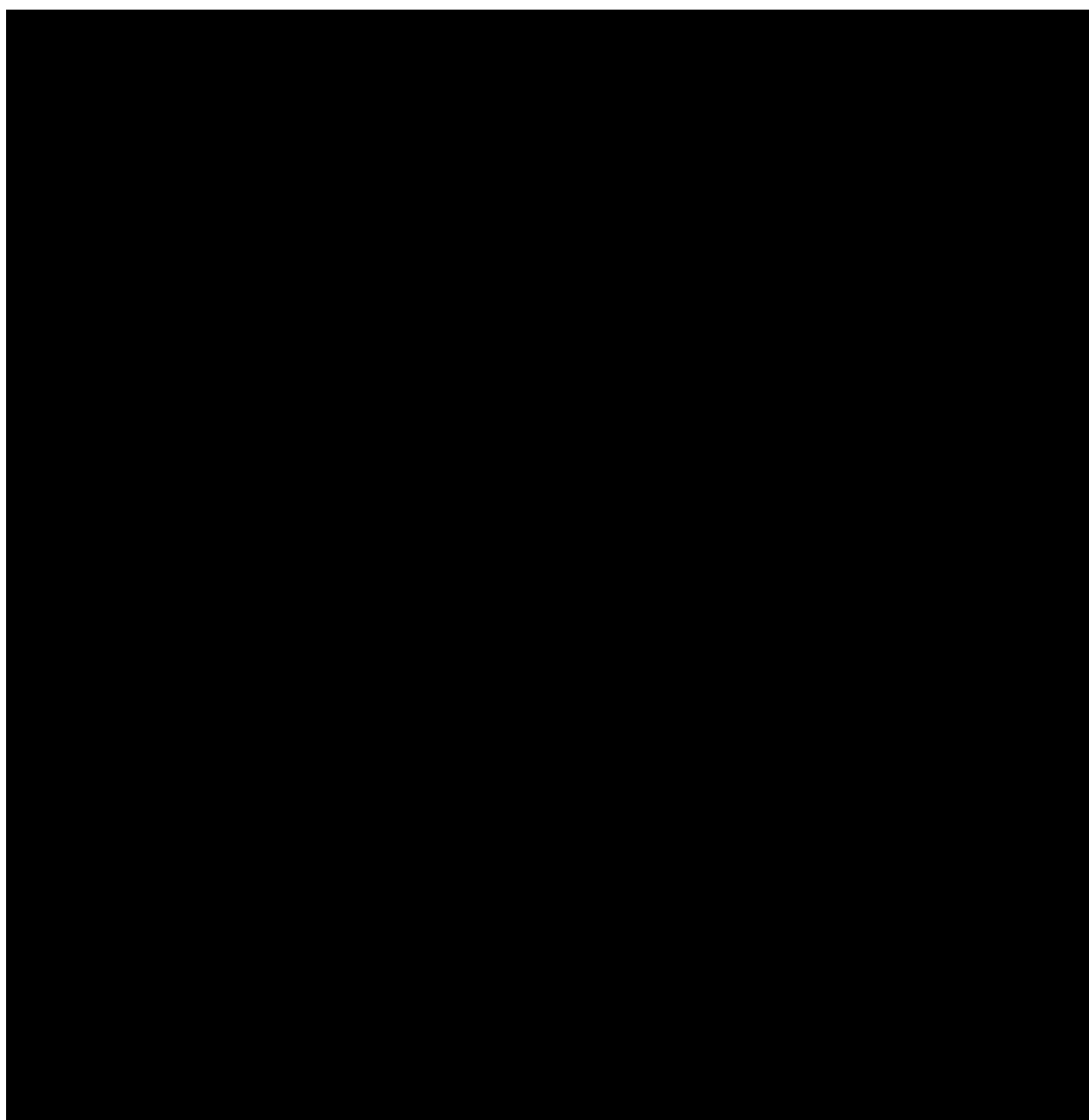
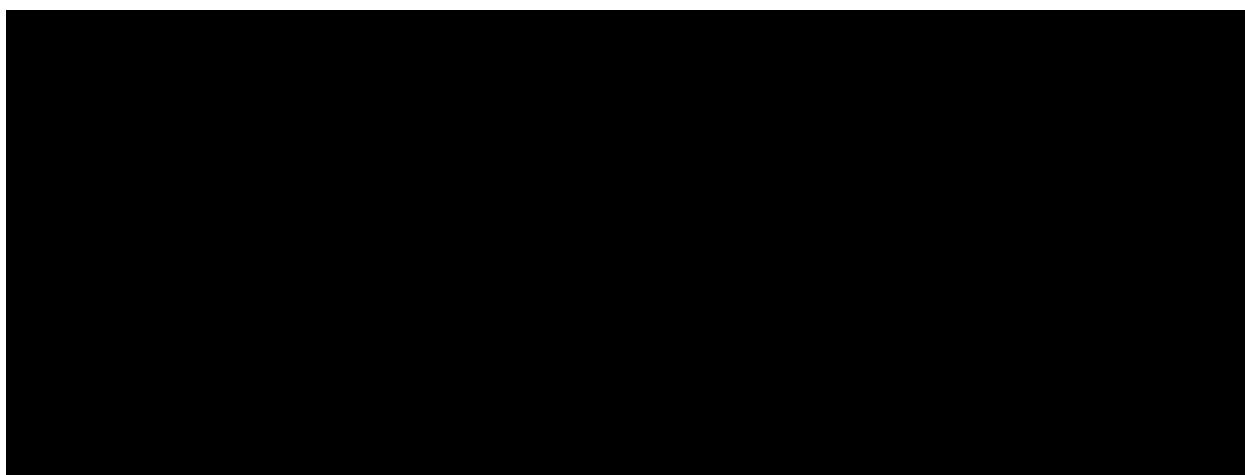


[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



### **5.3. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ NATALIZUMABU W LECZENIU PACJENTÓW Z RZUTOWO-REMISYJNĄ POSTACIĄ STWARDNIENIA ROZSIANEGO – PORÓWNANIE BEZPOŚREDNIE Z KOMPparatorAMI – badania randomizowane**

W wyniku przeszukania medycznych baz danych zidentyfikowano następujące badania randomizowane, dotyczące porównania natalizumabu IV względem komparatorów, przeprowadzone w populacji pacjentów z RRMS:

- 1 badania uwzględniające porównanie natalizumabu z głównym komparatorem – fingolimodem - REVEAL - Butzkueven i wsp., 2020 [17];
- 4 badania uwzględniające porównanie natalizumabu z dodatkowymi komparatorami:
  - Mazdeh i wsp., 2018 [12] – uwzględniające porównanie z interferonem beta-1a;
  - SURPASS [13] – uwzględniające porównanie z interferonem beta-1a i octanem glatirameru;
  - Gobbi i wsp., 2013 [14] /Zecca i wsp., 2014 [15] uwzględniające porównanie kontynuacji leczenia natalizumabem IV vs przestawienia na interferon beta-1b;
  - RESTORE Fox i wsp., 2014 [16] uwzględniające porównanie kontynuacji leczenia natalizumabem IV vs przestawienia na interferon beta-1b lub octan glatirameru.

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

Ponadto badania te nie zostały uwzględnione w przeglądach systematycznych z meta-analizami sieciowymi z uwagi na zbyt krótki okres obserwacji/leczenia/przedwczesne przerwanie, kryteria włączenia pacjentów do badań, w tym między innymi fakt, że w dwóch z badań Gobbi i wsp., 2013 [14] /Zecca i wsp., 2014 [15] oraz RESTORE Fox i wsp., 2014 [16], wszyscy pacjenci uprzednio stosowali natalizumab.

Przeprowadzenie meta-analizy ww. badań było również przeciwwskazane, ze względu na heterogenność w zakresie długości okresów obserwacji, interwencji w ramionach kontrolnych oraz ocenianych punktów końcowych; w przedwześnie zakończonym badaniu SURPASS [13] oceniano jedynie bezpieczeństwo terapii.

### **5.3.1. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ NATALIZUMABU W LECZENIU PACJENTÓW Z RZUTOWO-REMISYJNĄ POSTACIĄ STWARDNIENIA ROZSIANEGO – PORÓWNANIE BEZPOŚREDNIE Z FINGOLIMODEM – badanie randomizowane**

#### **REVEAL - Butzkueven i wsp. 2020 [17]**

Badanie kliniczne przeprowadzone z randomizacją, IV fazy, w ramach którego analizowano skuteczność kliniczną natalizumabu w bezpośrednim porównaniu z fingolimodem w grupie pacjentów z aktywną, rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego.

Do badania włączono chorych na RRMS w wieku od 18 do 60 lat, nieleczonych wcześniej natalizumabem, fingolimodem lub immunosupresantami, z co najmniej 1 nową zmianą GD+ w ciągu 6 miesięcy przed fazą przesiewową lub co najmniej 2 nowymi zmianami w sekwencji T2 w badaniu MRI w ciągu 6 miesięcy przed fazą przesiewową lub pacjentów wcześniej leczonych octanem glatirameru lub interferonem beta przez  $\geq 6$  miesięcy, jeśli mieli  $\geq 9$  hiperintensywnych zmian T2-zależnych w badaniu MRI mózgu i doświadczyli  $\geq 1$  rzutu podczas leczenia, w ciągu 6 miesięcy poprzedzających badanie przesiewowe.

**Wszyscy pacjenci musieli doświadczyć  $\geq 2$  rzutów powodujących niesprawność w ciągu 12 miesięcy przed badaniem przesiewowym.**

Pacjenci zostali losowo przydzieleni przez personel szpitala do grupy badanej, w której stosowano natalizumab w dawce 300 mg co 4 tygodnie (N=56) lub grupy kontrolnej, w której podawano fingolimod w dawce 0,5 mg na dobę (N=55). Planowany okres leczenia wynosił 52 tygodnie, a obserwacji – 64 tygodnie.

Głównym punktem końcowym była ocena przekształcenia zmian GD+ w trwałe „czarne dziury” w 52 tygodniu badania; do dodatkowych punktów końcowych należała ocena zmian w MRI, ARR oraz profil bezpieczeństwa.

Z uwagi na zbyt powolną rekrutację badanie zostało przedwcześnie zakończone decyzją sponsora, stąd zaledwie 3,7% pacjentów w grupie badanej i 1,9% w grupie kontrolnej ukończyło 52 tygodnie terapii ocenianymi lekami. W 24 tygodniu terapii 58,3% wszystkich pacjentów nadal stosowało przydzielone leczenie (natalizumab, n=32; fingolimod, n=31). Ogółem mediana (zakres) czasu obserwacji wynosiła 40,1 (7,1–64,7) tygodni dla natalizumabu i 36,7 (7,0–64,1) tygodni dla fingolimodu. Z powodu przedwczesnego przerwania badania nie była możliwa ocena głównego punktu końcowego.

Około połowa pacjentów była wcześniej leczona interferonem beta lub octanem glatirameru.

**Tabela 118. Skuteczność kliniczna natalizumabu w bezpośrednim porównaniu do fingolimodu [17].**

Punkt końcowy		Grupa badana natalizumab N=54	Grupa kontrolna Fingolimod N=54	HR [95% CI]* /redukcja a* /RR [95% CI]^	Wartość p*
Średnia skumulowana liczba nowych zmian GD+ w przeliczeniu na skan (SE)	4 tydzień	0,62	1,69	Redukcja: 63%	0,353
	8 tydzień	0,64	1,96	Redukcja: 67%	0,142
	12 tydzień	0,68	2,27	Redukcja: 70%	<b>0,030</b>
	16 tydzień	0,70	2,44	Redukcja: 71%	<b>0,014</b>
	20 tydzień	0,72	2,53	Redukcja: 72%	<b>0,010</b>
	24 tydzień	0,72	2,60	Redukcja: 72%	<b>0,008</b>
Skumulowane prawdopodobieństwo wystąpienia nowych zmian GD+ w czasie badania, %	≥1	40,48%	57,99%	HR=0,60 [0,31; 1,16]	0,126
	≥2	11,54%	48,48%	HR=0,25 [0,09; 0,68]	<b>0,007</b>
	≥3	10,02%	41,38%	HR=0,24 [0,08; 0,77]	<b>0,016</b>
Pacjenci z nowymi zmianami GD+, n/N (%) **		16/47 (34,0%)	24/45 (53,3%)	RR=0,64 [0,39; 1,02]	0,062
Zmiana objętości zmian GD+ w sekwencji T1 w 24 tygodniu, w porównaniu z wartością wyjściową, średnia (SD) **		0,5 (31,2)	1,8 (19,7)	-	0,532
Pacjenci w nowymi/nowo powiększonymi zmianami T2 w 24 tygodniu, n/N (%) **		6/15 (40,0%)	10/16 (62,5%)	RR=0,64 [0,30; 1,28]	0,21
Liczba nowych/nowo powiększonych zmian w sekwencji T2 w 24 tygodniu, w przeliczeniu na pacjenta, średnia (SD) **		1,3 (2,5)	1,9 (2,2)	-	0,263
Zmiana objętości zmian w sekwencji T2 w 24 tygodniu, w porównaniu z wartością wyjściową**, średnia (SD)		0,1 (4,4)	3,3 (5,0)	-	0,053
Skumulowane prawdopodobieństwo wystąpienia rzutu w czasie badania\$, %		1,9%	22,3%	HR=0,08 [0,01; 0,64]	<b>0,017</b>
ARR w czasie badania [95% CI]		0,02 [0,00; 0,13]	0,20 [0,11; 0,37]	HR=0,09 [0,01; 0,72] &	<b>0,023</b>

\* wartości podane w referencji. ^wartości obliczone na podstawie danych z referencji. \*\* w odniesieniu do pacjentów, dla których dostępne były wyniki MRI w 24 tygodniu badania. \$ Na podstawie modelu Cox'a skorygowanego o liczbę rzutów w ciągu roku przed punktem wyjściowym, wieku, wyjściowego wyniku w skali EDSS i czasu od pierwszego objawu choroby. & Wskazana wartość to współczynnik częstości oparty na ujemnym dwumianowym modelu ARR z leczeniem jako skutkiem, skorygowanym o liczbę rzutów w roku przed punktem wyjściowym, czasu od pierwszego objawu choroby, wyjściowego wyniku w skali EDSS i wyjściowego wieku.

ARR przed leczeniem w grupach leczonych natalizumabem i fingolimodem wynosił odpowiednio 1,91 i 1,87. ARR podczas leczenia w grupie stosującej natalizumab uległ 99% redukcji a w grupie stosującej fingolimod – 89% redukcji względem wartości wyjściowej.

Stosowanie natalizumabu w porównaniu z fingolimodem w populacji pacjentów z RRMS wiązała się z:

- **istotnie statystycznie (p<0,05):**

- niższą skumulowaną liczbą nowych zmian GD+ w przeliczeniu na skan w 12, 16, 20 i 24 tygodniu badania;
- niższym skumulowanym prawdopodobieństwem wystąpienia  $\geq 2$  i  $\geq 3$  nowych zmian GD+;
- niższym prawdopodobieństwem wystąpienia rzutu w czasie badania;
- niższym ARR w czasie badania;
- brakiem istotnych statystycznie różnic ( $p > 0,05$ ; ale widoczny był wyraźny trend na korzyść natalizumabu), w zakresie:
  - skumulowanej liczby nowych zmian GD+ w przeliczeniu na skan w 4 i 8 tygodniu badania;
  - skumulowanego prawdopodobieństwa wystąpienia  $\geq 1$  nowej zmiany GD+;
  - ryzyka wystąpienia nowych zmian GD+ czy nowych lub nowo powiększonych zmian w sekwencji T2;
  - objętości zmian GD+ czy nowych/nowo powiększonych zmian w sekwencji T2 w 24 tygodniu badania.

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

#### **Mazdeh 2018 [12]**

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

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

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

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

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

**Tabela 119. Skuteczność kliniczna natalizumabu w bezpośrednim porównaniu do interferonu beta-1a w odniesieniu do liczby nawrotów choroby w czasie 12 miesięcy; n (%) [12].**

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

\* obliczone przez autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

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

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

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

### **Gobbi i wsp., 2013 [14] / Zecca i wsp., 2014 [15]**

Pilotażowe, prospektywne, jednośrodkowe badanie przeprowadzone z randomizacją oraz częściowym zamaskowaniem (ang. *rater-blinded*) w grupach równoległych. Celem badania była ocena aktywności choroby u pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego (RRMS), kontynuujących terapię natalizumabem, w porównaniu do chorych, którzy zmienili terapię na podawany podskórnym interferonem beta-1b.

Do badania włączono pacjentów w wieku od 18 do 60 lat, z rzutowo-remisyjnym stwardnieniem rozsianym rozpoznany na podstawie kryteriów McDonald'a (z 2005 roku), którzy od co najmniej 12 miesięcy leczenia byli natalizumabem i obawiali się wystąpienia postępującej, wielogniskowej leukoencefalopatii (PML) lub znajdowali się w grupie wysokiego ryzyka wystąpienia PML. Pacjenci nie mogli mieć aktywnej choroby w czasie leczenia natalizumabem; kryterium włączenia do badania był brak nawrotów oraz progresji niepełnosprawności w okresie co najmniej 6 miesięcy oraz brak zmian po wzmocnieniu gadolinem w badaniu MRI wykonanym przed rozpoczęciem badania.

W badaniu uwzględniono ostatecznie 19 pacjentów (z 25 spełniających kryteria włączenia, 6 wycofało zgodę na udział w badaniu), z których 10 kontynuowało leczenie natalizumabem w dawce 300 mg, co 4 tygodnie, a 9 chorych poddanych zostało leczeniu interferonem beta-1b podawanym podskórnie w dawce 250 µg, co drugi dzień. Podawanie interferonu beta rozpoczęto w czasie 30 dni po ostatniej infuzji natalizumabu. Pacjenci nietolerujący interferonu beta mogli zmienić terapię na octan glatirameru podawany podskórnie raz na dobę, w dawce 20 mg.

Dawkowanie natalizumabu oraz interferonu beta-1b było zgodne z zaleceniami przedstawionymi w ChPL Tysabri® [62] oraz ChPL Betaferon® [143].

Pomiędzy grupami nie było istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do wyjściowej charakterystyki pacjentów. Wskaźnik ARR w okresie 2 lat przed rozpoczęciem badania wynosił 1,3 (0,5-2,5) w grupie stosującej natalizumab oraz 1 (0,5-2,5) w grupie kontrolnej stosującej interferon beta-1b. Okres leczenia i obserwacji wynosił 12 miesięcy. Badanie ukończyło 17 z 19 pacjentów; z badania wycofanych zostało 2 chorych stosujących interferon beta-1b.

**Tabela 120. Skuteczność kliniczna natalizumabu w bezpośrednim porównaniu do interferonu beta-1b; populacja ITT; n (%) / mediana [zakres] [14]-[15].**

Punkt końcowy	Grupa badana natalizumab N=10	Grupa kontrolna interferon beta-1b N=9	Wartość p <sup>#</sup>
<b>Czas do pierwszego nawrotu/rzutu; mediana [dni]<sup>a</sup></b>	-	103	0,125
<b>Liczba nawrotów/ rzutów<sup>b</sup></b>	0	3	0,447
<b>Odsetek pacjentów wolnych od nawrotu<sup>c</sup></b>	10 (100%)	7 (78%)	0,206
<b>Odsetek pacjentów wolnych od zmian T2<sup>d</sup></b>	62,5%	25%	<b>0,04</b>
<b>Zmiana EDSS</b>	0	0,5 [0,5; 1,5]	-
- w 6. miesiącu	3,0 [1,5; 3,5]	3,0 [1,5; 3,5]	0,966
- w 12. miesiącu	3,0 [1,5; 3,5]	3,5 [1,5; 3,5]	0,315
<b>Liczba zmian Gd+<sup>e</sup></b>			
<b>w 3. miesiącu</b>	0 (0)	0 [0; 1]	0,696
<b>w 6. miesiącu</b>	0 (0)	0 [0; 5]	0,442
<b>w 9. miesiącu</b>	0 (0)	0 [0; 1]	0,694
<b>w 12. miesiącu</b>	0 [0; 1]	0 [0; 2]	0,694



Punkt końcowy	Grupa badana natalizumab N=10	Grupa kontrolna interferon beta-1b N=9	Wartość p <sup>#</sup>
<b>Liczba nowych zmian w obrazie T2<sup>b</sup></b>			
<b>w 3. miesiącu</b>	0 [0; 1]	0,5 [0; 2]	0,146
<b>w 6. miesiącu</b>	0 [0; 2]	1,5 [0; 9]	<b>0,043</b>
<b>w 9. miesiącu</b>	0 (0)	0,5 [0; 6]	0,105
<b>w 12. miesiącu</b>	0 (0)	0 [0; 12]	0,234

<sup>#</sup> Wartości przedstawione w publikacji referencyjnej; <sup>^</sup> w okresie obserwacji wynoszącym 12 miesięcy; <sup>a</sup> test Log-rank; <sup>b</sup> test U-Mann Whitney; <sup>c</sup> dwukierunkowy test dokładny Fishera.

W odniesieniu do pierwszorzędnego punktu końcowego jakim była ocena czasu do wystąpienia pierwszego nawrotu/ rzutu choroby w trakcie badania obserwowano wyraźny trend na korzyść terapii natalizumabem, niemniej raportowana różnica między grupami nie osiągnęła poziomu istotności statystycznej ( $p=0,125$ ), prawdopodobnie z powodu zbyt małej liczebności próby. Mediana czasu do pierwszego nawrotu w trakcie badania wynosiła 103 dni w grupie pacjentów stosujących interferon beta-1b, podczas gdy w grupie chorych poddanych terapii natalizumabem nie raportowano żadnego rzutu choroby.

W okresie obserwacji wynoszącym 12 miesięcy, 7 z 9 (78%) chorych z grupy kontrolnej pozostawało wolnych od nawrotu w porównaniu do wszystkich 10 (100%) pacjentów kontynuujących terapię natalizumabem, niemniej różnica między grupami nie osiągnęła poziomu istotności statystycznej ( $OR_{Peto}=0,107$ ; 95%CI: 0,006; 1,860;  $p=0,206$ ). U 2 pacjentów stosujących interferon beta-1b wystąpiły łącznie 3 rzuty choroby ( $p=0,447$ ), wszystkie przebiegające z przejściowym pogorszeniem EDSS. Co istotne, rzut choroby nie wynikał z obecności przeciwciał neutralizujących interferon beta w surowicy krwi, które najczęściej wiążą się z niepowodzeniem leczenia, ponieważ obaj pacjenci byli seronegatywni. Żaden z pacjentów nie doświadczył utrzymującej się progresji niepełnosprawności ocenianej w skali EDSS (u jednego pacjenta wystąpiła progresja niesprawności o 1,5 punktu w skali EDSS, miesiąc po rzucie, który miał miejsce w 11. miesiącu udziału w badaniu).

Roczny wskaźnik rzutów choroby (ARR) w obu grupach był istotnie statystycznie niższy w porównaniu z okresem przed rozpoczęciem terapii natalizumabem ( $p=0,034$  dla grupy stosującej interferon beta-1b i  $p=0,005$  dla grupy stosującej dalej natalizumab).

W grupie chorych stosujących interferon beta-1b raportowano większą liczbę zmian w obrazach T2-zależnych niż u pacjentów poddanych terapii natalizumabem w każdym punkcie czasowym; przy czym różnica między grupami osiągnęła poziom istotności statystycznej jedynie w 6. miesiącu leczenia ( **$p=0,043$** ). Ogólne prawdopodobieństwo utrzymania braku nowych zmian w obrazach T2-zależnych w okresie 12 miesięcy leczenia pozostawało istotnie statystycznie większe w przypadku stosowania natalizumabu w porównaniu do interferonu beta-1b (62,5% vs 25%;  **$p=0,04$** ). Między grupami nie

stwierdzono natomiast istotnej statystycznie różnicy ( $p > 0,05$ ) w odniesieniu do wystąpienia nowych zmian po wzmocnieniu gadolinem (Gd+) przez cały okres badania.

Nie zaobserwowano korelacji pomiędzy ARR, nowymi zmianami w obrazach T2-zależnych, zmianami po wzmocnieniu gadolinem a czasem uczestnictwa w badaniu, wyjściowymi parametrami demograficznymi i klinicznymi.

W publikacji [15] przedstawiono wyniki oceny zaburzeń w sferze poznawczej oraz zmiany jakości życia w oparciu o wyniki testów neuropsychologicznych oraz skali, takich jak: PASAT (ang. *Paced Auditory Serial Addition Test, 3 sec*), FSMC (ang. *Fatigue Scale for Motor and Cognitive functions*), FAMS (ang. *Functional Assessment of Multiple Sclerosis*), oraz EQ-VAS (ang. *EuroQol visual analogue scale*).

Wyjściowe wartości wszystkich wskaźników były porównywalne w obu grupach (PASAT  $p = 0,68$ ; FSMC  $p = 0,93$ ; FAMS  $p = 0,33$ ), za wyjątkiem wyniku w skali EQ-VAS, który był niższy w grupie chorych otrzymujących interferon beta-1b ( $p = 0,04$ ).

**Tabela 121. Skuteczność kliniczna natalizumabu w bezpośrednim porównaniu do interferonu beta-1b; populacja ITT; średnia (SD) [15].**

Punkt końcowy	Grupa badana natalizumab N=10		Grupa kontrolna interferon beta-1b N=9		Wartość p*
	6 miesięcy	12 miesięcy	6 miesięcy	12 miesięcy	
<b>PASAT</b>	45,0 (9,6)	47,5 (8,3)	45,1 (7,8)	49,1 (8,3)	0,8
<b>FSMC</b>	49,8 (16,5)	53,1 (13,9)	62,9 (17,6)	68,9 (12,3)	0,9
<b>FAMS</b>	132,7 (17,4)	133,7 (15,4)	116,9 (32,1)	109,2 (25,3)	0,2
<b>EQ-VAS</b>	71,2 (16,8)	77,3 (9,8)	59,2 (12,8)	59,8 (11,3)	0,6
<b>Satysfakcja z leczenia</b>	96,0 (6,9)	93,0 (7,3)	80,0 (11,1)	78,6 (10,2)	0,6
<b>Adherence</b>	100 (0,00)	99,2 (2,5)	91,7 (7,33)	90,6 (5,7)	0,9

\*Wartości przedstawione w publikacji referencyjnej; PASAT 3" – ang. *Paced auditory serial addition test 3 sec.*; FSMC – ang. *Fatigue scale for motor and cognition functions*; FAMS – ang. *Functional assessment of multiple sclerosis*; EQ-VAS – ang. *EuroQol Visual Analogue Scale*.

Przeprowadzone porównania wskazały na brak istotnych statystycznie różnic ( $p > 0,05$ ) między stosowaniem natalizumabu, a interferonu beta-1b w zakresie zmian:

- funkcji poznawczych w teście PASAT ( $p = 0,8$ ),
- nasilenia zmęczenia w teście FSMC ( $p = 0,9$ ),
- jakości życia ocenianej za pomocą FAMS ( $p = 0,2$ ) i EQ-VAS ( $p = 0,6$ ),
- satysfakcji z leczenia ( $p = 0,6$ ).

W przypadku większości analizowanych parametrów obserwowano spójny trend na korzyść terapii natalizumabem.

Stopień przestrzegania zaleceń terapeutycznych (*adherence*) w czasie trwania badania był ogólnie wysoki i porównywalny w obu grupach ( $p=0,9$ ).

### **Fox 2014 [16]**

Wieloośrodkowe, badanie IV fazy o akronimie RESTORE przeprowadzono z randomizacją i częściowo – z grupą kontrolną otrzymującą placebo. Celem badania była ocena aktywności stwardnienia rozsianego w czasie 24-tygodniowej przerwy w stosowaniu natalizumabu i rozpoczęciu terapii interferonem beta-1a lub octanem glatirameru.

Do badania przeprowadzonego w okresie od marca 2010 do listopada 2011 roku włączono pacjentów ze stwardnieniem rozsianym (SM) z 31 ośrodków klinicznych w Ameryce Północnej i Europie, którzy pozostawali wolni od nawrotu choroby w czasie rocznej terapii natalizumabem. Poza stosowaniem natalizumabu w okresie co najmniej 12 miesięcy przed randomizacją, kryterium włączenia był również brak zmian po wzmocnieniu gadolinem w badaniu MRI.

Wcześniej terapie stosowane przez pacjentów włączonych do badania RESTORE obejmowały: interferon beta-1a (73%), octan glatirameru (37%), interferon beta-1b (33%).

Pacjentów w losowy sposób przydzielono do grupy kontynuującej leczenie natalizumabem w dawce 300 mg, co 4 tygodnie (N=45); grupy poddanej zmianie terapii na podawanie placebo (N=42) lub grupy poddanej zmianie terapii na: interferon beta-1a podawany domięśniowo (N=17) lub octan glatirameru (N=17) lub metyloprednizolon (N=54), stosowane bez zamaskowania. W niniejszej analizie przedstawiono wyniki dotyczące tylko porównania natalizumabu z interferonem lub octanem glatirameru.

W badaniu nie podano informacji czy zastosowane dawki interferonu beta-1a i octanu glatirameru były zgodne z zaleceniami przedstawionymi odpowiednio w ChPL Avonex® [141] oraz ChPL Copaxone® [144], natomiast natalizumab podawano zgodnie z zaleceniami w ChPL Tysabri® [62].

Okres leczenia w przypadku podawania natalizumabu lub placebo wynosił 24 tygodnie, natomiast dla podawania interferonu beta-1a oraz octanu glatirameru – 28 tygodni. Całkowity okres obserwacji wynosił 52 tygodnie; od 28. do 52. tygodnia od randomizacji wszyscy pacjenci przyjmowali natalizumab w sposób niezamaskowany. Oceny klinicznej chorych oraz badania MRI wykonywano co 4 tygodnie.

Badanie zakończyło 96% pacjentów z grupy kontynuującej stosowanie natalizumabu, 83% chorych z grupy placebo oraz 83% z grupy poddanej terapii innymi lekami DMT. Analizę skuteczności klinicznej przeprowadzono w populacji pacjentów, którzy ukończyli co najmniej 4 tygodnie leczenia i nie naruszyli protokołu badania (obecność przeciwciał przeciwko interferonowi beta-1a oraz wybór interferonu beta-

1a jako leku alternatywnego, brak przyjęcia dawki natalizumabu w dniu rozpoczęcia badania, wcześniej randomizacja do badania).

Łącznie 2 z 45 (4%) chorych kontynuujących terapię natalizumabem oraz 23 z 122 (19%) pacjentów, którzy przegrali stosowanie natalizumabu (i rozpoczęło stosowanie placebo, interferonu beta-1a, octanu glatirameru lub metyloprednizolonu) doświadczyło nawrotu choroby w czasie 24 tygodni leczenia. Różnica między natalizumabem, a łączną grupą kontrolną była statystycznie istotna na korzyść terapii natalizumabem ( $p=0,026$ ).

**Tabela 122. Skuteczność kliniczna natalizumabu w bezpośrednim porównaniu do interferonu beta-1a w odniesieniu do częstości nawrotu choroby w czasie 24 tygodni obserwacji; n (%) [16].**

Punkt końcowy	Grupa badana natalizumab	Grupa kontrolna interferon beta-1a	RR/OR <sub>Peto</sub> [95% CI]*	Wartość p*	NNT [95% CI]*
<b>Populacja ogólna</b>					
<b>Nawrót/ rzut choroby</b>	2 (4%)/ N=45	4 (29%)/ N=14	0,16 [0,04; 0,68]	<b>&lt;0,05</b>	5 [2; 21]
<b>Chorzy z wysoką aktywnością choroby<sup>^</sup></b>					
<b>Nawrót/ rzut choroby</b>	2 (11%)/ N=19	2 (50%)/ N=4	0,21 [0,05; 1,05]	>0,05	-
<b>Chorzy z niską aktywnością choroby</b>					
<b>Nawrót/ rzut choroby</b>	0 (0%)/ N=26	2 (20%)/ N=10	OR <sub>Peto</sub> =0,025 [0,001; 0,568]	<b>&lt;0,05</b>	5 [2; 21]

\*obliczone przez autorów analizy na podstawie dostępnych danych. <sup>^</sup> ≥2 nawroty/ rzuty choroby w czasie 12 miesięcy przed rozpoczęciem terapii natalizumabem.

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie natalizumabu w porównaniu do interferonu beta-1a wiąże się z istotnie statystycznie ( $p<0,05$ ) mniejszym ryzykiem wystąpienia:

- nawrotu choroby w ogólnej populacji pacjentów (parametr NNT wyniósł 5 (95% CI: 2; 21), co oznacza, że podawanie natalizumabu zamiast interferonu beta-1a pięciu pacjentom wiąże się z brakiem nawrotu choroby dodatkowo u jednego pacjenta w tej grupie w okresie obserwacji wynoszącym 24 tygodnie),
- nawrotu choroby w subpopulacji pacjentów w niską aktywnością choroby (parametr NNT wyniósł 5 (95% CI: 2; 21), co oznacza, że podawanie natalizumabu zamiast interferonu beta-1a pięciu pacjentom wiąże się z brakiem nawrotu choroby dodatkowo u jednego pacjenta w tej grupie w okresie obserwacji wynoszącym 24 tygodnie).

Wykazano brak istotnej statystycznie ( $p>0,05$ ) różnicy między natalizumabem, a interferonem beta-1a w zakresie ryzyka nawrotu choroby w subpopulacji pacjentów z wysoko aktywną chorobą, niemniej raportowana różnica znalazła się na granicy istotności statystycznej i wskazuje trend na korzyść terapii natalizumabem.

**Tabela 123. Skuteczność kliniczna natalizumabu w bezpośrednim porównaniu do interferonu beta-1a w odniesieniu do częstości nawrotu radiologicznej aktywności choroby w czasie 24 tygodni obserwacji; n (%) [16].**

Punkt końcowy	Grupa badana natalizumab	Grupa kontrolna interferon beta-1a	OR <sub>Peto</sub> [95% CI]*	Wartość p*	NNT (95% CI)*
<b>Populacja ogólna</b>					
<b>Nawrót radiologicznej aktywności choroby<sup>#</sup></b>	0 (0%) / N=45	1 (7%) / N=14	0,0148 [0,0001; 1,4812]	>0,05	-
	<b>Chorzy z wysoką aktywnością choroby<sup>^</sup></b>				
	0 (0%) / N=19	0 (0%) / N=4	-	-	-
	<b>Chorzy z niską aktywnością choroby</b>				
	0 (0%) / N=26	1 (10%) / N=10	0,273 [0,0003; 2,1725]	>0,05	-

\*obliczone przez autorów analizy na podstawie dostępnych danych. <sup>^</sup> ≥2 nawroty/ rzuty choroby w czasie 12 miesięcy przed rozpoczęciem terapii natalizumabem. <sup>#</sup>1 nowa zmiana Gd+ o objętości >0,8 mm<sup>3</sup> lub ≥2 zmiany Gd+ o jakiegokolwiek objętości uwidocznione w badaniu MRI.

Przeprowadzona analiza wykazała brak istotnych statystycznie ( $p > 0,05$ ) różnic między stosowaniem natalizumabu, a interferonem beta-1a w zakresie ryzyka wystąpienia:

- nawrotu radiologicznej aktywności choroby w ogólnej populacji pacjentów, jak i w subpopulacji chorych z niską aktywnością choroby w okresie obserwacji wynoszącym 24 tygodnie.

**Tabela 124. Skuteczność kliniczna natalizumabu w bezpośrednim porównaniu do octanu glatirameru w odniesieniu do częstości nawrotu choroby w czasie 24 tygodni obserwacji; n (%) [16].**

Punkt końcowy	Grupa badana natalizumab	Grupa kontrolna octan glatirameru	RR/OR <sub>Peto</sub> [95% CI]*	Wartość p*	NNT [95% CI]*
<b>Populacja ogólna</b>					
<b>Nawrót/ rzut choroby</b>	2 (4%) / N=45	4 (27%) / N=15	0,17 [0,04; 0,73]	<b>&lt;0,05</b>	5 [3; 26]
<b>Chorzy z wysoką aktywnością choroby<sup>^</sup></b>					
<b>Nawrót/ rzut choroby</b>	2 (11%) / N=19	3 (43%) / N=7	0,25 [0,06; 1,07]	>0,05	-
<b>Chorzy z niską aktywnością choroby</b>					
<b>Nawrót/ rzut choroby</b>	0 (0%) / N=26	1 (13%) / N=8	OR <sub>Peto</sub> = 0,0143 [0,0001; 1,4486]	>0,05	-

\*obliczone przez autorów analizy na podstawie dostępnych danych; <sup>^</sup> ≥2 nawroty/ rzuty choroby w czasie 12 miesięcy przed rozpoczęciem terapii natalizumabem.

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie natalizumabu w porównaniu do octanu glatirameru wiąże się z istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) mniejszym ryzykiem wystąpienia:

- nawrotu choroby w ogólnej populacji pacjentów (parametr NNT wyniósł 5 (95% CI: 3; 26), co oznacza, że podawanie natalizumabu zamiast octanu glatirameru pięciu pacjentom wiąże się z brakiem nawrotu choroby dodatkowo u jednego pacjenta w tej grupie w okresie obserwacji wynoszącym 24 tygodnie).

Wykazano brak istotnej statystycznie ( $p > 0,05$ ) różnicy między natalizumabem, a octanem glatirameru w zakresie ryzyka nawrotu choroby w subpopulacjach pacjentów z wysoką, jak i niską aktywnością choroby, niemniej obserwowane różnice wskazują trend na korzyść stosowania natalizumabu.

**Tabela 125. Skuteczność kliniczna natalizumabu w bezpośrednim porównaniu do octanu glatirameru w odniesieniu do częstości nawrotu radiologicznej aktywności choroby w czasie 24 tygodni obserwacji; n (%) [16].**

Punkt końcowy	Grupa badana natalizumab	Grupa kontrolna octan glatirameru	OR <sub>Peto</sub> [95% CI]*	Wartość p*	NNT [95% CI]*
<b>Populacja ogólna</b>					
<b>Nawrót radiologicznej aktywności choroby<sup>#</sup></b>	0 (0%) / N=45	8 (53%) / N=15	0,011 [0,002; 0,059]	<b>&lt;0,05</b>	2 [2; 4]
	<b>Chorzy z wysoką aktywnością choroby<sup>^</sup></b>				
	0 (0%) / N=19	5 (71%) / N=7	0,012 [0,001; 0,104]	<b>&lt;0,05</b>	2 [2; 3]
	<b>Chorzy z niską aktywnością choroby</b>				
	0 (0%) / N=26	3 (38%) / N=8	0,0108 [0,0007; 0,1700]	<b>&lt;0,05</b>	3 [2; 8]

\*obliczone przez autorów analizy na podstawie dostępnych danych. <sup>^</sup> ≥2 nawroty/ rzuty choroby w czasie 12 miesięcy przed rozpoczęciem terapii natalizumabem. <sup>#</sup> 1 nowa zmiana Gd+ o objętości >0,8 mm<sup>3</sup> lub ≥2 zmiany Gd+ o jakiegokolwiek objętości uwidocznione w badaniu MRI.

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie natalizumabu w porównaniu do octanu glatirameru wiąże się z istotnie statystycznie (p<0,05) mniejszym ryzykiem wystąpienia:

- nawrotu radiologicznej aktywności choroby w ogólnej populacji pacjentów (parametr NNT wyniósł 2 [95% CI: 2; 4],
- nawrotu radiologicznej aktywności choroby w subpopulacji pacjentów z wysoko aktywną chorobą (parametr NNT wyniósł 2 [95% CI: 2; 3]),
- nawrotu radiologicznej aktywności choroby w subpopulacji pacjentów z niską aktywnością choroby (parametr NNT wyniósł 3 [95% CI: 2; 8]).

W 52. tygodniu całkowitego okresu obserwacji tj. po dodatkowych 24 tygodniach stosowania natalizumabu w sposób niezamaskowany we wszystkich grupach pacjentów, wystąpienie nawrotu choroby raportowano u 8 z 155 chorych (5%), z których 5 pacjentów nie otrzymywało natalizumabu w czasie randomizowanej fazy badania, a 3 chorych doświadczyło nawrotu w czasie 4 tygodni ponownej zmiany terapii na natalizumab.

### **5.3.3. ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA NATALIZUMABU W LECZENIU PACJENTÓW Z RZUTOWO-REMISYJNĄ POSTACIĄ STWARDNIENIA ROZSIANEGO – PORÓWNANIE BEZPOŚREDNIE Z FINGOLIMODEM – badanie randomizowane**

#### **REVEAL - Butzkueven i wsp. 2020 [17]**

Badanie kliniczne przeprowadzone z randomizacją, IV fazy, w ramach którego analizowano skuteczność kliniczną natalizumabu w bezpośrednim porównaniu z fingolimodem w grupie pacjentów z aktywną, rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego.

**Tabela 126. Bezpieczeństwo stosowania natalizumabu w bezpośrednim porównaniu do fingolimodu; n (%) – zdarzenia niepożądane odnotowane u  $\geq 5\%$  pacjentów, w którejkolwiek z grup [13].**

Punkt końcowy, n (%)	Grupa badana Natalizumab N=54	Grupa kontrolna Fingolimod N=54	RR/ OR <sub>Peto</sub> [95% CI]*	Wartość p*
Przerwanie udziału w badaniu z jakichkolwiek przyczyn [głównie z powodu zakończenia badania decyzją sponsora]	53 (98,1%)	51 (94,4%)	1,04 [0,95; 1,16]	>0,05
Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia	23 (42,6%)	32 (59,3%)	0,72 [0,49; 1,04]	>0,05
Ból głowy	6 (11,1%)	4 (7,4%)	1,50 [0,48; 4,75]	>0,05
Rzut choroby	1 (1,9%)	8 (14,8%)	<b>0,13 [0,02; 0,73]</b>	<b>&lt;0,05 NNT=8 [4; 33]</b>
Hipoestezja	0 (0%)	3 (5,6%)	Peto OR=0,13 [0,01; 1,28]	>0,05
Migrena	0 (0%)	3 (5,6%)	Peto OR=0,13 [0,01; 1,28]	>0,05
Infekcja górnych dróg oddechowych	1 (1,9%)	5 (9,3%)	0,20 [0,03; 1,24]	>0,05
Infekcja dróg moczowych	2 (3,7%)	3 (5,6%)	0,68 [0,14; 3,22]	>0,05
Obniżenie liczby limfocytów	0 (0%)	5 (9,3%)	<b>Peto OR=0,13 [0,02; 0,75]</b>	<b>&lt;0,05 NNT=11 [6; 45]</b>
Wzrost poziomu aminotransferazy alaninowej	0 (0%)	3 (5,6%)	Peto OR=0,13 [0,01; 1,28]	>0,05
Lęk	1 (1,9%)	3 (5,6%)	0,33 [0,04; 2,25]	>0,05
Zmęczenie	3 (5,6%)	0 (0%)	Peto OR=7,68 [0,78; 75,39]	>0,05
Ból jamy ustnej i gardła	3 (5,6%)	1 (1,9%)	3,00 [0,44; 20,62]	>0,05
Ciężkie zdarzenia niepożądane	0 (0%)	2 (3,7%)	Peto OR=0,13 [0,01; 2,15]	>0,05
Ciężki blok przedsionkowo-komorowy II stopnia	0 (0%)	1 (1,9%)	Peto OR=0,14 [0,003; 6,81]	>0,05
Ciężka migrena z aurą	0 (0%)	1 (1,9%)	Peto OR=0,14 [0,003; 6,81]	>0,05
<b>Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia</b>				
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia ogółem	1 (1,9%)	3 (5,6%)	0,33 [0,04; 2,25]	>0,05
Blok przedsionkowo-komorowy II stopnia	0 (0%)	1 (1,9%)	Peto OR=0,14 [0,003; 6,81]	>0,05
Wysypka w miejscu infuzji	1 (1,9%)	0 (0%)	Peto OR=7,39 [0,15; 372,38]	>0,05
Wzrost poziomu aminotransferazy alaninowej	0 (0%)	1 (1,9%)	Peto OR=0,14 [0,003; 6,81]	>0,05
Wzrost poziomu aminotransferazy asparaginianowej	0 (0%)	1 (1,9%)	Peto OR=0,14 [0,003; 6,81]	>0,05
Ból głowy	0 (0%)	1 (1,9%)	Peto OR=0,14 [0,003; 6,81]	>0,05

\*obliczone przez autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

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

- zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia;
- bólu głowy;
- hipoestezji;
- migreny;
- infekcji górnych dróg oddechowych;
- infekcji dróg moczowych;
- wzrostu poziomu aminotransferazy alaninowej;
- lęku;
- zmęczenia;
- bólu jamy ustnej i gardła;
- ciężkich zdarzeń niepożądanych, w tym: bloku przedsionkowo-komorowego II stopnia, migreny z aurą;
- zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia, w tym: bloku przedsionkowo-komorowego II stopnia, wysypki w miejscu infuzji, wzrostu poziomu aminotransferazy alaninowej, asparaginianowej, bólu głowy;
- przerwania udziału w badaniu z dowolnej przyczyny.

Wykazano natomiast, że stosowania natalizumabu w porównaniu z fingolimodem wiąże się z istotnie statystycznie niższym ryzykiem wystąpienia rzutu choroby (NNT=8) i wzrostu poziomu limfocytów (NNT=11), w okresie obserwacji, którego mediana wynosiła 40,1 (7,1–64,7) tygodni dla natalizumabu i 36,7 (7,0–64,1) tygodni dla fingolimodu.

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

##### **SURPASS (NCT01058005) [13]**

Celem randomizowanego, otwartego badania o akronimie SURPASS [13] było porównanie profilu bezpieczeństwa natalizumabu z interferonem beta-1a (podawanym w dawce 44 mg podskórną, 3x w tygodniu) i octanem glatirameru (podawanym w dawce 20 mg podskórną, 1x dobowo), **w populacji dorosłych pacjentów z RRMS, leczonych octanem glatirameru lub interferonem beta-1a, w ramach terapii I linii przez 6-18 miesięcy przed randomizacją, w czasie stosowania których występowała aktywność choroby definiowana jako  $\geq 1$  rzut kliniczny LUB  $\geq 2$  nowe zmiany**



**w MRI (GD+ i/lub w obrazach T2).** Kryteria te jedynie w dość wysokim stopniu odpowiadają rozszerzonej populacji SOT.

Pacjentów zrandomizowano do 3 grup:

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

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

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

Do ocenianych w badaniu punktów końcowych należało:

- ryzyko wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie terapii (TEAE, ang. *treatment emergent adverse event*), definiowanych jako każde nieprzewidziane zdarzenie medyczne, które przy dowolnej dawce: skutkuje śmiercią; w ocenie Badacza narażające osobę badaną na bezpośrednie ryzyko śmierci (zdarzenie zagrażające życiu; nie obejmuje to jednak zdarzenia, które gdyby wystąpiło w cięższej postaci, mogłoby spowodować śmierć); wymagające hospitalizacji stacjonarnej lub przedłużenia dotychczasowej hospitalizacji; prowadzące do trwałej lub znacznej niepełnosprawności lub prowadzące do wady wrodzonej/uszkodzenia płodu. Mogły to być również jakiegokolwiek inne ważne medycznie zdarzenie, które w opinii badacza mogły narazić pacjenta na niebezpieczeństwo lub wymagać interwencji w celu zapobieżenia jednemu z innych skutków wymienionych w powyższej definicji;
- zdarzenia niepożądane z wykluczeniem ciężkich TEAE;
- ryzyko zgonu;
- przerwanie terapii z powodu zdarzeń niepożądanych.

#### Ciężkie zdarzenia niepożądane

**Tabela 127. Bezpieczeństwo stosowania natalizumabu w bezpośrednim porównaniu do interferonu beta-1a – ciężkie zdarzenia niepożądane; n (%) [13].**

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

\*obliczone przez autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

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

**Tabela 128. Bezpieczeństwo stosowania natalizumabu w bezpośrednim porównaniu do octanu glatirameru – ciężkie zdarzenie niepożądane; n (%) [13].**

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

\*obliczone przez autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

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

Nieciężkie zdarzenia niepożądane

**Tabela 129. Bezpieczeństwo stosowania natalizumabu w bezpośrednim porównaniu do interferonu beta-1a – nieciężkie zdarzenia niepożądane (występujące u co najmniej jednego pacjenta w grupie badanej lub grupie kontrolnej); n (%) [13].**

Punkt końcowy	Grupa badana natalizumab N=36	Grupa kontrolna I Interferon beta-1a, N=22	RR/ OR <sub>Peto</sub> [95% CI]*	Wartość p*
<b>Nieciężkie zdarzenia niepożądane ogółem</b>	19 (52,8%)	12 (54,6%)	0,97 [0,60; 1,64]	>0,05
<b>Limfadenopatia</b>	1 (2,8%)	0 (0%)	OR <sub>Peto</sub> =5,01 [0,09; 284,43]	>0,05

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

\*obliczone przez autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

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

- nieciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem;

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

**Tabela 130. Bezpieczeństwo stosowania natalizumabu w bezpośrednim porównaniu do octanu glatirameru – nieciężkie zdarzenie niepożądane (występujące u co najmniej jednego pacjenta w grupie badanej lub grupie kontrolnej); n (%) [13].**

Punkt końcowy	Grupa badana natalizumab N=36	Grupa kontrolna II Octan glatirameru, N=17	RR/ OR <sub>Peto</sub> [95% CI]*	Wartość p*	NNT [95% CI]*
<b>Nieciężkie zdarzenia niepożądane ogółem</b>	19 (52,8%)	11 (64,7%)	0,82 [0,52; 1,37]	>0,05	-
<b>Limfadenopatia</b>	1 (2,8%)	1 (5,9%)	0,47 [0,05; 4,41]	>0,05	
<b>Anemia makrocytowa</b>	0 (0%)	1 (5,9%)	OR <sub>Peto</sub> =0,04 [0,001; 2,95]	>0,05	-
<b>Zawroty głowy (ang. <i>vertigo</i>)</b>	1 (2,8%)	1 (5,9%)	0,47 [0,05; 4,41]	>0,05	
<b>Zamazane widzenie</b>	1 (2,8%)	1 (5,9%)	0,47 [0,05; 4,41]	>0,05	
<b>Zmętnienie ciała szklistego</b>	0 (0%)	1 (5,9%)	OR <sub>Peto</sub> =0,04 [0,001; 2,95]	>0,05	-
<b>Nudności</b>	6 (16,7%)	1 (5,9%)	2,83 [0,51; 17,45]	>0,05	-
<b>Wymioty</b>	3 (8,3%)	0 (0%)	OR <sub>Peto</sub> =4,62 [0,39; 54,79]	>0,05	-
<b>Zaparcia</b>	0 (0%)	2 (11,8%)	OR <sub>Peto</sub> =0,04 [0,002; 0,84]	<b>&lt;0,05</b>	<b>NNT= 9 [3; 86]</b>
<b>Biegunka</b>	0 (0%)	1 (5,9%)	OR <sub>Peto</sub> =0,04 [0,001; 2,95]	>0,05	-
<b>Dysfagia</b>	0 (0%)	1 (5,9%)	OR <sub>Peto</sub> =0,04 [0,001; 2,95]	>0,05	-
<b>Zaburzenia żołądkowo-jelitowe</b>	0 (0%)	1 (5,9%)	OR <sub>Peto</sub> =0,04 [0,001; 2,95]	>0,05	-
<b>Choroba przyzębia</b>	0 (0%)	1 (5,9%)	OR <sub>Peto</sub> =0,04 [0,001; 2,95]	>0,05	-
<b>Zmęczenie</b>	4 (11,1%)	3 (17,7%)	0,63 [0,18; 2,35]	>0,05	-
<b>Zaburzenia chodu</b>	0 (0%)	1 (5,9%)	OR <sub>Peto</sub> =0,04 [0,001; 2,95]	>0,05	-
<b>Gorączka</b>	2 (5,6%)	0 (0%)	OR <sub>Peto</sub> =4,49 [0,22; 89,95]	>0,05	-
<b>Reakcja w miejscu wstrzyknięcia</b>	0 (0%)	1 (5,9%)	OR <sub>Peto</sub> =0,04 [0,001; 2,95]	>0,05	-
<b>Objawy grypopodobne</b>	0 (0%)	1 (5,9%)	OR <sub>Peto</sub> =0,04 [0,001; 2,95]	>0,05	-
<b>Zgrubienie w miejscu wstrzyknięcia</b>	0 (0%)	1 (5,9%)	OR <sub>Peto</sub> =0,04 [0,001; 2,95]	>0,05	-
<b>Świąd w miejscu wstrzyknięcia</b>	0 (0%)	1 (5,9%)	OR <sub>Peto</sub> =0,04 [0,001; 2,95]	>0,05	-
<b>Opuchlizna w miejscu wstrzyknięcia</b>	0 (0%)	1 (5,9%)	OR <sub>Peto</sub> =0,04 [0,001; 2,95]	>0,05	-
<b>Infekcja dróg moczowych</b>	5 (13,9%)	0 (0%)	OR <sub>Peto</sub> =4,93 [0,70; 34,79]	>0,05	-

Punkt końcowy	Grupa badana natalizumab N=36	Grupa kontrolna II Octan glatirameru, N=17	RR/ OR <sub>Peto</sub> [95% CI]*	Wartość p*	NNT [95% CI]*
Zapalenie oskrzeli	2 (5,6%)	1 (5,9%)	0,94 [0,13; 7,03]	>0,05	-
Zapalenie jamy nosowej i gardła	3 (8,3%)	0 (0%)	OR <sub>Peto</sub> =4,62 [0,39; 54,79]	>0,05	-
Zapalenie zatok	3 (8,3%)	1 (5,9%)	1,42 [0,22; 9,63]	>0,05	-
Infekcja górnych dróg oddechowych	2 (5,6%)	0 (0%)	OR <sub>Peto</sub> =4,49 [0,22; 89,95]	>0,05	-
Grzybica sromu i pochwy	1 (2,8%)	1 (5,9%)	0,47 [0,05; 4,41]	>0,05	-
Zapalenie pęcherza	0 (0%)	1 (5,9%)	OR <sub>Peto</sub> =0,04 [0,001; 2,95]	>0,05	-
Wirusowe zapalenie żołądka	0 (0%)	1 (5,9%)	OR <sub>Peto</sub> =0,04 [0,001; 2,95]	>0,05	-
Zapalenie żołądka i jelit	0 (0%)	1 (5,9%)	OR <sub>Peto</sub> =0,04 [0,001; 2,95]	>0,05	-
Wirus opryszczki	0 (0%)	1 (5,9%)	OR <sub>Peto</sub> =0,04 [0,001; 2,95]	>0,05	-
Jęczmień	0 (0%)	1 (5,9%)	OR <sub>Peto</sub> =0,04 [0,001; 2,95]	>0,05	-
Grypa	0 (0%)	1 (5,9%)	OR <sub>Peto</sub> =0,04 [0,001; 2,95]	>0,05	-
Infekcja zęba	0 (0%)	1 (5,9%)	OR <sub>Peto</sub> =0,04 [0,001; 2,95]	>0,05	-
Upadek	0 (0%)	1 (5,9%)	OR <sub>Peto</sub> =0,04 [0,001; 2,95]	>0,05	-
Stłuczenie	0 (0%)	1 (5,9%)	OR <sub>Peto</sub> =0,04 [0,001; 2,95]	>0,05	-
Ekspozycja na związki toksyczne	0 (0%)	1 (5,9%)	OR <sub>Peto</sub> =0,04 [0,001; 2,95]	>0,05	-
Złamanie piszczeli	0 (0%)	1 (5,9%)	OR <sub>Peto</sub> =0,04 [0,001; 2,95]	>0,05	-
Zwiększone tętno	0 (0%)	1 (5,9%)	OR <sub>Peto</sub> =0,04 [0,001; 2,95]	>0,05	-
Obniżenie poziomu witaminy D	0 (0%)	1 (5,9%)	OR <sub>Peto</sub> =0,04 [0,001; 2,95]	>0,05	-
Zatrzymanie płynów w organizmie	0 (0%)	1 (5,9%)	OR <sub>Peto</sub> =0,04 [0,001; 2,95]	>0,05	-
Niedobór witaminy B12	0 (0%)	1 (5,9%)	OR <sub>Peto</sub> =0,04 [0,001; 2,95]	>0,05	-
Ból kończyn	1 (2,8%)	2 (11,8%)	0,24 [0,03; 1,72]	>0,05	-
Mialgia	1 (2,8%)	0 (0%)	OR <sub>Peto</sub> =4,36 [0,07 ; 290,40]	>0,05	-
Skurcze mięśni	0 (0%)	2 (11,8%)	OR <sub>Peto</sub> =0,04 [0,002 ; 0,84]	<b>&lt;0,05</b>	<b>NNT= 9 [3; 86]</b>
Zmęczenie mięśni	0 (0%)	1 (5,9%)	OR <sub>Peto</sub> =0,04 [0,001; 2,95]	>0,05	-
Mięśniak macicy	0 (0%)	1 (5,9%)	OR <sub>Peto</sub> =0,04 [0,001; 2,95]	>0,05	-

Punkt końcowy	Grupa badana natalizumab N=36	Grupa kontrolna II Octan glatirameru, N=17	RR/ OR <sub>Peto</sub> [95% CI]*	Wartość p*	NNT [95% CI]*
<b>Rzut stwardnienia rozsianego</b>	1 (2,8%)	5 (29,4%)	0,09 [0,02; 0,56]	<b>&lt;0,05</b>	<b>NNT= 4 [2; 13]</b>
<b>Ból głowy</b>	5 (13,9%)	1 (5,9%)	2,36 [0,42; 14,85]	>0,05	-
<b>Parestezje</b>	3 (8,3%)	1 (5,9%)	1,42 [0,22; 9,63]	>0,05	-
<b>Niedoczulica</b>	1 (2,8%)	0 (0%)	OR <sub>Peto</sub> =4,36 [0,07; 290,40]	>0,05	-
<b>Migrena</b>	2 (5,6%)	1 (5,9%)	0,94 [0,13; 7,03]	>0,05	-
<b>Zawroty głowy (ang. <i>dizziness</i>)</b>	2 (5,6%)	0 (0%)	OR <sub>Peto</sub> =4,49 [0,22; 89,95]	>0,05	-
<b>Utrata propriocepcji</b>	0 (0%)	2 (11,8%)	OR <sub>Peto</sub> =0,04 [0,002; 0,84]	<b>&lt;0,05</b>	<b>NNT= 9 [3; 86]</b>
<b>Neuralgia</b>	2 (5,6%)	0 (0%)	OR <sub>Peto</sub> =4,49 [0,22 ; 89,95]	>0,05	-
<b>Przeczulica</b>	0 (0%)	1 (5,9%)	OR <sub>Peto</sub> =0,04 [0,001; 2,95]	>0,05	-
<b>Hipertonia</b>	0 (0%)	1 (5,9%)	OR <sub>Peto</sub> =0,04 [0,001; 2,95]	>0,05	-
<b>Zaburzenia pamięci</b>	0 (0%)	1 (5,9%)	OR <sub>Peto</sub> =0,04 [0,001; 2,95]	>0,05	-
<b>Drżenie ortostatyczne</b>	0 (0%)	1 (5,9%)	OR <sub>Peto</sub> =0,04 [0,001; 2,95]	>0,05	-
<b>Lęk</b>	0 (0%)	1 (5,9%)	OR <sub>Peto</sub> =0,04 [0,001; 2,95]	>0,05	-
<b>Bezsennaść</b>	0 (0%)	1 (5,9%)	OR <sub>Peto</sub> =0,04 [0,001; 2,95]	>0,05	-
<b>Stres</b>	0 (0%)	1 (5,9%)	OR <sub>Peto</sub> =0,04 [0,001; 2,95]	>0,05	-
<b>Nietrzymanie moczu</b>	1 (2,8%)	1 (5,9%)	0,47 [0,05; 4,41]	>0,05	-
<b>Parcie nagłace na mocz</b>	0 (0%)	1 (5,9%)	OR <sub>Peto</sub> =0,04 [0,001; 2,95]	>0,05	-
<b>Kaszel</b>	2 (5,6%)	0 (0%)	OR <sub>Peto</sub> =4,49 [0,22; 89,95]	>0,05	-
<b>Ból jamy ustnej i gardła</b>	2 (5,6%)	0 (0%)	OR <sub>Peto</sub> =4,49 [0,22; 89,95]	>0,05	-
<b>Krwawienie z nosa</b>	0 (0%)	1 (5,9%)	OR <sub>Peto</sub> =0,04 [0,001; 2,95]	>0,05	-
<b>Przekrwienie górnych dróg oddechowych</b>	0 (0%)	1 (5,9%)	OR <sub>Peto</sub> =4,62 [0,39; 54,79]	>0,05	-
<b>Łysienie</b>	2 (5,6%)	0 (0%)	OR <sub>Peto</sub> =4,49 [0,22; 89,95]	>0,05	-
<b>Kontaktowe zapalenie skóry</b>	0 (0%)	1 (5,9%)	OR <sub>Peto</sub> =0,04 [0,001; 2,95]	>0,05	-
<b>Świąd</b>	0 (0%)	1 (5,9%)	OR <sub>Peto</sub> =0,04 [0,001; 2,95]	>0,05	-
<b>Guzek podskórny</b>	0 (0%)	1 (5,9%)	OR <sub>Peto</sub> =0,04 [0,001; 2,95]	>0,05	-

\*obliczone przez autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

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

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

w okresie obserwacji wynoszącym do 108 tygodni.

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

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

w okresie obserwacji wynoszącym do 108 tygodni.

#### Przerwanie terapii z powodu zdarzeń niepożądanych oraz ryzyko zgonu

**Tabela 131. Bezpieczeństwo stosowania natalizumabu w bezpośrednim porównaniu do interferonu beta-1a – zgonu i zdarzenie niepożądane prowadzące do przerwania terapii; n (%) [13].**

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

\*obliczone przez autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

**Tabela 132. Bezpieczeństwo stosowania natalizumabu w bezpośrednim porównaniu do octanu glatirameru - zgonu i zdarzenie niepożądane prowadzące do przerwania terapii; n (%) [13].**

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

\*obliczone przez autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

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

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

### Gobbi 2013/Zecca 2014 [14]-[15]

W okresie obserwacji wynoszącym 12 miesięcy reakcje w miejscu podania (iniekcji) wystąpiły u 4 (44%) pacjentów otrzymujących interferon beta-1b.

Wystąpienie co najmniej 1 infekcji w trakcie 12 miesięcy terapii raportowano u 70% chorych stosujących (kontynuujących) natalizumab oraz u 30% pacjentów, którzy rozpoczęli leczenie interferonem beta-1b.

**Tabela 133. Profil bezpieczeństwa natalizumabu w bezpośrednim porównaniu do interferonu beta-1b; odsetek pacjentów z  $\geq 1$  infekcją w czasie 12 miesięcy; populacja ITT; n (%) [14]-[15].**

Punkt końcowy	Grupa badana natalizumab N=10	Grupa kontrolna interferon beta-1b N=9	RR [95% CI]*	Wartość p
<b>Wystąpienie <math>\geq 1</math> infekcji</b>	7 (70%)	3 (33%)	2,1 [0,85; 6,12]	>0,05* 0,179^

\*obliczone przez autorów analizy na podstawie dostępnych danych; ^wartość podana w publikacji referencyjnej – obliczona dwukierunkowym testem Fishera.

W odniesieniu do ryzyka wystąpienia infekcji w okresie obserwacji wynoszącym 12 miesięcy nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy stosowaniem natalizumabu a terapią interferonem beta-1b ( $p=0,179$ ).

Nie zaobserwowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupą stosującą natalizumab a interferonem beta-1b w zakresie mediany liczby infekcji (odpowiednio 1 vs 0;  $p=0,140$ ). U żadnego pacjenta w badaniu nie raportowano wystąpienia zapalnego zespołu rekonstrukcji immunologicznej, a w przypadku kontynuacji terapii natalizumabem nie obserwowano żadnego przypadku PML.

### Fox 2014 [16]

Zarówno w randomizowanej fazie leczenia wynoszącej 24 tygodnie, jak i całkowitym w okresie obserwacji, większość pacjentów raportowała wystąpienie co najmniej 1 działania/zdarzenia niepożądanego.

**Tabela 134. Profil bezpieczeństwa natalizumabu w bezpośrednim porównaniu do interferonu beta-1a; odsetek pacjentów z  $\geq 1$  działaniem/zdarzeniem niepożądanym, a także działania/zdarzenia niepożądane raportowane u  $\geq 10\%$  chorych w czasie 24 tygodni leczenia; n (%) [16].**

Punkt końcowy	Grupa badana natalizumab N=45	Grupa kontrolna interferon beta-1a N=17	RR/OR <sub>Peto</sub> [95% CI]*	Wartość p*	NNT (95% CI)*
<b><math>\geq 1</math> działanie/zdarzenie niepożądane</b>	38 (84%)	15 (88%)	0,96 [0,78; 1,31]	>0,05	-
<b>Astenia</b>	0 (0%)	2 (12%)	OR <sub>Peto</sub> =0,025	<b>&lt;0,05</b>	9 [3; 33]



Punkt końcowy	Grupa badana natalizumab N=45	Grupa kontrolna interferon beta-1a N=17	RR/OR <sub>Peto</sub> [95% CI]*	Wartość p*	NNT (95% CI)*
			[0,001; 0,562]		
<b>Zmęczenie</b>	2 (4%)	1 (6%)	0,76 [0,11; 5,64]	>0,05	-
<b>Ból głowy</b>	8 (18%)	1 (6%)	3,02 [0,57; 18,20]	>0,05	-
<b>Objawy grypopodobne</b>	0 (0%)	5 (29%)	OR <sub>Peto</sub> =0,02 [0,003; 0,154]	<b>&lt;0,05</b>	4 [2; 8]
<b>Kurcz mięśni</b>	0 (0%)	2 (12%)	OR <sub>Peto</sub> =0,025 [0,001; 0,562]	<b>&lt;0,05</b>	9 [3; 33]
<b>Oslabienie mięśni</b>	2 (4%)	0 (0%)	OR <sub>Peto</sub> =4,06 [0,18; 93,05]	>0,05	-
<b>Zapalenie jamy nosowo-gardłowej</b>	11 (24%)	4 (24%)	1,04 [0,42; 2,86]	>0,05	-
<b>Ból kończyn</b>	3 (7%)	0 (0%)	OR <sub>Peto</sub> =4,16 [0,32; 54,80]	>0,05	-
<b>Zespół popunkcyjny</b>	0 (0%)	2 (12%)	OR <sub>Peto</sub> =0,025 [0,001; 0,562]	<b>&lt;0,05</b>	9 [3; 33]
<b>Infekcja górnych dróg oddechowych</b>	3 (7%)	0 (0%)	OR <sub>Peto</sub> =4,16 [0,32; 54,80]	>0,05	-
<b>Infekcja dróg moczowych</b>	1 (2%)	2 (12%)	0,19 [0,03; 1,39]	>0,05	-

\*obliczone przez autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

Analiza wykazała istotną statystycznie ( $p < 0,05$ ) różnicę między stosowaniem natalizumabu a terapią interferonem beta-1a na korzyść natalizumabu w odniesieniu do ryzyka wystąpienia:

- astenii (parametr NNT wyniósł 9, co oznacza, że podawanie natalizumabu zamiast interferonu beta-1a dziewięciu pacjentom wiąże się z uniknięciem astenii u jednego chorego w tej grupie, w okresie obserwacji wynoszącym 24 tygodnie),
- objawów grypopodobnych (parametr NNT wyniósł 4, co oznacza, że podawanie natalizumabu zamiast interferonu beta-1a czterem pacjentom wiąże się z uniknięciem objawów grypopodobnych u jednego chorego w tej grupie, w okresie obserwacji wynoszącym 24 tygodnie),
- kurczy mięśni (parametr NNT wyniósł 9, co oznacza, że podawanie natalizumabu zamiast interferonu beta-1a dziewięciu pacjentom wiąże się z uniknięciem kurczy mięśni u jednego chorego w tej grupie, w okresie obserwacji wynoszącym 24 tygodnie),
- zespołu popunkcyjnego (parametr NNT wyniósł 9, co oznacza, że podawanie natalizumabu zamiast interferonu beta-1a dziewięciu pacjentom wiąże się z uniknięciem zespołu popunkcyjnego u jednego chorego w tej grupie, w okresie obserwacji wynoszącym 24 tygodnie).

Wykazano brak istotnej statystycznie ( $p > 0,05$ ) różnicy między stosowaniem natalizumabu a terapią interferonem beta-1a w odniesieniu do ryzyka wystąpienia:

- co najmniej 1 działania/zdarzenia niepożądanego,
- zmęczenia,
- bólu głowy,

- osłabienia mięśni,
  - zapalenia jamy nosowo-gardłowej,
  - bólu kończyn,
  - infekcji górnych dróg oddechowych,
  - infekcji dróg moczowych,
- w okresie obserwacji wynoszącym 24 tygodnie.

**Tabela 135. Profil bezpieczeństwa natalizumabu w bezpośrednim porównaniu do octanu glatirameru; odsetek pacjentów z  $\geq 1$  działaniem/zdarzeniem niepożądanym, a także działania/zdarzenia niepożądane raportowane u  $\geq 10\%$  chorych w czasie 24 tygodni leczenia; n (%) [16].**

Punkt końcowy	Grupa badana natalizumab N=45	Grupa kontrolna octan glatirameru N=17	RR/OR <sub>Peto</sub> [95% CI]*	Wartość p*
<b><math>\geq 1</math> działanie/ zdarzenie niepożądane</b>	38 (84%)	15 (88%)	0,96 [0,78; 1,31]	>0,05
<b>Zmęczenie</b>	2 (4%)	2 (12%)	0,38 [0,07; 2,06]	>0,05
<b>Ból głowy</b>	8 (18%)	1 (6%)	3,02 [0,57; 18,20]	>0,05
<b>Objawy grypopodobne</b>	0 (0%)	1 (6%)	OR <sub>Peto</sub> =0,026 [0,0003; 2,1094]	>0,05
<b>Kurcz mięśni</b>	0 (0%)	1 (6%)	OR <sub>Peto</sub> =0,026 [0,0003; 2,1094]	>0,05
<b>Oslabienie mięśni</b>	2 (4%)	0 (0%)	OR <sub>Peto</sub> =4,06 [0,18; 93,05]	>0,05
<b>Zapalenie jamy nosowo-gardłowej</b>	11 (24%)	1 (6%)	4,16 [0,82; 24,48]	>0,05
<b>Ból kończyn</b>	3 (7%)	2 (12%)	0,57 [0,12; 2,72]	>0,05
<b>Infekcja górnych dróg oddechowych</b>	3 (7%)	3 (18%)	0,38 [0,09; 1,55]	>0,05
<b>Infekcja dróg moczowych</b>	1 (2%)	1 (6%)	0,38 [0,04; 3,54]	>0,05

\*obliczone przez autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

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

- zmęczenia,
- bólu głowy,
- objawów grypopodobnych,
- kurczy mięśni,
- osłabienia mięśni,
- zapalenia jamy nosowo-gardłowej,
- bólu kończyn,
- infekcji górnych dróg oddechowych,
- infekcji dróg moczowych,

w okresie obserwacji wynoszącym 24 tygodnie.

W okresie obserwacji wynoszącym 52 tygodnie, wystąpienie co najmniej 1 działania/ zdarzenia niepożądanego zgłosiło 58% chorych zrandomizowanych do grupy kontynuującej stosowanie natalizumabu, 69% chorych poddanych terapii interferonem beta-1a oraz 73% pacjentów stosujących octan glatirameru.

Obserwowane działania/ zdarzenia niepożądane cechowały się łagodnym lub umiarkowanym nasileniem, a charakter większości najczęściej raportowanych działań niepożądanych był typowy dla leków modyfikujących przebieg choroby stosowanych w terapii stwardnienia rozsianego, ale obserwowano także przypadki zapalenia górnych dróg oddechowych, zapalenie jamy nosowo-gardłowej oraz objawów grypopodobnych.

Z badania wycofanych zostało 2 pacjentów stosujących placebo - z powodu zmęczenia o dużym nasileniu lub umiarkowanego osłabienia mięśniowego, a także 1 pacjent poddany terapii interferonem beta-1a z powodu niedoczulicy o nieznacznym nasileniu. W czasie trwania badania nie raportowano żadnego przypadku zgonu.

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

W niniejszym podrozdziale przedstawiono wyniki badań nierandomizowanych, z grupą kontrolną uwzględniających porównanie natalizumabu z komparatorami (tj. lekami modyfikującymi przebieg choroby):

- **fingolimodem (głównym komparatorem):** Silva Julian i wsp., 2020 [30], Meca-Lallana i wsp., 2020 [32], Guger i wsp., 2018 [33], Koch-Henkisen i wsp., 2017 [34], Baroncini i wsp., 2016 [35], Cohen i wsp., 2018 [36], Boz i wsp., 2023 [37], Sharmin i wsp., 2021 [38], Preziosa i wsp., 2020 [39], Curti i wsp., 2019 [40], Boremalm i wsp., 2019 [41], Lorscheider i wsp., 2018 [42], Lanzillo i wsp., 2017 [43], Barbin i wsp., 2016 [44], Frisell i wsp., 2016 [45], Kalincik i wsp., 2015 [46], Carruthers i wsp., 2014 [47], Puthenparampil i wsp., 2018 [48], Bergvall i wsp., 2014 [49], Gajofatto i wsp., 2014 [50], Braune i wsp., 2013 [51], Boziki i wsp., 2021 [52], Jamroz-Wiśniewska i wsp., 2021 [53], Molazadeh i wsp., 2023 [54];
- **kladrybiną (głównym komparatorem):** Kalincik i wsp., 2017 [55], Signori i wsp., 2020 [56];
- **fingolimodem i interferonem beta i/lub octanem glatirameru:** Prosperini i wsp., 2017 [23], Kapica-Topczewska i wsp., 2019 [24], Hillert i wsp., 2021 [31];
- **fingolimodem i fumaranem dimetylu:** Vollmer i wsp., 2019 [25];
- **interferonem beta/ octanem glatirameru:** Lanzillo i wsp., 2012 [18], Spelman i wsp., 2015 [19], Prosperini i wsp., 2012 [20], Castillo-Triviano i wsp., 2011 [21], Johnson i wsp., 2017 [22], Spelman i wsp., 2016 [26], Zivadinov i wsp., 2012 [29], De Massi i wsp., 2021 [27], Sacca i wsp., 2019 [28],

przeprowadzonych w populacji pacjentów z RRMS w różnym stopniu zgodną z definicją wnioskowanej populacji SOT czy RES pod względem wyjściowej liczby rzutów czy zmian w badaniu radiologicznym.

W przypadku badań uwzględniających porównania natalizumabu z fingolimodem odstąpiono od przeprowadzenia meta-analizy ponieważ:

- dostępne są wyniki porównań bezpośrednich o wyższej wiarygodności tj. badania RCT REVEAL [17], oraz wyniki porównań pośrednich o wysokiej wiarygodności, tj. NMA opartych na badaniach RCT (opisanych w rozdziale 5.2);
- zidentyfikowane badania kohortowe były bardzo zróżnicowane pod względem:
  - projektów – w wielu z nich występowały istotne różnice pomiędzy charakterystyką wyjściową pacjentów leczonych natalizumabem i fingolimodem, w związku z czym posłużono się metodą dopasowania wskaźnika skłonności (ang. *propensity score-matching*), w celu ujednoczenia charakterystyk pacjentów;

- o sposobu gromadzenia danych - część badań miała charakter prospektywny a część retrospektywny;
- o w większości badań nie podano danych na temat dawkowania natalizumabu i komparatora, ale biorąc pod uwagę zarejestrowane wskazania dla obu leków i fakt, że badania oparte były na danych gromadzonych w rzeczywistej praktyce klinicznej, można przypuszczać, że dawkowanie było zgodne z ChPL Tysabri® czy Gilenya®;
- o różne definicje ocenianych punktów końcowych, zwłaszcza progresji czy poprawy niepełnosprawności.

Przeprowadzenie meta-analizy ww. badań uwzględniających porównanie natalizumabu z kładrybina było przeciwwskazane ze względu na różnice w definicji części punktów końcowych oraz znaczne różnice w projektach badań (tzn. głównie źródła pozyskiwania danych dla pacjentów – z jednej bazy międzynarodowej w badaniu [55] vs z badań RCT dla kładrybiny i włoskiej bazy danych w badaniu [56]) i charakterystykach wyjściowych pacjentów .

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

#### **5.4.1. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ NATALIZUMABU W LECZENIU PACJENTÓW Z RZUTOWO-REMISYJNĄ POSTACIĄ STWARDNIENIA ROZSIANEGO – PORÓWNANIE BEZPOŚREDNIE Z FINGOLIMODEM – badania nierandomizowane**

##### **Prosperini 2017 [23]**

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

W badaniu uwzględniono 2 subpopulacje pacjentów:

- (A) chorych, którzy doświadczyli co najmniej 2 nawrotów lub 1 nawrotu związanego z pogorszeniem stopnia niepełnosprawności o  $\geq 2$  punkty w skali EDSS w czasie poprzedniego roku podczas terapii interferonem beta lub octanem glatirameru i w związku z czym rozpoczęli leczenie natalizumabem (**subpopulacja ta częściowo odpowiada kryteriom dla SOT**). Odrębną grupę stanowili pacjenci spełniający takie same kryteria niepowodzenia leczenia, ale którym zmieniono terapię interferonem beta na octan glatirameru i odwrotnie (ang. *switching*);

- (B) chorych z wysoką aktywnością choroby ( $\geq 2$  rzuty w poprzednim roku i  $\geq 1$  zmiana GD+), którzy nie stosowali wcześniej żadnych leków modyfikujących przebieg choroby (**subpopulacja ta w wysokim stopniu odpowiada założeniom dla populacji RES**).

Z badania wykluczono pacjentów, którzy stosowali wcześniej leki immunosupresyjne.

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

*Wyniki w subpopulacji A -  $\geq 2$  rzuty lub 1 rzut powodujący pogorszenie niepełnosprawności podczas terapii interferonem lub octanem glatirameru*

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

Wyniki porównania nieskorygowanego o wyjściowe czynniki zakłócające wskazały na istotną statystycznie ( $p < 0,05$ ) przewagę natalizumabu względem fingolimodu w zakresie szansy na uzyskanie NEDA-3, redukcji radiologicznej aktywności choroby oraz szansy na redukcję niepełnosprawności. Nie odnotowano natomiast istotnych statystycznie różnic pomiędzy natalizumabem a fingolimodem w zakresie rzutów i progresji niepełnosprawności ( $p > 0,1$ ).

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

**Tabela 136. Zestawienie skuteczności leczenia po zmianie na natalizumab lub na fingolimod (ang. *switching*) po niepowodzeniu leczenia 1 rzutu po dopasowaniu (ang. *propensity score matching procedure*); % [23].**

Punkt końcowy	Kohorta badana natalizumab, N=110	Kohorta kontrolna fingolimod, N=110	HR [95% CI]	Wartość p
<b>Brak nawrotu</b>	80%	71%	0,58 [0,31; 1,08]	0,087
<b>Brak progresji niesprawności</b>	82%	76%	0,94 [0,51; 1,74]	0,84
<b>Brak aktywności w badaniu MRI</b>	76%	44%	0,48 [0,28; 0,81]	<b>0,006</b>
<b>Brak aktywności choroby [NEDA-3]</b>	67%	42%	-	<b>0,034</b>

\* obliczone przez autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

Wykazano, że terapia natalizumabem w porównaniu ze stosowaniem fingolimodu wiązała się z istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) niższym ryzykiem:

- wystąpienia aktywności choroby według kryteriów NEDA-3,

- wystąpienia aktywności w badaniu MRI.

Nie odnotowano istotnych różnic pomiędzy natalizumabem a fingolimodem w zakresie ryzyka rzutu czy braku progresji niepełnosprawności (widoczny jedynie trend na korzyść natalizumabu).

W badaniu porównywano także odsetek pacjentów, u których nastąpiło zmniejszenie nasilenia niepełnosprawności, niemniej obserwowana różnica na korzyść natalizumabu nie osiągnęła poziomu istotności statystycznej (9% vs 7%;  $p=0,072$ ).

Podsumowując, wyniki badania w rzeczywistej praktyce klinicznej wskazały na wyższą skuteczność natalizumabu względem fingolimodu w leczeniu chorych, którzy nie odpowiadali na wcześniejszą terapię DMT.

*Wyniki w subpopulacji B -  $\geq 2$  rzuty i  $\geq 1$  zmiana Gd+ w poprzednim roku, pacjenci wcześniej nieleczeni*

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

Wyniki porównania nieskorygowanego o wyjściowe czynniki zakłócające nie wskazały na istotną statystycznie przewagę natalizumabu względem fingolimodu zarówno w zakresie pogorszenia niepełnosprawności, głównie z powodu niskiego odsetka pacjentów, którzy osiągnęli ten punkt końcowy ( $n=30$ , 13%). Wykazano natomiast, że natalizumab był skuteczniejszy od fingolimodu w zakresie redukcji stopnia niepełnosprawności ( $p=0,03$ ), ale porównywalnie skuteczny w pod względem odsetka pacjentów z NEDA-3, rzutów czy radiologicznej aktywności choroby.

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

**Tabela 137. Zestawienie skuteczności natalizumabu oraz fingolimodu w leczeniu I linii pacjentów z wysoce aktywnym stwardnieniem rozsianym po dopasowaniu (ang. *propensity score matching procedure*); % [23].**

Punkt końcowy	Kohorta badana natalizumab, N=40	Kohorta kontrolna Fingolimod, N=40	HR [95% CI]	Wartość p
<b>Brak nawrotu</b>	88%	80%	0,99 [0,25; 3,99]	0,99
<b>Brak progresji niesprawności</b>	95%	90%	0,40 [0,08; 5,32]	0,37
<b>Brak aktywności w badaniu MRI</b>	78%	72%	0,99 [0,38; 2,57]	0,99
<b>Brak aktywności choroby [NEDA-3]</b>	75%	67%	-	>0,06
<b>Zmniejszenie nasilenia niepełnosprawności</b>	20%	5%	-	0,086

Wykazano, że terapia natalizumabem w porównaniu ze stosowaniem terapii fingolimodem wiązała się z brakiem istotnych statystycznie ( $p > 0,05$ ) różnic w zakresie ryzyka wystąpienia nawrotu, braku aktywności choroby wg kryteriów NEDA-3, braku progresji niepełnosprawności, braku radiologicznej aktywności choroby, zmniejszenia stopnia niepełnosprawności (ale widoczny był trend na korzyść natalizumabu)

Podsumowując, wyniki badania w rzeczywistej praktyce klinicznej wskazały na porównywalną skuteczność natalizumabu względem fingolimodu w leczeniu I linii pacjentów z wysoką aktywnością choroby.

### **Kapica-Topczewska 2019 [24] (populacja polska<sup>14</sup>)**

Celem niniejszego prospektywnego badania obserwacyjnego było oszacowanie skuteczności klinicznej leków modyfikujących przebieg choroby w kohorcie pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego poddanych terapii **w ramach 2 programów lekowych realizowanych w polskich ośrodkach klinicznych.**

W badaniu uwzględniono wszystkich pacjentów stosujących DMT w programach lekowych finansowanych ze środków publicznych oraz DMT stosowane w ramach programu przez okres dłuższy niż 4 lata tj. interferon beta (w tym podskórnie oraz domięśniowo podawany IFN-1a oraz podskórnie podawany IFN-1b) oraz octan glatirameru w I linii leczenia oraz natalizumab i fingolimod w II linii leczenia. Dane dotyczące ww. leczenia były prospektywnie zbierane w *Systemie Monitorowania Programów Terapeutycznych (SMPT)* w okresie od 2014 do 2018 roku.

W badaniu przeprowadzono porównanie skuteczności klinicznej interferonu beta z octanem glatirameru oraz natalizumabu z fingolimodem w zakresie: częstości nawrotu choroby, czasu bez objawów aktywności choroby (ang. *No Evidence of Disease Activity*; NEDA: brak aktywności choroby definiowany jako: brak nawrotu [rzutu], brak aktywności w badaniu MRI mózgu oraz brak pogorszenia stopnia niepełnosprawności), czasu do progresji niepełnosprawności w skali EDSS (wzrost  $\geq 1$  punkt względem wartości wyjściowych), czasu do wystąpienia neurologicznej aktywności choroby (wystąpienie  $\geq 1$  nowej zmiany T2 lub/i  $\geq 1$  zmiany Gd+ względem poprzedniego badania MRI).

Ze względu na niejasne określenie liczebności poszczególnych grup oraz liczby chorych, u których wystąpiły oceniane punkty końcowe, zrezygnowano z wykonania ilościowej analizy danych, a jedynie zestawiono wyniki raportowane w tekście ww. publikacji (por. tabela poniżej).

---

<sup>14</sup> W badaniu komparatory dla natalizumabu (z programu B.29) były stosowane głównie w I linii, u pacjentów wcześniej nieleczonych, a leki z programu B.46, w tym natalizumab w II linii leczenia.



**Tabela 138. Skuteczność kliniczna natalizumabu oraz fingolimodu; % [24].**

Punkt końcowy	Natalizumab	Fingolimod
Brak nawrotu w czasie 24 miesięcy	80,8%	76,5%
Brak nawrotu w czasie 48 miesięcy	69,5%	63,7%
Brak progresji niepełnosprawności (w skali EDSS) w czasie 48 miesięcy	79,6%	83,1%
Nowe zmiany w obrazach T2 w czasie 48 miesięcy	26,0%	43,7%
Nowe zmiany Gd+ w czasie 48 miesięcy	7,2%	22,7%
NEDA-3 w czasie 24 miesięcy	66,2%	52,1%
NEDA-3 w czasie 48 miesięcy	42,1%	29,5%
	HR [95% CI]=0,690; 0,0541; 0,880], <b>p=0,003</b>	

NEDA-3: brak aktywności choroby definiowany jako: brak nawrotu [rzutu], brak zmian badania MRI mózgu oraz brak pogorszenia stopnia niepełnosprawności.

Wyniki raportowane w badaniu sugerują, że w przypadku aktywnej choroby, stosowanie natalizumabu w porównaniu z fingolimodem wiąże się z istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) wyższym prawdopodobieństwem uzyskania NEDA-3 w czasie 48 miesięcy terapii. Odnotowano ponadto trend na korzyść natalizumabu w zakresie większego odsetka pacjentów bez rzutów choroby w ciągu 24 i 48 miesięcy a także niższego odsetka pacjentów z nowymi zmianami w sekwencji T2 oraz nowymi zmianami GD+ w czasie 48 miesięcy, w porównaniu z fingolimodem.

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy zastosowaniem natalizumabu a fingolimodu w zakresie czasu do wystąpienia pierwszego rzutu choroby jak również czasu do progresji niepełnosprawności. Wykazano natomiast istotnie statystycznie dłuższy czas ( $p < 0,001$ ) do wystąpienia aktywności choroby w badaniu MRI w wyniku stosowania natalizumabu w porównaniu z fingolimodem.

### **Vollmer 2019 [25]**

Jednośrodkowe, obserwacyjne badanie retrospektywne, w ramach którego oceniano skuteczność kliniczną natalizumabu w porównaniu do fumaranu dimetylu lub fingolimodu w okresie 2 lat.

Do badania włączono pacjentów z rozpoznaniem stwardnienia rozsianego bez względu na postać choroby, którzy stosowali analizowane DMT w okresie od stycznia 2010 roku do października 2013 roku, a w przypadku natalizumabu kryterium włączenia stanowił negatywny wynik testu na obecność JCV.

Uwzględniono łącznie dane 1064 pacjentów, spośród których 451 chorych poddanych było leczeniu natalizumabem (w tym 84,7% chorych na RRMS), 342 – fumaranem dimetylu (w tym 77,5% pacjentów z RRMS) a 271 - fingolimodem.

**W grupie stosującej natalizumab 62,3% chorych stosowało wcześniej inną terapię DMT, natomiast przed leczeniem fingolimodem, odsetek ten wynosił 75,6%.**

W badaniu oceniano złożony punkt końcowy obejmujący: odsetek pacjentów z klinicznym nawrotem choroby, zmianami GD+ lub nowymi zmianami w obrazach T2-zależnych.

**Tabela 139. Skuteczność kliniczna natalizumabu w bezpośrednim porównaniu do fingolimodu w populacji ogólnej; % [25].**

Punkt końcowy	Kohorta badana natalizumab N=451	Kohorta kontrolna Fingolimod, N=271	Wartość p
Nawrót kliniczny	6,0%	8,9%	0,145
Zmiany GD+	5,8%	13,1%	<b>0,004</b>
Nowe zmiany w obrazach T2-zależnych	25,3%	35,0%	<b>0,017</b>
Aktywność choroby <sup>^</sup>	22,2%	34,7%	<b>&lt;0,001</b>
	OR=2,00 95% CI: 1,41; 2,85		
Przerwanie leczenia z powodu aktywności choroby	2,4%	10,0%	<b>&lt;0,001</b>

<sup>^</sup> obejmuje nawrót kliniczny choroby, nowe zmiany w T2 lub zmiany GD+.

Przeprowadzone porównania wykazały, że stosowanie natalizumabu w porównaniu z fingolimodem wiąże się z istotnie statystycznie ( $p < 0,001$ ) niższym ryzykiem:

- wystąpienia aktywności choroby tj. nawrotu klinicznego, nowej zmiany w T2 lub GD+ (OR=2,00; 95% CI: 1,41; 2,85;  $p < 0,001$ );
- wystąpienia zmian GD+ czy nowych zmian w sekwencji T2;
- przerwania leczenia z badania z powodu aktywności choroby.

Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy ( $p > 0,05$ ) między natalizumabem a fingolimodem w odniesieniu do ryzyka wystąpienia nawrotu [rzutu] klinicznego choroby w okresie obserwacji wynoszącym 2 lata.

### Silva Julian i wsp. 2020 [30]

Retrospektywne badanie kohortowe, którego celem było:

- określenie wzorców leczenia różnymi DMT, w tym stopnia wykorzystania poszczególnych leków w różnych liniach leczenia;
  - porównanie wskaźnika hospitalizacji pomiędzy natalizumabem a fingolimodem;
- w populacji pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego.

Dane pacjentów ze stwardnieniem rozsianym (G.35) pozyskiwano z brazylijskiej bazy danych DATASUS, prowadzonej przez Ministerstwo Zdrowia. Do analizy kwalifikowano chorych, w przypadku których zarejestrowano co najmniej jedno rozszczenie w bazie danych DATASUS, związane z leczeniem stwardnienia rozsianego (pomiędzy styczniem 2013 roku a grudniem 2017 roku). Przeanalizowano dane dla dwóch kohort chorych:

- kohorty I – obejmującej wszystkich chorych z RRMS, którzy mieli jedno zgłoszenie (roszczenie) związane z leczeniem stwardnienia rozsianego, w bazie danych DATASUS, N=2876;
- kohorty II – obejmującej pacjentów z kohorty I, stosujących natalizumab (N=540) lub fingolimod (N=465) w ramach leczenia II linii.

Aby zminimalizować podstawowe różnice w charakterystykach wyjściowych między porównywanymi grupami, zastosowano dwie różne metody statystyczne: wskaźnik skłonności (ang. *propensity score matching*) i ważenia odwrotnego prawdopodobieństwa (ang. *inverse probability weighting*).

Z uwagi na cel analizy klinicznej, poniżej przedstawiono jedynie wyniki porównania w kohorcie II, tj. dla natalizumabu i fingolimodu, w przypadku której oceniano roczny wskaźnik hospitalizacji.

Charakterystyka wyjściowa pacjentów w poszczególnych grupach była dość dobrze zbalansowana po dopasowaniu. Po dopasowaniu wskaźnika skłonności w grupie leczonej natalizumab i fingolimod pozostało po 375 pacjentów, natomiast w przypadku analizy z zastosowaniem ważenia odwrotnego prawdopodobieństwa nie wykluczono żadnego pacjenta.

**Ogółem pacjenci leczeni fingolimodem i natalizumabem byli wcześniej leczeni DMT, ale nie podano danych na temat liczby rzutów czy aktywności choroby.**

**Tabela 140. Porównanie natalizumabu i fingolimodu pod względem rocznego wskaźnika hospitalizacji [30].**

Punkt końcowy	Natalizumab	Fingolimod	Wartość p*
<b>Wyniki przed dopasowaniem</b>			
<b>Roczny wskaźnik hospitalizacji [95% CI]</b>	0,038 [0,05; 0,05]	0,061 [0,04; 0,08]	-
<b>Po dopasowaniu z zastosowaniem wskaźnika skłonności</b>			
<b>Roczny wskaźnik hospitalizacji [95% CI]</b>	0,036 [0,02; 0,05]	0,067 [0,04; 0,09]	<b>0,03</b>
<b>Ważenie odwrotnego prawdopodobieństwa (ang. <i>inverse probability weighting</i>)</b>			
<b>Roczny wskaźnik hospitalizacji [95% CI]</b>	0,036 [0,05; 0,05]	0,079 [0,06; 0,10]	<b>0,002</b>

\*wartość podana w referencji.

Wykazano, że stosowanie natalizumabu w porównaniu z fingolimodem w II linii leczenia wiąże się z istotnie większą redukcją rocznego wskaźnika hospitalizacji.

Ogólnie główną przyczyną hospitalizacji pacjentów z RRMS był rzut choroby.

W kohorcie leczonej fingolimodem zaobserwowano wyższą średnią (54,4 [SD: 91,1]) i medianę 24 (min-max: 5–307) liczby zabiegów związanych ze stwardnieniem rozsianym w porównaniu z natalizumabem (średnia: 25,3 [SD: 21,1] i mediana: 20 [min-max : 2–76]). Pacjenci leczeni fingolimodem również przebywali dłużej w szpitalu ze średnią 56,7 dni (SD: 152,09) w porównaniu z natalizumabem ze średnią 10,53 dni (SD: 7,28).

### **Meca-Lallana 2020 [32]**

Obserwacyjne, retrospektywne, wielośrodkowe badanie, którego celem było porównanie skuteczności fingolimodu i natalizumabu stosowanych w rutynowej praktyce klinicznej, w ramach terapii drugiego rzutu w rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego.

Dane od pacjentów w wieku od 18 do 55 lat, ze stwardnieniem rozsianym o przebiegu rzutowo-remisyjnym, rozpoznany według kryteriów McDonalda i leczonych za pomocą fingolimodu lub natalizumabu w okresie od listopada 2011 do kwietnia 2013 roku, z co najmniej 12-miesięczną obserwacją, zostały zebrane z dokumentacji medycznej w 33 szpitalnych poradniach neurologicznych prowadzących działalność medyczną dedykowaną pacjentom z RRMS.

Analiza kowariancji została wykorzystana do oceny procentowej zmiany ARR (tj. głównego punktu końcowego w badaniu), skorygowanej o wyjściowy wynik w skali EDSS, który był jedyną zmienną, w przypadku której występowały istotne różnice pomiędzy grupami na początku badania. Ponadto, aby zdefiniować porównywalne grupy do oceny ARR, przeprowadzono analizę dopasowania wskaźnika skłonności (PS) w stosunku 1:1. Pacjenci zostali dopasowani pod względem wieku, wyniku EDSS, liczby zmian GD+ w obrazach T1-zależnych i liczby zmian w obrazach T2-zależnych przy rozpoczynaniu terapii drugiego rzutu, wskaźnika ARR (w ciągu poprzedniego roku) i czasu, jaki upłynął od rozpoznania RRMS.

Badanie obejmowało 388 pacjentów, spośród których 74 (19,1%) zostało wykluczonych z analizy: 33 (8,5%) z powodu braku informacji dotyczących pierwszorzędowego punktu końcowego (ARR), 32 (8,2%) z powodu niespełnienia kryteriów kwalifikacyjnych a 9 (2,4%) z innych powodów. Tak więc 314 (80,9%) pacjentów nadawało się do oceny. Zmniejszoną populację 260 pacjentów (130 pacjentów na grupę) uzyskano po dopasowaniu wskaźnika skłonności w stosunku 1:1. Spośród 314 włączonych do analizy pacjentów, 184 (58,6%) leczono fingolimodem, a 130 (41,4%) natalizumabem.

Charakterystyka kliniczna i demograficzna obu grup na początku leczenia była podobna, stwierdzono jedynie istotną statystycznie różnicę w średnim wyniku EDSS ( $2,65 \pm 1,42$  w grupie fingolimodu vs  $3,08 \pm 1,56$  w grupie natalizumabu,  $p=0,0147$ ).

**Tabela 141. Zestawienie skuteczności fingolimodu i natalizumabu po 12., 24. oraz 36. miesiącach od rozpoczęcia terapii drugiego rzutu, w porównaniu z rokiem poprzednim; średnia  $\pm$  SD; % [32].**

Punkt końcowy		Kohorta badana, fingolimod, N=184	Kohorta kontrolna, natalizumab, N=130	Wartość p*
ARR po 12. miesiącach	Średnia zmiana procentowa	81,8%	92,3%	<b>0,0320</b>
	Średnia zmiana procentowa przy wykorzystaniu PS [95% CI]	-83,5% [-90,2; -76,7]	-92,3% [-96,2; -88,3]	0,0958
ARR po 24. miesiącach		89,9%	91,0%	0,8275
ARR po 36. miesiącach		91,6%	92,9%	0,6350
Średnia liczba nawrotów w czasie 12. miesięcy (SD)		0,28 $\pm$ 0,62	0,12 $\pm$ 0,33	<b>0,0237</b>
Średnia liczba nawrotów w czasie 24. miesięcy (SD)		0,15 $\pm$ 0,42	0,12 $\pm$ 0,34	0,5211
Średnia liczba nawrotów w czasie 36. miesięcy (SD)		0,10 $\pm$ 0,38	0,10 $\pm$ 0,33	0,8001
		61,5%	71,5%	<b>0,0450</b>

Punkt końcowy	Kohorta badana, fingolimod, N=184	Kohorta kontrolna, natalizumab, N=130	Wartość p*
Skumulowane prawdopodobieństwo pozostania bez nawrotu po 48. miesiącach HR [95% CI]	1,56 [1,00; 2,42]		
Średni czas do pierwszego nawrotu od rozpoczęcia leczenia, miesiące [95% CI]	10,8 [8,6; 13,1]	13,5 [9,7; 13,1]	0,3137
Stopień redukcji EDSS w czasie 12. miesiący	-8,86% [-14,01; -3,71]	-8,88% [-17,29; -0,46]	0,1628
Odsetek pacjentów z potwierdzoną progresją niepełnosprawności w czasie 12. miesiący	6,5%	4,6%	0,7944
Odsetek pacjentów z potwierdzoną progresją niepełnosprawności w czasie 24. miesiący	12,6%	8,1%	0,3248
Średni czas do progresji niepełnosprawności (SD), [miesiące]	12,3 ± 6,7	12,8 ± 0,1	0,4654
Liczba zmian T1 Gd+ w czasie 12. miesiący, średnia (SD) <sup>a</sup>	0,27 ± 0,64	0,02 ± 0,15	<b>0,0103</b>
Liczba zmian T1 Gd+ w czasie 24. miesiący, średnia (SD) <sup>a, b</sup>	0,10 ± 0,31	0,14 ± 0,49	0,9037
Odsetek pacjentów bez zmian T1 Gd+ w czasie 12. miesiący <sup>a</sup>	81,6%	97,8%	<b>0,0159</b>
Odsetek pacjentów bez zmian T1 Gd+ w czasie 24. miesiący <sup>a, b</sup>	90,0%	91,7%	1,0000
Odsetek pacjentów bez nowych lub powiększonych zmian T2 w czasie 12. miesiący	75,5%	100%	<b>0,0003</b>
Odsetek pacjentów bez nowych lub powiększonych zmian w czasie 24. miesiący	85,0%	97,2%	0,1249
Zmiana liczby zmian T1 Gd+ w czasie 12. miesiący	-0,92 ± 3,25	-1,46 ± 2,35	0,0512
Procentowa zmiana liczby zmian T1 Gd+ w czasie 12. miesiący [95% CI] <sup>c</sup>	-64,3% [-100,2; -28,5]	-95,6 [-104,7; -86,6]	0,0809
Odsetek pacjentów wolnych od aktywności klinicznej choroby w czasie 12. miesiący	73,1%	82,4%	0,1140
Odsetek pacjentów wolnych od aktywności radiologicznej w czasie 12. miesiący <sup>d</sup>	63,5%	96,0%	<b>&lt;0,0001</b>
Odsetek pacjentów wolnych od choroby w czasie 12. miesiący	50,0%	78,7%	<b>0,0002</b>

\* wartość pochodząca z publikacji referencyjnej; <sup>a</sup> aktywność radiologiczną oceniano w podgrupie 95 pacjentów (n=49 dla fingolimodu i n=46 dla natalizumabu) z wynikami MRI dostępnym na początku leczenia i corocznymi wynikami MRI przez cały okres badania; <sup>b</sup> w 24. miesiącu analiza obejmowała 56 pacjentów (n=20 dla fingolimodu i n=36 dla natalizumabu); <sup>c</sup> dla tej zmiennej liczba pacjentów obejmowała n=23 w obu grupach; <sup>d</sup> dla tej zmiennej liczba pacjentów obejmowała n=149 w obu grupach; PS – wskaźnik skłonności (ang. *Propensity Score*); ARR – roczny wskaźnik rzutów choroby (ang. *Annualized Relapse Rate*); EDSS – rozszerzona skala niepełnosprawności (ang. *Expanded Disability Status Scale*). Liczbę nawrotów analizowano za pomocą testu U Manna-Whitneya. Skalę Kaplana-Meiera wykorzystano do oceny czasu do pierwszego nawrotu od rozpoczęcia leczenia oraz czasu do progresji niepełnosprawności. Porównania między grupami dotyczące odsetka pacjentów wolnych od aktywności klinicznej/radiologicznej lub choroby oraz odsetka pacjentów, którzy przegrali badanie, oceniono za pomocą dokładnego testu chi-kwadrat lub Fishera. Porównanie grup pod względem liczby zmian obserwowanych w MRI oceniono za pomocą testu rang podpisanych Wilcoxa.

Biorąc pod uwagę całą badaną populację, w pierwszym roku leczenia zaobserwowano istotną statystycznie redukcję wskaźnika ARR w obu grupach pacjentów, niemniej jednak wskaźnik ARR był istotnie niższy w grupie leczonej natalizumabem (p=0,0064). Różnice między grupami w średniej zmianie procentowej ARR były istotne statystycznie tylko podczas pierwszego roku leczenia. Zbliżone wyniki uzyskano wykorzystując do analizy wskaźnik skłonności (PS), gdzie różnica między grupami w średniej zmianie procentowej ARR nie była istotna statystycznie (p=0,0958).

Średnia liczba nawrotów podczas pierwszego roku leczenia była istotnie statystycznie większa w grupie stosującej fingolimod niż w grupie leczonej natalizumabem (p=0,0237). Po pierwszym roku leczenia, średnia liczba nawrotów w obu grupach była podobna (p=0,5211 w drugim roku leczenia, p=0,8001 w trzecim roku leczenia).

Skumulowane prawdopodobieństwo pozostania bez nawrotu choroby było wyższe w grupie pacjentów stosujących natalizumab po 48. miesiącach leczenia ( $p=0,0450$ ). Biorąc pod uwagę tylko pacjentów, u których doszło do nawrotu, nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic w średnim czasie do pierwszego nawrotu od rozpoczęcia leczenia porównując obie grupy terapeutyczne ( $p=0,3137$ ).

Średnie procentowe zmniejszenie wyniku w skali EDSS, 12. miesięcy po rozpoczęciu leczenia, w porównaniu z wartością wyjściową, było podobne w obu grupach terapeutycznych ( $p=0,1628$ ). Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w potwierdzonej progresji niepełnosprawności w 12. ( $p=0,7944$ ) ani w 24. miesiącu leczenia ( $p=0,3248$ ) pomiędzy pacjentami stosującymi fingolimod i natalizumab. Średni czas do progresji niepełnosprawności nie różnił się pomiędzy obiema grupami terapeutycznymi ( $p=0,4654$ ).

Odnotowano istotną statystycznie zmianę liczby zmian T1 Gd+ ( $p=0,0103$ ), odsetka pacjentów bez zmian T1 Gd+ ( $p=0,0159$ ) oraz odsetka pacjentów bez nowych lub zwiększonych zmian T2 ( $p=0,0003$ ) w ciągu 12. miesięcy od rozpoczęcia leczenia na korzyść leczenia natalizumabem. W 24. miesiącu leczenia, różnice między grupami nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej.

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w odsetku pacjentów wolnych od aktywności klinicznej choroby po 12. miesiącach leczenia ( $p=0,1140$ ). Biorąc pod uwagę pacjentów kontynuujących leczenie i posiadających wyniki badania MRI do oceny w 12. miesiącu ( $n=149$ ), odsetek pacjentów wolnych od aktywności radiologicznej wyniósł 63,5% w grupie stosującej fingolimod i 96,0% w grupie stosującej natalizumab ( $p<0,0001$ ), a odsetek pacjentów wolnych od choroby wynosił odpowiednio 50,0% i 78,7% ( $p=0,0002$ ).

**Podsumowując**, po 12. miesiącach leczenia zarówno fingolimod, jak i natalizumab zmniejszyły wskaźnik ARR, ale procentowa redukcja ARR była znacznie większa w przypadku pacjentów stosujących natalizumab w tylko pierwszym roku leczenia. Korzystniejszy wpływ na aktywność radiologiczną uzyskano u pacjentów stosujących natalizumab, natomiast większą trwałość leczenia zaobserwowano u pacjentów stosujących fingolimod w pierwszym roku leczenia.

### **Guger 2017 [33]**

Obserwacyjne, prospektywne, wieloośrodkowe badanie mające na celu porównanie skuteczności fingolimodu i natalizumabu w populacji pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego.

Do badania włączono pacjentów z RRMS rozpoczynających leczenie natalizumabem lub fingolimodem i kontynuujących je przez co najmniej 24 miesiące, od których dane zbierano w austriackim Rejestrze

Leczenia Stwardnienia Rozsianego (AMSTR) od 2011 roku. W 2011 roku Europejska Agencja Leków (EMA) zarejestrowała fingolimod w analogicznym wskazaniu, co natalizumab. Tak więc pacjenci włączeni do badania musieli mieć co najmniej jeden nawrót w ciągu ostatnich 12. miesięcy pomimo leczenia interferonem beta lub octanem glatirameru i co najmniej 9 zmian T2-zależnych lub co najmniej jedną zmianę ulegającą wzmocnieniu po podaniu kontrastu w niedawnym rezonansie magnetycznym mózgu („wskazanie A”) lub dwa lub więcej ciężkich rzutów w ciągu ostatnich 12. miesięcy, u osób wcześniej nieleczonych i jedną lub więcej zmian ulegających wzmocnieniu po podaniu kontrastu w badaniu MRI mózgu lub znaczny wzrost liczby zmian w obrazach T2-zależnych w porównaniu z wcześniejszym niedawnym badaniem MRI („wskazanie B”).

Aby kontrolować odchylenie dla nierandomizowanego przypisania do grup terapeutycznych, wykorzystano oceny skłonności dla kilku metod dopasowywania za pomocą regresji logistycznej z wyjściowymi wartościami pod względem wieku, czasu trwania choroby, liczby nawrotów w ciągu 12. miesięcy przed punktem wyjściowym, wynikiem w skali EDSS, obecności co najmniej 9. zmian T2-zależnych w MRI, co najmniej jednej zmiany T1-zależnej Gd+ w MRI i wcześniejszej terapii.

W celu skorygowania błędu systematycznego wynikającego z nierandomizowanego charakteru badania wykorzystano oceny skłonności dla kilku metod dopasowywania oraz jako współzmienną w modelach wielowymiarowych.

Różne typy dopasowywania (metodą najbliższego sąsiada, promienia, Kernel’a i stratyfikacji) zostały użyte do kontroli stabilności wyników w odniesieniu do specyficznych cech każdej pojedynczej metody.

Po dopasowaniu analiza obejmowała 578 pacjentów: 332 w grupie stosującej fingolimod i 246 w grupie stosującej natalizumab.

**Tabela 142. Zestawienie skuteczności fingolimodu i natalizumabu po 12 i 24. tygodniach oraz 12. i 24. miesiącach od rozpoczęcia terapii; średnia  $\pm$  SD; n (%) [33].**

Punkt końcowy	Fingolimod, N=332	Natalizumab, N=246	Wartość p*
<b>ARR po 12. miesiącach</b>	0,19 $\pm$ 0,45	0,09 $\pm$ 0,28	<b>0,001</b>
<b>ARR po 24. miesiącach</b>	0,19 $\pm$ 0,45	0,12 $\pm$ 0,28	-
<b>ARR przy dopasowaniu najbliższego sąsiada</b>	0,136 $\pm$ 0,41	0,119 $\pm$ 0,35	0,624
<b>ARR przy dopasowaniu promienia</b>	0,136 $\pm$ 0,41	0,099 $\pm$ 0,35	0,1292
<b>ARR przy dopasowaniu Kernel’a</b>	0,136 $\pm$ 0,41	0,104 $\pm$ 0,35	0,1779
<b>ARR przy dopasowaniu metodą stratyfikacji [95% CI]</b>		0,027 [-0,02; 0,07]	0,244
<b>Średnia liczba nawrotów w czasie 24. miesięcy</b>	0,37 $\pm$ 0,62	0,24 $\pm$ 0,49	<b>0,005</b>
<b>Odsetek pacjentów z nawrotem choroby w czasie 24. miesięcy</b>	77 (23,2%)	51 (20,7%)	0,106
<b>Progresja EDSS w ciągu 12. tygodni [95% CI]</b>		HR=1,163 [0,681; 1,986]	0,581
<b>Progresja EDSS w ciągu 24. tygodni [95% CI]</b>		HR=1,337 [0,721; 2,479]	0,357

Punkt końcowy	Fingolimod, N=332	Natalizumab, N=246	Wartość p*
<b>Poprawa EDSS w ciągu 12. tygodni [95% CI]</b>	HR=0,949 [0,670; 1,345]		0,770
<b>Poprawa EDSS w ciągu 24. tygodni [95% CI]</b>	HR=0,96 [0,658; 1,399]		0,830
<b>Współczynnik ryzyka zmiany leczenia z fingolimodu w porównaniu z natalizumabem</b>	0,36 [0,247; 0,523]		<b>&lt;0,001</b>

\* wartość pochodząca z publikacji referencyjnej; ARR – roczny wskaźnik rzutów choroby (ang. *Annualized Relapse Rate*); EDSS – rozszerzona skala niepełnosprawności (ang. *Expanded Disability Status Scale*).

Wskaźnik ARR po pierwszych 12. miesiącach leczenia z uogólnionego modelu liniowego wyniósł 0,19 dla grupy leczonej fingolimodem i był istotnie statystycznie wyższy, niż 0,09 w kohorcie leczonej natalizumabem ( $p=0,001$ ), wykazując na korzystny efekt leczenia w ciągu pierwszego roku stosowania obu leków. Metody dopasowywania, porównujące grupy leczone pod kątem ARR przekształconego logarymicznie, nie wykazały żadnych statystycznie istotnych różnic między terapiami. Oszacowana średnia liczba nawrotów w ciągu 24. miesięcy na podstawie uogólnionego modelu liniowego wyniosła 0,37 dla grupy leczonej fingolimodem i 0,24 dla grupy leczonej natalizumabem ( $p=0,005$ ), a wartości ARR w obu grupach wyniosły odpowiednio 0,19 i 0,12.

Wskaźnik ARR dla pacjentów leczonych fingolimodem w porównaniu z pacjentami leczonymi natalizumabem wynosił 0,136 w porównaniu z 0,119 z dopasowaniem metodą najbliższego sąsiada ( $p=0,624$ ), z dopasowaniem metodą promienia 0,136 vs 0,099 ( $p=0,1292$ ), z dopasowaniem metodą Kernel'a 0,136 vs 0,104 ( $p=0,1779$ ) a przy dopasowaniu metodą stratyfikacji, wskaźnik ATT wynosił 0,027 ( $p=0,2444$ ).

Nie odnotowano istotnych statystycznie zmian w odsetku pacjentów z nawrotem choroby w ciągu 24. miesięcy leczenia pomiędzy obiema grupami terapeutycznymi ( $HR=1,369$ ; 95% CI: 0,935; 2,005;  $p=0,106$ ).

Średnia poprawa wyniku EDSS w grupie stosującej fingolimodu wyniosła 0,095 w porównaniu z 0,296 dla grupy stosującej natalizumab przy wskaźniku ATT równym -0,2 (95% CI: -0,41; 0,01;  $p=0,059$ ) z dopasowaniem metodą najbliższego sąsiada. Z dopasowaniem metodą Kernel'a, średnia poprawa EDSS dla grupy stosującej fingolimod wynosiła 0,095 w porównaniu do 0,196 dla grupy stosującej natalizumab przy wskaźniku ATT równym -0,1 (95% CI: -0,32; 0,12;  $p=0,369$ ) i dla dopasowania metodą stratyfikacji, ATT wyniósł -0,12 (95% CI: -0,35; 0,11;  $p=0,314$ ).

Nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic pomiędzy zastosowaniem fingolimodu a natalizumabu analizując trwałą progresję EDSS utrzymującą się przez 12 (HR=1,163, 95% CI: 0,681-1,986;  $p=0,581$ ) i 24 tygodnie (HR=1,337, 95% CI: 0,721; 2,479;  $p=0,357$ ), ani dla poprawy wyniku EDSS utrzymującej się przez 12 (HR=0,949, 95% CI: 0,670; 1,345;  $p=0,770$ ) ani przez 24 tygodnie (HR=0,96, 95% CI: 0,658; 1,399;  $p=0,830$ ).



Analizując wskaźnik zmiany, uwzględniono 1320 przypadków: 4 przypadki musiały zostać wykluczone, ponieważ oceny skłonności nie znajdowały się we wspólnym regionie wsparcia ( $0,183 \pm 0,960$ ). Wyjściowe dane 1316 pacjentów, 774 leczonych fingolimodem i 542 leczonych natalizumabem, wykazują pewną nierównowagę dla niektórych zmiennych wyjściowych. Czterdziestu jeden pacjentów zmieniło leczenie z fingolimodu (5,3%) na natalizumab ( $n=17$ ), fumaran dimetylu ( $n=9$ ), alemtuzumab ( $n=8$ ) lub teryflunomid ( $n=7$ ), a 108 pacjentów z natalizumabu (19,9%) na fingolimod ( $n=97$ ), fumaran dimetylu ( $n=6$ ), alemtuzumab ( $n=3$ ) lub teryflunomid ( $n=2$ ). Współczynnik ryzyka zmiany leczenia z fingolimodu w porównaniu z natalizumabem wyniósł 0,36 (95% CI: 0,247; 0,523;  $p<0,001$ ).

Średni okres wypłukiwania wynosił 4,5 miesiąca ( $SD=6,6$ ) dla natalizumabu i 5,3 miesiąca ( $SD=6,0$ ) dla fingolimodu. Roczny wskaźnik nawrotów utrzymywał się na niskim poziomie po odstawieniu natalizumabu (ARR przed natalizumabem: 1,9 ( $SD=0,9$ ) i ARR po zmianie leczenia z natalizumabu: 0,33 ( $SD=0,78$ ); 27,7 miesiąca ( $SD=16,6$ ) po zaprzestaniu leczenia) lub fingolimodu (ARR przed fingolimodem: 1,8 ( $SD=1,3$ ) i ARR po zmianie z fingolimodu: 0,47 ( $SD=0,68$ ); 20,8 miesięcy ( $SD=15,0$ ) po zakończeniu leczenia).

**Podsumowując**, obie terapie zmniejszyły wskaźnik ARR i ryzyko progresji choroby (mierzone za pomocą EDSS) w porównaniu z rokiem poprzedzającym rozpoczęcie terapii lekowych. Natalizumab obniżył wskaźnik ARR z 2,0 do 0,12, a fingolimod z 1,5 do 0,19.

### **Koch-Henriksen 2016 [34]**

Obserwacyjne, prospektywne, wieloośrodkowe badanie mające na celu porównanie skuteczności klinicznej natalizumabu i fingolimodu u pacjentów z czynną rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego.

Dane zbierano prospektywnie od pacjentów z RRMS, którzy rozpoczęli leczenie natalizumabem lub fingolimodem od 1 lipca 2011 roku do 31 marca 2015 roku i których dane zarejestrowano w Duńskim Rejestrze Leczenia Stwardnienia Rozsianego. Pacjentów obserwowano od początku leczenia i oceniano w momencie zakończenia leczenia lub ostatniej wizyty kontrolnej przed 22 października 2015 r., w zależności od tego, co nastąpiło wcześniej.

Pacjentów z dwóch grup leczenia porównano po dopasowaniu wskaźnika skłonności (metodą regresji logistycznej), metodą najbliższego sąsiada w stosunku 1:1. Punktację skłonności dopasowano tylko dla zmiennych wyjściowych, które przewidywały zarówno wybór ramienia leczenia, jak i częstość nawrotów podczas leczenia, czyli ważne czynniki zakłócające. Czynniki predykcyjnymi był wiek, płeć, czas trwania stwardnienia rozsianego, wskaźnik ARR podczas wcześniejszego leczenia, brak wcześniejszego

leczenia, wskaźnik ciężkości stwardnienia rozsianego (ang. *Multiple Sclerosis Severity Score*, MSSS), Wybrano wartość  $p < 0,10$  jako wskazującą na powiązanie.

Badanie obejmowało 1379 pacjentów: 550 w ramieniu natalizumabu i 829 w ramieniu fingolimodu. W sumie 70 pacjentów zrezygnowało z leczenia przed pierwszą wizytą kontrolną, a 381 nie spełniało kryteriów dopasowania. Po dopasowaniu do analizy włączono 928 pacjentów z RRMS, po 464 pacjentów w każdej grupie terapeutycznej.

**Tabela 143. Zestawienie skuteczności fingolimodu i natalizumabu w czasie 12. i 24. miesiący leczenia; średnia; n [95% CI] [34].**

Punkt końcowy	Fingolimod, N=464	Natalizumab, N=464	Wartość p*
ARR w czasie 12. miesiący [96% CI]	0,307 [0,27; 0,35]	0,296 [0,26; 0,34]	<0,001 dla każdego ramienia leczenia
Średnia liczba nawrotów w czasie 12. miesiący	256 podczas 835,0 osobołat	247 podczas 835,5 osobołat	-
Współczynnik częstości nawrotów [95% CI]	0,93 [0,74; 1,17]		0,53
Współczynnik częstości nawrotów ograniczonych do nawrotów wymagających leczenia sterydami	1,15		0,43
ARR w czasie 24. miesiący [96% CI]	0,34	0,31	0,32
Średnia liczba nawrotów w czasie 24. miesiący	149 w ciągu 433,7 osobołat	134 podczas 438,2 osobołat	-
Średni czas do pierwszego nawrotu od rozpoczęcia leczenia [lata]	2,56	2,55	
Prawdopodobieństwo pozostania bez nawrotów w ciągu 24. miesiący	0,63	0,61	0,76
Wynik EDSS pod koniec obserwacji	Poprawa	185 (39,9%)	184 (40,1%)
	Brak zmian	152 (32,5%)	144 (31,0%)
	Pogorszenie	128 (27,6%)	134 (28,9)

\* wartość pochodząca z publikacji referencyjnej; EDSS – rozszerzona skala niepełnosprawności (ang. *Expanded Disability Status Scale*); ARR – roczny wskaźnik rzutów choroby (ang. *Annualized Relapse Rate*). Współczynniki nawrotów podczas leczenia analizowano przy użyciu uogólnionych modeli liniowych (procedura GENLIN, SPSS) przy założeniu ujemnego rozkładu dwumianowego (rozkład Poissona, aby umożliwić zerową liczbę nawrotów). Czas do pierwszego nawrotu przeanalizowano za pomocą analizy Kaplana-Meyera. W procedurach GENLIN analizy były korygowane o wszystkie zmienne wyjściowe, w tym również te, które nie były wykorzystywane do dopasowywania wyniku skłonności. Niegaussowskie zmienne wyjściowe porównano za pomocą testu U Manna-Whitneya, a w stosownych przypadkach zastosowano test chi-kwadrat Pearsona. Dla porównania odsetka pacjentów bez nawrotów zastosowano test log-rank.

Pacjenci leczeni natalizumabem doświadczyli łącznie 247 nawrotów podczas łącznie 835,5 osobołat leczenia. Surowy wskaźnik ARR obniżył się z 1,06 przed rozpoczęciem leczenia do 0,296 w trakcie leczenia ( $p < 0,001$ ). W przypadku pacjentów leczonych fingolimodem liczba nawrotów wyniosła 256 podczas łącznie 835,0 osobołat leczenia, a surowy wskaźnik ARR obniżył się z 1,05 przed rozpoczęciem leczenia do 0,307 ( $p < 0,001$ ). W przypadku uogólnionych modeli liniowych, dostosowanych do wszystkich zmiennych towarzyszących, efekty leczenia natalizumabem i fingolimodem były prawie równe ze współczynnikiem częstości nawrotów wynoszącym 0,93 ( $p = 0,53$ ). Zmiennymi towarzyszącymi, które statystycznie istotnie wpłynęły na wskaźnik częstości nawrotów, był współczynnik nawrotów przekształcony logarytmicznie podczas wcześniejszego leczenia ( $p < 0,001$ ) i MSSS na początku leczenia ( $p < 0,001$ ).

W dodatkowej analizie ograniczono liczbę nawrotów do nawrotów wymagających leczenia sterydami. Stosunek częstości nawrotów podczas stosowania natalizumabu w stosunku do fingolimodu wynosił 1,15, bez istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami ( $p=0,43$ ).

Dodatkowo przeprowadzono subanalizę wskaźników nawrotów w czasie od 12. miesiący od rozpoczęcia leczenia. Spośród 928 pacjentów, 705 było leczonych przez ponad 12 miesięcy ( $n=352$  stosowało natalizumab a  $n=353$  fingolimod). Nawroty obserwowano średnio po 1,24 roku po zakończeniu pierwszego roku leczenia (1,25 roku w grupie leczonej natalizumabem; 1,23 roku w grupie leczonej fingolimodem). Od początku drugiego roku do obserwacji lub zakończenia leczenia u pacjentów wystąpiły odpowiednio 134 nawroty w ciągu 438,2 osobolat (w przypadku stosowania natalizumabu) i 149 nawrotów w ciągu 433,7 pacjentolat (w przypadku stosowania fingolimodu). Wskaźnik ARR w tym okresie wyniósł 0,31 dla natalizumabu i 0,34 dla fingolimodu ( $p=0,32$ ).

Średni czas do pierwszego nawrotu po rozpoczęciu leczenia wynosił 2,55 roku w grupie natalizumabu i 2,56 roku w grupie fingolimodu. Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w prawdopodobieństwie pozostania bez nawrotów po 2 latach pomiędzy obiema grupami terapeutycznymi ( $p=0,76$ ).

W ramieniu leczonym natalizumabem 186 pacjentów (40,1%) doświadczyło poprawy niepełnosprawności (niższy EDSS na koniec obserwacji niż na początku), 144 (31,0%) pozostało na niezmiennym poziomie a stan 134 (28,9%) pacjentów pogorszył się. Odpowiednie liczby dla ramienia leczonego fingolimodem wynosiły odpowiednio 185 (39,9%), 152 (32,5%) i 128 (27,6%) pacjentów; nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą leczoną fingolimodem a natalizumabem ( $p=0,86$ ).

**Podsumowując**, obie terapie okazały się skuteczne pod względem zmniejszenia wskaźnika ARR w porównaniu z ARR podczas poprzedniej pierwszej linii leczenia lub w ciągu 2 lat poprzedzających rozpoczęcie leczenia u 5,8% pacjentów wcześniej nieleczonych. Natalizumab obniżył wskaźnik ARR z 1,06 do 0,30, a fingolimod z 1,05 do 0,31.

### **Baroncini 2016 [35]**

Obserwacyjne, wielośrodkowe, retrospektywne badanie mające na celu ocenę wpływu natalizumabu i fingolimodu na zmniejszenie aktywności choroby w rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego.

Do badania kwalifikowano pacjentów w wieku powyżej 18 lat, którzy rozpoczęli leczenie natalizumabem lub fingolimodem od czerwca 2011 roku do lutego 2014 roku z powodu niepowodzenia działania leków

do wstrzykiwań stosowanych w ramach leczenia pierwszej linii (interferonu lub octanu glatirameru). Aby porównać dwie kohorty, zastosowano metodę dopasowywania wskaźnika skłonności (PS) w stosunku 1:1. Pacjenci zostali dopasowani pod względem: płci, wieku, przynależności do ośrodka leczącego stwardnienie rozsiane, czasu trwania stwardnienia rozsianego (lata), typu oraz czasu trwania poprzedniego leczenia, wcześniejszego stosowania leków immunosupresyjnych bądź nie, ARR w poprzednim roku, wyjściowej aktywności choroby w obrazie MRI, liczby nowych/powiększających się zmian T2-zależnych i liczby zmian Gd+ w wyjściowym obrazie MRI mózgu, wyjściowego wyniku EDSS i wzrostu wyniku EDSS lub spadku w stosunku do poprzedniego roku (bezwzględna różnica wyjściowego wyniku EDSS – 1 rok wcześniejszego wyniku EDSS).

Wszystkie analizy przeprowadzono zarówno w populacji OT: tj. pacjentów którzy otrzymali badaną terapię i przeszli ocenę wyników zgodnie protokołem badania, jak i w populacji ITT, która obejmowała wszystkich pacjentów w badaniu niezależnie od odchyień od protokołu (tj. przestrzegania zaleceń, zdarzeń niepożądanych, przerwania leczenia lub migracji między grupami i braku obserwacji). W tej ostatniej analizie pacjentów utraconych z obserwacji włączano do analizy, zgodnie ze scenariuszem „najgorszego przypadku”.

Do badania włączono łącznie 266 pacjentów, z czego 126 było leczonych natalizumabem i 140 fingolimodem. Po dopasowaniu wskaźnika skłonności, w uwzględniono 102 pacjentów o porównywalnych cechach demograficznych i klinicznych w każdej kohorcie. W kohorcie leczonej fingolimodem wszyscy pacjenci byli obserwowani przez rok, a 76 pacjentów przez 2 lata. W kohorcie stosującej natalizumab, 98 pacjentów obserwowano przez rok, a 71 pacjentów przez 2 lata.

**Tabela 144. Porównanie skuteczności fingolimodu i natalizumabu w czasie 12. i 24. miesięcy leczenia. Szacunki Kaplana-Meiera dla czasu do pierwszego nawrotu, czasu do pogorszenia i poprawy niepełnosprawności oraz czasu do osiągnięcia NEDA-3; % [35].**

Punkt końcowy	Grupa badana, natalizumab, N=102	Grupa badana II, fingolimod, N=102	Wartość p*
<b>Populacja OT</b>			
<b>Odsetek pacjentów wolnych od nawrotów w czasie 12. miesięcy</b>	91,0%	74,0%	<b>0,003<sup>^</sup></b>
<b>Odsetek pacjentów wolnych od nawrotów w czasie 24. miesięcy HR [95% CI]</b>	88,0%	66,0%	<b>&lt;0,001<sup>^</sup></b> <b>0,003</b>
	0,35 [0,18; 0,70]		
<b>Odsetek pacjentów wolnych od pogorszenia niepełnosprawności w czasie 12. miesięcy</b>	95,0%	95,0%	0,869 <sup>^</sup>
<b>Odsetek pacjentów wolnych od pogorszenia niepełnosprawności w czasie 24. miesięcy HR [95% CI]</b>	93,0%	89,0%	0,432 <sup>^</sup> 0,881
	0,91 [0,26; 3,22]		
<b>Odsetek pacjentów doświadczających poprawy niepełnosprawności w czasie 12. miesięcy</b>	14,0%	5,0%	<b>0,018<sup>^</sup></b>
<b>Odsetek pacjentów doświadczających poprawy niepełnosprawności w czasie 24. miesięcy</b>	17,0%	6,0%	<b>0,02<sup>^</sup></b> <b>0,041</b>
	2,88		

Punkt końcowy	Grupa badana, natalizumab, N=102	Grupa badana II, fingolimod, N=102	Wartość p*
<b>HR [95% CI]</b>	[1,04; 7,95]		
<b>Odsetek pacjentów z aktywnością choroby w MRI w czasie 12. miesiący #</b>	6,0%	31,0%	<b>&lt;0,001</b>
<b>Odsetek pacjentów z aktywnością choroby w MRI w czasie 24. miesiący #</b>	0,0%	10,0%	<b>0,026</b>
<b>Odsetek pacjentów z aktywnością choroby w MRI w czasie 24. miesiący obserwacji #</b>	4,0%	37,0%	<b>&lt;0,001</b>
<b>Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli NEDA-3 w czasie 12. miesiący</b>	81,0%	58,0%	<b>0,001<sup>^</sup></b>
<b>Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli NEDA-3 w czasie 24. miesiący HR [95% CI]</b>	77,0%	44,0%	<b>&lt;0,001<sup>^</sup></b>
	0,35 [0,21; 0,58]		<b>&lt;0,001</b>
<b>Populacja ITT</b>			
<b>Odsetek pacjentów wolnych od nawrotów w czasie 12. miesiący</b>	87,0%	74,0%	<b>0,02<sup>^</sup></b>
<b>Odsetek pacjentów wolnych od nawrotów w czasie 24. miesiący HR [95% CI]</b>	80,0%	66,0%	<b>0,015<sup>^</sup></b>
	0,55 [0,31; 0,97]		<b>0,040</b>
<b>Odsetek pacjentów wolnych od pogorszenia niepełnosprawności w czasie 12. miesiący</b>	93,0%	91,0%	0,712 <sup>^</sup>
<b>Odsetek pacjentów wolnych od pogorszenia niepełnosprawności w czasie 24. miesiący HR [95% CI]</b>	85,0%	85,0%	0,937 <sup>^</sup>
	1,61 [0,72; 3,60]		0,246
<b>Odsetek pacjentów doświadczających poprawy niepełnosprawności w czasie 12. miesiący</b>	14,0%	5,0%	<b>0,027<sup>^</sup></b>
<b>Odsetek pacjentów doświadczających poprawy niepełnosprawności w czasie 24. miesiący HR [95% CI]</b>	15,0%	6,0%	<b>0,033<sup>^</sup></b>
	2,82 [1,01; 7,86]		<b>0,047</b>
<b>Odsetek pacjentów z aktywnością choroby w MRI w czasie 24. miesiący #</b>	6,0%	11,0%	0,317
<b>Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli NEDA-3 w czasie 12. miesiący</b>	78,0%	58,0%	<b>0,002<sup>^</sup></b>
<b>Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli NEDA-3 w czasie 24. miesiący HR [95% CI]</b>	70,0%	44,0%	<b>&lt;0,001<sup>^</sup></b>
	0,43 [0,27; 0,68]		<b>&lt;0,001</b>

\* wartość pochodząca z publikacji referencyjnej; <sup>^</sup> wynik testu log rank; # odsetek pacjentów z aktywnością choroby w obrazie MRI, definiowaną jako obecność  $\geq 1$  nowej/powiększającej się zmiany T2 w stosunku do poprzedniego obrazowania MRI i/lub obecność  $\geq 1$  zmiany Gd+ po 12. i 24. miesiącach; populacja OT - pacjenci, którzy zgodnie z protokołem badania otrzymali terapię i przeszli oceny wyników; populacja ITT - wszyscy pacjenci, którzy zostali uwzględnieni w badaniu niezależnie od naruszeń protokołu; NEDA - brak dowodów na aktywność choroby (ang. *No Evidence of Disease Activity*).

W populacji OT, natalizumab był istotnie skuteczniejszy od fingolimodu we wszystkich punktach końcowych z wyjątkiem pogorszenia w skali EDSS (brak różnicy między dwiema terapiami). W populacji ITT, natalizumab był istotnie skuteczniejszy niż fingolimod we wszystkich punktach końcowych, z wyjątkiem czasu do pierwszego nawrotu (brak różnic między dwiema terapiami) i pogorszenia EDSS (wyższe ryzyko u pacjentów leczonych natalizumabem). Po przeprowadzeniu analizy wrażliwości porównującej dwie niedopasowane kohorty dostosowujące się do wskaźnika skłonności (pierwsza analiza wrażliwości) lub dla wszystkich zmiennych towarzyszących stosowanych do oceny wskaźnika skłonności (druga analiza wrażliwości) otrzymano wyniki zgodne z główną analizą dla wszystkich punktów końcowych, z wyjątkiem poprawy wyniku EDSS, dla której istniała nieistotna statystycznie tendencja faworyzująca leczenie natalizumabem.

Znacznie wyższy odsetek pacjentów leczonych natalizumabem pozostawał wolny od nawrotów zarówno w analizie OT, jak i ITT w porównaniu z pacjentami leczonymi fingolimodem. W analizie dostosowującej do ITT, wyższy wyjściowy wynik EDSS był jedynym predyktorem nawrotów (HR=1,69, zakres: 1,28–2,22;  $p<0,001$ ). W związku z tym średni wynik ARR był znacznie niższy w kohorcie przyjmującej natalizumab niż fingolimod.

Czas do pogorszenia niepełnosprawności nie różnił się między kohortami, zarówno w analizach OT, jak i ITT. W analizie skorygowanej ITT, predyktorami pogorszenia niepełnosprawności był wyższy wyjściowy wynik EDSS (HR=3,54, zakres: 2,36–5,29;  $p<0,001$ ), niższy wynik EDSS, który pogorszył się w roku poprzedzającym rozpoczęcie leczenia (HR=0,27, zakres: 0,14–0,49 ;  $p<0,001$ ) oraz krótszy czas trwania terapii lekami pierwszego rzutu (HR=0,91, zakres: 0,84–0,99;  $p=0,037$ ).

Mediana EDSS była podobna w 12. i w 24. miesiącu leczenia, zarówno w analizie OT, jak i ITT. Pacjenci leczeni natalizumabem częściej uzyskiwali poprawę niepełnosprawności zarówno w analizach OT, jak i ITT. W skorygowanej analizie ITT predyktorami poprawy niesprawności było zwiększenie wyniku EDSS w poprzednim roku (HR=6,27, zakres: 2,22–17,66;  $p=0,001$ ), mniejsza liczba zmian Gd+ na początku badania (HR=0,36, zakres: 0,15–0,87;  $p=0,024$ ) i niższy wyjściowy wynik EDSS (HR=0,42, zakres: 0,20–0,89;  $p=0,025$ ). Stopień poprawy w skali EDSS wyniósł  $1,33 \pm 0,81$  punktu w grupie leczonej fingolimodem i  $1,27 \pm 0,63$  punktu w grupie leczonej natalizumabem.

W populacji OT, liczba pacjentów z aktywnością choroby na podstawie obrazowania rezonansem magnetycznym była istotnie niższa w grupie stosującej natalizumab niż w grupie leczonej natalizumabem po pierwszym roku ( $p<0,001$ ), po drugim roku leczenia ( $p=0,026$ ) i przez całe 2 lata obserwacji ( $p<0,001$ ). W populacji ITT wyniki były podobne, ale różnica w drugim roku leczenia nie osiągnęła istotności statystycznej pomiędzy grupami ( $p=0,317$ ).

Pacjenci leczeni natalizumabem istotnie statystycznie częściej osiągnęli NEDA-3 w porównaniu z pacjentami leczonymi fingolimodem. W skorygowanej analizie ITT predyktorami osiągnięcia stanu NEDA-3 był wyższy wyjściowy wynik EDSS (HR=1,46, zakres: 1,16–1,83;  $p<0,001$ ) i niższy wiek (HR=0,97, zakres: 0,94–0,99;  $p=0,036$ ).

**Podsumowując**, chociaż zarówno natalizumab, jak i fingolimod powodowały zmniejszenie aktywności choroby po uprzednim stosowaniu z leków pierwszej linii, wyniki wskazały na wyższą skuteczność terapii natalizumabem nad fingolimodem. Z tego powodu pacjenci ze stwardnieniem rozsianym z wysoce aktywną chorobą odnieśli większe korzyści z leczenia, zwłaszcza pacjenci z wyższym wynikiem EDSS na początku badania.

## Cohen 2020 [36]

Obserwacyjne, wieloośrodkowe, prospektywne badanie mające na celu porównanie skuteczności leczenia natalizumabem i fingolimodem, w leczeniu aktywnej rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego.

Do badania kwalifikowano pacjentów, którzy rozpoczęli leczenie natalizumabem i fingolimodem między styczniem 2013 roku a styczniem 2015 roku. Dane kliniczne i wyniki obrazowania MRI były dostępne dla 186 pacjentów, którzy zostali włączeni do analizy statystycznej dla głównego punktu końcowego. Brakowało danych obrazowania MRI dla sześciu pacjentów, u których nie przestrzegano standardowego protokołu lub nie można było zanalizować wyników.

Pierwszorzędowym punktem końcowym był odsetek pacjentów, którzy osiągnęli braku dowodów na aktywność choroby (ang. *No Evidence of Disease Activity*, NEDA) po 12. miesiącach leczenia, który zdefiniowano jako spełnienie łącznie czterech kryteriów: (1) brak nawrotu, (2) stabilny lub poprawiony wynik w skali EDSS, (3) brak nowych zmian T2-zależnych w mózgu i (4) brak zmian ulegających wzmocnieniu po podaniu kontrastu.

**Tabela 145. Zestawienie skuteczności natalizumabu i fingolimodu w czasie 6. i 12. miesięcy leczenia; n (%) [36].**

Punkt końcowy	Grupa badana, natalizumab, N=94	Grupa kontrolna, fingolimod, N=92	Wartość p*
Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli NEDA w czasie 12. miesięcy	47,8%	30,4%	<b>0,015</b>
Odsetek pacjentów bez nowych zmian T2-zależnych	70,0%	61,6%	-
Odsetek pacjentów bez zmian Gd+	98,4%	86,2%	-
Odsetek pacjentów wolnych od nawrotów	82,7%	76,0%	-
Odsetek pacjentów ze stabilnym wynikiem EDSS	75,3%	69,8%	-
ARR w czasie 12. miesięcy	0,2	0,27	0,25
ARR w czasie 6. miesięcy	0,02	0,09	<b>0,05</b>
EDSS w czasie 12. miesięcy	2,5	2,3	0,40
Liczba nowych zmian T2-zależnych w czasie 12. miesięcy	0,44	1,14	<b>0,03</b>
Liczba zmian Gd+ w czasie 12. miesięcy	0,03	0,48	<b>0,03</b>

\* wartość pochodząca z publikacji referencyjnej; NEDA - brak dowodów na aktywność choroby (ang. *No Evidence of Disease Activity*); EDSS - rozszerzona skala niepełnosprawności (ang. *Expanded Disability Status Scale*).

Pod koniec obserwacji 73 ze 186 pacjentów (39,2%) osiągnęło NEDA. Stosowanie natalizumabu w porównaniu z fingolimodem wiązało się z istotnie statystycznie ( $p=0,015$  większym prawdopodobieństwem uzyskania NEDA w czasie 12 miesięcy.

Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic między obiema grupami terapeutycznymi pod względem ogólnego ARR ( $p=0,25$ ). Jednak pacjenci leczeni natalizumabem mieli istotnie statystycznie

mniejsze ryzyko wystąpienia nawrotu pomiędzy 6. a 12. miesiącem leczenia ( $p=0,05$ ). Średni wynik EDSS w 12. miesiącu leczenia wyniósł 2,5 w grupie stosującej natalizumab i 2,3 w grupie stosującej fingolimod, a różnica pomiędzy grupami nie była istotna statystycznie ( $p=0,4$ ).

Wyniki obrazowania MRI wskazują na wyższą skuteczność leczenia natalizumabem w porównaniu z fingolimodem, w odniesieniu do liczby nowych zmian T2-zależnych ( $p=0,03$ ), jak również liczby zmian Gd+ po 12. miesiącach ( $p=0,03$ ).

Jakość życia związana ze zdrowiem, oceniana w skali MSIS-29, nie uległa istotnej zmianie między wartością wyjściową a 12. miesiącem leczenia zarówno w aspekcie fizycznym (51 vs. 48/100 punktu), ani psychologicznym (60 vs. 57/100). Ponadto nie wykazano istotnej statystycznie różnicy między grupą leczoną natalizumabem a fingolimodem po 12. miesiącach leczenia.

Przeprowadzona analiza wieloczynnikowa wykazała, że leczenie było jedynym czynnikiem istotnie związanym ze statusem NEDA w 12. miesiącu leczenia. Leczenie za pomocą fingolimodu wiązało się z ilorazem szans (OR) równym 0,49 na osiągnięcie NEDA (95% CI: 0,25; 0,93;  $p=0,029$ ). Trzy pozostałe czynniki (liczba nawrotów w ciągu 12. miesięcy poprzedzających terapię, wyjściowy wynik wskaźnika EDSS oraz obecność zmian Gd+ w wyjściowym obrazie MRI) nie były statystycznie związane ze statusem NEDA.

**Podsumowując**, wyniki badania wykazały wyższość leczenia za pomocą natalizumabem nad leczeniem za pomocą fingolimodu.

### **Boz 2023 [37]**

Obserwacyjne, wieloośrodkowe, retrospektywne badanie mające na celu ocenę skuteczności fingolimodu, natalizumabu i okrelizumabu w zmniejszaniu aktywności choroby u pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego.

Do badania włączono pacjentów z RRMS, którzy od stycznia 2014 roku do czerwca 2021 roku regularnie przyjmowali leczenie fingolimodem, natalizumabem i okrelizumabem przez  $\geq 3$  miesiące w ramach rutynowej praktyki klinicznej. W sumie 6243 pacjentów oceniono pod kątem kwalifikowalności, 3601 leczono fingolimodem, 839 natalizumabem i 1803 okrelizumabem. W sumie 2790 pacjentów spełniło kryteria włączenia i zostało włączonych do analiz dopasowania wskaźnika skłonności. Pacjenci zostali dopasowani pod względem wskaźnika skłonności w trzech oddzielnych dopasowanych analizach pomiędzy grupami terapeutycznymi a zmienne niezależne obejmowały wiek, wiek w momencie zachorowania, płeć, czas trwania choroby, wyjściowy wynik w skali EDSS oraz liczbę nawrotów w roku poprzedzającym leczenie. Pacjentów dopasowywano bez zastępowania w stosunku 2:1 (fingolimod w



porównaniu z natalizumabem) przy użyciu dopasowania najbliższego sąsiada. Po dopasowaniu do analizy włączono 736 pacjentów w grupach otrzymujących fingolimod w porównaniu z 370 pacjentami w grupach otrzymujących natalizumab.

Z uwagi na cel niniejszej analizy, przedstawiono wyniki jedynie dla grupy pacjentów otrzymujących fingolimod i natalizumab. Wyniki dla grupy pacjentów przyjmujących okrelizumab pominięto, z uwagi na fakt, że nie stanowi on komparatora dla ocenianej interwencji.

**Tabela 146. Zestawienie skuteczności natalizumabu w porównaniu do fingolimodu w czasie 24. miesięcy leczenia; średnia/HR [95% CI] [37].**

Punkt końcowy	Grupa badana I, natalizumab	Grupa badana II, fingolimod	Wartość p*
ARR w czasie 24. miesięcy, średnia [95% CI]	0,09 [0,07; 0,12]	0,17 [0,15; 0,19]	<0,001
Odsetek pacjentów wolnych od nawrotów, HR [95% CI]	0,35 [0,24; 0,49]		<0,001
Odsetek pacjentów wolnych od progresji niepełnosprawności HR [95% CI]	0,78 [0,52; 1,16]		0,21

\* wartość pochodząca z publikacji referencyjnej; ARR – roczny wskaźnik rzutów choroby (ang. *Annualized Relapse Rate*).

Wartość ARR zmniejszyła się znacząco po leczeniu zarówno w grupie otrzymującej fingolimod, jak i natalizumab. Średni ARR po 24. miesiącach leczenia był istotnie statystycznie niższy u pacjentów leczonych natalizumabem niż u pacjentów leczonych fingolimodem ( $p < 0,001$ ). Podobnie, odsetek pacjentów bez nawrotów był istotnie statystycznie wyższy w grupie natalizumabu niż w grupie fingolimodu ( $p < 0,001$ ).

Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic między pacjentami leczonymi fingolimodem a natalizumabem pod względem wskaźników progresji niepełnosprawności ( $p = 0,21$ ).

Odsetek pacjentów bez radiologicznej aktywności choroby w obrazowaniu MRI w czasie 12. miesięcy leczenia był wyższy wśród pacjentów leczonych natalizumabem niż w grupie stosującej fingolimod ( $p < 0,001$ ).

**Podsumowując**, wyniki sugerują, że natalizumab wykazywał większą skuteczność w zmniejszaniu aktywności choroby niż fingolimod.

### Sharim 2021 [38]

Obserwacyjne, wielośrodkowe, badanie mające na celu porównanie względnej skuteczności natalizumabu i fingolimodu w podgrupach pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego.

Dane demograficzne i kliniczne pacjentów pozyskano z międzynarodowego rejestru MSBase w dniu 15 maja 2018 roku, z OFSEP (fr. *Observatoire Français de la Sclérose en Plaques*) w lipcu 2014 roku oraz z Duńskiego Rejestru Stwardnienia Rozsianego (ang. *The Danish Multiple Sclerosis Registry, DMSR*) w dniu 1 marca 2018 roku. Do badania włączano pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego, którzy po raz pierwszy rozpoczęli leczenie natalizumabem lub fingolimodem w dniu 1 stycznia 2011 roku lub później i kontynuowali je przez co najmniej 3 miesiące. Dane pacjentów zostały zrównoważone przy użyciu odwrotnego prawdopodobieństwa ważenia leczenia (ang. *Inverse Probability of Treatment Weighting, IPTW*) na podstawie wskaźnika skłonności. Punktacja wskaźnika skłonności specyficzna dla podgrupy została wygenerowana przy użyciu wielowymiarowych uogólnionych liniowych modeli mieszanych z przydziałem leczenia jako zmienną wynikową oraz zmiennymi demograficznymi i klinicznymi dostępnymi na początku badania jako zmiennymi niezależnymi.

Do badania włączono 5148 pacjentów, z czego 1989 pacjentów otrzymywało natalizumab, a 3159 fingolimod. Wyniki skuteczności porównano w podgrupach pacjentów na podstawie płci, wieku, czasu trwania choroby, wyniku w rozszerzonej skali niepełnosprawności (EDSS) oraz aktywności choroby w czasie 12. miesięcy przed rozpoczęciem leczenia.

**Tabela 147. Porównanie skuteczności natalizumabu i fingolimodu w podgrupach pacjentów - ryzyko nawrotów choroby w trakcie leczenia; HR [95% CI] czasu do pierwszego nawrotu; IRR [95% CI] częstości występowania nawrotów w trakcie leczenia; wynik HR lub IRR <1 świadczy o różnicy na korzyść natalizumabu [38]\*.**

Punkt końcowy	HR [95% CI]	IRR [95% CI]	Liczba pacjentów, n
<b>Podział ze względu na płeć</b>			
<b>Mężczyźni</b>	0,88 [0,68; 1,13]	0,99 [0,75; 1,30]	1450
<b>Kobiety</b>	0,79 [0,63; 0,98]	0,76 [0,65; 0,88]	3698
<b>Podział ze względu na wiek na początku badania</b>			
<b>≤38 lat</b>	0,66 [0,55; 0,78]	0,64 [0,54; 0,76]	2616
<b>&gt;38 lat</b>	0,88 [0,67; 1,17]	0,95 [0,78; 1,15]	2532
<b>Podział ze względu na czas trwania choroby na początku badania</b>			
<b>≤7 lat</b>	0,66 [0,56; 0,79]	0,63 [0,53; 0,76]	2587
<b>&gt;7 lat</b>	0,85 [0,64; 1,12]	0,95 [0,79; 1,15]	2561
<b>Podział ze względu na wynik EDSS na początku badania</b>			
<b>&lt;4 punkty</b>	0,85 [0,67; 1,09]	0,75 [0,64; 0,88]	3940
<b>4 – 5,5 punktów</b>	0,91 [0,71; 1,18]	0,95 [0,73; 1,24]	932
<b>&lt;6 punktów</b>	0,84 [0,69; 1,03]	0,80 [0,70; 0,91]	4872
<b>≥6 punkty</b>	0,53 [0,33; 0,84]	0,52 [0,31; 0,86]	276
<b>Aktywność choroby przed początkiem badania</b>			
<b>Pogorszenie bez nawrotu</b>	0,67 [0,42; 1,07]	0,71 [0,43; 1,17]	419
<b>Nawrót z lub bez pogorszenia</b>	0,79 [0,63; 0,98]	0,74 [0,64; 0,86]	3291
<b>Brak zmian</b>	1,29 [0,80; 2,05]	0,95 [0,70; 1,28]	1438

Punkt końcowy	HR [95% CI]	IRR [95% CI]	Liczba pacjentów, n
<b>Aktywność choroby w obrazie MRI przed początkiem badania</b>			
<b>Brak</b>	0,64 [0,51; 0,82]	0,62 [0,49; 0,77]	1569
<b>Zaobserwowana</b>	0,53 [0,39; 0,72]	0,46 [0,35; 0,61]	1264

\* wartość pochodząca z publikacji referencyjnej; IRR - współczynnik częstości występowania (ang. *Incidence Rate Ratio*); HR - względne ryzyko (ang. *Hazard Ratio*); MRI – obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego (ang. *Magnetic Resonance Imaging*).

**Tabela 148. Porównanie skuteczności natalizumabu i fingolimodu w podgrupach pacjentów - prawdopodobieństwo poprawy niepełnosprawności; HR [95% CI] pierwszej i wielokrotnej 6-miesięcznej poprawy niepełnosprawności potwierdzonych w ciągu 6. miesięcy; wynik HR >1 świadczy o różnicy na korzyść natalizumabu [38]\*.**

Punkt końcowy	HR [95% CI]		Liczba pacjentów, n
	Pierwsza 6-miesięczna potwierdzona poprawa	Wielokrotna 6-miesięczna potwierdzona poprawa	
<b>Podział ze względu na płeć</b>			
<b>Mężczyźni</b>	0,85 [0,62; 1,18]	0,84 [0,61; 1,15]	1450
<b>Kobiety</b>	1,40 [1,13; 1,73]	1,36 [1,10; 1,66]	3698
<b>Podział ze względu na wiek na początku badania</b>			
<b>≤38 lat</b>	1,21 [0,95; 1,53]	1,14 [0,91; 1,43]	2616
<b>&gt;38 lat</b>	1,34 [1,03; 1,75]	1,34 [1,04; 1,73]	2532
<b>Podział ze względu na czas trwania choroby na początku badania</b>			
<b>≤7 lat</b>	1,17 [0,93; 1,47]	1,15 [0,92; 1,44]	2587
<b>&gt;7 lat</b>	1,33 [1,01; 1,74]	1,27 [0,98; 1,64]	2561
<b>Podział ze względu na wynik EDSS na początku badania</b>			
<b>&lt;4 punkty</b>	1,12 [0,90; 1,40]	1,11 [0,89; 1,38]	3940
<b>4 – 5,5 punktów</b>	1,37 [0,97; 1,93]	1,37 [0,98; 1,90]	932
<b>&lt;6 punktów</b>	1,21 [1,01; 1,46]	1,21 [1,00; 1,45]	4872
<b>≥6 punkty</b>	1,93 [1,11; 3,34]	1,38 [0,85; 2,22]	276
<b>Aktywność choroby przed początkiem badania</b>			
<b>Pogorszenie bez nawrotu</b>	0,92 [0,56; 1,50]	0,94 [0,59; 1,50]	419
<b>Nawrót z lub bez pogorszenia</b>	0,93 [0,56; 1,53]	1,23 [1,00; 1,50]	3291
<b>Brak zmian</b>	1,37 [0,90; 2,08]	0,86 [0,72; 1,02]	1438
<b>Aktywność choroby w obrazie MRI przed początkiem badania</b>			
<b>Brak</b>	1,73 [1,19; 2,51]	2,09 [0,99; 4,42]	1569
<b>Zaobserwowana</b>	0,97 [0,66; 1,44]	1,03 [0,70; 1,51]	1264

\* wartość pochodząca z publikacji referencyjnej; IRR - współczynnik częstości występowania (ang. *Incidence Rate Ratio*); HR - względne ryzyko (ang. *Hazard Ratio*); MRI – obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego (ang. *Magnetic Resonance Imaging*).

**Tabela 149. Porównanie skuteczności natalizumabu i fingolimodu w podgrupach pacjentów – ryzyko pogorszenia niepełnosprawności; HR [95% CI] pierwszego i wielu przypadków pogorszenia niepełnosprawności potwierdzonych w ciągu 6. Miesiący; wynik HR <1 świadczy o różnicy na korzyść natalizumabu [38]\*.**

Punkt końcowy	HR [95% CI]		Liczba pacjentów, n
	Pierwszy przypadek pogorszenia potwierdzony w czasie 6 miesięcy	Wiele przypadków pogorszenia potwierdzonych w czasie 6 miesięcy	
<b>Podział ze względu na płeć</b>			
<b>Mężczyźni</b>	0,97 [0,67; 1,42]	0,99 [0,70; 1,39]	1450
<b>Kobiety</b>	1,19 [0,91; 1,54]	1,15 [0,90; 1,47]	3698
<b>Podział ze względu na wiek na początku badania</b>			
<b>≤38 lat</b>	1,11 [0,76; 1,62]	1,11 [0,78; 1,60]	2616
<b>&gt;38 lat</b>	1,08 [0,83; 1,42]	1,06 [0,82; 1,36]	2532
<b>Podział ze względu na czas trwania choroby na początku badania</b>			
<b>≤7 lat</b>	1,15 [0,84; 1,57]	1,15 [0,86; 1,53]	2587
<b>&gt;7 lat</b>	1,09 [0,81; 1,48]	1,07 [0,81; 1,43]	2561
<b>Podział ze względu na wynik EDSS na początku badania</b>			
<b>&lt;4 punkty</b>	1,28 [0,98; 1,66]	1,23 [0,96; 1,57]	3940
<b>4 – 5,5 punktów</b>	0,99 [0,63; 1,55]	1,01 [0,67; 1,54]	932
<b>&lt;6 punktów</b>	1,18 [0,94; 1,48]	1,15 [0,93; 1,42]	4872
<b>≥6 punkty</b>	1,00 [0,84; 1,18]	0,64 [0,32; 1,28]	276
<b>Aktywność choroby przed początkiem badania</b>			
<b>Pogorszenie bez nawrotu</b>	1,10 [0,59; 2,05]	1,14 [0,67; 1,96]	419
<b>Nawrót z lub bez pogorszenia</b>	1,07 [0,81; 1,41]	1,06 [0,82; 1,38]	3291
<b>Brak zmian</b>	1,17 [0,77; 1,78]	0,98 [0,83; 1,16]	1438
<b>Aktywność mózgu w obrazie MRI przed początkiem badania</b>			
<b>Brak</b>	0,82 [0,54; 1,26]	0,78 [0,52; 1,17]	1569
<b>Zaobserwowana</b>	1,01 [0,64; 1,61]	1,13 [0,73; 1,76]	1264

\* wartość pochodząca z publikacji referencyjnej; HR - względne ryzyko (ang. *Hazard Ratio*); MRI – obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego (ang. *Magnetic Resonance Imaging*).

**Płeć:** Wśród kobiet współczynnik częstości występowania (ang. *Incidence Rate Ratio, IRR*) nawrotu w trakcie leczenia był niższy w grupie pacjentów przyjmujących natalizumab niż w grupie przyjmującej fingolimod, co wiązało się z mniejszym prawdopodobieństwem pierwszego nawrotu wśród pacjentów leczonych natalizumabem. Natalizumab był również związany z większą szansą na poprawę niepełnosprawności wśród kobiet. Prawdopodobieństwo pierwszej potwierdzonej poprawy niepełnosprawności było o 1,40 razy większe u kobiet leczonych natalizumabem niż u leczonych fingolimodem. Skumulowane prawdopodobieństwo wielu zdarzeń poprawy niesprawności potwierdziło przewagę natalizumabu nad fingolimodem (HR=1,36; 95% CI: 1,10; 1,66). Nie znaleziono żadnych

dowodów na większe szanse na poprawę bądź większe ryzyko występowania któregoś z badanych wyników wśród mężczyzn.

Wiek na początku badania: Starszy wiek na początku badania był związany z dłuższym czasem trwania choroby i wyższym wynikiem w skali EDSS. Natalizumab był związany z mniejszą częstością nawrotów w trakcie leczenia niż fingolimod u pacjentów w wieku  $\leq 38$  lat. Prawdopodobieństwo pierwszego nawrotu było również mniejsze wśród pacjentów w tej grupie wiekowej leczonych natalizumabem. Jednak pacjenci w wieku  $>38$  lat mieli 1,34 razy większą szansę na poprawę niepełnosprawności oszacowaną dla pierwszego i wielokrotnego zdarzenia poprawy podczas leczenia natalizumabem w porównaniu z fingolimodem. Podobne tendencje, choć o nieznacznie mniejszej skali, obserwowano również wśród pacjentów w wieku  $\leq 38$  lat.

Czas trwania choroby na początku badania: W podgrupie pacjentów z krótszym czasem trwania choroby ( $\leq 7$  lat) na początku badania, leczenie natalizumabem wiązało się z mniejszym ryzykiem pierwszego nawrotu i mniejszą częstością nawrotów niż leczenie fingolimodem. Szansa na poprawę niepełnosprawności była wyższa w przypadku stosowania natalizumabu w obu podgrupach.

Wyjściowy wynik rozszerzonej skali niepełnosprawności (EDSS): W podgrupie pacjentów z wynikiem EDSS  $<4$  punkty, leczenie natalizumabem było skuteczniejsze niż fingolimodem w zmniejszaniu liczby nawrotów w trakcie leczenia. Wśród pacjentów z punktacją EDSS w zakresie 4–5,5 punktów nie zaobserwowano istotnej różnicy w skuteczności leczenia natalizumabem i fingolimodem. Jednak pacjenci z wynikami EDSS  $<6$  punktów, którzy byli leczeni natalizumabem, mieli mniej nawrotów niż pacjenci leczeni fingolimodem. Największe względne zmniejszenie częstości nawrotów związane z leczeniem natalizumabem zaobserwowano wśród pacjentów z wynikiem EDSS  $\geq 6$ . Wśród pacjentów z punktacją EDSS w zakresie 4–5,5 punktów, poprawa niepełnosprawności była częstsza w przypadku pacjentów stosujących natalizumab niż fingolimod. Oszacowano jednak, że natalizumab przyspiesza powrót do zdrowia o 1,21 razy u pacjentów z punktacją w skali EDSS  $<6$  punktów, co zostało potwierdzone przez pierwsze i wielokrotne zdarzenia poprawy niepełnosprawności potwierdzone w ciągu 6. miesięcy. Pacjenci z punktacją EDSS  $\geq 6$  również odnieśli większe korzyści z leczenia natalizumabem niż fingolimodem i mieli 1,93 razy większą szansę na pierwsze zdarzenie poprawy niesprawności w porównaniu z fingolimodem.

Aktywność choroby przed początkiem badania: Wystąpienie nawrotu choroby przed rozpoczęciem badania było związane z lepszą odpowiedzią na leczenie natalizumabem. Chorzy z tej podgrupy mieli mniejsze ryzyko pierwszego nawrotu i mniejszą częstość nawrotów w przypadku leczenia natalizumabem w porównaniu z fingolimodem. Natalizumab powodował tendencję do zmniejszania ryzyka pierwszego nawrotu i częstości nawrotów w porównaniu z fingolimodem wśród pacjentów, u których wystąpiło pogorszenie niepełnosprawności bez nawrotu. Większą szansę na poprawę

niepełnosprawności oszacowano wśród pacjentów leczonych natalizumabem, u których wystąpił nawrót przed rozpoczęciem leczenia niezależnie od nasilenia niesprawności. W stosunkowo mniejszej podgrupie pacjentów, u których wystąpiło pogorszenie niepełnosprawności przy braku nawrotów, skuteczność natalizumabu i fingolimodu w poprawie i pogorszeniu niepełnosprawności była porównywalna.

Aktywność choroby w obrazie MRI przed początkiem badania: Istotne zmniejszenie częstości nawrotów w trakcie leczenia zaobserwowano wśród pacjentów leczonych natalizumabem w obu podgrupach (z zaobserwowaną i niezaobserwowaną aktywnością choroby w badaniu MRI). Ta redukcja była nieco bardziej wyraźna wśród pacjentów z aktywnością mózgu w obrazowaniu MRI niż u tych, u których nie zaobserwowano nowych zmian. Potwierdzało to skumulowane ryzyko pierwszego nawrotu. Natalizumab był również bardziej skuteczny w zwiększaniu szans na poprawę niepełnosprawności u pacjentów, u których nie zarejestrowano żadnej nowej zmiany w aktywności mózgu w ciągu roku przed rozpoczęciem leczenia.

**Podsumowując, leczenie** natalizumabem było związane z mniejszą częstością nawrotów niż leczenie fingolimodem wśród pacjentów z bardziej klinicznie aktywnym stwardnieniem rozsianym. Wiązało się to również z większą szansą na poprawę niepełnosprawności u większości pacjentów. Wpływ obu terapii na zmniejszenie nasilenia potwierdzonej niepełnosprawności był podobny we wszystkich podgrupach.

### **Preziosa 2020 [39]**

Obserwacyjne, jednośrodkowe, prospektywne, otwarte, badanie mające na celu porównanie skuteczności fingolimodu i natalizumabu w zapobieganiu regionalnemu zanikowi istoty szarej (GM) i istoty białej (WM) w rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego w czasie 2 lat leczenia.

Do badania włączano pacjentów w wieku 18-60 lat, ze wskaźnikiem EDSS  $\leq 6,0$ , leczonych fingolimodem lub natalizumabem pomiędzy wrześniem 2011 roku a lipcem 2016 roku. Wszyscy pacjenci zostali poddani ocenie klinicznej i obrazowaniu MRI na początku badania (miesiąc (M0) ( $\pm 10$  dni od rozpoczęcia leczenia), w 6. miesiącu (M6) ( $\pm 3$  dni), w 12. miesiącu (M12) ( $\pm 7$  dni) i w 24. miesiącu (M24) ( $\pm 7$  dni). Spośród 104 kolejnych pacjentów z RRMS rozpoczynających leczenie, 25 pacjentów leczonych fingolimodem i 30 pacjentów leczonych natalizumabem ukończyło badanie i zostało włączonych do analizy.

**Tabela 150. Zestawienie skuteczności fingolimodu i natalizumabu w czasie 12. i 24. miesiący leczenia; średnia  $\pm$  SD; n (%); [39].**

Punkt końcowy	Fingolimod, N=25	Natalizumab, N=30	Wartość p*
<b>ARR w czasie. 24 miesięcy</b>	0,12 $\pm$ 0,22 <sup>a</sup>	0,02 $\pm$ 0,09 <sup>a</sup>	<b>0,02</b> <sup>b</sup>
<b>Odsetek pacjentów doświadczających nawrotów pomiędzy początkiem a 24. miesiącem badania</b>	6 (24,0%)	1 (3,0%)	<b>0,04</b> <sup>c</sup>
<b>Zmiana EDSS pomiędzy początkiem a 24. miesiącem badania</b>	-0,12 $\pm$ 0,41	-0,12 $\pm$ 0,50	0,94 <sup>b</sup>
<b>Odsetek pacjentów z potwierdzoną 3-miesięczną progresją niepełnosprawności w czasie 24. miesiący</b>	0 (0,0%)	2 (7,0%)	0,49 <sup>c</sup>
<b>Liczba nowych hiperintensywnych zmian T2 pomiędzy początkiem a 24. miesiącem leczenia, średnia <math>\pm</math> SD, mediana (IQR)</b>	1,92 $\pm$ 2,53 <sup>d</sup> 1 (0; 2)	0,83 $\pm$ 1,72 <sup>d</sup> 0 (0; 1)	<b>0,02</b> <sup>b</sup>
<b>Odsetek pacjentów z nowymi zmianami T2-hiperintensywnymi pomiędzy początkiem a 24. miesiącem leczenia</b>	16 (64,0%)	10 (33,0%)	<b>0,03</b> <sup>e</sup>
<b>Liczba zmian Gd+ w czasie 6. miesięcy, średnia <math>\pm</math> SD, mediana (IQR)</b>	0,04 $\pm$ 0,2 0 (0; 1)	0 $\pm$ 0,0 0 (0; 0)	0,27 <sup>b</sup>
<b>Liczba zmian Gd+ w czasie 12. miesięcy, średnia <math>\pm</math> SD, mediana (IQR)</b>	0,04 $\pm$ 0,2 0 (0; 1)	0 $\pm$ 0,0 0 (0; 0)	0,27 <sup>b</sup>
<b>Liczba zmian Gd+ w czasie 24. miesięcy, średnia <math>\pm</math> SD, mediana (IQR)</b>	0,04 $\pm$ 0,2 0 (0; 1)	0 $\pm$ 0,0 0 (0; 0)	0,27 <sup>b</sup>
<b>Zmiana objętości zmian T2-hiperintensywnych pomiędzy początkiem a 24. miesiącem leczenia [ml], średnia <math>\pm</math> SD</b>	1,84 $\pm$ 1,66 <sup>d</sup>	-0,70 $\pm$ 1,25 <sup>d</sup>	<0,001 <sup>c</sup>
<b>Procentowa zmiana objętości mózgu pomiędzy początkiem a 24. miesiącem leczenia, [%], średnia <math>\pm</math> SD</b>	-0,59 $\pm$ 0,58 <sup>d</sup>	-0,73 $\pm$ 0,95 <sup>d</sup>	0,77 <sup>c</sup>

\* wartość pochodząca z publikacji referencyjnej; <sup>a</sup> znaczna zmiana w porównaniu z ARR za rok przed rozpoczęciem leczenia; <sup>b</sup> Test Manna-Whitneya; <sup>c</sup> dokładny test Fishera; <sup>d</sup> znaczna zmiana w grupie vs początkiem leczenia; <sup>e</sup> test chi kwadrat. EDSS - rozszerzona skala niepełnosprawności (ang. *Expanded Disability Status Scale*); ARR – roczny wskaźnik rzutów choroby (ang. *Annualized Relapse Rate*).

Oba leki istotnie statystycznie zmniejszyły wskaźnik ARR ( $p < 0,001$ ) w czasie 24. miesiący leczenia, przy czym leczenie natalizumabem było istotnie statystycznie skuteczniejsze niż fingolimodem ( $p = 0,04$ ). W obu grupach stan sprawności w skali EDSS ustabilizował się, bez istotnych statystycznie różnic między grupami w częstości występowania potwierdzonej progresji niepełnosprawności ( $p = 0,49$ ).

Obie grupy wykazały znaczną akumulację nowych zmian T2-hiperintensywnych ( $p = 0,001$  w przypadku fingolimodu i  $0,01$  w przypadku natalizumabu), ze istotnie mniejszą liczbą i częstością występowania nowych zmian w grupie pacjentów leczonych natalizumabem ( $p = 0,02$ ). Ogólnie, objętość zmian T2-hiperintensywnych wzrosła w grupie stosującej fingolimod ( $p < 0,001$ ) i zmniejszyła się w grupie stosującej natalizumab ( $p = 0,005$ ). Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w zmianach Gd+ między grupami ( $p = 0,27$ ). W 24. miesiącu w obu grupach stwierdzono znaczną atrofię całego mózgu ( $p < 0,001$ ), bez różnic między grupami.

W porównaniu z pacjentami leczonymi natalizumabem, pacjenci leczeni fingolimodem wykazywali bardziej znaczącą progresję atrofii istoty białej i szarej mózdzku (najbardziej widoczna pomiędzy

wartością początkową a wartością w 6. miesiącu leczenia, ale nadal występująca w kolejnych punktach czasowych) oraz kilku dodatkowych małych skupisk nadnamiotowych ( $p < 0,001$ , nieskorygowane). W porównaniu z fingolimodem, pacjenci leczeni natalizumabem wykazywali bardziej znaczącą atrofię istoty szarej w niektórych skupiskach skroniowo-potylicznych w pomiedzy wartością początkową a wartością w 6. miesiącu leczenia i kilku skupiskach w korze czołowo-skroniowej mózdzku pomiedzy wartością w 12. a wartością w 24. miesiącu leczenia ( $p < 0,001$ , nieskorygowane).

**Podsumowując**, w porównaniu z natalizumabem, pacjenci leczeni fingolimodem doświadczali przyspieszonej atrofii istoty szarej i białej w mózdzku, podczas gdy stosowanie obu leków wiązało się z minimalnymi lokalnymi różnicami objętościowymi w obszarach nadnamiotowych.

### **Curti 2019 [40]**

Obserwacyjne, retrospektywne, wieloośrodkowe badanie mające na celu ocenę skuteczności natalizumabu i fingolimodu u pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego.

Do badania włączano pacjentów z RRMS rozpoznanym na podstawie kryteriów McDonalda, którzy rozpoczęli leczenie co najmniej jedną dawką natalizumabu lub fingolimodu od momentu rejestracji leku do października 2014 roku, w trzech ośrodkach zajmujących się leczeniem stwardnienia rozsianego z obserwacją do 24. miesiący. Wszystkie dane zostały prospektywnie zapisane w papierowej lub elektronicznej dokumentacji medycznej w bazie iMED a następnie retrospektywnie zgłoszone w elektronicznej bazie danych w Centrum Koordynacyjnym na Uniwersytecie w Panamie.

Pacjentów z obu grup terapeutycznych porównano po zastosowaniu metody dopasowywania wskaźnika skłonności w stosunku 1:1. Pacjentów dopasowano pod względem wieku, czasu trwania choroby i wyniku EDSS na początku badania, liczby nawrotów i obecności zmian Gd+ w obrazowaniu metodą rezonansu magnetycznego w roku poprzedzającym leczenie, kryteriów EMA (czy pacjenci byli wcześniej leczeni, czy nie) oraz pod względem przynależności do ośrodka terapeutycznego. Po zastosowaniu dopasowania do analizy włączono 204 pacjentów, po 102 w obu ramionach leczenia.

Średni czas leczenia był dłuższy w ramieniu przyjmującym natalizumab w porównaniu z ramieniem przyjmującym fingolimod ( $p=0,002$ ). 12-miesięczną obserwację kliniczną zgłoszono u 99 (97,1%) pacjentów w obu kohortach leczenia, podczas gdy dane pochodzące z obrazowania MRI były dostępne u 81 (79,4%) i 62 (60,8%) pacjentów, odpowiednio w grupie przyjmującej natalizumab i fingolimod. 24-miesięczną obserwację kliniczną uzyskano u 78 (76,5%) i 60 (58,8%) pacjentów, natomiast dane z obrazowania MRI odpowiednio u 59 (57,8%) i 35 (34,3%) pacjentów w grupie leczonej natalizumabem i fingolimodem.



**Tabela 151. Porównanie skuteczności fingolimodu i natalizumabu w czasie 12. i 24. miesiący leczenia; średnia ± SD; % [40]\*.**

Punkt końcowy	Grupa badana I, natalizumab	Grupa badana II, fingolimod	Wartość p*	
			W analizie jednoczynnikowej	W analizie wielowymiarowej
ARR w czasie 12. miesiący	0,28 ± 0,60	0,47 ± 0,96	0,21	0,23
ARR w czasie 24. miesiący	0,28 ± 0,71	0,19 ± 0,44	0,75	0,45
Odsetek pacjentów wolnych od nawrotów w czasie 12. miesiący	77,8%	71,1%	0,29	0,45
Odsetek pacjentów wolnych od nawrotów w czasie 24. miesiący	81,8%	83,0%	0,86	0,86
Odsetek pacjentów wolnych od nawrotów w czasie 12. i 24. miesiący	68,2%	52,2%	<b>0,04</b>	<b>0,06</b>
Odsetek pacjentów z 6-miesięcznym CDP w czasie 12. miesiący	1,1%	2,7%	0,58	0,42
Odsetek pacjentów z 6-miesięcznym CDP w czasie 24. miesiący	9,0%	6,7%	0,76	0,62
Odsetek pacjentów z 6-miesięcznym CDR w czasie 12. miesiący	10,9%	8,2%	0,57	0,72
Odsetek pacjentów z 6-miesięcznym CDR w czasie 24. miesiący	19,2%	8,2%	<b>0,04</b>	<b>0,03</b>
Liczba nowych/powiększających się zmian T2 w czasie 12. miesiący, średnia ± SD	0,37 ± 0,95	0,47 ± 1,05	0,53	0,66
Liczba nowych/powiększających się zmian T2 w czasie 24. miesiący, średnia ± SD	0,17 ± 0,62	0,63 ± 1,46	<b>0,07</b>	<b>0,003</b>
Liczba zmian T1 Gd+ w czasie 12. miesiący, średnia ± SD	0,09 ± 0,48	0,03 ± 0,25	0,29	0,24
Liczba zmian T1 Gd+ w czasie 24. miesiący, średnia ± SD	0,02 ± 0,13	0,00 ± 0,00	0,44	-
Odsetek pacjentów z CUA w czasie 12. miesiący	19,0%	21,9%	0,67	0,9
Odsetek pacjentów z CUA w czasie 24. miesiący	10,2%	22,9%	<b>0,09</b>	<b>0,09</b>
Odsetek pacjentów z CUA w czasie 12. i 24. miesiący	31,8%	43,2%	0,22	0,28
Odsetek pacjentów doświadczających NEDA-3 w czasie 12. miesiący	58,8%	48,7%	0,20	0,26
Odsetek pacjentów doświadczających NEDA-3 w czasie 24. miesiący	63,3%	48,7%	0,24	0,51
Odsetek pacjentów doświadczających NEDA-3 w czasie 12. i 24. miesiący	39,0%	22,0%	<b>0,03</b>	<b>0,04</b>

\* wartość pochodząca z publikacji referencyjnej; ARR – roczny wskaźnik rzutów choroby (ang. Annualized Relapse Rate); CDP – potwierdzona progresja niepełnosprawności (ang. *Confirmed Disability Progression*); CDR – potwierdzona regresja niepełnosprawności (ang. *Confirmed Disability Regression*); CUA – połączona wyjątkowa aktywność (ang. *Combined Unique Activity*); NEDA - brak dowodów na aktywność choroby (ang. *No Evidence of Disease Activity*); NEDA - brak dowodów na aktywność choroby (ang. *No Evidence of Disease Activity*).

Oba leki okazały się skuteczne w zakresie zmniejszenia ryzyka nawrotu choroby. Wskaźnik ARR zmniejszył się z do 0,28 vs 0,47 w czasie 12. miesięcy i do 0,28 vs 0,19 w czasie 24. miesięcy, odpowiednio dla pacjentów stosujących natalizumab i fingolimod, bez istotnych statystycznie różnic pomiędzy obiema terapiami.

Stwierdzono wysoki odsetek pacjentów wolnych od nawrotów w obu leczonych grupach bez istotnych statystycznie różnic w pierwszym i drugim roku leczenia, ale leczenie natalizumabem okazało się bardziej skuteczne biorąc pod uwagę oba lata leczenia ( $p=0,04$  w analizie jednoczynnikowej). Jednak analiza wieloczynnikowa wskazała jedynie na nieistotny statystycznie trend ( $OR=0,52$ , CI 95% 0,26–1,04,  $p=0,06$ ). Czas do pierwszego nawrotu był istotnie dłuższy w grupie pacjentów stosujących natalizumab w porównaniu z grupą stosującą fingolimod (odpowiednio 581,19 vs 483,20 dni, test logarytmiczny rang  $p=0,03$ ). W analizie regresji Coxa pacjenci leczeni natalizumabem mieli istotnie mniejsze ryzyko nawrotu ( $HR=0,59$ ; 95% CI: 0,35; 1,00,  $p=0,048$ ) podczas obserwacji.

Po 12. i 24. miesiącach leczenia, nie zaobserwowano istotnej statystycznie różnicy w odsetku pacjentów z potwierdzoną progresją niepełnosprawności (ang. *Confirmed Disability Progression*, CDP) w obu grupach terapeutycznych. Analiza regresji logistycznej wykazała, że szansa na 12-miesięczną potwierdzoną poprawę niesprawności (ang. *Confirmed Disability Regression*, CDR) zwiększała się wraz z wyższymi wartościami wyjściowego wyniku EDSS ( $OR=2,43$ , 95% CI: 1,48; 4,00,  $p<0,001$ ), podczas gdy obecność zmian Gd+ w roku poprzedzającym leczenie ( $OR=0,21$ , 95% CI: 0,06; 0,73,  $p=0,01$ ) i wyższy wiek wyjściowy ( $OR=0,86$ , 95% CI: 0,79; 0,94,  $p<0,001$ ) wykazywały odwrotne skutki. Nawet po 24. miesiącach obserwacji prawdopodobieństwo CDR było większe u pacjentów z wyższym wyjściowym wynikiem EDSS ( $OR=2,10$ , 95% CI: 1,32; 3,35,  $p=0,001$ ) i mniejsze u starszych pacjentów ( $OR=0,86$ , 95% CI: 0,79; 0,93,  $p<0,001$ ).

Obie terapie okazały się wysoce skuteczne w zmniejszaniu aktywności radiologicznej choroby, obserwowanej podczas obrazowania MRI, bez istotnych statystycznie różnic między nimi, z wyjątkiem większej średniej liczby nowych/powiększających się zmian T2-zależnych po 24. miesiącach terapii w kohorcie leczonej fingolimodem w porównaniu do natalizumabu ( $p=0,003$ ). W analizie wieloczynnikowej większa liczba nawrotów w poprzednim roku wiązała się z redukcją 12-miesięcznego ryzyka CUA ( $OR=0,56$ , 95% CI: 0,33; 0,96,  $p=0,02$ ).

Stwierdzono wysoki odsetek pacjentów z NEDA-3 w pierwszym i drugim roku leczenia w obu grupach terapeutycznych (58,8 vs 48,7%,  $p=0,20$  w pierwszym roku, 63,3 vs 51,4%,  $p=0,24$  w drugim roku dla natalizumabu i fingolimodu), z istotnie statystycznie wyższą skutecznością natalizumabu w obu latach leczenia (39 vs 22%,  $p=0,03$ ). Wieloczynnikowa analiza potwierdziła ochronną rolę leczenia natalizumabem w odniesieniu do statusu NEDA-3 po 24. miesiącach obserwacji ( $OR=2,16$ , 95% CI:

1,00; 4,66,  $p=0,04$ ), podczas gdy wyższy wyjściowy EDSS miał negatywny wpływ na status NEDA-3 (OR=0,74, 95% CI: 0,55; 0,99,  $p=0,04$ ).

**Podsumowując**, zarówno leczenie natalizumabem, jak i fingolimodem okazało się wysoce skuteczne pod względem zmniejszenia ryzyka nawrotu, aktywności choroby w obrazowaniu MRI i potwierdzonej progresji niepełnosprawności. Jednak to leczenie natalizumabem było skuteczniejsze w porównaniu z fingolimodem, w indukowaniu potwierdzonej poprawy niepełnosprawności i nieznacznym zmniejszaniu ryzyka nawrotu i aktywności choroby w obrazowaniu MRI w czasie 24. miesiący obserwacji, przekładając się na wyższy odsetek pacjentów doświadczających NEDA-3.

### **Borealm 2019 [41]**

Obserwacyjne, retrospektywne, wieloośrodkowe (4 ośrodki w Szwecji) badanie mające na celu porównanie skuteczności, bezpieczeństwa i trwałości leczenia natalizumabem, rytuksymabem i fingolimodem jako terapii eskalacyjnej u pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego.

Do badania włączano pacjentów przechodzących z leczenia za pomocą interferonu lub octanu glatirameru na natalizumab, rytuksymab lub fingolimod z powodu przełomowej aktywności choroby, zdefiniowanej jako nawrót i/lub zmiana wzmocniona kontrastem w obrazowaniu metodą rezonansu magnetycznego, w okresie od 1 stycznia 2011 roku do 31 grudnia 2015 roku. Do badania włączono łącznie 241 pacjentów, z czego 105 pacjentów przyjmowało natalizumab, 48 – rytuksymab i 88 – fingolimod.

Wyniki skuteczności i profilu bezpieczeństwa obliczono przy użyciu krzywych Kaplana-Meiera oraz modeli proporcjonalnego hazardu Coxa, aby dostosować kilka potencjalnych czynników zakłócających w charakterystyce wyjściowej pacjentów. Z uwagi na cel niniejszej analizy, przedstawiono wyniki jedynie dla porównania natalizumabu i fingolimodu. Wyniki dla rytuksymabu pominięto, gdyż nie stanowi on komparatora dla ocenianej interwencji.

**Tabela 152. Porównanie skuteczności natalizumabu i fingolimodu; n (%); HR [95% CI] [41].**

Punkt końcowy	Grupa badana, natalizumab N=105	Grupa kontrolna, fingolimod N=88
<b>Zmiana wzmocniona po podaniu kontrastu</b>		
<b>Odsetek pacjentów z dodatnim skanem</b>	1 (1,0%)	11 (12,5%)
<b>Odsetek pacjentów z prawidłowym skanem<sup>a</sup></b>	95 (90,5%)	81 (92,0%)
<b>Odsetek pacjentów z dodatnim skanem/prawidłowym skanem</b>	0,01	0,14
<b>Obrazowanie MRI na pacjenta na rok</b>	0,83	0,78

Punkt końcowy	Grupa badana, natalizumab N=105	Grupa kontrolna, fingolimod N=88
<b>Nawroty choroby</b>		
<b>Odsetek pacjentów doświadczających nawrotu<sup>b</sup></b>	6 (5,7%)	16 (18,2%)
<b>Osobolata</b>	317,9	219,6
<b>ARR</b>	0,02	0,07
<b>Surowy HR [95% CI]</b>	3,8 [1,5; 9,8]	
<b>Dostosowany HR [95% CI]</b>	3,4 [1,3; 9,2]	

\* wartość pochodząca z publikacji referencyjnej; <sup>a</sup> obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego (MRI) z kontrastem gadolinowym wykonywane  $\geq 3$  miesiące po zmianie i do 1 miesiąca dla grupy leczonej natalizumabem i 3 miesięcy dla grupy leczonej fingolimodem po odstawieniu leczenia. <sup>b</sup> nawrót  $\geq 3$  miesiące po zmianie i do 1 miesiąca dla grupy leczonej natalizumabem i 3 miesięcy dla grupy leczonej fingolimodem po odstawieniu leczenia.

Łącznie u 12 pacjentów odnotowano co najmniej jedno obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego z widocznymi zmianami po wzmocnieniu kontrastem (jeden pacjent w grupie leczonej natalizumabem i 11 pacjentów w grupie leczonej fingolimodem). Częstość obrazowania MRI na pacjenta na rok wynosiła odpowiednio 0,83 i 0,78 dla grupy leczonej natalizumabem i fingolimodem.

U 26 pacjentów w obu grupach terapeutycznych wystąpił co najmniej jeden nawrót w okresie obserwacji, tj. 6 (5,7%) w grupie leczonej natalizumabem i 16 (18,2%) w grupie leczonej fingolimodem, co przekłada się na roczne wskaźniki nawrotów wynoszące 0,02 i 0,07. Surowe i dostosowane ryzyko względne (HR) dla czasu do pierwszego nawrotu w porównaniu z natalizumabem u pacjentów leczonych fingolimodem było istotnie wyższe i wynosiło 3,8 (95% CI: 1,5; 9,8) i 3,4 (95% CI: 1,3; 9,2). Podczas przedłużonej obserwacji zarejestrowano dwa zdarzenia, jeden nawrót w grupie leczonej fingolimodem w czasie 80 dni po ostatniej przyjętej dawce i jeden nawrót w grupie leczonej natalizumabem w czasie 8 dni po ostatniej dawce.

**Podsumowując**, wyniki badania sugerują większą skuteczność leczenia natalizumabem w porównaniu z leczeniem fingolimodem w hamowaniu dalszej aktywności choroby u pacjentów, którzy przestawili się z leczenia pierwszego rzutu z powodu przełomu choroby.

### **Lorschneider 2018 [42]**

Obserwacyjne, wieloośrodkowe badanie mające na celu porównanie wyników klinicznych pacjentów z aktywną rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego, którzy przeszli zmianę z leczenia modyfikującego przebieg choroby pierwszego rzutu (interferon beta lub octan glatirameru) na natalizumab lub fingolimod, po co najmniej jednym udokumentowanym nawrocie podczas wcześniejszego leczenia.

W badaniu wykorzystano dane ze Szwajcarskiej Federacji ds. Wspólnych Zadań Ubezpieczeń Zdrowotnych (SVK), która kontroluje zwrot kosztów leczenia modyfikującego przebieg choroby w Szwajcarii. Baza danych SVK zawiera dane od 14 726 pacjentów, którzy rozpoczęli leczenie między lutym 1995 roku a wrześniem 2017 roku. Natalizumab został zarejestrowany w Szwajcarii w 2007 roku więc aby mieć pewność, że wszyscy pacjenci i lekarze mieli wybór między leczeniem natalizumabem a fingolimodem, ograniczono analizę do pacjentów, którzy zmienili leczenie modyfikujące przebieg choroby pierwszego rzutu po lipcu 2011 roku, kiedy fingolimod stał się również dostępny w Szwajcarii.

Wynik skłonności oparto na wielowymiarowym modelu regresji logistycznej z alokacją do leczenia jako zmienną wynikową oraz zmiennymi demograficznymi i klinicznymi jako zmiennymi niezależnymi. Pacjentów dopasowano w stosunku 1:1, stosując dopasowanie najbliższego sąsiada.

Zidentyfikowano 547 pacjentów kwalifikujących się do włączenia do badania, przechodzących z interferonu beta lub octanu glatirameru na natalizumab lub fingolimod. Spośród nich 435 pacjentów spełniło kryteria pozwalające na analizę drugorzędowych punktów końcowych. Po dopasowaniu wskaźnika skłonności, do pierwotnej analizy włączono 179 (81%) pacjentów, którzy przeszli na leczenie natalizumabem i 179 (55%) pacjentów, którzy przeszli na fingolimod.

**Tabela 153. Porównanie skuteczności fingolimodu i natalizumabu w czasie 12. i 24. miesiący; HR [95% CI] [42]\*.**

Punkt końcowy	Kohorta badana I, natalizumab	Kohorta badana II, fingolimod	Wartość p*
<b>Odsetek pacjentów wolnych od nawrotów HR [95% CI]</b>	0,5 [0,4; 0,8]		<b>&lt;0,001</b>
<b>ARR w czasie 12. miesiący</b>	0,3	0,6	<b>&lt;0,001</b>
<b>ARR w czasie 24. miesiący IRR [95% CI]</b>	0,2	0,2	0,125
	0,5 [0,3; 0,8]		<b>0,001</b>
<b>Odsetek pacjentów wolnych od progresji niesprawności potwierdzonej po 12. miesiącach HR [95% CI]</b>	0,9 [0,5; 1,5]		0,62
<b>Odsetek pacjentów z poprawą niepełnosprawności potwierdzoną po 12 miesiącach HR [95% CI]</b>	1,8 [1,1; 2,7]		<b>0,01</b>

\* wartość pochodząca z publikacji referencyjnej; ARR – roczny wskaźnik rzutów choroby (ang. *Annualized Relapse Rate*); IRR - współczynnik częstości występowania (ang. *Incidence Rate Ratio*).

Odsetek pacjentów wolnych od nawrotów był wyższy wśród pacjentów, u których zmieniono leczenie na natalizumab niż u pacjentów, u których zmieniono leczenie na fingolimod ( $p < 0,001$ ). Podczas gdy średni wskaźnik ARR zmniejszył się znacząco po 12. i 24. miesiącach leczenia zarówno w grupie stosującej natalizumab ( $p < 0,001$ ), jak i fingolimod ( $p = 0,125$ ), leczenie natalizumabem wiązało się z istotnie statystycznie mniejszą liczbą nawrotów w okresie 24. miesiący ( $p = 0,001$ ).

Nie zaobserwowano żadnych istotnych statystycznie różnic między grupą leczoną natalizumabem a grupą leczoną fingolimodem w odsetku pacjentów wolnych od 12-miesięcznej potwierdzonej progresji

niepełnosprawności ( $p=0,62$ ). Jednak pacjenci leczeni natalizumabem istotnie statystycznie częściej doświadczali potwierdzonej poprawy niepełnosprawności w ciągu 12. miesięcy ( $p=0,01$ ).

Analizy wrażliwości przeprowadzone bez dopasowywania wyniku skłonności i obejmujące pacjentów niezależnie od ich aktywności nawrotowej przed rozpoczęciem badania potwierdziły wyniki pierwotnej analizy. Gdy uwzględniono tylko pacjentów z co najmniej dwoma nawrotami w ciągu roku przed zmianą leczenia, nie było różnicy w odsetku pacjentów z poprawą niepełnosprawności między grupami leczonymi natalizumabem a fingolimodem, podczas gdy inne wyniki były zbliżone z analizą podstawową.

**Podsumowując**, zmiana leczenia na natalizumab, w porównaniu z fingolimodem, wiąże się z lepszą kontrolą nawrotów i poprawą powrotu do zdrowia po wcześniej nabytej niepełnosprawności.

### Lanzillo 2016 [43]

Obserwacyjne, retrospektywne, badanie jednośrodkowe (ośrodek Uniwersytetu Federico II w Neapolu we Włoszech) mające na celu rzeczywiste porównanie skuteczności natalizumabu i fingolimodu, jako pierwszą terapią drugiego rzutu i co najmniej 24. miesięcznym okresem obserwacji u pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego.

Do badania włączono pacjentów z RRMS przechodzących z terapii pierwszego rzutu na terapię drugiego rzutu i leczonych przez co najmniej 24. kolejne miesiące fingolimodem lub natalizumabem od 2007 roku. Aby zrównoważyć obserwowane współzmiennie między pacjentami, zastosowano metodę oceny wskaźnika skłonności (PS), aby zminimalizować różnice w charakterystyce wyjściowej. Do obliczenia PS zastosowano binarny model regresji logistycznej, z grupą leczoną jako zmienną zależną. Zmiennymi towarzyszącymi uwzględnionymi w modelu były płeć, status pacjenta wcześniej nieleczzonego, wyjściowy wynik w skali EDSS, czas trwania choroby, wiek w momencie rozpoczęcia leczenia, wiek zachorowania, nawroty w ciągu 12. i 24. miesięcy i wskaźnik ARR przed terapią. Do analizy włączono dane od 179 pacjentów, z czego 101 przyjmowało leczenie natalizumabem i 78 - fingolimodem.

**Tabela 154. Porównanie skuteczności natalizumabu i fingolimodu w czasie 24. miesięcy leczenia; n (%); średnia  $\pm$  SD [43]\*.**

Punkt końcowy	Kohorta badana I, natalizumab	Kohorta badana II, fingolimod	Wartość p*
Odsetek pacjentów doświadczających co najmniej jednego nawrotu	26 (24,3%)	16 (22,6%)	0,812
Zmienność wskaźnika ARR po terapii vs przed terapią	96 (88,9%)	63 (88,7%)	<b>&lt;0,001</b>
ARR w czasie 24. miesięcy obserwacji	0,22 $\pm$ 0,47	0,22 $\pm$ 0,54	0,80
ARR w czasie 24. miesięcy leczenia	-1,67 $\pm$ 0,31	-0,48 $\pm$ 0,08	<b>&lt;0,002</b>
Zmienności wyniku EDSS po terapii vs. przed terapią	3,3 $\pm$ 1,0	3,4 $\pm$ 1,0	0,425
EDSS w czasie 24. miesięcy	-0,06 $\pm$ 0,76	0,36 $\pm$ 0,62	<b>&lt;0,004</b>

\* wartość pochodząca z publikacji referencyjnej;

Podczas leczenia, 26 pacjentów otrzymujących natalizumab i 16 pacjentów otrzymujących fingolimod doświadczyło co najmniej jednego nawrotu ( $p=0,812$ ). Zmniejszenie wskaźnika ARR po i przed terapią zaobserwowano u 96 pacjentów leczonych natalizumabem (88,9%) i u 63 pacjentów otrzymujących fingolimod (88,7%), ze istotnym spadkiem w obu grupach ( $p<0,001$ ). Nie odnotowano istotniejszej statystycznie zmiany w ARR w ciągu 24. miesięcy obserwacji pomiędzy obiema grupami terapeutycznymi ( $p=0,80$ ). Stosując wskaźnik skłonności jako współzmienną w ogólnym modelu liniowym, ARR nie różniło się istotnie w obu grupach terapeutycznych (95% CI: -0,487; 0,19;  $p=0,79$ ).

Zmiana ARR po 24. miesiącach leczenia była istotnie statystycznie różna w obu grupach terapeutycznych ( $p<0,002$ ). Jednak stosując PS jako współzmienną i leczenie jako stały czynnik w ogólnym modelu liniowym, zmiana była porównywalna ( $p=0,960$ ). Stosując liczbę nawrotów jako zmienną zależną i czas leczenia jako przesunięcie, efekty leczenia natalizumabem i fingolimodem były porównywalne po uwzględnieniu wskaźnika skłonności (RRR=0,81; 95% CI: 0,41; 1,62;  $p=0,56$ ).

W grupie stosującej natalizumab nie zaobserwowano istotnej statystycznie zmienności wyniku EDSS po terapii vs. przed terapią ( $3,3 \pm 1,0$  przed terapią vs  $3,4 \pm 1,0$  po terapii,  $p=0,425$ ). Spadek punktacji EDSS, rozumiany jako poprawa niepełnosprawności, zaobserwowano u 13 pacjentów (12,0%) stosujących natalizumab, a wzrost EDSS, rozumiany jako pogorszenie niepełnosprawności, u 19 (17,6%) pacjentów. W grupie pacjentów stosujących fingolimod zaobserwowano istotny statystycznie wzrost EDSS po leczeniu w porównaniu z okresem przed terapią ( $p<0,001$ ). Spadek EDSS zaobserwowano u jednego pacjenta (1,4%), a wzrost u 22 (31,0%) pacjentów.

Zmiana EDSS po 24. miesiącach leczenia była istotnie statystycznie różna dla obu grup terapeutycznych ( $p<0,004$ ) i była związana z wiekiem rozpoczęcia leczenia ( $p=0,015$ ), wyjściowym wynikiem EDSS ( $p=0,000$ ) i wskaźnikiem ARR przed terapią ( $p=0,003$ ). Jednak zmienność EDSS, przy uwzględnienia wskaźnika skłonności jako współzmienną w ogólnym modelu liniowym, nie wykazała różnic w obu grupach ( $p=0,321$ ).

**Podsumowując**, w obserwowanej praktyce klinicznej pacjenci z większą aktywnością choroby, w młodszym wieku, z krótszym czasem trwania choroby i niebędący wcześniej leczeni są bardziej skłonni do leczenia natalizumabem. Jednak osiągnięty ARR, występowanie nawrotów i czas do pierwszego nawrotu były porównywalne dla obu leków, a przy użyciu wskaźnika skłonności natalizumab i fingolimod wykazały taką samą skuteczność w 2-letniej obserwacji również pod względem zmienności wyniku EDSS.

### **Barbin 2016 [44]**

Obserwacyjne, retrospektywne, wieloośrodkowe (27 ośrodków we Francji) badanie mające na celu porównanie skuteczności natalizumabu i fingolimodu u pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego.

Do badania włączano pacjentów z RRMS w wieku 18 - 65 lat z wynikiem w rozszerzonej skali niepełnosprawności (EDSS) w zakresie od 0 do 5,5, którzy rozpoczęli leczenie natalizumabem lub fingolimodem w okresie od 1 stycznia 2011 roku do 1 stycznia 2013 roku oraz mieli dostępne wyniki badania obrazowego rezonansem magnetycznym wykonanym w ciągu roku przed rozpoczęciem leczenia. Dane dla 326 pacjentów leczonych natalizumabem i 303 pacjentów leczonych fingolimodem zebrano retrospektywnie ze szpitali uniwersyteckich zaangażowanych w program OFSEP (ang. *Observatoire of Multiple Sclerosis*) przy użyciu oprogramowania europejskiej bazy danych dla stwardnienia rozsianego (ang. *European Database for Multiple Sclerosis Software, EDMUS*).

W celu porównania punktów końcowych po 12. miesiącach od rozpoczęcia leczenia, wzięto pod uwagę możliwe czynniki zakłócające: płeć, liczbę nawrotów w ciągu roku poprzedzającego rozpoczęcie leczenia fingolimodem lub natalizumabem, obecność zmiany Gd+ w wyjściowym badaniu MRI, wyjściowy wynik w skali EDSS i szpital. Analizę statystyczną przeprowadzono przy użyciu dwóch różnych metod: wielowymiarowej regresji logistycznej, która pozwoliła uzyskać iloraz szans (OR) skorygowany o czynnik zakłócający oraz metody oceny skłonności, opartej na odwrotnym prawdopodobieństwie ważenia leczenia, która pozwoliła oszacować bezwzględne ryzyko skorygowane o czynniki zakłócające zarówno w grupie leczonych fingolimodem, jak i natalizumabem.

Spośród 629 pacjentów łącznie, 539 pacjentów (83,3% pacjentów leczonych fingolimodem i 87,4% pacjentów leczonych natalizumabem) i 458 pacjentów (75,9% pacjentów leczonych fingolimodem i 69,9% pacjentów leczonych natalizumabem) otrzymywało leczenie odpowiednio przez co najmniej 1 rok i 2 lata. Oba rodzaje leczenia rozpoczynano głównie u pacjentów wcześniej leczonych co najmniej jednym lekiem modyfikującym przebieg choroby, w pierwszej linii leczenia. Odsetek pacjentów nieleczonych wcześniej był zbliżony w obu grupach ( $p=0,0514$ ). Ponadto było więcej pacjentów leczonych natalizumabem niż fingolimodem z co najmniej 1 lub 2 nawrotami w poprzednim roku leczenia ( $p<0,0001$ ) i co najmniej jedną aktywną zmianą w wyjściowym obrazie MRI ( $p=0,0002$ ).

U 89,9% pacjentów leczonych natalizumabem wystąpił co najmniej jeden nawrót w roku poprzedzającym rozpoczęcie leczenia w porównaniu z 21,2% po 1 roku leczenia ( $p<0,0001$ ) i 31% w 2 latach leczenia ( $p<0,0001$ ). U 76,9% pacjentów leczonych fingolimodem wystąpił co najmniej jeden nawrót w ciągu roku poprzedzającego rozpoczęcie leczenia, w porównaniu z 27,1% po 1 roku leczenia ( $p<0,0001$ ) i 37,9% po 2 latach leczenia ( $p<0,0001$ ).



Podobne wyniki uzyskano dla obecności zmian Gd+. W kohorcie leczonej fingolimodem u 42% pacjentów wystąpiła co najmniej jedna zmiana Gd+ w wyjściowym obrazie MRI w porównaniu z 21,0% po 1 roku ( $p=0,0002$ ). Efekt ten utrzymywał się przez 2 lata (43,9% vs 19,3%,  $p=0,0001$ ). W kohorcie leczonej natalizumabem u 57,7% pacjentów na początku badania wystąpiła co najmniej jedna zmiana Gd+ w porównaniu z 8,2% po 1 roku ( $p<0,0001$ ), a efekt ten utrzymywał się przez 2 lata (55,1% vs 8,6%,  $p<0,0001$ ). Po 1 roku leczenia zaobserwowano istotny spadek wyniku EDSS w obu grupach: z 2,4 do 2,2 u pacjentów leczonych fingolimodem ( $p=0,0228$ ) i od 2,8 do 2,6 dla pacjentów leczonych natalizumabem ( $p=0,0118$ ). Różnica ta nie utrzymywała się po 2 latach leczenia w żadnej z grup (od 2,4 do 2,2 dla fingolimodu,  $p=0,1843$  i od 2,8 do 2,6 dla natalizumabu,  $p=0,1451$ ).

**Tabela 155. Porównanie skuteczności fingolimodu i natalizumabu w czasie 12. i 24. miesięcy leczenia; n (%) [44].**

Punkt końcowy	Kohorta badana, natalizumab	Kohorta kontrolna, fingolimod	Wszyscy pacjenci łącznie	Wartość p*
<b>12. miesiące leczenia</b>				
<b>Przynajmniej jeden nawrót</b>	69 (21,2%) N=326	82 (27,1%) N=303	151 (24,0%) N=629	0,0928
<b>Progresja niepełnosprawności, tj. wzrost wyniku EDSS</b>	68 (25,0%) N=272	65 (25,2%) N=258	133 (25,1%) N=530	1,0000
<b>Zmiana Gd+ w obrazie MRI</b>	7 (8,2%) N=208	30 (21,0%) N=143	47 (13,4%) N=351	<b>0,0007</b>
<b>Co najmniej jedna nowa zmiana T2-zależne w obrazie MRI</b>	17 (8,2%) N=208	25 (17,5%) N=143	42 (12,0%) N=351	<b>0,0115</b>
<b>24. miesiące leczenia</b>				
<b>Przynajmniej jeden nawrót</b>	101 (31,0%) N=326	115 (38,0%) N=303	216 (34,4%) N=629	0,0775
<b>Progresja niepełnosprawności, tj. wzrost wyniku EDSS</b>	75 (30,7%) N=244	65 (29,6%) N=220	140 (30,2%) N=464	0,8396
<b>Zmiana Gd+ w obrazie MRI</b>	16 (9,0%) N=177	22 (19,3%) N=114	38 (13,1%) N=291	<b>0,0130</b>
<b>Co najmniej jedna nowa zmiana T2-zależne w obrazie MRI</b>	27 (15,3%) N=177	29 (25,4%) N=114	56 (19,2%) N=291	<b>0,0341</b>

\* wartość pochodząca z publikacji referencyjnej; EDSS – rozszerzona skala niepełnosprawności (ang. *Expanded Disability Status Scale*); ARR – roczny wskaźnik rzutów choroby (ang. *Annualized Relapse Rate*). Ze względu na brak danych przeprowadzono analizy punktów końcowych klinicznych i MRI na próbkach o różnej wielkości. Pacjenci leczeni fingolimodem i natalizumabem byli poddawani badaniu MRI przez 1 rok z medianą odpowiednio 378 dni (kwartyle 310 do 470,5) i 346 dni (kwartyle 323 do 398) po rozpoczęciu leczenia (NS). Wynik EDSS obliczono przy medianie 362 dni (kwartyle od 315 do 401,7) po rozpoczęciu leczenia u pacjentów leczonych fingolimodem i 357 dni (kwartyle od 329 do 384,2) po rozpoczęciu leczenia u pacjentów leczonych natalizumabem (NS).

Porównując punkty końcowe po 1 i 2 latach leczenia pomiędzy obiema grupami, wykazano, że fingolimod jest mniej skuteczny niż natalizumab. Zaobserwowano tendencję wskazującą na wyższą aktywność choroby przy zwiększonym odsetku nawrotów u pacjentów leczonych fingolimodem w porównaniu z pacjentami leczonymi natalizumabem ( $p=0,0928$ ) po 1 roku, która utrzymywała się przez 2 lata ( $p=0,0775$ ). Wyniki MRI potwierdziły ten trend zarówno po roku, jak i po dwóch latach leczenia. Odsetek pacjentów z co najmniej jedną zmianą ulegającą wzmocnieniu po podaniu kontrastu i nową zmianą w obrazach T2-zależnych był istotnie większy zarówno po 1 roku leczenia ( $p=0,0007$  i  $p=0,0115$ ), jak i po 2 latach leczenia ( $p=0,0130$  i  $p=0,0341$ ) u pacjentów leczonych fingolimodem w porównaniu z natalizumabem.

Mediana czasu między rozpoczęciem leczenia a pierwszym nawrotem była porównywalna w kohorcie fingolimodu (138,5 dnia; kwartyle: 59,5 do 233) i w kohorcie natalizumabu (135 dni; kwartyle: 83 do 239) ( $p > 0,05$ ). Niezależnie od zastosowanej metody, nie zaobserwowano istotnej statystycznie różnicy pod względem progresji wyniku EDSS między dwiema grupami terapeutycznymi po 1 i 2 latach od rozpoczęcia leczenia.

**Tabela 156. Porównanie skuteczności fingolimodu i natalizumabu w czasie 12. i 24. miesięcy leczenia; %. Wyniki skorygowane o czynnik zakłócający [44].**

Punkt końcowy	Kohorta badana, natalizumab	Kohorta kontrolna, fingolimod	Wartość p*
<b>12. miesiące leczenia</b>			
<b>Przynajmniej jeden nawrót</b>	21,1	30,4	<b>0,0092</b>
<b>Progresja niepełnosprawności, tj. wzrost wyniku EDSS</b>	26,2	25,0	0,7635
<b>Zmiana Gd+ w obrazie MRI</b>	9,3	29,8	<b>&lt;0,0001</b>
<b>Co najmniej jedna nowa zmiana T2-zależne w obrazie MRI</b>	10,6	29,6	<b>&lt;0,0001</b>
<b>24. miesiące leczenia</b>			
<b>Przynajmniej jeden nawrót</b>	30,9	41,7	<b>0,0059</b>
<b>Progresja niepełnosprawności, tj. wzrost wyniku EDSS</b>	32,0	27,8	0,3435
<b>Zmiana Gd+ w obrazie MRI</b>	9,1	22,1	<b>0,0025</b>
<b>Co najmniej jedna nowa zmiana T2-zależne w obrazie MRI</b>	16,9	34,1	<b>0,0010</b>

\* wartość pochodząca z publikacji referencyjnej; EDSS – rozszerzona skala niepełnosprawności (ang. *Expanded Disability Status Scale*). Wyniki te można interpretować, uznając, że cechy obu grup są identyczne z cechami całej kohorty.

Aby uwzględnić błędy wynikające z różnic między dwiema grupami na początku leczenia, przeprowadzono wielowymiarową regresję logistyczną i obliczono proporcje zdarzeń skorygowane o czynnik zakłócający po 1 i 2 latach od rozpoczęcia leczenia. W sumie obie metody dały spójne wyniki. Biorąc pod uwagę, że charakterystyka obu grup jest identyczna z charakterystyką całej kohorty, oszacowano, że u 30,4% pacjentów leczonych fingolimodem wystąpi co najmniej jeden nawrót w ciągu pierwszego roku leczenia w porównaniu z 21,1% wśród pacjentów leczonych natalizumabem. Ta istotna statystycznie różnica utrzymywała się przez 2 lata leczenia (41,7% vs 30,9%). Wykazano także istotnie statystycznie większy odsetek pacjentów w grupie leczonej fingolimodem niż w grupie natalizumabu, którzy mieli zmiany w obrazie MRI wzmacniające się po podaniu kontrastu lub nowe zmiany T2-zależne zarówno po 1, jak i 2 latach leczenia.

**Podsumowując**, fingolimod wydaje się mniej skuteczny niż natalizumab w odniesieniu do redukcji aktywności choroby ocenianej pod kątem wystąpienia nawrotu, nowych zmian GD+ oraz nowych zmian T2-zależnych w obrazowaniu MRI mózgu po 1 i 2 latach leczenia.

### **Kalincik 2015 [46]**

Obserwacyjne, prospektywne, wieloośrodkowe (66 ośrodków w 26 krajach, dane wyodrębnione z rejestru MSBAs) badanie mające na celu porównanie wyników przejścia na leczenie natalizumabem lub fingolimodem u pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego.

Do badania włączano pacjentów z RRMS, którzy zmienili terapię z interferonu beta lub octanu glatirameru na natalizumab lub fingolimod po nawrocie w trakcie leczenia i/lub progresji niepełnosprawności udokumentowanej w ciągu ostatnich 6. miesięcy (tj. przełomowa aktywność kliniczna). Wymagana była co najmniej 3-miesięczna wytrwałość w leczeniu natalizumabem lub fingolimodem.

Pacjentów włączonych do badania dopasowano pod kątem ich skłonności do otrzymywania natalizumabu lub fingolimodu. Wynik skłonności oparto na wielowymiarowym modelu regresji logistycznej z alokacją do leczenia jako zmienną wynikową oraz zmiennymi niezależnymi, obejmującymi płeć, wiek i czas trwania choroby na początku badania, wynik EDSS, liczbę nawrotów w ciągu 6. lub 12. miesięcy przed rozpoczęciem leczenia, dowody na aktywność stwardnienia rozsianego w trakcie leczenia (nawrót, progresja niepełnosprawności lub jedno i drugie), liczbę wcześniejszych terapii modyfikujących przebieg choroby (DMT), zastosowany DMT bezpośrednio przed eskalacją i kraj, z którego pacjent pochodził. Biorąc pod uwagę, że podstawowe informacje z obrazowania metodą MRI były niekompletne, nie zostały uwzględnione w procedurze dopasowywania skłonności, ale zamiast tego zostały wykorzystane do dostosowania kolejnych analiz. Ponadto oszacowano powiązania między wieloma zmiennymi demograficznymi i klinicznymi a dostępnością podstawowych zmiennych MRI za pomocą wielowymiarowego modelu regresji logistycznej. Pacjentów dopasowywano w zmiennym stosunku 6:1, stosując metodę najbliższego sąsiada.

Do analizy włączono łącznie 792 pacjentów. Mediana okresu obserwacji w trakcie badania wyniosła 21 miesięcy (kwartyle 12–34) i 14 miesięcy (kwartyle 8–20) po zmianie leczenia odpowiednio na natalizumab lub fingolimod. Procedury dopasowywania wskaźnika skłonności pozwoliły uwzględnić w analizie odpowiednio 407 (73%) i 171 (74%) pacjentów, którzy zostali przydzieleni do leczenia natalizumabem lub fingolimodem.

**Tabela 157. Porównanie skuteczności natalizumabu i fingolimodu w czasie 12. i 24. miesiącach leczenia; %; HR [95% CI] [46]\*.**

Punkt końcowy	Kohorta badana I, natalizumab	Kohorta badana II, fingolimod	Wartość p*
Odsetek pacjentów wolnych od nawrotów HR [95% CI]	1,5 [1,1; 2,2]		<b>0,02</b>
ARR w czasie 12. miesięcy HR [95% CI]	0,2	0,4	<b>0,002</b>
Odsetek pacjentów wolnych od progresji niepełnosprawności	-	-	0,3
Odsetek pacjentów z poprawą niepełnosprawności potwierdzoną po 24. miesiącach HR [95% CI]	2,8 [1,7; 4,6]		<b>&lt;0,001</b>
AUC po 12. miesiącach	-0,12	0,04	<b>&lt;0,001</b>

\* wartość pochodząca z publikacji referencyjnej; ARR – roczny wskaźnik rzutów choroby (ang. *Annualized Relapse Rate*); AUC – obszar pod krzywą EDSS w czasie (ang. *Area Under the EDSS-Time Curve*).

Odsetek pacjentów wolnych od nawrotów był istotnie statystycznie wyższy wśród tych, którzy zmienili leczenie na natalizumab niż na fingolimod ( $p=0,02$ ), a skumulowane ryzyko nawrotów było istotnie mniejsze w grupie stosującej natalizumab ( $p=0,002$ ). Wskaźnik ARR zmniejszył się w obu grupach, z wyraźniejszym spadkiem po zmianie na natalizumab (z 1,5 do 0,2) w porównaniu z fingolimodem (z 1,3 do 0,4;  $p=0,002$ ). Różnica ta utrzymywała się przez 24. miesiące po zmianie leczenia.

Nie zaobserwowano żadnych istotnych statystycznie różnic w odsetku pacjentów wolnych od trwałej progresji niepełnosprawności w ciągu 6. miesięcy ( $p=0,3$ ) ani w wynikach EDSS ocenianych co pół roku (3,0–3,5;  $p>0,1$ ). Roczne AUC (ang. *Annualized Area Under Disability*) było niższe wśród pacjentów, u których zmieniono leczenie na natalizumab (-0,12 vs 0,04;  $p<0,001$ ). Ujemna wartość w grupie otrzymującej natalizumab sugerowała zmniejszenie niepełnosprawności. Potwierdził to istotnie statystycznie większy odsetek pacjentów z poprawą niepełnosprawności potwierdzoną po 6. miesiącach w grupie przydzielonej do leczenia natalizumabem (20%) w porównaniu z fingolimodem, po 24. miesiącach (11%) ( $p<0,001$ ).

Analiza pierwotna powtórzona bez dostosowania do wyjściowej liczby zmian T2, w pełni potwierdziła wyniki analizy pierwotnej. Analizy wrażliwości, gdy brak podstawowych zmiennych z obrazowania MRI nie został uznany za losowy i gdy nie zastosowano imputacji, a brakujące wartości MRI były dozwolone oraz analizy wrażliwości w subpopulacjach z niedawnym udokumentowanym nawrotem ( $n=622$ ) lub niezależnie od niedawnej aktywności choroby ( $n=1084$ ), potwierdziły wyniki analizy pierwotnej w pełnym zakresie. Analiza wrażliwości wśród pacjentów z wyjściowym EDSS zarejestrowanym między 250 a 17 dniem od punktu początkowego była zgodna z wszystkimi wynikami dotyczącymi nawrotów, niepełnosprawności i wytrwałości w leczeniu z analizy pierwotnej, z wyjątkiem odsetka pacjentów bez nawrotów. Wreszcie, analiza wrażliwości dostosowana do wyjściowego EDSS i liczby nawrotów w ciągu 12. miesięcy poprzedzających przystąpienie do badania w pełni potwierdziła wyniki analizy pierwotnej.

**Podsumowując**, zmiana leczenia z interferonu beta lub octanu glatirameru z powodu niedawnej aktywności choroby na natalizumab jest skuteczniejsza niż zmiana na fingolimod w zmniejszaniu częstości rzutów i promowaniu poprawy niepełnosprawności.

### Carruthers 2014 [47]

Obserwacyjne, retrospektywne, jednośrodkowe (baza danych Oracle Partners MS Center) mające na celu porównanie wyników leczenia natalizumabem i fingolimodem pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego przy użyciu nowej metody selekcji pacjentów.

Do badania włączono wszystkich pacjentów z RRSM, którzy rozpoczęli leczenie natalizumabem i fingolimodem między styczniem 2011 roku a grudniem 2012 roku. Dokonano przeglądu zapisów klinicznych w długoterminowej dokumentacji medycznej wszystkich pacjentów, w celu wybrania przypadków, w których: 1) wystąpił wyraźny moment równowagi między terapią fingolimodem a natalizumabem oraz 2) zastosowano wyniki serologii JCV jako decydujący czynnik przy wyborze leczenia.

Zidentyfikowano 69 pacjentów leczonych natalizumabem i 36 leczonych fingolimodem, którzy spełniali kryteria włączenia i mieli odpowiedni czas obserwacji do analizy. Średni okres obserwacji wynosił 1,5 roku dla obu leczonych grup.

**Tabela 158. Porównanie skuteczności natalizumabu i fingolimodu. Skorygowane modele i współczynniki ryzyka dla przeżycia wolnego od nawrotów i zdarzeń zapalnych; HR [95% CI] [47]\*.**

Punkt końcowy	Czas do kolejnego nawrotu HR [95% CI]	Czas do kolejnego nawrotu lub zmiany w obrazie MRI HR [95% CI]
Nieskorygowany model Coxa	2,20 [0,87; 5,55] p=0,095	2,31 [1,03; 5,17] p=0,041
Skorygowany model Coxa (wiek, czas trwania choroby, płeć)	2,76 [1,06; 7,20] p=0,038	2,93 [1,28; 6,68] p=0,011
Model IPW Coxa (wiek, czas trwania choroby, płeć)	2,61 [1,06; 6,41] p=0,037	2,58 [1,16; 5,71] p=0,020
Skorygowany model Coxa (wiek, czas trwania choroby, płeć, obecność zmian GD+ w poprzednim roku)	2,85 [1,04; 7,82] p=0,042	3,17 [1,30; 7,77] p=0,011
Model IPW Coxa (wiek, czas trwania choroby, płeć, obecność zmian GD+ w poprzednim roku)	2,60 [1,06; 6,40] p=0,037	2,62 [1,19; 5,78] p=0,017
Skorygowany model Coxa (wiek, czas trwania choroby, płeć, obecność zmian GD+ w poprzednim roku, poprzednie leczenie interferonem lub octanem glatirameru)	3,17 [1,11; 9,08] p=0,031	3,00 [1,19; 7,54] p=0,020
Model IPW Cox (wiek, czas trwania choroby, płeć, obecność zmian GD+ w poprzednim roku, poprzednie leczenie interferonem lub octanem glatirameru)	2,61 [1,04; 6,57] p=0,041	2,38 [1,05; 5,40] p=0,037

\* wartość pochodząca z publikacji referencyjnej; MRI – obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego (ang. *Magnetic Resonance Imaging*); IPW – odwrotne ważenie prawdopodobieństwa (ang. *Inverse Probability Weighting*).

Obie grupy terapeutyczne porównano pod względem czasu do nawrotu ponad 30 dni po rozpoczęciu leczenia. Chociaż pacjenci leczeni natalizumabem mieli dłuższy czas do nawrotu, różnica między dwiema grupami leczenia nie była istotna statystycznie w nieskorygowanej analizie. Kiedy w modelach uwzględniono kilka potencjalnych grup czynników zakłócających, różnica między zabiegami stała się statystycznie istotna. W szczególności pacjenci leczeni natalizumabem mieli istotnie mniejsze ryzyko nawrotu w każdym modelu.

Analiza czasu do następnego zdarzenia zapalnego (nawrotu lub nowej zmiany GD+) po ponad 30 dniach od rozpoczęcia leczenia wykazała, że w przeciwieństwie do pierwotnej nieskorygowanej analizy, u pacjentów leczonych natalizumabem czas do pierwszego zdarzenia zapalnego był znacznie dłuższy. We wszystkich skorygowanych modelach różnica między grupami terapeutycznymi pozostała istotna statystycznie.

### **Puthenparampil 2018 [48]**

Uszkodzenia korowe (ang. *Cortical Lesions*, CL) są typowe dla patologii stwardnienia rozsianego i zostały włączone do kryteriów diagnostycznych, zatem definicja „brak dowodów na aktywność choroby” (ang. *No Evidence of Disease Activity*, NEDA) powinna obejmować również obecność uszkodzeń korowych. Celem tego 2-letniego, obserwacyjnego, jednośrodkowego badania prospektywnego była ocena pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego leczonych natalizumabem lub fingolimodem pod względem zdolności leczenia do zapobiegania gromadzeniu się uszkodzeń korowych oraz występowania stanu „braku dowodów na aktywność choroby” (NEDA) po włączeniu uszkodzeń korowych do parametrów neuroradiologicznych.

Do badania włączono pacjentów z rozpoznaniem RRMS, zgodnie z kryteriami McDonalda, którzy rozpoczęli terapię natalizumabem lub fingolimodem po 1 lipca 2012 roku. Wszyscy pacjenci byli oceniani co 6 miesięcy za pomocą pełnej oceny neurologicznej i rozszerzonej oceny stanu niepełnosprawności (EDSS). Badanie oparto na ocenach klinicznych i obrazowaniu metodą rezonansu magnetycznego wykonywanych co roku i co dwa lata. Uszkodzenia korowe (CL) zostały wykryte przez podwójne odzyskiwanie inwersji. Zależność NEDA3 + CL oceniano na początku badania oraz na koniec pierwszego i drugiego roku leczenia. Kliniczny status „braku dowodów na aktywność choroby” (NEDA) został osiągnięty przy braku zarówno nawrotu klinicznego, jak i akumulacji niepełnosprawności. Z kolei obraz MRI dla „braku dowodów na aktywność choroby” zdefiniowano jako brak nowych/powiększających się zmian w istocie białej lub zmian ulegających wzmocnieniu po podaniu kontrastu.

Populację dopasowano pod względem skłonności za pomocą wielowymiarowego modelu regresji logistycznej alokacji leczenia, który wykorzystywał zmienne demograficzne i kliniczne w momencie przypisania leczenia jako zmienne niezależne: płeć, wiek, czas od pierwszego objawu stwardnienia rozsianego (dalej określane jako czas trwania choroby), wynik EDSS, liczba nawrotów w ciągu ostatnich

12. miesięcy oraz kryteria przepisania leczenia. Po dopasowaniu w analizie uwzględniono 86 pacjentów (63%): 43 leczonych natalizumabem i 43 leczonych fingolimodem.

**Tabela 159. Porównanie skuteczności fingolimodu i natalizumabu w czasie 24. miesięcy leczenia; średnia ± SD; % [48].**

Punkt końcowy	Kohorta badana I, fingolimod	Kohorta badana II, natalizumab	Wartość p*
<b>ARR w czasie 24. miesięcy</b>	0,4 ± 0,5	0,1 ± 0,3	<b>0,021</b>
<b>Odsetek pacjentów bez nawrotów w czasie 24. miesięcy, HR [95% CI]</b>	70,0%	95,0%	<b>&lt;0,005</b>
	HR=13,5 [1,8; 103,9]		<b>&lt;0,05</b>
<b>Progresja niepełnosprawności, tj. spadek wyniku EDSS</b>	HR=0,7 [0,2; 2,3]		0,59
<b>Odsetek pacjentów, u których wystąpił stan kliniczny NEDA HR [95% CI]</b>	59,0%	82,0%	<b>&lt;0,05</b>
	HR=2,7 [1,1; 6,8]		<b>0,025</b>
<b>Odsetek pacjentów, u których wystąpił stan radiologiczny NEDA HR [95% CI]</b>	HR= 1,6 [0,6; 3,6]		0,288
<b>Odsetek pacjentów, u których wystąpił stan NEDA-3 HR [95% CI]</b>	HR=1,6 [0,8; 3,1]		0,144
<b>Odsetek pacjentów, u których wystąpiły nowe uszkodzenia korowe w czasie 24. miesięcy</b>	62,8%	11,6%	<b>&lt;0,005</b>
<b>Odsetek pacjentów, u których wystąpił stan NEDA-3 + CL HR [95% CI]</b>	HR=5,19 [1,884; 14,319]		<b>&lt;0,001</b>

\* wartość pochodząca z publikacji referencyjnej; ARR – roczny wskaźnik rzutów choroby (ang. *Annualized Relapse Rate*); NEDA - brak dowodów na aktywność choroby (ang. *No Evidence of Disease Activity*); CL - uszkodzenia korowe (ang. *Cortical Lesions*).

Pod koniec drugiego roku leczenia, wskaźnik ARR zmniejszył się do 0,1 ± 0,3 (p<0,001) u pacjentów leczonych natalizumabem i do 0,4 ± 0,5 u pacjentów leczonych fingolimodem (p<0,001), a różnica pomiędzy grupami była istotna statystycznie (p=0,021). Odsetek pacjentów bez nawrotów po 24. miesiącach leczenia był również wyższy w grupie natalizumabu, co potwierdziła analiza regresji Coxa (p<0,05).

Nie zaobserwowano różnicy w wskaźniku EDSS między tymi dwiema terapiami. Zwiększone wartości EDSS zaobserwowano tylko u czterech pacjentów leczonych natalizumabem i trzech pacjentów leczonych fingolimodem (p=0,59).

Po 24. miesiącach leczenia, odsetek pacjentów leczonych natalizumabem, u których wystąpił stan kliniczny NEDA, był istotnie statystycznie wyższy w porównaniu z pacjentami leczonymi fingolimodem (p<0,05). Odsetek pacjentów ze stanem radiologicznym NEDA różnił się istotnie między pierwszym a drugim rokiem leczenia na korzyść natalizumabu (p<0,05). W związku z tym krzywe przeżycia były prawie identyczne po pierwszym roku leczenia i zaczęły się różnić w drugim roku leczenia, ale różnica nie była istotna statystycznie (p=0,29).

Wyższy odsetek pacjentów leczonych natalizumabem osiągnął status NEDA-3 we wszystkich przedziałach czasowych, ale różnica w porównaniu z pacjentami leczonymi fingolimodem nie była istotna statystycznie. Analiza regresji Coxa wykazała, że status NEDA-3 był istotnie związany z krótszym czasem trwania choroby (HR=0,995; 95% CI: 0,990; 0,999; p=0,025) i niższym wyjściowym wynikiem EDSS (HR=1,30; 95% CI: 1,053; 1,608; p=0,015), ale bez związku z płcią, wiekiem, liczbą nawrotów w ciągu ostatnich 12. miesięcy oraz kryterium włączenia do badania.

Po 24. miesiącach leczenia zaobserwowano istotnie statystycznie mniej nowych uszkodzeń korowych u pacjentów leczonych natalizumabem w porównaniu do pacjentów leczonych fingolimodem (p<0,005), a status NEDA-3 + CL uzyskano u 55,8% pacjentów leczonych natalizumabem i u 11,6% pacjentów leczonych fingolimodem (p<0,001), co potwierdziła analiza regresji Coxa (p<0,001).

### **Braune 2013 [51]**

Obserwacyjne, kohortowe, wielośrodkowe badanie mające na celu ocenę skuteczności fingolimodu i natalizumabu jako leczenia drugiej linii, po niepowodzeniu leczenia pierwszej linii, u pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego.

W badaniu wykorzystano dane rutynowo zbierane w neurologicznych punktach ambulatoryjnych w Niemczech, należących do sieci sNeuroTransConcept. Dane pochodziły od pacjentów z RRMS rozpoczynających leczenie fingolimodem lub natalizumabem między 1 lutym 2009 roku a 31 styczniem 2011 roku, którzy ukończyli co najmniej 12-miesięczne leczenie. Zidentyfikowano i uwzględniono 237 pacjentów zaczynających leczenie od natalizumabu i 190 pacjentów od fingolimodu.

Średnie wyniki wskaźnika EDSS w obu grupach terapeutycznych wykazywały niewielką tendencję do poprawy, bez statystycznie istotnej zmiany w czasie lub zmiany między grupami. Średnia częstość nawrotów drastycznie spadła w obu grupach terapeutycznych w podobnym stopniu w ciągu trzech miesięcy terapii i utrzymywała się na niskim poziomie przez cały czas obserwacji. W obu leczonych grupach odnotowano podobny odsetek pacjentów z niezmienionym, poprawionym i pogorszonym wskaźnikiem EDSS.

**Tabela 160. Porównanie skuteczności fingolimodu i natalizumabu w czasie 12. miesiąca leczenia; % [51].**

Punkt końcowy	Kohorta badana I, fingolimod	Kohorta badana II, natalizumab	Wartość p*
Odsetek pacjentów bez nawrotów w czasie 12. miesiąca	75,79%	71,73%	0,35 <sup>^</sup>
Odsetek pacjentów bez progresji w czasie 12. miesiąca	87,37%	82,70%	0,18 <sup>^</sup>
Odsetek pacjentów bez nawrotów i progresji w czasie 12. miesiąca	71,05%	62,03%	0,05 <sup>^</sup>

\* wartość pochodząca z publikacji referencyjnej; <sup>^</sup> wartość  $\chi^2$  po 12 miesiącach leczenia.



Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w zakresie odsetka pacjentów wolnych od klinicznej aktywności choroby w grupie stosującej fingolimod w porównaniu z natalizumabem. W obu grupach odnotowano podobny odsetek pacjentów wolnych od nawrotów ( $p=0,35$ ), wolnych od progresji ( $p=0,18$ ) lub wolnych od nawrotów i progresji choroby ( $p=0,05$ ) po 12. miesiącach leczenia.

**Tabela 161. Metoda oceny skłonności do analizy wpływu charakterystyk wyjściowych [51].**

Punkt końcowy	Iloraz szans	95% CI	Wartość p*
<b>Podsumowanie szacunkowych ilorazów szans na nawroty</b>			
<b>Regresja wskaźnika skłonności (ciągła)</b>	1,39	[0,84; 2,29]	0,20
<b>Podsumowanie szacunkowych ilorazów szans dla progresji EDSS</b>			
<b>Regresja wskaźnika skłonności (ciągła)</b>	0,74	[0,41; 1,34]	0,32
<b>Podsumowanie szacunkowych ilorazów szans dla nawrotów lub progresji EDSS</b>			
<b>Regresja wskaźnika skłonności (ciągła)</b>	0,94	[0,60; 1,47]	0,78

\* wartość pochodząca z publikacji referencyjnej; ^ wartość  $\chi^2$  po 12 miesiącach leczenia.

Aby odnieść się do potencjalnych skutków różnic w wyjściowych danych demograficznych, przeprowadzono skorygowane analizy regresji liniowej. Wszystkie podstawowe kliniczne i demograficzne parametry wyjściowe wykazały niskie i nieistotne współczynniki korelacji dla progresji EDSS (odsetek pacjentów bez progresji). Jeśli chodzi aktywność nawrotów między 9. a 12. miesiącem leczenia, wiek, wyjściowy wynik EDSS i liczba nawrotów na początku badania wykazały słabe, ale istotne korelacje, odpowiadające za najwyżej 3,2% wariancji. Aby zrównoważyć obserwowane współzmiennie między pacjentami, dodatkowo zastosowano metodę oceny skłonności. Wyniki oceny skłonności są w pełni zgodne z modelem skorygowanej regresji liniowej. Nie stwierdzono istotnego wpływu różnic wyjściowych na nawroty i progresję.

**Podsumowując**, skuteczność kliniczna fingolimodu i natalizumabu w terapii drugiego rzutu była podobna w ciągu pierwszych 12. miesięcy leczenia.

### **Bergvall 2014 [49]**

Obserwacyjne, retrospektywne, wielośrodkowe (baza danych US PharMetrics Plus w Stanach Zjednoczonych) badanie mające na celu porównanie wykorzystania zasobów opieki zdrowotnej i miar zastępczych dotyczących nawrotów choroby u pacjentów z aktywnym stwardnieniem rozsianym, którzy zmienili leczenie na natalizumab lub fingolimod.

Do badania włączano pacjentów, którzy w bazie danych mieli co najmniej jedną receptę albo wniosek o podanie natalizumabu lub fingolimodu w okresie od 1 października 2010 roku do 30 czerwca 2012 roku. Roszczenia dotyczące natalizumabu lub fingolimodu zostały zidentyfikowane przy użyciu krajowych kodów leków dla recept lub kodów proceduralnych dla leków modyfikujących przebieg choroby (DMT), podawanych pacjentom w warunkach klinicznych. W celu włączenia do badania pacjenci musieli spełniać wszystkie następujące kryteria:

- co najmniej 360 dni nieprzerwanej rejestracji do planu zdrowotnego przed datą indeksu;
- co najmniej 360 dni ciągłej rejestracji po dacie indeksacji;
- co najmniej jeden kod diagnostyczny stwardnienia rozsianego (ICD-9-CM: 340) w okresie przed lub po indeksacji;
- co najmniej 18 lat w dniu indeksowania;
- aby zapewnić włączenie osób z aktywną chorobą, kwalifikujący się pacjenci musieli doświadczyć co najmniej jednego nawrotu związanego ze stwardnieniem rozsianym i stosować DMT w ciągu roku poprzedzającym okres indeksowania.

Datą indeksacji była data pierwszego wypełnienia recepty lub podania leku modyfikującego przebieg choroby.

Wykorzystanie zasobów opieki zdrowotnej oceniano w okresie przed i po indeksacji. Oceniane parametry obejmowały odsetek pacjentów wymagających hospitalizacji lub wizyt na oddziale ratunkowym z powodu stwardnienia rozsianego oraz liczbę zgłoszeń dotyczących rezonansu magnetycznego lub zgłoszeń ambulatoryjnych związanych ze stwardnieniem rozsianym (w tym dożylny wlew natalizumabu). Średnią i medianę liczby dni stosowania kortykosteroidów (wszystkie, doustne i dożylny) obliczono dla całkowitej liczby pacjentów w każdej kohorcie, a nie tylko dla pacjentów otrzymujących kortykosteroidy. Wykorzystanie zasobów w okresie leczenia po indeksowaniu zostało ujęte w rozliczeniu rocznym, aby umożliwić bezpośrednie porównanie z wykorzystaniem zasobów w 360-dniowym okresie przed indeksem.

Nawroty stwardnienia rozsianego nie są rejestrowane bezpośrednio w bazach danych, ale można zidentyfikować je za pomocą algorytmu wykorzystującego kody diagnostyczne i oświadczenia, które, jak wykazano, korelują z występowaniem nawrotów klinicznych. Nawroty [rzuty] zidentyfikowane za pomocą algorytmu można uznać za zastępczą miarę nawrotów i są one określane jako nawroty oparte na roszczeniach, aby odróżnić je od nawrotów zgłaszanych w badaniach klinicznych. Algorytm zdefiniował nawrót oparty na roszczeniach szpitalnych jako wizytę w szpitalu z kodem ICD-9-CM 340 w pozycji podstawowej a nawrót ambulatoryjny oparty na roszczeniach zdefiniował jako wizytę ambulatoryjną z kodem ICD-9-CM 340 i doustnym lub dożylnym podaniem kortykosteroidów w ciągu 7 dni od wizyty. W analizach uwzględniono tylko wizyty ambulatoryjne bez kodu rozpoznania pierwotnego wykluczającego (np. astma, zapalenie błony naczyniowej oka, dna moczanowa i reumatoidalne zapalenie stawów). Zdarzenia nawrotu związane z roszczeniami, które wystąpiły w tym samym 30-dniowym okresie, były traktowane jako pojedynczy nawrót. Aby określić skuteczność fingolimodu i natalizumabu, oceniono odsetek pacjentów, u których wystąpiły nawroty oparte na roszczeniach oraz czas do nawrotu opartego na roszczeniach w okresie po indeksacji, podczas gdy pacjenci pozostawali na leczeniu.

Do analizy włączono 623 pacjentów, z czego 299 zostało przydzielonych do stosowania fingolimodu i 324 do stosowania natalizumabu. Analizy przeprowadzono również po dopasowanej ocenie wskaźnika skłonności w stosunku 1:1, po której w analizie uwzględniono 370 pacjentów, po 185 w każdej kohorcie.

**Tabela 162. Porównanie skuteczności fingolimodu i natalizumabu w okresie przedindeksowym oraz w ciągu całego 360. dniowego okresu po indeksie (od rozpoczęcia leczenia) w populacji dostosowanej; %; średnia  $\pm$  SD [49].**

Punkt końcowy	Kohorta badana, fingolimod	Kohorta kontrolna, natalizumab	Wartość p*
Odsetek pacjentów wytrwałych w leczeniu podczas 360. dni po indeksie, %	71,9%	76,2%	0,3427
Długość okresu utrzymywania się na leczeniu, średnia $\pm$ SD [dni]	297 $\pm$ 112	301 $\pm$ 113	-
<b>Wykorzystanie zasobów opieki zdrowotnej – pobyt w szpitalu</b>			
Odsetek pacjentów doświadczających pobytu szpitalnego związanego z MS w okresie przedindeksowym, %	9,2% N=185	8,6% N=185	-
Odsetek pacjentów doświadczających pobytu szpitalnego związanego z MS podczas 360. dni po indeksie, %	2,7% N=185	1,1% N=185	0,2620
<b>Wykorzystanie zasobów opieki zdrowotnej – pobyt na oddziale ratunkowym</b>			
Odsetek pacjentów doświadczających pobytu na oddziale ratunkowym związanym z MS w okresie przedindeksowym, %	3,8% N=185	7,0% N=185	-
Odsetek pacjentów doświadczających pobytu na oddziale ratunkowym związanym z MS podczas 360. dni po indeksie, %	1,6% N=185	2,2% N=185	0,7215
<b>Zapotrzebowanie na wszystkie kortykosteroidy</b>			
Liczba dni stosowania dla wszystkich kortykosteroidów w okresie przedindeksowym, średnia [dni]	16,5 N=185	16,7 N=185	-
Liczba dni stosowania dla wszystkich kortykosteroidów podczas 360. dni po indeksie, średnia [dni]	5,4 N=185	8,5 N=185	0,3109#
<b>Zapotrzebowanie na doustne kortykosteroidy</b>			
Liczba dni stosowania dla doustnych kortykosteroidów w okresie przedindeksowym, średnia [dni]	13,7 N=185	13,7 N=185	-
Liczba dni stosowania dla doustnych kortykosteroidów podczas 360. dni po indeksie, średnia [dni]	4,4 N=185	7,3 N=185	0,3015#
<b>Zapotrzebowanie na dożylny kortykosteroidy</b>			
Liczba dni stosowania dla dożylnych kortykosteroidów w okresie przedindeksowym, średnia [dni]	2,8 N=185	3,0 N=185	-
Liczba dni stosowania dla dożylnych kortykosteroidów podczas 360. dni po indeksie, średnia [dni]	1,0 N=185	1,2 N=185	0,9528#

\* wartość pochodząca z publikacji referencyjnej; # wartości p obliczono przy użyciu uogólnionych równań estymujących z ujemnym rozkładem dwumianowym i łączem logarytmicznym; MS – stwardnienie rozsiane (ang. *Multiple Sclerosis*).

**Tabela 163. Porównanie skuteczności fingolimodu i natalizumabu w okresie przedindeksowym oraz w ciągu całego 360. dniowego okresu po indeksie (od rozpoczęcia leczenia) w populacji niedopasowanej; %; średnia ± SD [49].**

Punkt końcowy	Kohorta badana, fingolimod	Kohorta kontrolna, natalizumab	Wartość p*
Odsetek pacjentów wytrwałych w leczeniu podczas 360. dni po indeksie, %	72,9%	76,95	0,2565
Długość okresu utrzymywania się na leczeniu, średnia ± SD [dni]	297 ± 113	304 ± 109	-
<b>Wykorzystanie zasobów opieki zdrowotnej – pobyt w szpitalu</b>			
Odsetek pacjentów doświadczających pobytu szpitalnego związanego z MS w okresie przedindeksowym, %	9,4% N=299	9,6% N=324	-
Odsetek pacjentów doświadczających pobytu szpitalnego związanego z MS podczas 360. dni po indeksie, %	1,7% N=299	1,5% N=324	-
<b>Wykorzystanie zasobów opieki zdrowotnej – pobyt na oddziale ratunkowym</b>			
Odsetek pacjentów doświadczających pobytu na oddziale ratunkowym związanym z MS w okresie przedindeksowym, %	5,7% N=299	8,3% N=324	-
Odsetek pacjentów doświadczających pobytu na oddziale ratunkowym związanym z MS podczas 360. dni po indeksie, %	1,7% N=299	2,8% N=324	-
<b>Zapotrzebowanie na wszystkie kortykosteroidy</b>			
Liczba dni stosowania dla wszystkich kortykosteroidów w okresie przedindeksowym, Średnia [dni]	16,5 N=299	19,5 N=324	-
Liczba dni stosowania dla wszystkich kortykosteroidów podczas 360. dni po indeksie, średnia [dni]	6,1 N=299	7,1 N=324	-
<b>Zapotrzebowanie na doustne kortykosteroidy</b>			
Liczba dni stosowania dla doustnych kortykosteroidów w okresie przedindeksowym, Średnia [dni]	14,0 N=299	16,3 N=324	-
Liczba dni stosowania dla doustnych kortykosteroidów podczas 360. dni po indeksie, średnia [dni]	5,2 N=299	5,9 N=324	-
<b>Zapotrzebowanie na dożylnie kortykosteroidy</b>			
Liczba dni stosowania dla dożylnych kortykosteroidów w okresie przedindeksowym, Średnia [dni]	2,5 N=299	3,2 N=324	-
Liczba dni stosowania dla dożylnych kortykosteroidów podczas 360. dni po indeksie, średnia [dni]	1,0 N=299	1,2 N=324	-

\* wartość pochodząca z publikacji referencyjnej; MS – stwardnienie rozsiane (ang. *Multiple Sclerosis*).

W ciągu całego 360-dniowego okresu po indeksie podobny odsetek pacjentów w kohorcie fingolimodu i natalizumabu wytrwale przyjmował leki (w kohortach dopasowanych p=0,3427; w kohortach niedopasowanych: p=0,2565). Długość czasu stosowania leczenia się była również podobna w grupach leczonych (w kohortach dopasowanych odpowiednio 297 ± 112 dni i 301 ± 113 dni; kohortach niedopasowanych: 297 ± 113 dni i 304 ± 109 dni).

W okresie poprzedzającym indeksację, 9,2% i 8,6% pacjentów odpowiednio w dopasowanych kohortach fingolimodu i natalizumabu wymagało przyjęcia do szpitala z powodu stwardnienia rozsianego. W okresie leczenia po indeksacji proporcje wyniosły odpowiednio 2,7% i 1,1% i nie wykazano istotnej

statystycznie różnicy między kohortami ( $p=0,2620$ ). Podobne wyniki zaobserwowano dla niedopasowanych kohort przyjmujących fingolimod i natalizumab.

W dopasowanych kohortach większy odsetek pacjentów odwiedził oddział ratunkowy w okresie przed indeksacją niż w okresie po indeksacji. Nie zaobserwowano istotnej statystycznie różnicy między kohortami w okresie utrzymywania się na leczeniu po indeksie ( $p=0,7215$ ). Podobną redukcję liczby wizyt w okresach się przed i po indeksacji zaobserwowano dla kohort niedopasowanych.

W okresie poprzedzającym indeksację, liczba dni dostarczania wszystkich, doustnych i dożylnych kortykosteroidów była podobna dla dopasowanych kohort leczonych fingolimodem i natalizumabem. W okresie leczenia po indeksacji, roczna liczba dni stosowania kortykosteroidów była znacznie zmniejszona w porównaniu z okresem przed indeksacją dla wszystkich, doustnych i dożylnych kortykosteroidów dla dopasowanych kohort. Podobne wyniki zaobserwowano również dla niedopasowanych kohort leczonych fingolimodem i natalizumabem.

W przypadku dopasowanych kohort liczba wniosków ambulatoryjnych związanych ze stwardnieniem rozsianym była podobna w okresie poprzedzającym indeksację (11 roszczeń w każdej kohorcie leczenia). W okresie leczenia po indeksacji, roczna mediana liczby roszczeń ambulatoryjnych związanych ze stwardnieniem rozsianym w dopasowanych kohortach fingolimodu i natalizumabu wynosiła odpowiednio 8 i 19 wniosków.

Pomiędzy okresem poprzedzającym indeksację a okresem utrzymania się pacjenta w leczeniu po indeksacji, liczba zgłoszeń ambulatoryjnych związanych ze stwardnieniem rozsianym (obejmujących infuze natalizumabu) była istotnie zmniejszona w przypadku fingolimodu ( $p<0,0001$ ) i znacząco wzrosła w przypadku natalizumabu ( $p<0,0001$ ). W przypadku niedopasowanych kohort różnice w liczbie roszczeń w okresach utrzymywania się przed i po indeksie były podobne do obserwowanych w dopasowanych kohortach, przy czym liczba roszczeń ambulatoryjnych znacznie spadła w przypadku stosowania fingolimodu (przed indeksem: 11 roszczeń; po indeksie: 7 roszczeń;  $p<0,0001$ ) i istotnie wzrosła dla stosowania natalizumabu (przed indeksem: 12 roszczeń; po indeksie: 20 roszczeń;  $p<0,0001$ ). W okresie przed indeksem mediana liczby wniosków o wykonanie obrazowania metodą MRI była taka sama dla dopasowanych kohort (2 wnioski dla każdej kohorty). Liczba roszczeń została znacznie zmniejszona w okresie po indeksacji w porównaniu z okresem przed indeksacją (1 wniosek na każdą kohortę;  $p<0,0001$ ). Podobną liczbę roszczeń odnotowano również w przypadku niedopasowanych kohort leczonych fingolimodem i natalizumabem.

Ze względu na kryteria kwalifikacji, wszyscy pacjenci doświadczyli co najmniej jednego rzutu opartego na roszczeniach w okresie przed indeksem, przy czym 65,9% pacjentów w dopasowanych kohortach doświadczyło dokładnie jednego nawrotu opartego na roszczeniach w tym okresie. W niedopasowanych

kohortach 67,2% pacjentów w kohorcie przyjmującej fingolimod i 57,4% w kohorcie przyjmującej natalizumab doświadczyło dokładnie jednego nawrotu opartego na rozszczeniach. Oceniono również nawroty choroby u pacjentów rozpoczynających leczenie fingolimodem i natalizumabem w okresie stosowania leczenia po indeksacji. W tym okresie większość pacjentów nie doświadczyła nawrotów opartych na rozszczeniach (fingolimod: 68,1%; natalizumab: 68,6%,  $p=0,9110$ ), z podobnym rozkładem pacjentów w dopasowanych kohortach, u których wystąpiły 0, 1, 2 lub 3 rzuty [nawroty] oparte na rozszczeniach ( $p=0,6397$ ) i dla niedopasowanych kohort.

Prawdopodobieństwo wystąpienia nawrotu opartego w okresie utrzymywania się na leczeniu po indeksie było podobne w dopasowanych kohortach natalizumabu i fingolimodu (iloraz szans: 0,963; 95% CI: 0,614–1,509;  $p=0,8696$ ). W oparciu o ocenę Kaplana-Meiera, czas do nawrotu opartego na rozszczeniach podczas utrzymywania się na leczeniu był podobny dla obu kohort ( $p=0,9372$ ).

**Podsumowując**, leczenie fingolimodem i natalizumabem jest związane z podobnym wykorzystaniem zasobów opieki zdrowotnej i ma porównywalną skuteczność w zmniejszaniu zastępczych miar nawrotów w rzeczywistych warunkach klinicznych.

### **Gajofatto 2014 [50]**

Obserwacyjne, retrospektywne, wielośrodkowe (dwa ośrodki Szpitala Uniwersyteckiego w Weronie we Włoszech) badanie, mające na celu porównanie skuteczności natalizumabu i fingolimodu u pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego.

Do badania kwalifikowano pacjentów z rozpoznaniem RRMS według kryteriów McDonald'a z 2005 roku, którzy rozpoczęli leczenie natalizumabem lub fingolimodem między październikiem 2007 roku a październikiem 2012 roku, z powodu braku skuteczności terapii za pomocą leków modyfikujących przebieg choroby (DMT) pierwszej linii bądź uciążliwe działania niepożądane związane z tym leczeniem. Włączono również pacjentów, u których aktywność choroby była nieodpowiednia do leczenia z zastosowaniem DMT pierwszej linii.

Do badania włączono 57 pacjentów otrzymujących natalizumab i 30 pacjentów otrzymujących fingolimod przez odpowiednio 23 (zakres: 1–63) i 22 (zakres: 2–35) miesiące. Pięciu pacjentów w grupie natalizumabu (8,8%) i jeden w grupie fingolimodu nie było wcześniej leczonych żadnymi DMT. Spośród 52 pacjentów, którzy byli już leczeni przed zmianą na natalizumab, ostatnim DMT u 25 pacjentów (48,1%) był interferon beta, u 15 (28,8%) pacjentów octan glatirameru, u 7 (13,5%) azatiopryna, u 2 (3,8%) mitoksantron, u 2 (3,8%) dożylnie immunoglobuliny i cyklofosfamid w jednym przypadku. Spośród 29 pacjentów, którzy byli już leczeni przed rozpoczęciem stosowania fingolimodu, ostatnim

DMT u 16 pacjentów (55,2%) był interferon beta, u 8 (27,6%) octan glatirameru, u 2 (6,9%) azatiopryna i u 2 (6,9%) immunoglobuliny dożyłne.

**Tabela 164. Porównanie skuteczności fingolimodu i natalizumabu w czasie 6., 12. i 18. miesięcy; n (%); średnia [95% CI]; mediana (zakres) [50]\*.**

Punkt końcowy		Kohorta badana, natalizumab, N=57	Kohorta kontrolna, fingolimod, N=30	Wszyscy pacjenci, N=87	Wartość p*
Odsetek pacjentów z co najmniej jednym nawrotem w czasie 12. miesiący, n (%)		10 (17,5%)	10 (33,3%)	-	0,11
Odsetek pacjentów wolnych od nawrotu w czasie 12. miesiący, n (%)		45/52 (86,5%)	20/28 (71,4%)	-	0,13
Czas trwania leczenia, średnia [95% CI] [miesiące]		26 [23; 30]	22 [19; 25]	25 [22; 28]	0,22^
Liczba nawrotów w czasie 12. miesiący, średnia [95% CI]		0,1 [0,04; 0,2] N=52	0,3 [0,1; 0,5] N=28	0,2 [0,1; 0,3] N=80	0,09^
Liczba nawrotów rocznie w okresie leczenia, średnia [95% CI]		0,1 [0,04; 0,2]	0,3 [0,1; 0,5]	0,2 [0,1; 0,3]	0,09^
Wynik w skali EDSS podczas wizyt kontrolnych, mediana (zakres)	6 miesięcy	3 (1-7,5) N=54	2 (0-6) N=28	2,5 (0-7,5)	0,003^
	12 miesięcy	2,5 (1-7) N=51	2 (0-6) N=28	2 (0-7)	0,03^
	18 miesięcy	2 (1-6) N=44	2 (0-6) N=26	2 (0-6)	0,16^
Zmiany Gd+ w MRI podczas okresu obserwacji, n (%)	Obecne	2 (3,5%)	1	3 (3,5%)	0,95#
	Nieobecne	42 (75,4%)	20 (66,6%)	63 (72,4%)	-
	Brak danych	12 (21,1%)	9 (33,3%)	21 (24,1%)	-
Nowe zmiany T2 w MRI podczas okresu obserwacji, n (%)	Obecne	8 (14,0%)	4 (13,3%)	12 (13,8%)	0,93#
	Nieobecne	34 (59,7%)	16 (53,4%)	50 (57,5%)	-
	Brak danych	15 (26,3%)	10 (33,3%)	25 (28,7%)	-

\* wartość pochodząca z publikacji referencyjnej; ^ wartość p na podstawie testu Manna-Whitney'a; # wartość p na podstawie testu chi-kwadrat; EDSS - rozszerzona skala niepełnosprawności (ang. *Expanded Disability Status Scale*); MRI - obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego (ang. *Magnetic Resonance Imaging*).

Odnotowano brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą stosującą natalizumab w porównaniu z fingolimodem, w odsetku pacjentów z co najmniej jednym nawrotem [rzutem] podczas leczenia ( $p=0,11$ ). Odsetek pacjentów wolnych od nawrotów w czasie 12. miesiący od rozpoczęcia leczenia wynosił 86,5% dla natalizumabu 71,4% dla fingolimodu ( $p=0,13$ ). Nie było różnicy w czasie do progresji niepełnosprawności między leczonymi grupami; znaczący wzrost wyniku EDSS wystąpił u 4 pacjentów w grupie natalizumabu i u 2 pacjentów w grupie fingolimodu (7% dla obu terapii). Obecność nowych zmian T2 i/lub Gd+ w kontrolnym MRI mózgu zaobserwowano u 9/42 (21%) pacjentów otrzymujących natalizumab i u 4/20 (20%) otrzymujących fingolimod. Analiza regresji logistycznej nie wykazała istotnego wpływu leczenia na wynik MRI po uwzględnieniu czasu trwania choroby, wyniku EDSS na początku leczenia i liczby nawrotów w roku poprzedzającym rozpoczęcie leczenia.

Analiza przeżycia Kaplana-Meiera wykazała tendencję do krótszego czasu do pierwszego rzutu u pacjentów leczonych fingolimodem w porównaniu z natalizumabem ( $p=0,08$ , test log-rank). Analiza regresji Coxa wykazała zmniejszenie ryzyka nawrotu dla pacjentów leczonych natalizumabem w

porównaniu z pacjentami leczonymi fingolimodem po uwzględnieniu czasu trwania choroby, wyniku EDSS na początku leczenia oraz liczby nawrotów w roku poprzedzającym rozpoczęcie leczenia (HR=0,33, 95% CI: 0,11; 1,03; p=0,056).

**Podsumowując**, analiza skuteczności skorygowana o czas trwania choroby, wyjściowy wskaźnik EDSS i częstość nawrotów przed leczeniem wykazała mniejsze ryzyko i mniejszą częstość nawrotów na korzyść natalizumabu, z graniczną istotnością statystyczną. Dane te sugerują, że natalizumab może być lepszy od fingolimodu w zapobieganiu rzutom.

### **Boziki 2021 [52]**

Obserwacyjne, retrospektywne, jednośrodkowe (Centrum Stwardnienia Rozsianego II Kliniki Neurologii Uniwersytetu Arystotelesa w Salonikach w Szpitalu Uniwersyteckim AHEPA) badanie mające na celu porównanie natalizumabu z fingolimodem pod względem skuteczności i bezpieczeństwa, w czasie długoterminowej obserwacji.

Do badania kwalifikowano wszystkich pacjentów w wieku powyżej 18 lat, którzy otrzymali leczenie drugiej linii w postaci natalizumabu (od maja 2007 roku) lub fingolimodu (od września 2011 roku) i kontynuowali je przez co najmniej 12 miesięcy. Zgodnie z wytycznymi Europejskiej Agencji Leków (EMA) pacjenci mogli rozpocząć leczenie natalizumabem lub fingolimodem z powodu niepowodzenia leczenia pierwszego rzutu (interferonów i/lub octanu glatirameru) lub wcześniej nieleczeni, z powodu wysoce aktywnego stwardnienia rozsianego w chwili rozpoznania.

Do badania włączono łącznie 138 pacjentów: 84 leczonych natalizumabem i 54 leczonych fingolimodem. Aby porównać dwie kohorty po minimalizacji wyjściowej nierównowagi, zastosowano metodę dopasowania wyniku skłonności w stosunku 1:1. Po dopasowaniu w analizie uwzględniono po 31 pacjentów w każdej grupie terapeutycznej. Średni okres obserwacji pacjentów leczonych natalizumabem wyniósł  $4,43 \pm 0,29$  lat (w kohorcie dopasowanej  $4,28 \pm 0,45$  roku), podczas gdy dla pacjentów leczonych fingolimodem wyniósł  $3,59 \pm 0,32$  lat (w kohorcie dopasowanej  $3,53 \pm 0,43$  roku; p=0,057 w kohorcie niedopasowanej, p=0,231 w kohorcie dopasowanej).

Zmniejszenie wielkości kohort po dopasowaniu wyniku skłonności było głównie przypisywane nierównowadze niedopasowanych kohort, zwłaszcza w odniesieniu do wskaźnika ARR w roku poprzedzającym początek leczenia, jak również wynikowi EDSS na początku badania. Model regresji logistycznej zastosowany do oszacowania wyniku skłonności wykazał, że ARR przed (OR=4; 95% CI: 1,93; 8,32, p<0,001) i EDSS na początku badania (OR=1,96; 95% CI: 1,39; 2,75, p<0,001) były czynnikami związanymi z alokacją leczenia natalizumabem lub fingolimodem przed dopasowaniem, podczas gdy żadne czynniki nie były związane z alokacją po dopasowaniu.



Z uwagi na cel niniejszej analizy, przedstawiono wyniki jedynie dla grup terapeutycznych po dopasowaniu wyniku skłonności. Wyniki dla grup niedopasowanych dotyczyły zmiany po 12. i 24. miesiącach leczenia względem wartości wyjściowej a nie zmiany pomiędzy obiema grupami terapeutycznymi, co nie jest przedmiotem zainteresowania.

**Tabela 165. Porównanie skuteczności natalizumabu i fingolimodu. Współczynniki ryzyka i względne 95% przedziały ufności w populacji przed dopasowaniem wyniku skłonności; HR [95% CI] [52]\*.**

Punkt końcowy	Kohorta badana, natalizumab	Kohorta kontrolna, fingolimod	Wartość p*
Czas do redukcji wyniku w skali EDSS HR [95% CI]	4,76 [1,23; 8,67]		<b>0,02</b>
Czas do nawrotu HR [95% CI]	0,42 [0,18; 0,86]		<b>0,021</b>
Czas do aktywności choroby w obrazie MRI HR [95% CI]	0,38 [0,15; 0,54]		<b>&lt;0,001</b>
Czas do przerwania leczenia z powodu aktywności choroby w obrazie MRI HR [95% CI]	0,09 [0,04; 0,3]		<b>&lt;0,001</b>
Czas do odstawienia leczenia z powodu aktywności klinicznej choroby HR [95% CI]	0,47 [0,17; 1,13]		0,065

\*wartość pochodząca z publikacji referencyjnej.

Przed dopasowaniem wyniku skłonności, leczenie natalizumabem było skuteczniejsze niż leczenie fingolimodem pod względem czasu do redukcji wyniku w skali EDSS, oznaczającego poprawę niepełnosprawności ( $p=0,02$ ), czasu do nawrotu ( $p=0,021$ ), czasu do aktywności choroby w obrazie MRI ( $p<0,001$ ) oraz czasu do przerwania leczenia z powodu aktywności choroby w obrazie MRI ( $p<0,001$ ), natomiast nieistotną statystycznie tendencję wskazującą na przewagę natalizumabu nad fingolimodem wykazano dla czasu do odstawienia leczenia z powodu aktywności klinicznej choroby ( $p=0,065$ ).

**Tabela 166. Porównanie skuteczności fingolimodu i natalizumabu w populacji z dopasowanym wynikiem skłonności w czasie 12. i 24. miesięcy; HR [95% CI] [52]\*.**

Punkt końcowy	Kohorta badana, natalizumab	Kohorta kontrolna, fingolimod	Wartość p*
Czas do redukcji wyniku w skali EDSS (poprawy niepełnosprawności) HR [95% CI]	1,9 [0,38; 9,31]		0,446
Czas do wzrostu wyniku w skali EDSS (pogorszenia niepełnosprawności) HR [95% CI]	0,8 [0,23; 3,75]		0,716
ARR pomiędzy początkiem a 12. miesiącem badania, średnia $\pm$ SD	0,0	0,13 $\pm$ 0,06	<b>0,04</b>
ARR pomiędzy początkiem a 24. miesiącem badania, średnia $\pm$ SD	0,04 $\pm$ 0,03	0,19 $\pm$ 0,05	0,15
ARR podczas całkowitego okresu leczenia, średnia $\pm$ SD	0,03 $\pm$ 0,02	0,13 $\pm$ 0,04	<b>0,03</b>
ARR pomiędzy 12. a 24. miesiącem badania, średnia $\pm$ SD	0,08 $\pm$ 0,06	0,29 $\pm$ 0,1	<b>0,07</b>

Punkt końcowy	Kohorta badana, natalizumab	Kohorta kontrolna, fingolimod	Wartość p*
<b>Czas do nawrotu HR [95% CI]</b>	0,25 [0,08; 0,8]		<b>0,021</b>
<b>Czas do przerwania leczenia z powodu nawrotu HR [95% CI]</b>	0,23 [0,05; 1,15]		0,073
<b>Liczba nowych/powiększonych zmian T2-zależnych w mózgu w obrazie MRI w czasie 12. miesiący, średnia ± SD</b>	0,0	0,42 ± 0,19	<b>0,021</b>
<b>Liczba zmian Gd+ w mózgu w obrazie MRI w czasie 12. miesiący, średnia ± SD</b>	0,0	0,09 ± 0,05	0,078
<b>Liczba zmian Gd+ w mózgu w obrazie MRI w czasie 24. miesiący, średnia ± SD</b>	0,0	0,6 ± 0,39	<b>0,048</b>
<b>Odsetek pacjentów bez aktywności choroby w obrazie MRI HR [95% CI]</b>	0,26 [0,08; 0,6]		<b>0,006</b>
<b>Przerwanie leczenia z powodu aktywności choroby w obrazie MRI HR [95% CI]</b>	0,12 [0,05; 0,76]		<b>0,019</b>

\* wartość pochodząca z publikacji referencyjnej; EDSS - rozszerzona skala niepełnosprawności (ang. *Expanded Disability Status Scale*); ARR – roczny wskaźnik rzutów choroby (ang. *Annualized Relapse Rate*); MRI - obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego (ang. *Magnetic Resonance Imaging*).

Po dopasowaniu wyniku skłonności, średnia zmiana w stosunku do wyjściowego EDSS nie różniła się pomiędzy pacjentami leczonymi natalizumabem i fingolimodem podczas całego okresu obserwacji. Czas do poprawy i do pogorszenia niepełnosprawności nie różnił się między pacjentami leczonymi natalizumabem i fingolimodem. W skorygowanej analizie zaobserwowano tendencję do nasilenia aktywności radiologicznej choroby w wyjściowym obrazie MRI (zdefiniowaną jako liczba nowych/powiększonych i Gd+ zmian w obrazie MRI) do predykcji poprawy niesprawności (HR=1,14, zakres: 0,98– 1,34; p=0,097), ale różnica nie osiągnęła istotności statystycznej.

Obie terapie spowodowały znaczne zmniejszenie średniego wskaźnika ARR w porównaniu z wartością wyjściową. Ponadto, średni ARR była istotnie statystycznie niższy w grupie stosującej natalizumab w porównaniu z fingolimodem pomiędzy początkiem a 12. miesiącem badania (p=0,04), pomiędzy początkiem 24. miesiącem badania (p=0,15) oraz w odniesieniu do całkowitego czasu leczenia (p=0,03), mając na uwadze, że tendencja do wyższości natalizumabu była również widoczna pomiędzy 12. a 24. miesiącem leczenia (p=0,07) bez osiągnięcia istotności statystycznej. W grupie leczonej natalizumabem istotnie statystycznie większy odsetek pacjentów nie doświadczył nawrotu w porównaniu z grupą stosującą fingolimod (p=0,021). W odniesieniu do przerywania leczenia z powodu aktywności klinicznej wyraźna była tendencja do przewagi natalizumabu w porównaniu z fingolimodem (p=0,073), bez osiągnięcia istotności statystycznej. Różnice te zaobserwowano również po analizie wrażliwości skorygowanej o współzmiennie między dopasowanymi grupami.

Obie terapie skutkowały zmniejszoną średnią liczbą nowych/powiększających się zmian T2 i Gd+ w MRI w porównaniu z wartością wyjściową. Ponadto, liczba nowych/powiększonych zmian T2-zależnych w mózgu była istotnie statystycznie mniejsza u pacjentów leczonych natalizumabem w czasie 12. miesiący

leczenia ( $p=0,021$ ), a liczba zmian Gd+ była istotnie statystycznie mniejsza u pacjentów leczonych natalizumabem w czasie 24. miesięcy leczenia ( $p=0,048$ ), podczas gdy podobną tendencję obserwowano u pacjentów leczonych natalizumabem w czasie 12. miesięcy leczenia ( $p=0,078$ ), bez osiągnięcia istotności statystycznej. W odniesieniu do obrazu MRI, liczba nowych/powiększonych zmian T2-zależnych i liczba zmian Gd+ nie różniły się między pacjentami leczonymi natalizumabem i fingolimodem. W porównaniu między dopasowanymi grupami, odsetek pacjentów bez aktywności radiologicznej choroby w obrazie MRI był istotnie wyższy wśród pacjentów leczonych natalizumabem w porównaniu z pacjentami leczonymi fingolimodem ( $p=0,006$ ). Podobnie przerwanie leczenia z powodu aktywności choroby w obrazie MRI było istotnie częstsze u pacjentów leczonych fingolimodem w porównaniu z natalizumabem ( $p=0,019$ ). W skorygowanej analizie wyniki były podobne do analizy głównej w odniesieniu do czasu do aktywności choroby w obrazie MRI i czasu przerwania leczenia z powodu aktywności choroby w obrazie MRI.

**Podsumowując**, wyniki wskazują na wyższość leczenia natalizumabem w porównaniu z leczeniem fingolimodem, w odniesieniu do nawrotów i wyników aktywności radiologicznej choroby w obrazie MRI, podczas gdy obie terapie były porównywalne pod względem wyników niepełnosprawności, w analizie dopasowanych grup.

### **Jamroz-Wiśniewska 2021 [53]**

Obserwacyjne, prospektywne, wieloośrodkowe (dziesięć ośrodków w Polsce) badanie mające na celu identyfikację czynników, które mogłyby przewidywać słabą odpowiedź na leczenie natalizumabem i fingolimodem w populacji pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego.

Do badania kwalifikowano pacjentów powyżej 18 roku życia z rozpoznaniem RRMS według kryteriów McDonald'a z 2010 roku, rozpoczynających terapię drugiego rzutu za pomocą natalizumabu lub fingolimodu pomiędzy 2013 rokiem a 2017 rokiem, po leczeniu pierwszej linii przez co najmniej rok. Pacjenci musieli mieć co najmniej dwa nawroty o umiarkowanym nasileniu wymagające leczenia sterydami lub co najmniej jeden ciężki nawrót w roku poprzedzającym przystąpienie do leczenia natalizumabem lub fingolimodem oraz co najmniej dwie zmiany Gd+ lub co najmniej trzy nowe zmiany T2-zależne w obrazach MRI.

Brak dowodów na aktywność choroby (NEDA) jest głównym celem strategii leczenia stwardnienia rozsianego. NEDA-3 obejmuje brak nawrotów, brak dowodów na aktywność choroby w obrazie MRI (brak nowych lub powiększonych zmian w obrazach T2-zależnych lub nowych zmian w obrazach T1-zależnych Gd+) oraz brak progresji niepełnosprawności w ciągu ostatnich 6. miesięcy. NEDA-3 odzwierciedla głównie miary ogniskowej aktywności zapalnej, podczas gdy NEDA-4 zawiera dodatkowo wskaźnik procesów neurodegeneracyjnych, tj. progresję niepełnosprawności niezwiązaną z nawrotem

klinicznym. Aby osiągnąć NEDA, optymalna byłaby wczesna identyfikacja czynników wpływających na odpowiedź na leczenie. Ocena kliniczna, która przewiduje odpowiedź u pacjentów leczonych interferonem beta, została zaproponowana przez Rio i wsp. a następnie zmodyfikowana przez Sormaniego i wsp. Ocena wskaźnika Rio łączy ocenę klinicznych nawrotów, postępu niepełnosprawności (zmierzonego przez wynik EDSS) i aktywnych uszkodzeń widocznych w obrazie MRI podczas roku. Zmodyfikowany wynik [wskaźnik] Rio -MRS, obejmuje połączenie aktywności choroby w obrazie MRI mózgu i nawrotów klinicznych.

Do badania włączono 336 osób rozpoczynających terapię natalizumabem (n=135) lub fingolimodem (n=201). Pacjenci byli wcześniej leczeni lekami pierwszej linii, większość z nich interferonami beta (82%), 16% z nich octanem glatirameru, a tylko 2% innymi lekami (fumaraniem dimetylu i teryflunomidem, ponieważ nie były one refundowane w Polsce w czasie badania).

Skuteczność leczenia oceniano na dwa sposoby: najpierw obliczono NEDA-3 dla pierwszego roku terapii w grupie pacjentów, którzy rozpoczęli leczenie natalizumabem lub fingolimodem. Po drugie, oszacowano NEDA-3 w pierwszym roku terapii natalizumabem lub fingolimodem w zależności od zmodyfikowanej oceny Rio (MRS) w ostatnim roku terapii pierwszego rzutu przed przejściem na terapię drugiego rzutu.

**Tabela 167. Porównanie skuteczności fingolimodu i natalizumabu pod względem NEDA-3 w pierwszym roku leczenia w populacji pacjentów, którzy rozpoczęli leczenie w 2013 i 2014 roku; n (%) [53]\*.**

Punkt końcowy	Wariant	NEDA-3 w pierwszym roku leczenia, n (%)	Wartość p*
<b>Wszyscy pacjenci, N=281</b>	NEDA-3	169	-
	Nie-NEDA	112	-
<b>Grupa badana I, fingolimod</b>	NEDA-3	97 (53,9%)	<b>&lt;0,001</b>
	Nie-NEDA	83 (46,1%)	
<b>Grupa badana II, natalizumab</b>	NEDA-3	72 (71,35%)	
	Nie-NEDA	29 (28,7%)	

\* wartość pochodząca z publikacji referencyjnej; NEDA - brak dowodów na aktywność choroby (ang. *No Evidence of Disease Activity*).

Po pierwszym roku terapii, 71,3% pacjentów leczonych natalizumabem i 53,9% pacjentów leczonych fingolimodem osiągnęło NEDA-3, a różnica pomiędzy grupami była istotna statystycznie ( $p < 0,001$ ) na korzyść natalizumabu.

**Tabela 168. Porównanie skuteczności fingolimodu i natalizumabu. Związek między zmodyfikowaną oceną Rio (MRS) na terapii pierwszego rzutu przed przejściem na leczenie drugiego rzutu a NEDA-3 w pierwszym roku leczenia natalizumabem lub fingolimodem [53]**

Punkt końcowy	Wariant	MRS=0	MRS=1	MRS=2	MRS=3	Wartość p w teście chi-kwadrat i korelacji Spearmana
Wszyscy pacjenci, N=281	NEDA-3	5 (71,4%)	10 (62,5%)	118 (65,9%)	14 (41,2%)	p=0,05248 p=0,02743
	Nie-NEDA	2 (28,6%)	6 (37,5%)	61 (34,1%)	20 (58,8%)	

\* wartość pochodząca z publikacji referencyjnej; MRS – zmodyfikowana ocena Rio (ang. *Modified Rio Score*); NEDA - brak dowodów na aktywność choroby (ang. *No Evidence of Disease Activity*).

Oceniono NEDA-3 w pierwszym roku leczenia w zależności od zmodyfikowanej oceny Rio (MRS) na rok przed przejściem z leczenia pierwszego rzutu na leczenie drugiego rzutu. Pacjenci stosujący terapię platformową z MRS=0 na rok przed przejściem do leczenia drugiego rzutu w 71% osiągnęli NEDA-3 w pierwszym roku leczenia natalizumabem lub fingolimodem. Spośród pacjentów z MRS=1, 62% miało NEDA-3; spośród pacjentów z MRS=2, 65% osiągnęło NEDA-3 podczas gdy wśród pacjentów z MRS=3 tylko 41% miało NEDA-3 w pierwszym roku leczenia natalizumabem lub fingolimodem. Nie było istotnych różnic między pacjentami stosującymi interferon beta lub octan glatirameru.

**Podsumowując**, pacjenci z MRS=0 w ostatnim roku terapii pierwszego rzutu mieli najlepszą NEDA (71%), a pacjenci z MRS=3 mieli najgorszą NEDA (41%) w pierwszym roku leczenia drugiego rzutu. W związku z tym przejście na terapię drugiego rzutu powinno nastąpić wcześniej, aby umożliwić uzyskanie lepszych wyników u pacjentów leczonych natalizumabem lub fingolimodem. Ogółem, prawdopodobieństwo uzyskania NEDA było większe podczas terapii natalizumabem w porównaniu z fingolimodem.

### **Molazadeh 2023 [54]**

Obserwacyjne, jednośrodkowe, przekrojowe badanie mające na celu określenie satysfakcji pacjentów ze stwardnieniem rozsianym ze stosowania terapii modyfikujących przebieg choroby (DMT) pod względem dostępności, skuteczności, zdarzeń niepożądanych i wygody, poznanie związku między satysfakcją z leczenia a przestrzeganiem leczenia, porównanie stopnia zadowolenia pacjentów z leczenia różnymi rodzajami DMT i różnymi drogami podania, w tym drogą iniekcji, infuzji i drogą doustną oraz postrzegania przez pacjentów korzyści z leczenia.

Do badania wykorzystano wystandaryzowany Kwestionariusza Satysfakcji z Leczenia dla Leków (ang. *Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication*, TSQM), do którego wypełniania posłużył internetowy link udostępniony w 2020 roku na kanale mediów społecznościowych Irańskiego Towarzystwa Stwardnienia Rozsianego (ang. *Iranian Multiple Sclerosis Society*, IMSS), dostępny łącznie dla 4272 pacjentów ze stwardnieniem rozsianym.

Na początku ankiety pacjenci byli proszeni o udzielenie odpowiedzi na pytania tylko wtedy, gdy wyrazili zgodę na udział w tej ankiecie. Odpowiedzi były zaślepione, a badacze nie mieli dostępu do danych osobowych pacjentów. Otrzymane oceny punktów końcowych zsumowano i obliczono procent zadowolenia:

- stan zadowolenia z dostępności leków, kosztów i usług wsparcia postmarketingowego oceniano za pomocą 3-punktowej skali Likerta, gdzie „1” oznacza „zadowolony” a „3” oznacza „niezadowolony”
- poziom satysfakcji pod względem skuteczności i wygody oceniano za pomocą 7-punktowej skali Likerta, gdzie „1” oznacza „całkowicie niezadowolony” a „7” oznacza „całkowicie zadowolony”;
- wpływ zdarzeń niepożądanych na zadowolenie, sprawność funkcjonalną i stan psychiczny pacjenta oceniano za pomocą 5-punktowej skali Likerta, gdzie „1” oznacza „bardzo wysoki” a „5” oznacza „wcale”.

Z uwagi na cel analizy, poniżej przedstawiono jedynie wyniki badania wyodrębnione dla natalizumabu i komparatorów.

**Tabela 169. Średnie wyniki w domenach Kwestionariusza Satysfakcji z Leczenia dla Leków (ang. *Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication, TSQM*) z podziałem na drogę podania leków modyfikujących przebieg choroby; średnia  $\pm$  SD [54]\*.**

	Doustna droga podania	Wstrzyknięcie	Infuzja	Wartość p
<b>Skuteczność</b>	68,6 $\pm$ 18,4	74,6 $\pm$ 19,2	65,7 $\pm$ 22,7	0,02
<b>Skutki uboczne</b>	81,2 $\pm$ 16,7	76,4 $\pm$ 16,2	78,6 $\pm$ 16,4	0,07
<b>Wygoda</b>	85,1 $\pm$ 15,9	68,2 $\pm$ 21,8	68,9 22,7	<0,001
<b>Ogólna satysfakcja</b>	65,9 $\pm$ 20,2	69,4 $\pm$ 19,2	62,5 $\pm$ 22,9	0,02

\* wartość pochodząca z publikacji referencyjnej.

Średnia skuteczność i ogólne wyniki satysfakcji były znacznie wyższe dla leków modyfikujących przebieg choroby (DMT) do wstrzykiwań, podczas gdy wynik wygody był znacznie wyższy dla doustnych DMT.

**Tabela 170. Średnie wyniki w domenach Kwestionariusza Satysfakcji z Leczenia dla Leków (ang. *Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication, TSQM*) z podziałem grupy leków modyfikujących przebieg choroby; średnia  $\pm$  SD [54]\*.**

	Skuteczność	Skutki uboczne	Wygoda	Ogólna satysfakcja
<b>Interferon beta</b>	75,32 $\pm$ 18,90	74,53 $\pm$ 16,76	68,52 $\pm$ 21,84	69,84 $\pm$ 19,20
<b>Octan glatirameru</b>	72,36 $\pm$ 20,61	83,08 $\pm$ 12,49	67,14 $\pm$ 20,34	67,87 $\pm$ 19,86
<b>Teryflunomid</b>	55,55 $\pm$ 17,75	77,77 $\pm$ 20,01	80,83 $\pm$ 18,81	48,36 $\pm$ 11,28
<b>Fumaran dimetylu</b>	71,42 $\pm$ 17,54	81,70 $\pm$ 16,68	81,73 $\pm$ 16,18	68,78 $\pm$ 20,86
<b>Rytuksymab</b>	64,77 $\pm$ 22,92	78,42 $\pm$ 16,54	67,79 $\pm$ 23,43	62,18 $\pm$ 23,51
<b>Fingolimod</b>	69,18 $\pm$ 19,02	82,34 $\pm$ 15,88	89,05 $\pm$ 15,22	67,10 $\pm$ 20,16
<b>Natalizumab</b>	78,88 $\pm$ 17,09	83,33 $\pm$ 16,77	78,12 $\pm$ 17,10	68,94 $\pm$ 15,76
<b>Okrelizumab</b>	60,00 $\pm$ 21,21	70,00 $\pm$ 7,07	73,0 $\pm$ 21,8	55,10 $\pm$ 12,30
<b>Azatiopryna/ Prednizolon</b>	60,00 $\pm$ 0,00	68,33 $\pm$ 25,16	77,50 $\pm$ 10,60	56,0 $\pm$ 8,83
<b>Wartość p</b>	0,002	0,04	<0,001	0,02

\* wartość pochodząca z publikacji referencyjnej.

Średnia skuteczność i wyniki działań niepożądanych były znacznie wyższe w grupie pacjentów stosujących natalizumab, a ocena wygody była istotnie wyższa w grupie pacjentów stosujących fingolimod, podczas gdy ogólne zadowolenie było wyższe w grupie pacjentów stosujących interferon beta.

**Podsumowując**, ogólne zadowolenie i skuteczność były znacznie wyższe w przypadku leków modyfikujących przebieg choroby (DMT) w postaci do wstrzykiwań, podczas gdy wynik dotyczący wygody był znacznie wyższy w przypadku doustnych DMT. Ponadto, wyniki pokazują, że ogólna satysfakcja z leczenia najwyższa w grupie stosującej interferon beta, a następnie fumaran dimetylu i natalizumab. Z kolei wyniki skuteczności i pojawienie się skutków ubocznych były najwyższe w grupie pacjentów stosujących natalizumab, a wynik wygody był znacznie wyższy w grupie stosującej fingolimodu.

#### **5.4.2. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ NATALIZUMABU W LECZENIU PACJENTÓW Z RZUTOWO-REMISYJNĄ POSTACIĄ STWARDNIENIA ROZSIANEGO – PORÓWNANIE BEZPOŚREDNIE Z KLADRYBINĄ – badania nierandomizowane**

##### **Kalincik i wsp. 2017 [55]**

Badanie kohortowe, którego celem było oszacowanie skuteczności klinicznej kladrybiny w porównaniu do interferonu beta-1a, fingolimodu i natalizumabu, stosowanych u pacjentów z rzutową postacią stwardnienia rozsianego.

Odpowiednie dane ekstrahowane były z międzynarodowej bazy danych MSBase. Do badania kwalifikowano pacjentów z definitywnym rozpoznaniem rzutowego stwardnienia rozsianego, którzy przez co najmniej 1 rok stosowali kladrybinę w dawce 3,5 mg/kg, natalizumab w dawce 300 mg, fingolimod w dawce 0,5 mg/dobę lub interferon beta-1a podawany podskórnie w dawce 44 µg (dawkowania wszystkich leków zgodne z odpowiednimi ChPL). Pacjentów dostosowano (ang. *propensity score matching*) w stosunku 10:1 z zastosowaniem dopasowania względem najbliższego sąsiada pod względem cech demograficznych i przebiegu choroby. Spośród:

- 111 pacjentów leczonych kladrybiną, po dopasowaniu w analizie uwzględniono 37 pacjentów;
- 9286 pacjentów leczonych interferonem beta, po dopasowaniu w analizie uwzględniono 1940 pacjentów;
- 4843 pacjentów leczonych interferonem beta, po dopasowaniu w analizie uwzględniono 1892 pacjentów;
- 4125 pacjentów leczonych interferonem beta, po dopasowaniu w analizie uwzględniono 1410 pacjentów.

Dokonywano porównania parami, tzn. kładrybina vs interferon, kładrybina vs fingolimod i kładrybina vs natalizumab, stąd nie było możliwe porównanie pomiędzy sobą poszczególnych DMT, np. natalizumabu z fingolimodem. W związku z powyższym, poniżej omówiono jedynie wyniki porównania kładrybiny (N=26 po dopasowaniu) względem natalizumabu (N=174 po dopasowaniu).

**Ogółem, spośród pacjentów leczonych kładrybiną i natalizumabem >85% miało RRMS, 0,1-0,2 rzutu w ciągu ostatnich 3 miesięcy, a mediana liczby wcześniejszych terapii wynosiła 1 (większość stosowała interferon/octan glatirameru).**

Nawrót [rzut] choroby definiowano jako wystąpienie nowego symptomu lub wznowienie wcześniej istniejących zmian utrzymujące się  $\geq 24$  godziny, które miało miejsce co najmniej 30 dni po wcześniejszym epizodzie, bez jednoczesnego wzrostu temperatury lub nie było związane z innymi chorobami współistniejącymi. Ponadto oceniano progresję niepełnosprawności w skali EDSS definiowaną jako wzrost punktacji w EDSS o 1 punkt [1,5 punktu w przypadku wyjściowego wyniku w skali EDSS wynoszącego 0 punktów, a 0,5 punktu w przypadku wyjściowego wyniku w skali EDSS wynoszącego 5,5 punktu] utrzymującą się przez co najmniej 6 miesięcy oraz poprawę niepełnosprawności definiowaną jako obniżenie wyniku w skali EDSS o 1 poziom [1,5 punktu w przypadku wyjściowego wyniku w skali EDSS wynoszącego 1,5 punktu lub 0,5 punktu w przypadku wyjściowego wyniku w skali EDSS wynoszącego >6 punktu], utrzymującą się przez co najmniej 6 miesięcy.

**Tabela 171. Porównanie skuteczności kładrybiny i natalizumabu [55].**

Punkt końcowy	Kładrybina, N=26	Natalizumab, N=174	HR [95% CI]*	Wartość p*
Pacjenci wolni od rzutów choroby	-	-	1,8 [1,08; 2,97]	0,042
Pacjenci wolni od rzutów choroby po 1 roku	80%	81%	-	-
Prawdopodobieństwo progresji niepełnosprawności	-	-	2,5 [1,2; 5,6]	0,021
Prawdopodobieństwo poprawy niepełnosprawności	-	-	4 [1,8; 9,2]	0,00099

\*wartość podana w referencji.

Wykazano, że stosowanie kładrybiny w porównaniu do natalizumabu wiąże się z istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ):

- wyższym ryzykiem wystąpienia rzutu;
- wyższym ryzykiem progresji niepełnosprawności potwierdzonej po 6 miesiącach;
- wyższym prawdopodobieństwem poprawy niepełnosprawności potwierdzonej po 6 miesiącach.

Wyniki analiz wrażliwości (w tym bez uwzględnienia minimalnego wymaganego okresu obserwacji, czy z dokładnym dopasowaniem pod względem postaci choroby) były spójne z wynikami analizy podstawowej.



### **Signori i wsp. 2020 [56]**

Retrospektywne badanie kohortowe, którego celem było oszacowanie skuteczności klinicznej kładrybiny w porównaniu do: interferonu beta-1a, octanu glatirameru, fingolimodu, natalizumabu, fumaranu dimetylu, teryflunomidu, stosowanych u pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego.

Dane pacjentów leczonych kładrybiną pochodziły z randomizowanego badania klinicznego o akronimie CLARITY, którego celem było porównanie dwóch dawek tego leku (3,5 mg/kg i 5,25 mg/kg) względem placebo, w populacji pacjentów z RRMS, ze zmianami w badaniu MRI typowymi dla stwardnienia rozsianego, którzy doświadczyli co najmniej jednego rzutu choroby w ciągu 12 miesięcy przed włączeniem do badania i uzyskali wynik w skali EDSS wynoszący  $\leq 5,5$ . Z kolei dane dla pozostałych DMT, tj. interferonu beta-1a, octanu glatirameru, fingolimodu, natalizumabu, fumaranu dimetylu, teryflunomidu (brak danych na temat dawkowania) pochodziły z włoskiej bazy danych i-MuST; pacjenci zakwalifikowani do analizy musieli zasadniczo spełniać te same kryteria włączenia, co do badania CLARITY. Z uwagi na fakt, że pacjenci z bazy i-MuST byli wcześniej nieleczeni, z badania CLARITY również wykorzystano dane dla chorych wcześniej nieleczonych DMT. Pacjenci z kohorty i-MuST zostali ocenieni w momencie zmiany leczenia lub w 2. roku, w zależności od tego, co nastąpiło wcześniej. Aby zminimalizować podstawowe różnice w charakterystykach wyjściowych między porównywanymi grupami, zastosowano podejście odwrotnego ważenia prawdopodobieństwa (IPW) oparte na dopasowaniu wskaźnika skłonności. Po dopasowaniu, w analizie uwzględniono:

- 945 pacjentów leczonych w badaniu CLARITY (wykorzystano dane dla obu dawek kładrybiny);
- 1168 pacjentów leczonych interferonem beta (1a lub 1b);
- 402 pacjentów leczonych octanem glatirameru;
- 113 leczonych fingolimodem;
- 295 leczonych fumaranem dimetylu;
- 149 pacjentów leczonych natalizumabem;
- 77 pacjentów leczonych teryflunomidem.

Dokonywano porównania parami, tzn. kładrybina vs interferon, kładrybina vs fingolimod i kładrybina vs natalizumab, itp. stąd nie było możliwe porównanie pomiędzy sobą poszczególnych DMT, np. natalizumabu z fingolimodem. W związku z powyższym, poniżej omówiono jedynie wyniki porównania kładrybiny względem natalizumabu. Charakterystyka wyjściowa pacjentów w poszczególnych grupach była dość dobrze zbalansowana po dopasowaniu.

**Ogółem pacjenci leczeni kładrybiną i natalizumabem nie byli wcześniej leczeni DMT, a po dopasowaniu mieli średnio około 1,4 rzutu w poprzedzającym roku.**

Rzut definiowano jako wzrost wyniku w skali EDSS o co najmniej 0,5 punktu, lub wzrost o 1 punkt w dwóch układach funkcjonalnych lub o 2 punkty w jednym układzie. Z kolei progresję niepełnosprawności definiowano jako wzrost punktacji w skali EDSS o  $\geq 1,5$  punktu utrzymujący się przez co najmniej 12 tygodni, w przypadku gdy wyjściowy wynik w skali EDSS wynosił 0, lub wzrost wyniku w skali EDSS o  $\geq 1$  punkt, gdy wyjściowy wynik w skali EDSS wynosił 1,0-5,5 punktu, utrzymujący się przez co najmniej 24 tygodnie.

**Tabela 172. Porównanie skuteczności kladrybiny i natalizumabu [56] (wraz z danymi z suplementu).**

Punkt końcowy	Kladrybina	Natalizumab	HR/współczynnik ARR [95% CI]*	Wartość p*
<b>Dane dla obu dawek kladrybiny (3,5 mg/kg i 5,25 mg/kg) łącznie</b>				
Roczny wskaźnik rzutów [ARR] – IPW – zmienne kliniczne, 95% CI	0,128 [0,104; 0,512]	0,060 [0,026; 0,094]	<b>Współczynnik ARR=2,13 [1,17; 3,88]</b>	<b>0,014</b>
Roczny wskaźnik rzutów [ARR] – IPW – zmienne kliniczne+zmienne MRI, 95% CI <sup>^</sup>	0,128 [0,104; 10,52]	0,056 [0,023; 0,089]	<b>Współczynnik ARR=2,28 [1,23; 4,24]</b>	<b>0,009</b>
Progresja niepełnosprawności potwierdzona po 24 tygodniach – IPW – zmienne kliniczne, 95% CI	-	-	HR=1,20 [0,59; 4,42]	0,61
Progresja niepełnosprawności potwierdzona po 24 tygodniach – IPW – zmienne kliniczne+zmienne MRI, 95% CI <sup>^</sup>	-	-	HR=1,51 [0,69; 3,33]	0,31
Roczny wskaźnik rzutów [ARR] w subpopulacji z wysoce aktywną chorobą – IPW – zmienne kliniczne, 95% CI	-	-	Współczynnik ARR=1,63 [0,67; 3,99]	0,28
Roczny wskaźnik rzutów [ARR] w subpopulacji z wysoce aktywną chorobą – IPW – zmienne kliniczne+zmienne MRI, 95% CI <sup>^</sup>	-	-	Współczynnik ARR=1,40 [0,64; 3,49]	0,36
Progresja niepełnosprawności potwierdzona po 24 tygodniach w subpopulacji z wysoce aktywną chorobą – IPW – zmienne kliniczne, 95% CI	-	-	HR=1,11 [0,26; 4,73]	0,89
Progresja niepełnosprawności potwierdzona po 24 tygodniach w subpopulacji z wysoce aktywną chorobą – IPW – zmienne kliniczne+zmienne MRI, 95% CI <sup>^</sup>	-	-	HR=0,57 [0,19; 1,72]	0,32
<b>Dane dla dawki kladrybiny 3,5 mg/kg [refundowanej w Polsce]</b>				
Roczny wskaźnik rzutów [ARR] – IPW – zmienne kliniczne, 95% CI	-	-	<b>Współczynnik ARR=2,28 [1,22; 4,27]</b>	<b>0,009</b>
Roczny wskaźnik rzutów [ARR] – IPW – zmienne kliniczne+zmienne MRI, 95% CI <sup>^</sup>	-	-	<b>Współczynnik ARR=2,55 [1,34; 4,86]</b>	<b>0,004</b>
Progresja niepełnosprawności potwierdzona po 24 tygodniach – IPW – zmienne kliniczne, 95% CI	-	-	HR=1,09 [0,51; 2,31]	0,83
Progresja niepełnosprawności potwierdzona po 24 tygodniach – IPW – zmienne kliniczne+zmienne MRI, 95% CI <sup>^</sup>	-	-	HR=1,40 [0,61; 3,22]	0,43
Roczny wskaźnik rzutów [ARR] w subpopulacji z wysoce aktywną chorobą – IPW – zmienne kliniczne, 95% CI	-	-	Współczynnik ARR=1,57 [0,63; 3,95]	0,34
Roczny wskaźnik rzutów [ARR] w subpopulacji z wysoce aktywną chorobą	-	-	Współczynnik ARR=1,48 [0,61; 3,60]	0,38

Punkt końcowy	Kladrybina	Natalizumab	HR/współczynnik ARR [95% CI]*	Wartość p*
– IPW – zmienne kliniczne+zmienne MRI, 95% CI^				
Progresja niepełnosprawności potwierdzona po 24 tygodniach w subpopulacji z wysoce aktywną chorobą – IPW – zmienne kliniczne, 95% CI	-	-	HR=0,82 [0,16; 4,16]	0,81
Progresja niepełnosprawności potwierdzona po 24 tygodniach w subpopulacji z wysoce aktywną chorobą – IPW – zmienne kliniczne+zmienne MRI, 95% CI^	-	-	HR=0,46 [0,12; 1,70]	0,24

\*wartość podana w referencji. IPW - odwrotne ważenie prawdopodobieństwa (ang. inverse probability weighting); MRI – magnetyczny rezonans jądrowy. ^wykorzystanie danych dotyczących wyjściowej aktywności choroby w badaniu MRI.

Wykazano, że stosowanie kladrybiny (zarówno w dawce 3,5 mg/kg jak i łącznie w dawce 3,5 mg/kg i 5,25 mg/kg) w porównaniu do natalizumabu wiąże się z istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) wyższym rocznym wskaźnikiem rzutów.

Nie odnotowano natomiast istotnych statystycznie różnic ( $p > 0,05$ ) pomiędzy kladrybiną (w dawce 3,5 mg/kg jak i łącznie dawką 3,5 mg/kg i 5,25 mg/kg) a natalizumabem w zakresie progresji niepełnosprawności potwierdzonej po 6 miesiącach (w tym w subpopulacji z wysoce aktywną chorobą) jak również rocznym wskaźniku rzutów w subpopulacji pacjentów z wysoce aktywną chorobą.

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

##### Lanzillo 2012 [18]

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

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

dostępne były w przypadku 25 pacjentów stosujących natalizumab oraz 37 pacjentów otrzymujących interferon beta-1a.

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

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

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

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

**Tabela 173. Zestawienie skuteczności natalizumabu i interferonu beta-1a; n (%) po 12 oraz 24 miesiącach od rozpoczęcia terapii; średnia; % [18].**

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

Punkt końcowy	Kohorta badana natalizumab	Kohorta kontrolna interferon beta-1a	Wartość p
Pacjenci ze stałą liczbą zmian wzmocnionych po podaniu kontrastu w czasie 24 miesięcy	bd	bd	>0,05

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

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

W obu grupach wskaźnik ARR po 12 miesiącach leczenia był istotnie statystycznie niższy niż w czasie 12 miesięcy przed rozpoczęciem terapii (0,24 vs 1,5 w kohorcie badanej stosującej natalizumab; 0,55 vs 1,10 w kohorcie leczonej interferonem beta-1a), a różnica zmian między grupami była statystycznie istotna (**p=0,01**).

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

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

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

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

EDSS w czasie leczenia (14% vs 40%, odpowiednio w kohorcie badanej oraz kontrolnej); różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyść terapii natalizumabem (**p=0,004**).

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

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

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

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

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

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

### **Spelman 2015 [19]**

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

Do analizy włączono pacjentów z rzutową postacią stwardnienia rozsianego, **którzy doświadczyli nawrotu choroby w czasie ostatnich 12 miesięcy tj. podczas terapii I rzutu za pomocą: interferonu beta-1b (Betaferon®/ Betaseron®<sup>15</sup>, Extavia®), interferonu beta-1a (Rebif®, Avonex®) lub octanu glatirameru (Copaxone®)** oraz rozpoczęli terapię nowymi lekami (natalizumabem lub interferonem beta/ octanem glatirameru) w okresie  $\leq 6$  miesięcy od przerwania leczenia I linii.

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

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

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

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

---

<sup>15</sup> w Unii Europejskiej interferon beta-1b jest zarejestrowany pod nazwą Betaferon®.

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

**Tabela 174. Skuteczność kliniczna natalizumabu w bezpośrednim porównaniu do komparatorów: interferonu beta lub octanu glatirameru; populacja ogólna; średnia (SD), N – liczba pacjentów [19].**

Punkt końcowy		Kohorta badana natalizumab	Kohorta kontrolna interferon beta-1a, interferon beta-1b, octan glatirameru	Wartość p
ARR	1. rok	0,20 (0,52)/ N=607	0,58 (0,86)/ N=497	<b>&lt;0,0001 (redukcja ryzyka nawrotu o 66%)</b>
	2. rok	0,18 (0,38)/ N=372	0,48 (0,59)/ N=333	<b>&lt;0,0001</b>
	3. rok	0,16 (0,28)/ N=189	0,39 (0,46)/ N=219	<b>&lt;0,0001</b>
	4. rok	0,14 (0,25)/ N=59	0,36 (0,42)/ N=166	<b>0,0002</b>
Czas do nawrotu		HR=0,46 [95% CI: 0,39; 0,53]		<b>&lt;0,001 (redukcja ryzyka nawrotu 56%)</b>
Czas do przerwania leczenia		HR=0,40 [95% CI: 0,34; 0,47]		<b>&lt;0,001</b>
Przerwanie terapii w ciągu pierwszych 12 miesięcy		HR=0,26 [95% CI: 0,20; 0,34]		<b>p&lt;0,001</b>
Czas do progresji EDSS		HR=0,74 [95% CI: 0,55; 0,97]		<b>0,036</b>
Progresja EDSS w ciągu pierwszych 12 miesięcy		bd		p=0,561

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

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

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



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

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

We wszystkich analizowanych podgrupach, w czasie pierwszych 12 miesięcy po zmianie terapii wskaźnik ARR był istotnie statystycznie niższy w grupie chorych, którzy rozpoczęli terapię natalizumabem w porównaniu do pacjentów, którzy zmienili interferon beta na octan glatirameru oraz chorych, którzy zmienili terapię octanem glatirameru na stosowanie interferonu beta.

**Tabela 175. Skuteczność kliniczna natalizumabu w bezpośrednim porównaniu do komparatorów: interferonu beta lub octanu glatirameru; subpopulacja pacjentów, którzy stosowali wcześniej tylko interferon beta; średnia (SD), N – liczba pacjentów [19].**

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

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

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

**Tabela 176. Skuteczność kliniczna natalizumabu w bezpośrednim porównaniu do komparatorów: interferonu beta lub octanu glatirameru; subpopulacja pacjentów, którzy stosowali wcześniej tylko octan glatirameru; średnia (SD), N – liczba pacjentów [19].**

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

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

W wyniku zmiany terapii na natalizumab raportowano istotne statystycznie wydłużenie czasu do wystąpienia pierwszego nawrotu choroby w trakcie leczenia (HR=0,18; 95% CI: 0,13; 0,25;  $p < 0,001$ ), a także istotne statystycznie wydłużenie czasu do przerwania dalszego leczenia (HR=0,35; 95% CI: 0,25; 0,50;  $p < 0,001$ ) w porównaniu do kohorty kontrolnej.

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

### Prosperini 2012 [20]

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

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

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

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

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

**Tabela 177. Zestawienie skuteczności leczenia po zmianie na natalizumab lub na interferon beta/ octan glatirameru i odwrotnie (ang. *switching*) po niepowodzeniu leczenia I rzutu; n (%) [20].**

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

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

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

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

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

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

względem kohorty stosującej DMT w okresie obserwacji wynoszącym 24 miesiące.

### **Castillo-Triviano 2011 [21]**

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

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

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

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

Łącznie 60 chorych otrzymywało wcześniej  $\geq 1$  lek DMT w ramach I linii terapii, a 35 chorych otrzymywało tylko 1 lek DMT: 63 pacjentów stosowało interferon beta-1a w postaci produktu Avonex®,

40 – interferon beta-1a w postaci produktu Rebif®, 28 – interferon beta-1b (Betaseron®), a 43 – octan glatirameru (Copaxone®).

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

W ogólnej populacji chorych, wskaźnik nawrotów/ rzutów po zmianie dotychczasowej terapii (interferonem beta lub octanem glatirameru) uległ redukcji zarówno w wyniku zastosowania natalizumabu (o 70%; 95% CI: 50; 82%;  $p<0,001$ ), jak po zmianie na lek immunosupresyjny (o 77%; 95% CI: 59; 87%;  $p<0,001$ ). W przypadku chorych z kohorty 3. (brak zmiany na natalizumab lub immunosupresant) redukcja wskaźnika nawrotów nie była statystycznie istotna (6%; 95% CI: -99; 56%;  $p=0,87$ ). Odsetek pacjentów wolnych od nawrotów choroby wynosił 53,8% w kohorcie 3., 74,2% po zmianie terapii na natalizumab oraz 50% po zmianie na lek immunosupresyjny.

**Tabela 178. Odsetek pacjentów bez nawrotów choroby po zmianie leku DMT na natalizumab lub bez zmiany terapii [21].**

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

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

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

**Tabela 179. Redukcja wskaźnika nawrotów po zmianie leku DMT na natalizumab lub bez zmiany terapii [21].**

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

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

**Tabela 180. Redukcja wskaźnika nawrotów przed i po zmianie leku DMT na natalizumab [21].**

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

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

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

### **Johnson 2015 [22]**

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

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

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

**Tabela 181. Skuteczność kliniczna natalizumabu w bezpośrednim porównaniu do komparatorów w populacji ogólnej; średnia (SD) lub n (%) [22].**

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

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

- niższym ryzykiem nawrotu choroby w czasie 12 miesięcy (HR=0,695; 95% CI: 0,59; 0,82; p<0,001),
- dłuższym czasem wolnym od nawrotu (308 vs 283 dni; p<0,001),
- niższym ryzykiem hospitalizacji związanej z przebiegiem stwardnienia rozsianego (1,0 vs 2,6%; p<0,001),
- niższym ryzykiem konieczności zastosowania jakichkolwiek kortykosteroidów w objawowym leczeniu rzutu choroby (26,2% vs 34,4%; p<0,001), w tym dożylniej, jak i doustnej sterydoterapii (p<0,001).

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

### Prosperini 2017 [23]

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

W badaniu uwzględniono 2 subpopulacje pacjentów:

- (A) chorych, którzy doświadczyli co najmniej 2 nawrotów lub 1 nawrotu związanego z pogorszeniem stopnia niepełnosprawności o  $\geq 2$  punkty w skali EDSS w czasie poprzedniego roku podczas terapii interferonem beta lub octanem glatirameru i w związku z czym rozpoczęli leczenie natalizumabem (**subpopulacja ta częściowo odpowiada kryteriom dla SOT**). Odrębną grupę stanowili pacjenci spełniający takie same kryteria niepowodzenia leczenia, ale którym zmieniono terapię interferonem beta na octan glatirameru i odwrotnie (ang. *switching*);
- (B) chorych z wysoką aktywnością choroby ( $\geq 2$  rzuty w poprzednim roku i  $\geq 1$  zmiana GD+), którzy nie stosowali wcześniej żadnych leków modyfikujących przebieg choroby (**subpopulacja ta w wysokim stopniu odpowiada założeniom dla populacji RES**).

Z badania wykluczono pacjentów, którzy stosowali wcześniej leki immunosupresyjne.

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

*Wyniki w subpopulacji A -  $\geq 2$  rzuty lub 1 rzut powodujący pogorszenie niepełnosprawności podczas terapii interferonem lub octanem glatirameru*

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

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

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



**Tabela 182. Zestawienie skuteczności leczenia po zmianie na natalizumab lub na interferon beta/ octanu glatirameru i odwrotnie (ang. *switching*) po niepowodzeniu leczenia I rzutu; % [23].**

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

\* obliczone przez autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

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

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

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

W badaniu porównywano także odsetek pacjentów, u których nastąpiło zmniejszenie nasilenia niepełnosprawności, niemniej obserwowana różnica na korzyść natalizumabu nie osiągnęła poziomu istotności statystycznej (9% vs 1%;  $p = 0,072$ ).

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

*Wyniki w subpopulacji B -  $\geq 2$  rzuty i  $\geq 1$  zmiana Gd+ w poprzednim roku, pacjenci wcześniej nieleczeni*

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

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

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

**Tabela 183. Zestawienie skuteczności natalizumabu oraz interferonu beta w leczeniu I linii pacjentów z wysocenyw aktywnym stwardnieniem rozsianym; % [23].**

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

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

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

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

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

### **Kapica-Topczewska 2019 [24] (populacja polska<sup>16</sup>)**

Celem niniejszego prospektywnego badania obserwacyjnego było oszacowanie skuteczności klinicznej leków modyfikujących przebieg choroby w kohorcie pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią

<sup>16</sup> W badaniu komparatory dla natalizumabu (z programu B.29) były stosowane głównie w I linii, u pacjentów wcześniej nieleczonych, a leki z programu B.46, w tym natalizumab w II linii leczenia.

## stwardnienia rozsianego poddanych terapii **w ramach 2 programów lekowych realizowanych w polskich ośrodkach klinicznych.**

W badaniu uwzględniono wszystkich pacjentów stosujących DMT w programach lekowych finansowanych ze środków publicznych oraz DMT stosowane w ramach programu przez okres dłuższy niż 4 lata tj. interferon beta (w tym podskórnie oraz domięśniowo podawany IFN-1a oraz podskórnie podawany IFN-1b) oraz octan glatirameru w I linii leczenia oraz natalizumab i fingolimod w II linii leczenia. Dane dotyczące ww. leczenia były prospektywnie zbierane w *Systemie Monitorowania Programów Terapeutycznych (SMPT)* w okresie od 2014 do 2018 roku.

W badaniu przeprowadzono porównanie skuteczności klinicznej interferonu beta z octanem glatirameru oraz natalizumabu z fingolimodem w zakresie: częstości nawrotu choroby, czasu bez objawów aktywności choroby (ang. *No Evidence of Disease Activity*; NEDA: brak aktywności choroby definiowany jako: brak nawrotu [rzutu], brak aktywności w badaniu MRI mózgu oraz brak pogorszenia stopnia niepełnosprawności), czasu do progresji niepełnosprawności w skali EDSS (wzrost  $\geq 1$  punkt względem wartości wyjściowych), czasu do wystąpienia neurologicznej aktywności choroby (wystąpienie  $\geq 1$  nowej zmiany T2 lub/i  $\geq 1$  zmiany GD+ względem poprzedniego badania MRI).

Ze względu na niejasne określenie liczebności poszczególnych grup oraz liczby chorych, u których wystąpiły oceniane punkty końcowe, zrezygnowano z wykonania ilościowej analizy danych, a jedynie zestawiono wyniki raportowane w tekście ww. publikacji (por. tabela poniżej).

**Tabela 184. Skuteczność kliniczna natalizumabu oraz komparatorów tj. interferonu beta oraz octanu glatirameru; % [24].**

Punkt końcowy	Natalizumab	Interferon beta-1a/ interferon beta-1b	Octan glatirameru
<b>Brak nawrotu w czasie 24 miesięcy</b>	80,8%	85,0%	78,0%
<b>Brak nawrotu w czasie 48 miesięcy</b>	69,5%	74,0%	63,2%
<b>Brak progresji niepełnosprawności (w skali EDSS) w czasie 48 miesięcy</b>	79,6%	80,0%	76,4%
<b>Nowe zmiany w obrazach T2 w czasie 48 miesięcy</b>	26,0%	37,3%	47,9%
<b>Nowe zmiany GD+ w czasie 48 miesięcy</b>	7,2%	19,1%	28,9%
<b>NEDA-3 w czasie 24 miesięcy</b>	66,2%	66,3%	55,2%
<b>NEDA-3 w czasie 48 miesięcy</b>	42,1%	44,3%	33,2%

NEDA-3: brak aktywności choroby definiowany jako: brak nawrotu [rzutu], brak zmian badania MRI mózgu oraz brak pogorszenia stopnia niepełnosprawności.

Wyniki raportowane w badaniu sugerują, że w przypadku aktywnej choroby, w czasie terapii interferonem beta lub octanem glatirameru, zmiana leczenia na natalizumab cechuje się większą skutecznością w zakresie redukcji aktywności neurologicznej choroby ocenianej w badaniu MRI (tj. nowych zmian w obrazach T2 czy zmian GD+).

**Niemniej jednak należy zaznaczyć, że wnioskowanie na podstawie ww. wyników jest obarczone niepewnością, ponieważ do ówczesnie obowiązującego programu lekowego B.29, w którym refundowane były komparatory i ówczesnego programu B.46, w którym był refundowany natalizumab, kwalifikowani byli pacjenci z różnym nasileniem stwardnienia rozsianego (w przypadku natalizumabu po niepowodzeniu innych DMT, potwierdzonym kryteriami klinicznymi i radiologicznymi lub z ciężką, szybko rozwijającą się postacią choroby a w przypadku komparatorów – z łagodniejszym przebiegiem choroby).**

### **Spelman 2016 [26]**

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

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

Porównania wykonywane były między dobranymi/ dostosowanymi parami pacjentów (ang. *propensity score-matched patients*), którzy stosowali natalizumab i chorymi, którzy stosowali wybrane komparatory w ramach I linii leczenia modyfikującego przebieg choroby. Pacjenci z danymi tylko dla mniej niż 3 miesięcy obserwacji lub brakiem badania mózgu metodą MRI w czasie 6 miesięcy przed rozpoczęciem terapii DMT byli wykluczeni z analizy. Wyodrębniono także subpopulacje w zależności o wyjściowej aktywności choroby:

- 1)  $\geq 1$  nawrót (rzut) lub  $\geq 1$  zmiana Gd+ (populacja ogólna);
- 2)  $\geq 1$  nawrót (rzut) ORAZ  $\geq 1$  zmiana Gd+;
- 3)  $\geq 2$  nawroty oraz  $\geq 1$  zmiana Gd+;
- 4)  $\geq 1$  nawrót oraz  $\geq 1$  zmiana Gd+ oraz  $\geq 9$  hiperintensywnych zmian w obrazach T2.

Założeniem badania była ocena częstości pierwszych nawrotów/ rzutów lub rezygnacji z dalszego leczenia u pacjentów otrzymujących natalizumab w porównaniu do komparatorów w ramach terapii pierwszego rzutu. Jako pierwszorzędowe punkty końcowe oceniano także wskaźnik ARR, czas do

pierwszego nawrotu oraz kontynuację zastosowanej terapii. Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały ocenę progresji niepełnosprawności potwierdzonej po 3 miesiącach, a także 24-miesięcznej zmiany powierzchni po krzywą (AUC): niepełnosprawność ruchowa/ czas. Potwierdzona progresja niepełnosprawności definiowana była jako co najmniej 3-miesięczny, potwierdzony wzrost o  $\geq 0,5$  punktu,  $\geq 1,0$  punktu oraz  $\geq 1,5$  punktu dla pacjentów z wyjściową wartością EDSS wynoszącą odpowiednio:  $> 5,5$  punktu; 1,0-5,5 oraz 0. Wyniki oceny progresji niepełnosprawności w skali EDSS w czasie 30 dni po nawrocie były wykluczone.

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

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

*Wyniki w subpopulacji pacjentów poddanych I linii leczenia modyfikującego przebieg choroby za pomocą natalizumabu lub interferonu beta/ octanu glatirameru, u których wystąpił  $\geq 1$  nawrót w czasie poprzednich 12 miesięcy oraz  $\geq 1$  zmiana Gd+ przed włączeniem do badania (częściowo odpowiada założeniom dla zmodyfikowanej populacji SOT)*

**Tabela 185. Skuteczność kliniczna natalizumabu w bezpośrednim porównaniu do komparatorów w subpopulacji chorych ( $\geq 1$  rzut ORAZ  $\geq 1$  zmiana Gd+) [26].**

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

Wykazano, że stosowanie natalizumabu w porównaniu do interferonu beta/ octanu glatirameru wiąże się z istotną statystycznie redukcją rocznego wskaźnika nawrotów ( $p<0,0001$ ), a także istotnym statystycznie wydłużeniem czasu do wystąpienia nawrotu choroby ( $p<0,001$ ) w okresie obserwacji

wynoszącym 12 miesięcy. Przeprowadzona analiza wykazała brak istotnych statystycznie różnic między natalizumabem a komparatorami pod względem czasu do przerwania leczenia oraz czasu do progresji niesprawności ocenianej w skali EDSS ( $p > 0,05$ ).

*Wyniki w subpopulacji pacjentów poddanych I linii leczenia modyfikującego przebieg choroby za pomocą natalizumabu lub interferonu beta/ octanu glatirameru, u których wystąpiły  $\geq 2$  rzuty ORAZ  $\geq 1$  zmiana Gd+ (odpowiada założeniom dla zmodyfikowanej populacji RES)*

**Tabela 186. Skuteczność kliniczna natalizumabu w bezpośrednim porównaniu do komparatorów w subpopulacji pacjentów z  $\geq 2$  rzutami ORAZ  $\geq 1$  zmianą Gd+ [26].**

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

Wysoką korzyść z terapii natalizumabem obserwowano u pacjentów z co najmniej 2 rzutami choroby i co najmniej 1 zmianą Gd+, przed rozpoczęciem leczenia. W tej subpopulacji, wśród chorych stosujących natalizumab raportowano istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) niższy wskaźnik pierwszych nawrotów/ rzutów oraz istotnie statystycznie wydłużenie czasu do wystąpienia nawrotu choroby w porównaniu do komparatorów, w okresie obserwacji wynoszącym 12 miesięcy.

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

**Tabela 187. Skuteczność kliniczna natalizumabu w bezpośrednim porównaniu do komparatorów w subpopulacji pacjentów z  $\geq 1$  rzutem ORAZ  $\geq 1$  zmianą Gd+ ORAZ  $\geq 9$  zmianami T2-zależnymi [26].**

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

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

Wyniki w populacji ogólnej ( $\geq 1$  rzut LUB  $\geq 1$  zmiana Gd+)

**Tabela 188. Skuteczność kliniczna natalizumabu w bezpośrednim porównaniu do komparatorów w populacji ogólnej ( $\geq 1$  rzut LUB  $\geq 1$  zmiana Gd+) [26].**

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

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

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

W czasie trwania badania, leczenie przerwało 108 (29,5%) pacjentów, którzy rozpoczęli leczenie natalizumabem w porównaniu do 229 (62,6%) chorych z kohorty kontrolnej. Wynik ten przekłada się na istotne statystycznie, 27% zmniejszenie częstości przerywania leczenia na korzyść stosowania natalizumabu w ramach terapii I rzutu. Czas do przerwania leczenia był istotnie statystycznie dłuższy w

kohorcie pacjentów stosujących natalizumab względem komparatorów (HR= 0,73; 95% CI: 0,58; 0,93;  $p < 0,0001$ ).

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

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

Spśród 732 pacjentów, łącznie 358, w tym 170 stosujących natalizumab oraz 188 stosujących komparatory włączonych zostało do analizy AUC. Zastosowanie natalizumabu w ramach pierwszej linii leczenia związane było z redukcją EDSS o 0,71 punktu (mediana) na rok względem komparatorów (roczna zmiana AUC = -0,71; 95% CI: -1,74; 0,32;  $p = 0,174$ ), jakkolwiek różnica między grupami nie była statystycznie istotna. Odsetek pacjentów w subpopulacji wykazujących potwierdzoną progresję niepełnosprawności w okresie powyżej 2 lat obserwacji był istotnie niższy w przypadku stosowania natalizumabu (17,1% vs 26,6%;  $p = 0,03$ ).

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

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

Wyniki analizy wrażliwości potwierdziły, że stosowanie natalizumabu wiąże się zarówno z istotną statystycznie redukcją ryzyka nawrotu choroby w czasie leczenia, jak i istotną redukcją ryzyka przerwania



terapii w porównaniu do komparatorów. Wykazano brak istotnej statystycznie różnicy między grupami w zakresie progresji niesprawności pacjentów.

### **Zivadinov 2012 [29]**

Prospektywne badanie kliniczne przeprowadzone z pojedynczym zamaskowaniem, w którym oceniano efekty stosowania natalizumabu oraz interferonu beta-1a podawanego domięśniowo, w odniesieniu do objętości zmian w istocie białej mózgu (ang. *white matter*; WM) oraz uszkodzeń w pozornie niezmięnionej istocie białej (ang. *normal appearing brain tissue*; NABT) u chorych na stwardnienie rozsiane.

Do oceny stopnia demielinizacji i remielinizacji w mózgu wykorzystano obrazowanie z zastosowaniem współczynnika transferu magnetyzacji (ang. *magnetization transfer ratio*; MTR).

W badaniu uwzględniono pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią oraz rzutową, wtórnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego (ang. *relapsing secondary progressive multiple sclerosis*; RSPMS), a także kohortę kontrolną obejmującą osoby zdrowe (n=22).

Pacjenci zostali przydzielili bez randomizacji do grupy stosującej natalizumab w monoterapii w dawce 300 mg co 4 tygodnie (n=77; RRMS [72,7%]/ RSPMS) lub interferon beta-1a 30 µg/tydzień (n=26) w monoterapii (RRMS; n=17 [65,4%]) lub w skojarzeniu z pulsacyjnym podawaniem metyloprednizolonu w razie konieczności (RSPMS; n=9). Okres obserwacji wynosił 2 lata.

**ARR w ciągu ostatniego roku wynosił 0,7-1; >60% pacjentów miało ≥1 rzut, a średnia liczba zmian Gd+ wynosiła 1,0-1,8.**

Pierwszorzędowym punktem końcowym ocenianym w badaniu była zmiana objętości NABT w badaniu MTR w okresie 2 lat, obliczana za pomocą liczby wokseli – wzrost liczby wokseli sugeruje remielinizację natomiast redukcja liczby wokseli wskazuje na demielinizację.

Wyniki badania wykazały, że objętość tkanki w obrębie NABT i istocie białej ulegająca wzrostowi w badaniu MTR była statystycznie większa u chorych stosujących natalizumab w porównaniu do terapii interferonem beta-1a (w 1. roku: p=0,001 w NABT oraz <0,006 w zmianach WM; w 2 roku: p=0,008 w NABT).

**Obserwacje te sugerują, że dwuletnia terapia natalizumabem może sprzyjać remielinizacji oraz stabilizować proces demielinizacji w przebiegu stwardnienia rozsianego w przeciwieństwie do stosowania interferonu beta-1a.**

W grupie pacjentów poddanych leczeniu natalizumabem, średni wskaźnik rzutów uległ istotnej statystycznie redukcji z 1,0 do 0,4 (p<0,001) w czasie pierwszego roku terapii i pozostawał na poziomie 0,4 w czasie kolejnych 12 miesięcy. W czasie pierwszego roku leczenia, raportowano 18 nawrotów choroby, w tym 12 z nich wystąpiło u chorych na RRMS. W czasie 2. roku terapii natalizumabem nie obserwowano żadnych rzutów choroby.

W grupie chorych otrzymujących interferon beta-1a, średni wskaźnik rzutów istotnie wzrósł z 0,7 do 1,5 w czasie pierwszego roku leczenia i wynosił 1,0 w 2. roku terapii.

**Tabela 189. Skuteczność kliniczna natalizumabu w bezpośrednim porównaniu do interferonu beta-1a w populacji ogólnej; średnia (SD)/ n (%) [29].**

Punkt końcowy	Kohorta badana natalizumab	Kohorta kontrolna interferon beta-1a	Wartość p
Wskaźnik rzutów w czasie 1. roku leczenia	0,4	1,5	<0,05
Wskaźnik rzutów w czasie 2. roku leczenia	0	1,0	

Zarówno w czasie pierwszego, jak i drugiego roku terapii, u chorych otrzymujących natalizumab raportowano istotną statystycznie redukcję wskaźnika nawrotów, jak i mniejszą liczbę rzutów w porównaniu do grupy pacjentów poddanych leczeniu interferonem beta-1a.

Stopień progresji niepełnosprawności pozostawał relatywnie stały w obu grupach.

W subpopulacji chorych na RRMS raportowane wyniki były zbieżne z obserwacjami w ogólnej populacji pacjentów z SM; stosowanie interferonu beta-1a wiązało się z istotnie statystycznie większą objętością zmian w T2, T1 oraz Gd+ i większym stopniem demielinizacji w porównaniu do rocznej terapii natalizumabem.

### **Sacca 2019 [28]**

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

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

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

Do ocenianych punktów końcowych należały:

- przerwanie terapii z powodu braku skuteczności, w ocenie neurologa prowadzącego (brak skuteczności definiowano jak wystąpienie co najmniej jednego z następujących kryteriów: 3-

miesięczna potwierdzona progresja niepełnosprawności, wystąpienie rzutów, radiologiczna nieskuteczność [wzrost liczby zmian w obrazach T2, obecność nowych zmian Gd+];

- przerwanie terapii z powodów związanych z bezpieczeństwem/tolerancją w ocenie prowadzącego neurologa (powody te obejmowały: wystąpienie zdarzeń niepożądanych, ciężę, pozytywny wynik testu na wirusa JCV).

We wszystkich grupach uwzględnionych w badaniu mediana liczby rzutów w poprzedzającym roku wynosiła 1, u około 70% pacjentów występowały zmiany w rdzeniu kręgowym; podobnie wyjściowo u ponad 70% chorych występowało >9 zmian w obrazach T2.

Pomimo, że w badaniu oceniano przyczyny przerwania terapii dla kilku leków stanowiących komparatory dla natalizumabu, to porównania wyników dla wszystkich leków (w tym natalizumabu) przedstawiono jedynie względem interferonu, który został uznany za lek referencyjny.

Rozpoczęcie leczenia RRMS od interferonu/octanu glatirameru w porównaniu z terapiami doustnymi lub fingolimodem czy natalizumabem było głównym czynnikiem związanym z prawdopodobieństwem konieczności zmiany terapii.

**Tabela 190. Porównanie prawdopodobieństwa przerwania terapii z powodu nieskuteczności lub bezpieczeństwa/nietolerancji pomiędzy natalizumabem a interferonem, oraz komparatorami dla natalizumabu a interferonem [28].**

Lek vs interferon	Przerwanie terapii z powodu nieskuteczności		Przerwanie terapii z powodu bezpieczeństwa/nietolerancji	
	HR [95% CI]*	Wartość p	HR [95% CI]*	Wartość p
<b>Terapia I linii</b>				
<b>Interferon (lek referencyjny), n=1563</b>	1,0	-	1,0	-
<b>Octan glatirameru, n=544</b>	0,96 [0,76; 1,21]	0,71	0,61 [0,46; 0,81]	<b>0,001</b>
<b>Natalizumab, n=193</b>	0,13 [0,07; 0,27]	<b>&lt;0,001</b>	1,43 [1,05; 1,94]	<b>0,002</b>
<b>Fumaran dimetylu, n=307</b>	0,60 [0,37; 0,97]	<b>0,037</b>	0,57 [0,35; 0,92]	<b>0,022</b>
<b>Teryflunomid, n=105</b>	0,21 [0,05; 0,87]	<b>&lt;0,001</b>	0,63 [0,30; 1,30]	0,21

\*analiza skorygowana pod względem ośrodka, roku diagnozy i wieku pacjenta.

**Zastosowanie natalizumabu w porównaniu z interferonem wiąże się z istotnie ( $p < 0,05$ ) statystycznie niższym (o 87%) ryzykiem przerwania terapii z powodu nieskuteczności, oraz istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) większym (o 43%) ryzykiem przerwania terapii z powodu bezpieczeństwa/nietolerancji.** Częstość przerywania terapii natalizumabem z powodów związanych z bezpieczeństwem/nietolerancją wyraźnie zwiększała się po 2 latach terapii, głównie z uwagi na obecność przeciwciał w teście na obecność wirusa JCV.

### Hillert i wsp. 2021 [31]

Obserwacyjne badanie retrospektywne, w ramach celem była ocena częstości przerwania terapii poszczególnymi DMT (w tym natalizumabem, octanem glatirameru, interferonem beta, czy fingolimodem) oraz ocena wytrwałości w leczeniu (ang. *persistence*).

Dane do analizy pozyskiwano z 5 baz danych: włoskiego rejestru stwardnienia rozsianego, francuskiego OFSEP, rejestrów duńskich i szwedzkich i międzynarodowej bazy MSBase. Uwzględniano pacjentów z RRMS, którzy od 1 stycznia 1996 do 31 grudnia 2016 roku rozpoczęli leczenie co najmniej jednym DMT; rozpoczęcie leczenia definiowano jako co najmniej jedna iniekcja/infuzja (lub co najmniej jedno doustne przyjęcie) leku. W badaniu analizowano liczbe epizodów leczenia, które definiowano jako czas od rozpoczęcia stosowania DMT odnotowanego przez klinicystę do przerwania leczenia; średni czas trwania leczenia w populacji ogólnej – 2,23 roku a pacjenci w tym czasie mogli stosować kilka DMT. Analizie poddano 110 326 pacjentów, w tym: 116 551 epizodów leczenia interferonem beta, 33 974 epizody leczenia natalizumabem, 32 324 epizody leczenia octanem glatirameru, 16 675 epizodów leczenia fingolimodem. Nie podano jednakże danych na temat dawkowania poszczególnych terapii, jak również wyjściowej liczby rzutów czy zmian w MRI.

W badaniu dla poszczególnych DMT oceniano częstość przerwania terapii w przeliczeniu na 100 pacjento-lat.

Ogółem 68,2% pacjentów przerwało jakkolwiek ze stosowanych terapii.

**Tabela 191. Częstość przerywania terapii podczas leczenia natalizumabem, interferonem beta, octanem glatirameru i fingolimodem [31].**

Terapia	Częstość przerywania terapii w przeliczeniu na 100 pacjento-lat [95% CI]
Natalizumab	22,6 [22,2-23,0]
Interferon beta	23,3 [23,2; 23,5]
Octan glatirameru	25,8 [25,4; 26,2]
Fingolimod	19,7 [19,2; 20,1]

Częstość przerywania terapii z jakichkolwiek przyczyn była najniższa podczas stosowania fingolimodu, a w drugiej kolejności – natalizumabu. Do przerywania terapii dochodziło najczęściej podczas przyjmowania octanu glatirameru.

Interferon był najczęściej przepisywanym i najczęściej przerywanym DMT, pomiędzy 1996 a 2017 rokiem łącznie, odpowiadając w szczytowym momencie za 69,1% (2230/3228) wszystkich przerw w stosowaniu DMT, które miały miejsce w roku 2000. Interferon miał wówczas większość udziału w rynku, stanowiąc 76,7% (4743/6181) wszystkich pacjentów leczonych DMT na początku 2000 roku. Liczba ta

stopniowo spadała do niskiego poziomu 26,8% wszystkich przerw w leczeniu (922/3 441) w 2017 roku. Octan glatirameru był drugim najczęściej przerywanym DMT w latach 1996-2009 (co odpowiada 7 287/69 647 przerw w leczeniu w tym okresie), zanim został wyprzedzony przez natalizumab w 2010 roku, który przyczynił się do 19% (2 026/10 680) zaprzestań stosowania DMT w tym roku. Do 2017 roku cztery leki (natalizumab - 11,1%, fingolimod - 11,1%, fumaran dimetylu 10,8% i octan glatirameru 9,4%) odpowiadały za prawie równe odsetki przerw w stosowaniu DMT, odpowiadając za 319, 319, 310 i 270 z 2870 przerw w leczeniu zarejestrowanych w czasie tego roku.

Roczna szansa na kontynuację leczenia natalizumabem stopniowo malała z 95% w pierwszym roku do 70% w 2016 roku, prawdopodobnie w wyniku stopniowego wdrażania programu zarządzania ryzykiem mającego na celu zapobieganie postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii.

Do najczęstszych przyczyn przerywania terapii w populacji ogólnej (tj. niezależnie od zastosowanego DMT) należały: brak skuteczności (23,2%), zdarzenia niepożądane (16,1%) i nietolerancja (13,8%).

#### **5.4.4. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ NATALIZUMABU W LECZENIU PACJENTÓW Z RZUTOWO-REMISYJNĄ POSTACIĄ STWARDNIENIA ROZSIANEGO – PORÓWNANIE BEZPOŚREDNIE Z FUMARANEM DIMETYLU – badania nierandomizowane**

##### **Vollmer 2019 [25]**

Jednośrodkowe, obserwacyjne badanie retrospektywne, w ramach którego oceniano skuteczność kliniczną natalizumabu w porównaniu do fumaranu dimetylu lub fingolimodu w okresie 2 lat.

Do badania włączono pacjentów z rozpoznaniem stwardnienia rozsianego bez względu na postać choroby, którzy stosowali analizowane DMT w okresie od stycznia 2010 roku do października 2013 roku, a w przypadku natalizumabu kryterium włączenia stanowił negatywny wynik testu na obecność JCV.

Uwzględniono łącznie dane 1064 pacjentów, spośród których 451 chorych poddanych było leczeniu natalizumabem (w tym 84,7% chorych na RRMS), 342 – fumaranem dimetylu (w tym 77,5% pacjentów z RRMS) a 271 - fingolimodem.

**W grupie stosującej natalizumab 62,3% chorych stosowało wcześniej inną terapię DMT, natomiast przed leczeniem fumaranem dimetylu, odsetek ten wynosił 75,4%.**

W badaniu oceniano złożony punkt końcowy obejmujący: odsetek pacjentów z klinicznym nawrotem choroby, zmianami GD+ lub nowymi zmianami w obrazach T2-zależnych.

**Tabela 192. Skuteczność kliniczna natalizumabu w bezpośrednim porównaniu do fumaranu dimetylu w populacji ogólnej; % [25].**

Punkt końcowy	Kohorta badana natalizumab N=451	Kohorta kontrolna fumaran dimetylu N=342	Wartość p
Nawrót kliniczny	6,0%	12,9%	<b>0,001</b>
Zmiany GD+	5,8%	10,0%	0,066
Nowe zmiany w obrazach T2-zależnych	25,3%	31,5%	0,101
Aktywność choroby <sup>^</sup>	22,2%	33,6%	<b>&lt;0,001</b>
	OR=1,78; 95% CI: 1,28; 2,41		
Przerwanie leczenia z powodu aktywności choroby	2,4%	11,1%	<b>&lt;0,001</b>

<sup>^</sup> obejmuje nawrót kliniczny choroby, nowe zmiany w T2 lub zmiany GD+.

Przeprowadzone porównania wykazały, że stosowanie natalizumabu w porównaniu z fumaranem dimetylu wiąże się z istotnie statystycznie ( $p < 0,001$ ) niższym ryzykiem:

- nawrotu klinicznego choroby,
- wystąpienia aktywności choroby tj. nawrotu klinicznego, nowej zmiany w T2 lub GD+ (OR=1,78; 95% CI: 1,28; 2,41; po adjustacji: OR=2,38; 95% CI: 1,68; 3,37;  $p < 0,001$ ),
- przerwania leczenia z badania z powodu aktywności choroby.

Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy między natalizumabem a fumaranem dimetylu w odniesieniu do ryzyka wystąpienia zmian GD+ ( $p = 0,066$ ) ani nowych zmian w obrazach T2-zależnych ( $p = 0,101$ ) w okresie obserwacji wynoszącym 2 lata.

### **De Masi 2021 [27]**

Wieloośrodkowe badanie retrospektywne przeprowadzone od maja 2017 roku do maja 2020 roku, w którym uwzględniono chorych na stwardnienie rozsiane poddanych co najmniej 3-miesięcznemu leczeniu za pomocą natalizumabu lub fumaranu dimetylu oraz regularnej ocenie EDSS i badaniu mózgu oraz rdzenia kręgowego za pomocą MRI.

Celem badania było określenie zależności między wiekiem pacjentów a wpływem zastosowanego leczenia na stopień niepełnosprawności, a także korelacji między wiekiem chorych, wiekiem, w którym rozpoznano chorobę, czasem trwania choroby i stopniem niepełnosprawności u chorych leczonych w ramach różnych linii terapii.

Obserwacji w okresie 36,0 miesięcy (zakres: 24,0-36,0) poddano kohortę 94 pacjentów leczonych natalizumabem oraz kohortę 173 pacjentów poddanych terapii fumaranem dimetylu. **Większość pacjentów była wcześniej nieleczona.**

**Tabela 193. Skuteczność kliniczna natalizumabu w bezpośrednim porównaniu do fumaranu dimetylu w populacji ogólnej; roczny wskaźnik rzutów (ARR) [27].**

Punkt końcowy	Kohorta badana natalizumab	Kohorta kontrolna fumaran dimetylu	Wartość p
Roczny wskaźnik rzutów	0,19	0,21	0,123

W zakresie rocznego wskaźnika rzutów (ARR) nie raportowano istotnej statystycznie różnicy między stosowaniem natalizumabu a fumaranu dimetylu ( $p=0,123$ ).

**Tabela 194. Skuteczność kliniczna natalizumabu w bezpośrednim porównaniu do fumaranu dimetylu w populacji ogólnej; stopień progresji niepełnosprawności [27].**

Punkt końcowy	Kohorta badana natalizumab	Kohorta kontrolna fumaran dimetylu	Wartość p
Utrzymanie stopnia niepełnosprawności 1,0-3,0 w skali EDSS	bd	bd	<b>0,003</b>
Nasilenie progresji niepełnosprawności do 3,5-7,0 w skali EDSS	bd	bd	<b>0,022</b>
Średnia % zmiana w skali EDSS	81,6%		<b>&lt;0,001</b>

Na podstawie krzywych Kaplana–Meiera adjustowanych do wieku chorych wykazano, że pacjenci leczeni natalizumabem istotnie częściej utrzymywali niższy stopień progresji niepełnosprawności tj. 1,0-3,0 punktów w skali EDSS ( $p=0,003$ ) i rzadziej wykazywali nasilenie progresji niesprawności w stopniu 3,5-7,0 według EDSS ( $p=0,022$ ) w porównaniu do pacjentów stosujących fumaran dimetylu. Średnia procentowa zmiana EDSS między natalizumabem a fumaranem dimetylu wynosił 81,6% i była istotna statystycznie ( $p<0,001$ ).

Uwzględniając inne parametry, natalizumab wykazywał lepsze efekty w utrzymywaniu niskiej punktacji EDSS niż fumaran dimetylu, a jednocześnie fumaran dimetylu skuteczniej zapobiegał dalszej progresji niepełnosprawności w przypadku jej dużego nasilenia (gdy EDSS wynosiło 3,5-7,0). Podobne wyniki raportowano w ocenie progresji niepełnosprawności w zależności od czasu trwania choroby i wieku, w którym zachorowano. Obserwacje te sugerują neuroprotektoryjne działanie fumaranu dimetylu, widoczne w dalszych stadiach choroby i obecności zmian degeneracyjnych, podczas gdy natalizumab wykazuje większą skuteczność we wczesnym stadium choroby, w której dominuje stan zapalny.

#### 5.4.5. ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA NATALIZUMABU W LECZENIU PACJENTÓW Z RZUTOWO-REMISYJNĄ POSTACIĄ STWARDNIENIA ROZSIANEGO – PORÓWNANIE BEZPOŚREDNIE Z FINGOLIMODEM – badania nierandomizowane

##### Vollmer 2019 [25]

Czas do przerwania leczenia/ wycofania z badania wynosił 13,0 miesięcy w grupie chorych stosujących natalizumab oraz 10,3 miesiąca wśród pacjentów otrzymujących fumaran dimetylu.

**Tabela 195. Bezpieczeństwo stosowania natalizumabu w bezpośrednim porównaniu do fingolimodu w populacji ogólnej; % [25].**

Punkt końcowy	Kohorta badana natalizumab N=451	Kohorta kontrolna Fingolimod, N=271	Wartość p
Wycofanie z badania z jakichkolwiek przyczyn	32,6%	34,3%	0,634
Wycofanie z badania z powodu zdarzeń/ działań niepożądanych	6,7%	17,0%	<0,001
Wycofanie z badania z powodu zakażenia JCV	12,6%	0,0%	<0,001

W porównaniu z fingolimodem stosowanie natalizumabu wiązało się z istotnie statystycznie ( $p < 0,001$ ):

- niższym ryzykiem przerwania leczenia z powodu zdarzeń/działania niepożądanych (OR=2,87; 95%: 1,76; 4,67; po adjustacji: OR=2,78, 95% CI: 1,68; 4,61;  $p < 0,001$ ),
- wyższym ryzykiem przerwania leczenia z powodu zakażenia wirusem JCV.

Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy natalizumabem a fingolimodem w zakresie ryzyka przerwania terapii z dowolnej przyczyny (OR=1,08; 95% CI: 0,79; 1,49;  $p = 0,643$ ; po adjustacji: OR=1,16; 95% CI: 10,83; 1,62;  $p = 387$ ).

W przypadku wycofania z badania z powodu działań niepożądanych, u 12 z 30 pacjentów, którzy przerwali leczenie natalizumabem wykryto obecność przeciwciał neutralizujących lek.

**Tabela 196. Bezpieczeństwo stosowania natalizumabu w bezpośrednim porównaniu do fingolimodu w populacji ogólnej; najczęstsze przyczyny przerwania terapii [25].**

Punkt końcowy	Kohorta badana natalizumab N=451	Kohorta kontrolna Fingolimod, N=271
Najczęstsze przyczyny przerwania terapii	- pozytywny wynik testu na obecność wirusa JC; - zaczerwienienie skóry; - wysypka; - uderzenie gorąca	-zaburzenia żołądkowo-jelitowe; - ból głowy; - infekcje; - limfopenia



Do najczęściej raportowanych przyczyn przerywania terapii natalizumabem, poza zakażeniem JCW, należały: zaczerwienie skóry, wysypka oraz uderzenia gorąca, stanowiące łącznie 46,7% przypadków wycofania z badania, w tym uwzględniono 12 chorych z obecnością przeciwciał anti-natalizumab.

W grupie chorych stosujących fingolimod, najczęstszą przyczyną przerwania leczenia z powodu zdarzeń/działań niepożądanych były zaburzenia żołądkowo-jelitowe (23,9%), a także ból głowy (17,4%), infekcje (15,2%) i limfopenia (15,2%).

### Meca-Lallana 2020 [32]

Raportowano zdarzenia niepożądane zgłaszane w okresie obserwacji po podaniu pierwszej dawki leku stosowanego w terapii drugiego rzutu oraz te zgłaszane później w trakcie badania.

W pierwszym roku terapii drugiego rzutu 1,1% pacjentów stosujących fingolimod przerwało leczenie na stałe, a 5,4% czasowo. W grupie leczonej natalizumabem, 1,4% przerwało leczenie na stałe, a 2,3% czasowo. Zdarzenia niepożądane były najczęstszymi przyczynami czasowych przerw w leczeniu. Najczęstszymi przyczynami trwałego przerywania leczenia był brak skuteczności i decyzje pacjentów w grupie stosującej fingolimod (po 1,1% z każdej przyczyny) oraz dodatni wynik badań serologicznych w kierunku wirusa Johna Cunninghama w grupie stosującej natalizumab (1,5%). Średni czas przerwy w leczeniu wyniósł odpowiednio  $1,82 \pm 0,90$  miesiąca w grupie leczonej fingolimodem i  $2,60 \pm 1,35$  miesiąca w grupie leczonej natalizumabem. Wytrwałość w leczeniu po pierwszym roku była większa u pacjentów leczonych fingolimodem (94,6 vs. 83,9%;  $p=0,0014$ ).

**Tabela 197. Bezpieczeństwo stosowania fingolimodu w bezpośrednim porównaniu do natalizumabu w populacji ogólnej; n; % [32].**

Punkt końcowy	Kohorta badana, fingolimod, N=184	Kohorta kontrolna, natalizumab, N=130	Wartość p*
<b>Zdarzenia niepożądane (AE) zgłaszane w okresie obserwacji dla pierwszej dawki leczenia drugiego rzutu <sup>a</sup></b>			
Pacjenci z co najmniej jednym AE	2 (1,1%)	5 (3,8%)	$p>0,05$
Całkowita liczba AE <sup>b</sup>	2	6	$p>0,05$
Reakcja związana z infuzją	0 (0%)	2 (33,3%)	$p>0,05$
Blok przedsionkowo-komorowy I stopnia	1 (50,0%)	0 (0%)	$p>0,05$
Inny	1 (50,0%)	4 (66,7%)	$p>0,05$
<b>Zdarzenia niepożądane (AE) zgłaszane w trakcie badania od rozpoczęcia leczenia <sup>c</sup></b>			
Pacjenci z co najmniej jednym AE	41 (22,8%)	20 (15,4%)	$p>0,05$
Całkowita liczba AE <sup>b</sup>	55	49	$p>0,05$
Infekcja	13 (23,6%)	28 (57,1%)	<b><math>p=0,0005</math></b>
Zwiększona aktywność enzymów wątrobowych	7 (12,7%)	2 (4,1%)	$p>0,05$
Limfopenia (<200 limfocytów/ $\mu$ l)	3 (5,4%)	0 (0%)	$p>0,05$
Reakcja związana z infuzją	0 (0%)	2 (4,1%)	$p>0,05$
Objawowa bradykardia	0 (0%)	1 (2,0%)	$p>0,05$
Obrzęk płamki żółtej	2 (3,6%)	0 (0%)	$p>0,05$
Zespół zapalny rekonstrukcji immunologicznej	1 (1,8%)	0 (0%)	$p>0,05$

Punkt końcowy	Kohorta badana, fingolimod, N=184	Kohorta kontrolna, natalizumab, N=130	Wartość p*
<b>Inny</b>	30 (54,5%)	16 (32,6%)	<b>p=0,0248</b>

\*wartość obliczona w publikacji referencyjnej; <sup>a</sup> zdarzenia niepożądane zgłoszono tego samego dnia lub w dniu po podaniu pierwszej dawki (na początku leczenia lub po wznowieniu leczenia po czasowej przerwie w leczeniu); <sup>b</sup> wartość procentowa obliczona na podstawie całkowitej liczby zdarzeń niepożądanych w każdej grupie; <sup>c</sup> wykluczono zdarzenia niepożądane zgłoszone w okresie obserwacji dla pierwszej dawki; AE – zdarzenia niepożądane (ang. *Adverse Events*).

Infekcja była najczęstszym zdarzeniem niepożądanym w każdej grupie terapeutycznej, niemniej częstość jej występowania była mniejsza w grupie przyjmującej fingolimod niż w grupie przyjmującej natalizumab (p=0,0005). W przypadku pozostałych zdarzeń niepożądanych nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami, za wyjątkiem innych zdarzeń niepożądanych, w przypadku których ryzyko wystąpienia było niższe w grupie leczonej natalizumabem niż fingolimodem.

### **Guger 2017 [33]**

Przyczyną przerwania leczenia natalizumabem była głównie serologiczna obecność przeciwciał przeciwko wirusowi Johna Cunninghama (JCV) i czas trwania leczenia dłuższy niż 2 lata (n=47), a inne rzadkie przyczyny to przerwanie leczenia na życzenie pacjenta (n=41), progresja choroby (n=12) i zdarzenia niepożądane (n=14). Głównymi powodami przerwania stosowania fingolimodu były zdarzenia niepożądane (n=33), progresja choroby (n=22) i życzenie pacjenta (n=16).

### **Baroncini 2016 [35]**

Po 2 latach leczenia odsetek osób przerywających leczenie był istotnie wyższy w grupie leczonej natalizumabem niż w grupie leczonej fingolimodem (p<0,001). Leczenie natalizumabem przerwano po średnim czasie 13,9 ± 7,2 miesiąca a fingolimodem po średnim czasie 17,4 ± 4,3 miesiąca. W grupie pacjentów przyjmujących natalizumab, przyczynami przerwania leczenia były obawy przed wystąpieniem postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii u 12 pacjentek, nieskuteczność leczenia u 5 pacjentek, zdarzenia niepożądane u 4 pacjentek (wysypka alergiczna, krwotok maciczny, niepotwierdzony nowotwór płuc) i chęć zajścia w ciążę u 4 pacjentek. W kohorcie przyjmującej fingolimod, przyczyną przerwania terapii u czterech pacjentów były zdarzenia niepożądane (częste grypy i przeziębienia, półpasiec, opryszczka narządów płciowych, wyraźna limfopenia bez zakażeń oportunistycznych/poważnych), u czterech pacjentek ciąża i u dwóch nieskuteczność leczenia.

Nie wystąpiła postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia ani inne poważne zdarzenia niepożądane. Nie było problemów związanych z przestrzeganiem zasad leczenia dla żadnej z terapii.

**Tabela 198. Bezpieczeństwo stosowania fingolimodu w porównaniu do natalizumabu w populacji ogólnej; %, średnia ± SD [35]**

Punkt końcowy	Kohorta badana, fingolimod, N=102	Kohorta badana II, natalizumab, N=102	Wartość p*
<b>Odsetek pacjentów przerywających leczenie</b>	11%	33%	<b>p&lt;0,001</b>
<b>Czas do przerwania leczenia, średnia ± SD [miesiące]</b>	17,4 ± 4,3	13,9 ± 7,2	-

\*wartość obliczona w publikacji referencyjnej.

### Cohen 2020 [36]

Odsetek pacjentów wycofujących się z leczenia był istotnie statystycznie wyższy w grupie stosującej fingolimod (19,9% vs. 8,2%, p<0,0001) niż natalizumab, z większą częstością występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem w porównaniu z pacjentami leczonymi natalizumabem. Najczęstszymi podwodami przerwania leczenia były zdarzenia niepożądane, brak skuteczności leczenia i inne przyczyny, do których należą decyzja pacjenta lub planowanie ciąży.

**Tabela 199. Bezpieczeństwo stosowania fingolimodu w bezpośrednim porównaniu do natalizumabu w populacji ogólnej; n (%) [36].**

Punkt końcowy	Kohorta badana, natalizumab	Kohorta kontrolna, fingolimod	Wartość p*
<b>Odsetek pacjentów wycofujących się z leczenia</b>	9/109 (8,2%)	22/114 (19,9%)	<0,0001
<b>Liczba pacjentów przerywających leczenie z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych</b>	2/9	10/22	-
<b>Liczba pacjentów przerywających leczenie z powodu braku skuteczności leczenia</b>	3/9	5/22	-
<b>Liczba pacjentów przerywających leczenie z innych powodów</b>	4/9	7/22	-

\*wartość obliczona w publikacji referencyjnej.

Zdarzeniami niepożądanymi, które wystąpiły w grupie leczonej fingolimodem były: ciężka limfopenia z liczbą limfocytów <200/mm<sup>3</sup> (n=4), trzykrotnie lub więcej podwyższona aktywność enzymów wątrobowych (n=3), udar (n=1), ciężka depresja, która ustąpiła po odstawieniu fingolimodu (n=1) i ciężki świąd (n=1). W grupie stosującej natalizumab odnotowano pojawienie się przeciwciał przeciwko natalizumabowi (n=2).

### Curti 2019 [40]

Oba leki były dobrze tolerowane. Zdarzenia niepożądane zgłosiło 25 pacjentów (24,5%) leczonych natalizumabem i 20 (19,6%) pacjentów leczonych fingolimodem, podczas gdy ciężkie zdarzenia niepożądane odpowiednio 7 (6,9%) i 4 (3,9%) pacjentów.

**Tabela 200. Bezpieczeństwo stosowania fingolimodu w porównaniu do natalizumabu; n (%) [40]\*.**

Punkt końcowy	Grupa badana I, natalizumab	Grupa badana II, fingolimod
<b>Odsetek pacjentów zgłaszających zdarzenia niepożądane</b>	25 (24,5%)	20 (19,6%)
<b>Odsetek pacjentów zgłaszających ciężkie zdarzenia niepożądane</b>	7 (6,9%)	4 (3,9%)
<b>Odsetek pacjentów przerywających leczenie z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych</b>	10 (9,8%)	6 (5,9%)

\*wartość obliczona w publikacji referencyjnej.

Jako łagodne/umiarkowane zdarzenia niepożądane w grupie stosującej natalizumab odnotowano reakcje na wlew (n=3), infekcje (n=2), zwiększenie aktywności aminotransferaz (n=2), ból głowy (n=5), limfopenię (n=1), neutropenię (n=1), niedokrwistość (n=1), utratę masy ciała (n=1), depresję (n=1) i bezsenność (n=1), natomiast w kohorcie stosującej fingolimod odnotowano infekcje (n=5), półpasiec (n=1), limfopenię (n=3), ból głowy (n=1), hipertriglicydemię (n=1), nadciśnienie (n=1), zwiększenie aktywności aminotransferaz (n=1), neutropenię (n=2), astenię (n=1) i duszność (n=1).

Ciężkie zdarzenia niepożądane u pacjentów leczonych natalizumabem to reakcje na wlew (n=3), zakażenia (n=2), małopłytkowość (n=1) oraz jeden przypadek zespołu mielodysplastycznego, choć bez wyraźnej korelacji z lekiem, podczas gdy w grupie leczonej fingolimodem zgłaszano ciężką limfopenię (n=1), ból głowy (n=1) i polekową chorobę wątroby (n=2). Odstawienie leczenia spowodowane zdarzeniami niepożądanymi miało miejsce u 10 (9,8%) pacjentów leczonych natalizumabem w porównaniu do 6 (5,9%) pacjentów leczonych fingolimodem.

## **Borealm 2019 [41]**

### Zdarzenia niepożądane

W sumie 14 pacjentów doświadczyło co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego (8 pacjentów w grupie leczonej natalizumabem i 6 pacjentów w grupie leczonej fingolimodem). Skutkowało to częstością występowania zdarzeń niepożądanych rocznie wynoszącą 0,03 u pacjentów leczonych natalizumabem i 0,03 u pacjentów leczonych fingolimodem. Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w częstości występowania zdarzeń niepożądanych między grupami, porównując odpowiednio natalizumab i fingolimod (HR=1,0; 95% CI: 0,3; 2,9). Dostosowanie do potencjalnych czynników zakłócających skutkowało nieco węższym przedziałem ufności (HR=1,4; 95% CI: 0,4; 5,1).

W kohorcie stosującej natalizumab wystąpiły cztery zdarzenia o 2. stopniu nasilenia, trzy o 3. stopniu nasilenia i jedno zdarzenie zagrażające życiu o 4. stopniu nasilenia, spowodowane depresją. Kohorta stosująca fingolimod doświadczyła czterech zdarzeń o 2. stopniu i trzech zdarzeń o 3. stopniu nasilenia, w tym przypadek odwracalnego obrzęku płamki żółtej, zarejestrowany w czasie obserwacji. Nie odnotowano ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z infuzją, tj. stopnia  $\geq 3$  według CTCAE.

**Tabela 201. Porównanie profilu bezpieczeństwa natalizumabu i fingolimodu; n (%); HR [95% CI] [41]\*.**

Punkt końcowy	Grupa badana, natalizumab N=105	Grupa kontrolna, fingolimod N=88
<b>Zdarzenia niepożądane</b>		
Zdarzenie niepożądane o 2.-5. stopniu nasilenia według <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>		
<b>Odsetek pacjentów z co najmniej jednym zdarzeniem niepożądanym</b>	8 (7,6%)	6 (6,8%)
<b>Osobolata</b>	309,3	236,5
<b>Częstość występowania zdarzeń niepożądanych na rok</b>	0,03	0,03
<b>Surowy HR [95% CI]</b>	1,0 [0,3; 2,9]	
<b>Dostosowany HR [95% CI]</b>	1,4 [0,4; 5,1]	
<b>Wytrwałość w leczeniu</b>		
<b>Odsetek pacjentów, którzy przegrali leczenie</b>	47 (44,8%)	35 (39,8%)
<b>Osobolata</b>	318,5	232,0
<b>Roczny wskaźnik odstawienia leku</b>	0,15	0,15
<b>Surowy HR [95% CI]</b>	1,0 [0,6; 1,6]	
<b>Dostosowany HR [95% CI]</b>	1,0 [0,6; 1,7]	

\* wartość pochodząca z publikacji referencyjnej.

W sumie 82 pacjentów przerwało terapię w obu grupach terapeutycznych. Roczne wskaźniki odstawienia leku wyniosły odpowiednio 0,15 i 0,15 dla grupy leczonej natalizumabem i fingolimodem. Współczynnik względnego ryzyka dotyczący wytrwałości w leczeniu sugeruje brak istotnych statystycznie różnic między grupami pacjentów przyjmujących natalizumab i fingolimod. Głównymi przyczynami przerwania leczenia był dodatni wynik badań serologicznych JCV u pacjentów leczonych natalizumabem (70,2% pacjentów) oraz przełom choroby u pacjentów leczonych fingolimodem (65,7%).

### **Frisell 2015 [45]**

Obserwacyjne badanie wieloośrodkowe (ogólnokrajowy internetowy rejestr dotyczący stwardnienia rozsianego) mające na celu dostarczenie rzeczywistych danych na temat profilu bezpieczeństwa i wskaźników przerwania leczenia dla fingolimodu i natalizumabu, wśród pacjentów ze stwardnieniem rozsianym.

Do badania włączano pacjentów zarejestrowanych pomiędzy 1 sierpnia 2011 a 31 października 2013 roku jako rozpoczynających leczenie natalizumabem (n=640) lub fingolimodem (n=876). Wśród pacjentów, którzy rozpoczynali leczenie fingolimodem, 383 (44%) pacjentów stosowało wcześniej natalizumab (FGL<sup>afterNTZ</sup>), 461 (53%) nie stosowało wcześniej leczenia (FGL<sup>NTZ-naive</sup>) a dla 32 (4%) brakowało informacji na temat wcześniejszego leczenia. Tylko 24 pacjentów rozpoczęło leczenie natalizumabem po stosowaniu fingolimodu.

### Roczny wskaźnik pozostania na leczeniu

Odsetek pacjentów pozostających na leczeniu był najwyższy w grupie stosującej natalizumab (87%), niższy w grupie osób przyjmujących fingolimod ale wcześniej nieleczonych (83%) i w grupie osób stosujących fingolimod po wcześniejszym stosowaniu natalizumabu (76%). Ta różnica, chociaż dość mała, została ustalona wcześniej i utrzymywała się przez pierwszy rok (test log-rank,  $p < 0,001$ ).

Większą różnicę stwierdzono w przyczynach przerwania leczenia. W kohorcie stosującej natalizumab, 21 pacjentów (3% wszystkich pacjentów; 25% wszystkich, którzy przerwali leczenie) przerwało leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych ( $n=9$  z powodu reakcji alergicznych,  $n=2$  z powodu zwiększonej aktywności enzymów wątrobowych,  $n=1$  z powodu opryszczki). W kohorcie stosującej fingolimod, 90 pacjentów (10% wszystkich pacjentów; 52% wszystkich, którzy przerwali leczenie) przerwało leczenie z powodu działań niepożądanych. Obejmowało to odpowiednio siedem przypadków nieprawidłowego przewodzenia w sercu i infekcji, pięć przypadków niskiej liczby limfocytów, cztery przypadki zmęczenia, trzy przypadki obrzęku płamki żółtej i jeden przypadek ostrej białaczki. Nie zgłoszono żadnych zgonów. Odsetek osób przerywających leczenie z powodu braku efektu leczenia był podobny we wszystkich grupach, ale mechanizmy były różne. W grupie stosującej natalizumab około połowa przypadków przerwania leczenia (11/26) była spowodowana obecnością przeciwciał przeciwko natalizumabowi, a w jednym przypadku rozwinęło się wtórnie postępujące stwardnienie rozsiane. Najczęstszym powodem odstawienia natalizumabu były „inne powody”, głównie związane z obecnością JCV+ (24/37 pacjentów).

Przez pierwszy rok zdarzenia niepożądane występowały częściej w grupie stosującej fingolimod w porównaniu z natalizumabem, zwłaszcza w grupie pacjentów FGL<sup>afterNTZ</sup> (test Graya,  $p < 0,001$ ). Grupa pacjentów FGL<sup>afterNTZ</sup> wykazywała dość stały i wyższy wskaźnik przerwania leczenia, podczas gdy w przypadku grupy stosującej natalizumab odnotowano wzrost po około 6 miesiącach, a w grupie pacjentów FGL<sup>NTZ-naive</sup> – po 6 miesiącach. Odstawienia z powodu JCV+ zaczęły się po 1–2 miesiącach stosowania natalizumabu, ale nasiliły się po 6 miesiącach, prawdopodobnie w związku z ponownymi wizytami lekarskimi. Wskaźniki przerwania leczenia z „innych powodów” (z wyłączeniem JCV+) były podobne we wszystkich kohortach (test Graya,  $p=0,29$ ), chociaż niewielka część pacjentów z kohorty FGL<sup>afterNTZ</sup> przerwała leczenie natychmiast po rozpoczęciu.

Ponieważ różne przyczyny przerwania leczenia wykluczają się wzajemnie, niższy odsetek jednego powodu można potencjalnie wytłumaczyć wyższym odsetkiem innego. Jednak całkowity odsetek osób kończących leczenie był konsekwentnie wyższy w przypadku kohorty FGL<sup>afterNTZ</sup>, a różnicę w odsetku zdarzeń niepożądanych ustalono, zanim odsetek osób przerywających leczenie z innych powodów zaczął wzrastać w kohorcie leczonej natalizumabem.

### Analiza warstwowa

Aby zbadać wpływ współzmiennych, zestawiono powody przerywania leczenia ze stratyfikacją według wieku, płci, wyniku EDSS i MSIS-29. Wiek był skorelowany z wyższymi wskaźnikami przerywania leczenia, szczególnie w przypadku zdarzeń niepożądanych. Natomiast odsetek osób przerywających leczenie z powodu braku efektu był mniejszy wśród starszych pacjentów leczonych fingolimodem, ale wzrastał u starszych pacjentów leczonych natalizumabem. Kohorta pacjentów FGL<sup>afterNTZ</sup> miała najniższą wytrzymałość w leczeniu i najwięcej zdarzeń niepożądanych w obu grupach wiekowych, ale pacjenci z kohorty FGL<sup>NTZ-naive</sup> mieli taką samą wytrzymałość w leczeniu jak pacjenci przyjmujący natalizumab wśród starszych pacjentów, chociaż nadal zgłaszali więcej działań niepożądanych leku.

Przerwanie leczenia było częstsze wśród kobiet. Wśród pacjentów stosujących natalizumab, wszyscy 24 pacjenci, którzy przegrali leczenie z powodu JCV+ i wszyscy z wyjątkiem jednego, którzy przegrali leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych, to kobiety. Jednak ogólny wzorzec zmniejszonej wytrzymałości na leczeniu w kohorcie FGL<sup>afterNTZ</sup> i większej liczby przerwań leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych w przypadku fingolimodu niż w przypadku natalizumabu był widoczny zarówno wśród mężczyzn, jak i kobiet.

**Tabela 202. Porównanie profilu bezpieczeństwa natalizumabu i fingolimodu. Przerwanie leczenia po 12. miesiącach; n (%); Frisell 2015 [45]\*.**

Punkt końcowy	Natalizumab, N=640	Fingolimod, N=876	Fingolimod po wcześniejszym leczeniu natalizumabem, N=383	Fingolimod u pacjentów wcześniej nieleczonych, N=461
<b>Przerwanie leczenia po 12. miesiącach, n (%)</b>				
<b>Z powodu zdarzeń niepożądanych</b>	21 (3,0%)	90 (10,0%)	47 (12,0%)	40 (9,0%)
<b>Z powodu braku skuteczności leczenia</b>	26 (4,0%)	55 (6,0%)	31 (8,0%)	23 (5,0%)
<b>Z powodu innych przyczyn</b>	37 (6,0%)	28 (3,0%)	14 (4,0%)	13 (3,0%)
<b>Ocenzurowane</b>	14 (2,0%)	11 (1,0%)	2 (1,0%)	9 (2,0%)

### Kalincik 2015 [46]

Trwałość leczenia nie różniła się istotnie statystycznie między porównywanymi terapiami, przy czym odsetek pacjentów przerywających terapię po 24. miesiącach sięgał odpowiednio 27% i 31% w grupach otrzymujących natalizumab i fingolimod ( $p=0,9$ ).

**Tabela 203. Porównanie profilu bezpieczeństwa natalizumabu i fingolimodu w czasie 24. miesiący leczenia; %; HR [95% CI] [46]\*.**

Punkt końcowy	Kohorta badana I, natalizumab	Kohorta badana II, fingolimod	Wartość p*
<b>Odsetek pacjentów przerywających leczenie po 24. miesiącach HR [95% CI]</b>	27,0%	31,0%	0,9
<b>Ryzyko przerywania leczenia</b>	1,0		0,9

Punkt końcowy	Kohorta badana I, natalizumab	Kohorta badana II, fingolimod	Wartość p*
<b>HR [95% CI]</b>	[0,7; 1,5]		

\* wartość pochodząca z publikacji referencyjnej.

### Carruthers 2014 [47]

Leczenie przerwano u 25 z 69 pacjentów (36,2%) leczonych natalizumabem. Najczęstszymi przyczynami zaprzestania leczenia natalizumabem, z których każda wystąpiła u sześciu osób (8,7%), były serokonwersja JCV, obecność przeciwciał neutralizujących natalizumab oraz zdarzenia niepożądane, w tym reakcja na wlew u czterech pacjentów. Było dwóch dodatkowych pacjentów, u których po rozpoczęciu leczenia odnotowano dodatni status JCV, ale zdecydowali się oni pozostać na leczeniu natalizumabem. Zatem ogólny wskaźnik serokonwersji JCV w grupie leczonej natalizumabem wyniósł 11,6%.

Z kolei w grupie leczonej fingolimodem, terapię przerwano u 8 z 36 pacjentów (22,2%). Najczęstszą przyczyną przerwania leczenia były działania niepożądane (16,7%), w tym kołatanie serca (5,6%), zwiększona aktywność enzymów wątrobowych (2,8%), duszność (2,8%), wysypka (2,8%) i podwyższenie ciśnienia krwi (2,8%).

Tabela 204. Porównanie profilu bezpieczeństwa natalizumabu i fingolimodu; n (%) [47]\*.

Punkt końcowy	Kohorta badana, Natalizumab, N=69	Kohorta kontrolna, Fingolimod, N=35
<b>Odsetek pacjentów przerywających leczenie</b>	25 (36,2%)	8 (22,2%)
<b>Zdarzenia niepożądane</b>		
<b>Ogółem</b>	6 (8,7%)	6 (16,7%)
<b>Reakcja na infuzję</b>	3 (4,3%)	0 (0,0%)
<b>Ból głowy</b>	2 (2,9%)	0 (0,0%)
<b>Półpasiec</b>	1 (1,4%)	0 (0,0%)
<b>Podwyższona aktywność enzymów wątrobowych</b>	0 (0,0%)	1 (2,8%)
<b>Kołatanie serca</b>	0 (0,0%)	2 (5,6%)
<b>Duszności</b>	0 (0,0%)	1 (2,8%)
<b>Wysypka</b>	0 (0,0%)	1 (2,8%)
<b>Zwiększone ciśnienie krwi</b>	0 (0,0%)	1 (2,8%)
<b>Aktywność choroby<sup>a</sup></b>	1 (1,4%)	1 (2,8%)
<b>Ciąża</b>	1 (1,4%)	1 (2,8%)
<b>Serokonwersja JCV</b>	6 (8,7%)	-
<b>Przeciwciała neutralizujące natalizumab</b>	6 (8,7%)	-
<b>Logistyka/wygoda osobista pacjenta</b>	4 (5,8%)	0 (0,0%)
<b>Przyczyny związane z ubezpieczeniem zdrowotnym</b>	1 (1,4%)	0 (0,0%)



\* wartość pochodząca z publikacji referencyjnej; JCV: wirus Johna Cunninghama. <sup>a</sup> aktywność choroby zdefiniowano jako obecność nawrotu lub nowych zmian w badaniu MRI na podstawie przeglądu karty.

Odsetek pacjentów, którzy przerwali leczenie natalizumabem był liczbowo wyższy niż w kohorcie stosującej fingolimod.

### Gajofatto 2014 [50]

Podczas ostatniej wizyty kontrolnej leczenie przerwano 52,6% pacjentów w grupie stosującej natalizumab i 26,7% pacjentów stosujących fingolimod. Przyczynami przerwania stosowania natalizumabu były działania niepożądane (n=5, w tym 4 reakcje nadwrażliwości i jedno podejrzenie postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii), nieskuteczność leczenia. Przyczynami przerwania stosowania fingolimodu były zdarzenia niepożądane (n=2), nieskuteczność leczenia (n=3) i inne powody (n=3).

**Tabela 205. Porównanie profilu bezpieczeństwa fingolimodu i natalizumabu podczas ostatniej wizyty kontrolnej; n (%) [50]\*.**

Punkt końcowy	Kohorta badana, natalizumab	Kohorta kontrolna, fingolimod
Odsetek pacjentów przerywających leczenie, n (%)	30 (52,6%)	8 (26,7%)
Odsetek pacjentów doświadczających zdarzeń niepożądanych, n (%)	16 (28,1%)	28 (93,3%)

\* wartość pochodząca z publikacji referencyjnej.

Zdarzenia niepożądane wystąpiły u 28,1% pacjentów leczonych natalizumabem i 93,3% pacjentów otrzymujących fingolimod. Różnica wynikała głównie z limfopenii (<800 limfocytów/mm<sup>3</sup> w żyłnej krwi obwodowej) występującej u 23 pacjentów otrzymujących fingolimod i u żadnego pacjenta otrzymującego natalizumab. Inne działania niepożądane zgłaszane w grupie leczonej fingolimodem to zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (n=5), ból głowy (n=4), nadciśnienie (n=3), infekcje górnych dróg oddechowych (n=3), zakażenie opryszczką wargową (n=2), zapalenie błony śluzowej żołądka (n=2), leukopenia (n=2), kołatanie serca (n=2), niedokrwistość (n=1), ból pleców (n=1), obrzęk kończyn dolnych (n=1), obrzęk płamki żółtej (n=1). Inne działania niepożądane zgłaszane w grupie natalizumabu to reakcje nadwrażliwości (n=4), zakażenie dróg oddechowych (n=4), zakażenie dróg moczowych (n=4), nudności/wymioty (n=2), bóle stawów (n=2), zmęczenie (n=2), wzrost aktywności enzymów wątrobowych (n=2) i kandydoza pochwy (n=1).

Leczenie natalizumabem przerwano u jednego pacjenta z podejrzeniem postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii, potwierdzonym po wielokrotnym, wysokoczułym teście PCR na obecność DNA JCV w płynie mózgowo-rdzeniowym. Przypadek ten dotyczył 46-letniej kobiety leczonej natalizumabem przez 36. miesięcy w momencie wystąpienia pogorszenia stanu neurologicznego. Pacjentka otrzymywała wcześniej azatioprynę przez 3 lata i uzyskała dodatni wynik testu na obecność przeciwciał anty-JCV w surowicy. Po przerwaniu leczenia stan pacjentki nadal się pogarszał, prezentując cechy kliniczne

odpowiadające zapalnemu zespołowi rekonstytucji immunologicznej, który ustąpił w ciągu kilku tygodni z ciężkimi następstwami neurologicznymi.

### Boziki 2021 [52]

Przeciwciała anti-JCV wykryto u 35/84 pacjentów leczonych natalizumabem i u 14/54 pacjentów leczonych fingolimodem. W sumie 31/84 pacjentów otrzymujących natalizumab i 6/54 pacjentów otrzymujących fingolimod miało ujemny wynik przez cały czas trwania leczenia.

**Tabela 206. Porównanie profilu bezpieczeństwa fingolimodu i natalizumabu; n [52]\*.**

Punkt końcowy	Kohorta badana, natalizumab, N=84	Kohorta kontrolna, fingolimod, N=54	Wartość p*
Odsetek pacjentów, u których wykryto seropozytywność przeciwko JCV, n (%)	35 (41,6%)	14 (25,93%)	-
Odsetek pacjentów, którzy mieli ujemny wynik na obecność przeciwciał anti-JCV przez cały okres badania, n (%)	31 (36,9%)	6 (11,11%)	-
Pacjenci przerywający leczenie, n	70	29	0,094
Odsetek pacjentów doświadczających zdarzeń niepożądanych związanych z infekcjami, n (%)	2 (2,38%)	9 (16,67%)	-
Średni czas odstawienia leczenia z powodu nawrotu i/lub aktywności mózgu w obrazowaniu MRI, średnia ± SD [lata]	2,92 ± 0,51	3,05 ± 0,59	p=0,878

\* wartość pochodząca z publikacji referencyjnej; JCV - wirus Johna Cunninghama (ang. *John Cunningham Virus*);

Przerwanie leczenia nastąpiło wcześniej u 29 pacjentów leczonych fingolimodem w porównaniu z 70 pacjentami otrzymującymi natalizumab, jednakże różnica w średnim czasie trwania leczenia pomiędzy grupami nie była istotna statystycznie (p=0,094). Przyczynami przerwania leczenia była głównie seropozytywność przeciwko JCV (39,29%), obawy przed postępującą wieloogniskową leukoencefalopatią (PML) u 29 pacjentów (34,52%), konwersja do wtórnie postępującego stwardnienia rozsianego i/lub wzrost punktacji EDSS u 15 pacjentów (17,86%), woła pacjenta w 12 przypadkach (14,29%), nieskuteczność u 10 pacjentów (11,9%), planowanie ciąży u 2 pacjentek (2,4%) i kwestie ubezpieczenia u 1 pacjenta (1,2%) dla grupy leczonej natalizumabem. W grupie leczonej fingolimodem przyczyną przerwania leczenia była nieskuteczność u 13 (24,07%) pacjentów, limfopenia u 12 (22,22%) pacjentów, konwersja do wtórnie postępującego stwardnienia rozsianego i/lub wzrost punktacji EDSS u 3 (5,56%) pacjentów oraz planowanie ciąży u 1 pacjentki (1,85%).

Dwóch pacjentów (2,38%) w grupie leczonej natalizumabem doświadczyło działań niepożądanych związanych z infekcjami, a mianowicie odpowiednio nawracających infekcji dróg moczowych i półpaśca. W pierwszym przypadku, działania niepożądane nie stanowiły powodu do przerwania leczenia. W drugim przypadku półpasiec był drugorzędym powodem przerwania leczenia, obok statusu seropozytywności przeciwko JCV i obaw związanych z rozwojem PML. Dziewięciu pacjentów (16,67%) w grupie leczonej fingolimodem doświadczyło działań niepożądanych związanych z infekcjami, a

mianowicie nawracających infekcji dróg moczowych. Poza infekcjami i limfopenią w kohorcie leczonej fingolimodem nie wystąpiły żadne inne zdarzenia niepożądane. Średni czas odstawienia leczenia z powodu nawrotu i/lub aktywności choroby w obrazowaniu MRI mózgu nie różnił się między grupą stosującą natalizumab a grupą stosującą fingolimod.

#### **5.4.6. ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA NATALIZUMABU W LECZENIU PACJENTÓW Z RZUTOWO-REMISYJNĄ POSTACIĄ STWARDNIENIA ROZSIANEGO – PORÓWNANIE BEZPOŚREDNIE Z INTERFERONEM BETA-1A, INTERFERONEM BETA-1B I/LUB OCTANEM GLATIRAMERU – badania nierandomizowane**

##### **Zivadinov 2012 [29]**

U pacjentów leczonych natalizumabem siedmiu pacjentów doświadczyło reakcji alergicznej w 1. roku i zostało wycofanych z badania. W drugim roku u jednej pacjentki rozwinął się rak piersi i przerwano leczenie natalizumabem. Ponadto u jednej 53-letniej pacjentki z RSPMS doszło do rozwoju PML około czterech miesięcy po zakończeniu dwuletniego okresu obserwacji i zmarła około czterech miesięcy później. Nie zaobserwowano innych obaw dotyczących bezpieczeństwa stosowania natalizumabu w badanej populacji (w tym zakażeń oportunistycznych i reakcji anafilaktycznych). W grupie leczonej interferonem beta-1a nie zgłoszono żadnych problemów dotyczących bezpieczeństwa.

#### **5.4.7. ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA NATALIZUMABU W LECZENIU PACJENTÓW Z RZUTOWO-REMISYJNĄ POSTACIĄ STWARDNIENIA ROZSIANEGO – PORÓWNANIE BEZPOŚREDNIE Z FUMARANEM DIMETYLU – badania nierandomizowane**

##### **Vollmer 2019 [25]**

Czas do przerwania leczenia/ wycofania z badania wynosił 13,0 miesięcy w grupie chorych stosujących natalizumab oraz 10,0 miesięcy wśród pacjentów otrzymujących fumaran dimetylu.

**Tabela 207. Bezpieczeństwo stosowania natalizumabu w bezpośrednim porównaniu do fumaranu dimetylu w populacji ogólnej; % [25].**

Punkt końcowy	Kohorta badana natalizumab N=451	Kohorta kontrolna fumaran dimetylu N=342	Wartość p
Wycofanie z badania z jakichkolwiek przyczyn	32,6%	47,1%	<0,001
Wycofanie z badania z powodu zdarzeń/ działań niepożądanych	6,7%	24,0%	<0,001
Wycofanie z badania z powodu zakażenia JCV	12,6%	0,0%	<0,001

W porównaniu z fumaranem dimetylu stosowanie natalizumabu wiązało się z istotnie statystycznie ( $p < 0,001$ ) niższym ryzykiem:

- przerwania leczenia bez względu na przyczynę (OR=1,84; 95%: 1,38; 2,46; po adjustacji: OR=2,13, 95% CI: 1,53; 2,96;  $p < 0,001$ ),
- przerwania leczenia z powodu wystąpienia zdarzeń/ działań niepożądanych (OR=4,43; 95% CI: 2,83; 6,91;  $p < 0,001$ ).

Ponadto w grupie chorych stosujących natalizumab raportowano istotnie wyższe ryzyko wycofania z badania z powodu pozytywnego testu na obecność wirusa JC, który nie występował u pacjentów poddanych terapii fumaranem dimetylu ( $p < 0,001$ ).

W przypadku wycofania z badania z powodu działań niepożądanych, u 12 z 30 pacjentów, którzy przerwali leczenie natalizumabem wykryto obecność przeciwciał neutralizujących lek.

**Tabela 208. Bezpieczeństwo stosowania natalizumabu w bezpośrednim porównaniu do fumaranu dimetylu w populacji ogólnej; najczęstsze przyczyny przerwania terapii [25].**

Punkt końcowy	Kohorta badana natalizumab N=451	Kohorta kontrolna fumaran dimetylu N=342
<b>Najczęstsze przyczyny przerwania terapii</b>	- pozytywny wynik testu na obecność wirusa JC; - zaczerwienienie skóry; - wysypka; - uderzenie gorąca	-zaburzenia żołądkowo-jelitowe; - zaczerwienienie skóry; - wysypka; - uderzenia gorąca

Do najczęściej raportowanych przyczyn przerywania terapii natalizumabem, poza zakażeniem JCV, należały: zaczerwienie skóry, wysypka oraz uderzenia gorąca, stanowiące łącznie 46,7% przypadków wycofania z badania, w tym uwzględniono 12 chorych z obecnością przeciwciał anty-natalizumab.

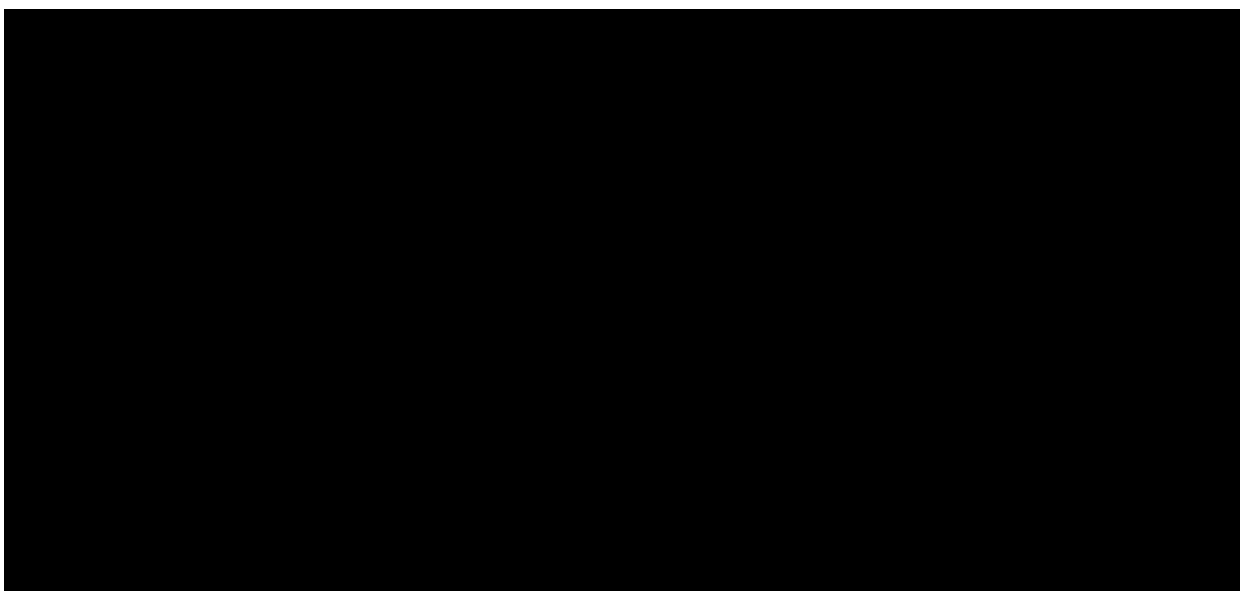
W grupie chorych stosujących fumaran dimetylu, najczęstszą przyczyną przerwania leczenia z powodu zdarzeń/ działań niepożądanych były zaburzenia żołądkowo-jelitowe (80,5%), a także zaczerwienienie skóry, wysypka oraz uderzenia gorąca (30,5%).

Podsumowując, natalizumab był lepiej tolerowany niż fumaran dimetylu w czasie 2 lat terapii. Główną przyczyną przerwania leczenia fumaranem dimetylu były zdarzenia/ działania niepożądane, podczas gdy w grupie chorych stosujących natalizumab było to oportunistyczne zakażenie wirusem JC.

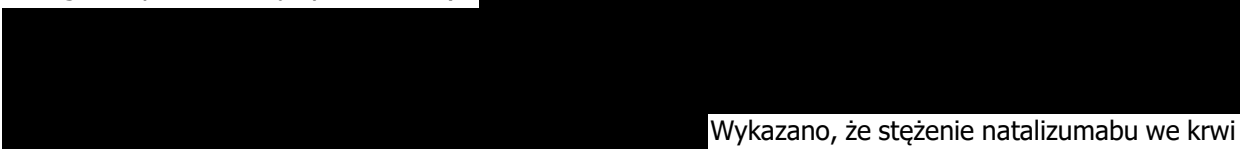
## 6. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI NATALIZUMABU – WYNIKI POZOSTAŁYCH BADAŃ

Odnaleziono 4 badania: TONiC - Mills i wsp. 2022 [8] oraz SISTER - Gold i wsp. 2022 [9], NEXT-MS, Toorop i wsp. 2023 [10], w których oceniano efekty stosowania natalizumabu podawanego podskórnice z natalizumabem stosowanym dożylnie w populacji pacjentów z RRMS, a także wyniki kwestionariuszowego badania Edwards i wsp. 2022 [11].

Celem badania TONiC [8] było określenie postrzegania i zadowolenia z leczenia natalizumabem u pacjentów przestawionych z preparatu podawanego dożylnie (IV) na formę do podania podskórnego (SC), w oparciu o specjalnie zaprojektowane kwestionariusze, w tym Kwestionariusz Preferencji Pacjenta (PPQ). Spośród 9 osób, które zostały przestawione ze stosowania natalizumabu IV na natalizumab SC, wszyscy wyrazili „dość silną” lub „bardzo silną” preferencję dla natalizumabu podawanego podskórnice względem natalizumabu stosowanego dożylnie.



Głównym celem prospektywnego badania kohortowego NEXT-MS [10] było określenie stężenia natalizumabu IV (300 mg) we krwi, w zależności od odstępów czasu pomiędzy poszczególnymi dawkami leku. W trakcie badania nastąpiła zmiana protokołu, polegająca na umożliwieniu pacjentom stosowania natalizumabu w postaci podawanej podskórnice (N=15). Większość pacjentów stosowała natalizumabu IV a następnie SC z wydłużonymi odstępami pomiędzy dawkami (brak dokładniejszych danych na temat długości przerw między dawkami).



Wykazano, że stężenie natalizumabu we krwi jest istotnie statystycznie ( $p < 0,001$ ) niższe podczas podawania leku drogą podskórną w porównaniu z drogą dożylną. Niemniej jednak u żadnego pacjenta nie wykryto przeciwciał przeciwko natalizumabowi

podczas stosowania tego leku w formie podskórnej, jak również żaden z uczestników otrzymujących natalizumab SC nie wykazywał oznak radiologicznej lub klinicznej aktywności choroby [10].

W kwestionariuszowym badaniu Edwards i wsp. 2022 [11] uczestniczyło 78 pacjentów, leczonych natalizumabem SC, spośród których 82% zostało przestawionych z wcześniejszej terapii natalizumabem IV a pozostali rozpoczęli leczenie od natalizumabu SC. Natalizumab stosowany podskórnym był dobrze tolerowaną alternatywą dla wlewu dożylnego; większość była zadowolona ze zmiany, uznając wstrzyknięcie podskórne za wygodniejsze, chociaż niektórzy pacjenci zgłaszali większy ból, zwłaszcza w przypadku podania w ramię. Spośród 50 pacjentów leczonych natalizumabem SC, którzy wypełnili kwestionariusz, 7 zgłosiło łagodne działania niepożądane, w tym ból, obrzęk, nudności i zmęczenie. 84% pacjentów stosujących natalizumab SC zgłosiło większą wygodę, a 96% pacjentów było zadowolonych lub bardzo zadowolonych ze zmiany.

**Podsumowując, wstępne wyniki badań obserwacyjnych wskazują na silną preferencję formy podskórnej podania natalizumabu wynikającą z komfortu terapii i krótszego czasu podania, w przypadku chorych którzy zdecydowali się na zmianę formy podania tego leku. Natalizumab podawany podskórnym jest dobrze tolerowany a reakcje w miejscu wstrzyknięcia są relatywnie rzadkie i o łagodnym nasileniu.**

W niniejszym rozdziale omówiono także wyniki badania RCT o akronimie AFFIRM, przeprowadzonego w subpopulacji pacjentów wcześniej nieleczonych (RES) [57]-[61], dotyczącego porównania natalizumabu względem placebo. Badanie to nie spełniło kryteriów włączenia do zasadniczej części niniejszej analizy ponieważ dotyczyło porównania natalizumabu względem placebo, w związku z tym szczegółowo opisano je w aneksie.

W ramach ww. badania natalizumab podawany był drogą dożylną.

### **Pacjenci wcześniej nieleczeni lekami modyfikującymi aktywność choroby – BADANIE RCT (EFEKTYWNOŚĆ KLINICZNA)**

W subpopulacji pacjentów wcześniej nieleczonych zidentyfikowano randomizowane badanie AFFIRM [58], [57]-[61], dotyczące porównania natalizumabu względem placebo. Badanie to nie spełniło kryteriów włączenia do zasadniczej części niniejszej analizy ponieważ dotyczyło porównania natalizumabu względem placebo, niemniej jednak zdecydowano o przedstawieniu jego wyników z zakresu skuteczności klinicznej w aneksie, ponieważ jest to jedno z głównych badań RCT dla natalizumabu, stanowiących podstawę rejestracji tego leku w terapii RRMS a ponadto w badaniu tym wyodrębniono wyniki dla subpopulacji RES, zgodnej z definicją w proponowanym programie lekowym (wystąpienie  $\geq 2$  rzutów i jednej zmiany GD+ przed włączeniem do badania). **W badaniu wykazano,**

**że w subpopulacji pacjentów z RES, natalizumab jest skuteczniejszy od placebo pod względem wszystkich ocenianych punktów końcowych z zakresu skuteczności (tj. rocznego wskaźnika rzutów, progresji niepełnosprawności czy zmian w MRI).**

## 7. DODATKOWA OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA NATALIZUMABU

W celu uzupełnienia oceny bezpieczeństwa stosowania natalizumabu, analizę profilu bezpieczeństwa poszerzono o dane dotyczące podawania leku w postaci infuzji dożylniej i przedstawiono wyniki dotyczące występowania zdarzeń/ działań niepożądanych, zamieszczone w innych doniesieniach naukowych oraz w badaniach niespełniających kryteriów włączenia do głównej części analizy klinicznej.

Ponadto, w celu szerszego określenia profilu bezpieczeństwa natalizumabu w analizowanym wskazaniu, w niniejszym opracowaniu przedstawiono również dane z raportów o działaniach niepożądanych, zbieranych i publikowanych przez:

- Europejską Agencję ds. Leków (ang. *European Medicines Agency*; EMA);
- Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (ang. *Food and Drug Administration*; FDA);
- Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLWMIPIB);
- *Health Canada*,
- *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb*;
- *Uppsala Monitoring Centre*.

Zidentyfikowano ponadto przeglądy systematyczne bez meta-analizy, analizy zbiorcze na podstawie wyników badań retrospektywnych, badania RCT, które nie spełniły kryteriów włączenia do zasadniczej części analizy, w których oceniano bezpieczeństwo stosowania natalizumabu oraz badania obserwacyjne, w których oceniano jedynie bezpieczeństwo natalizumabu [62]- [77] , [78], [79], [80], [81], [82], [83], [84], [88], [89], [90], [87], [91], [92], [93], [94], [95], [96], [97], [98], [99], [85], [86], [100], [101], [58], [92], [93], [94], [95], [96], [97], [98], [99]. Charakterystyka ww. opracowań oraz wyniki i wnioski zostały szczegółowo opisane w rozdz. 14.5 i 14.7. w Aneksie.

### 7.1. PODSUMOWANIE DODATKOWEJ OCENY PROFILU BEZPIECZEŃSTWA NATALIZUMABU

Publikacje uwzględnione w niniejszym rozdziale wskazują na akceptowalny profil bezpieczeństwa natalizumabu. Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami/ działaniami niepożądanymi podczas stosowania natalizumabu są: zmęczenie, ból głowy, infekcje, w tym infekcje dróg moczowych oraz górnych dróg oddechowych, a także reakcje alergiczne.

W pierwotnych, randomizowanych, kontrolowanych badaniach klinicznych [100], [58], [246], [247] natalizumab był dobrze tolerowany przez pacjentów. Do działań/ zdarzeń niepożądanych najczęściej raportowanych w pierwszym badaniu II fazy należały bóle głowy oraz infekcje [247]. W głównym



badaniu RCT III fazy o akronimie AFFIRM przeprowadzonym z kontrolną grupą otrzymującą placebo [58] w okresie leczenia i obserwacji wynoszącym 2 lata, 95,0% chorych z grupy badanej oraz 96,0% pacjentów z grupy kontrolnej doświadczyło co najmniej 1 działania/zdarzenia niepożądanego. Do najczęściej obserwowanych działań/ zdarzeń niepożądanych należały: ból głowy (38,0% w grupie badanej vs 33,0% w grupie kontrolnej), zmęczenie (27,0% vs 21,0%), artralgia (19,0% vs 14,0%) oraz reakcje alergiczne (9,0% vs 4,0%). Co istotne, jedynie zmęczenie oraz reakcje alergiczne występowały istotnie statystycznie częściej w grupie badanej niż w grupie chorych otrzymujących placebo. Ogólna częstość występowania infekcji nie różniła się pomiędzy grupą badaną, a grupą kontrolną. Między grupami nie wykazano również istotnej różnicy w zakresie ryzyka wystąpienia ciężkich działań/ zdarzeń niepożądanych [58].

Obserwowane działania/zdarzenia niepożądane cechowały się łagodnym, umiarkowanym lub dużym nasileniem, odpowiednio u 17,0%, 55,0% i 23,0% chorych stosujących natalizumab oraz u 13,0%, 56,0% oraz 27,0% pacjentów otrzymujących placebo. Przegląd systematyczny Raina i wsp. 2022 [91] wykazał, że infekcyjne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem natalizumabem zgłoszono w 94,0% włączonych do analizy badań, jednak ich dotkliwość nie była wysoka. Infekcję dróg moczowych zgłaszano w 16,9%, zakażenie wirusem opryszczki u 0,7%, zakażenia górnych dróg oddechowych u 7,3%, zapalenie nosogardzieli u 17,0% pacjentów stosujących natalizumab. Co ciekawe, autorzy stwierdzili, że częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem natalizumabu może wynikać z produkcji przeciwciał przeciwko natalizumabowi, co z kolei osłabia odporność. W badaniu Munoz-Ortiz i wsp. 2021 [88] dokonano przeglądu dowodów naukowych i raportowanych okulistycznych zdarzeń niepożądanych, które mogły być potencjalne związane z leczeniem farmakologicznym pacjentów ze stwardnieniem rozsianym. Nie stwierdzono jednak aby zgromadzone dane dotyczące okulistycznych zdarzeń niepożądanych związanych z natalizumabem były wystarczające do przeprowadzania w tym kierunku badań przesiewowych. Niemniej jednak, w przypadku wystąpienia jakichkolwiek objawów ocznych, zdecydowanie zaleca się natychmiastową ocenę przez specjalistę okulistę [88].

W raportach i alertach publikowanych przez agencje, takie jak m.in. *European Medicines Agency* (EMA) oraz *Food and Drug Administration* (FDA), ale także *Uppsala Monitoring Centre* i *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb* podkreślano ryzyko występowania infekcji i zakażeń oportunistycznych wynikających z immunosupresyjnego działania natalizumabu, w tym ryzyko postępującej, wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML) i sposoby postępowania w przypadku narażenia lub podejrzenia rozwoju PML. Opisywano również ryzyko wystąpienia reakcji nadwrażliwości/alergicznym oraz reakcji związanych z infuzją leku. W publikacjach [66], [67], [78], [79], [85], [86] wskazano na czynniki ryzyka wystąpienia PML, takie jak: obecność przeciwciał anty-JCV w surowicy krwi, długi czas leczenia natalizumabem (powyżej 2 lat), a także wcześniejsze stosowanie leków immunosupresyjnych, które powinny być brane pod uwagę w czasie podejmowania decyzji o rozpoczęciu lub kontynuacji

terapii natalizumabem. Ponadto, naukowcy z *American Academy of Neurology* (AAN) podkreślili, że następstwa PML mogą być zminimalizowane dzięki wczesnemu wykryciu zakażenia m.in. za pomocą częstych badań MRI [85].

Wyniki przeglądu systematycznego [80] obejmującego badania obserwacyjne w zakresie oceny bezpieczeństwa stosowania natalizumabu były spójne z wynikami wcześniejszych badań, zarówno próby RCT III fazy o akronimie AFFIRM [58], jak i dużego badania obserwacyjnego akronimie TOP [341]; nie raportowano żadnych nowych i niespodziewanych zdarzeń w czasie terapii natalizumabem. Częstość występowania ciężkich (ang. *serious*) zdarzeń niepożądanych była ogólnie niska (0,0%-6,0%), a reakcje nadwrażliwości występowały rzadko (u 0,0%-12,0% chorych). W 4 badaniach raportowano postępującą, wieloogniskową leukoencefalopatię (PML). W 6 przypadkach PML zdiagnozowana została po otrzymaniu 30-50 infuzji natalizumabu, co potwierdza związek między występowaniem zakażenia, a długim czasem leczenia. Niemniej, 5 przypadków PML obserwowano po podaniu mniej niż 30 dawek leku, co sugeruje, że liczba infuzji nie może stanowić jedyne kryterium przy oszacowywaniu ryzyka w czasie terapii. Kwestię występowania PML oraz zespołu zapalnej rekonstrukcji immunologicznej (IRIS) analizowano również w przeglądzie systematycznym [81], w którym podkreślono, że ryzyko wystąpienia PML zależy od: jednoczesnego lub wcześniejszego stosowania leków immunosupresyjnych, czasu ekspozycji na natalizumab oraz poziomu przeciwciał przeciw wirusowi JC. Dodatkowo, przegląd systematyczny z meta-analizą wykazał, że młodsi pacjenci i mniejsza liczba kopii JC w płynie mózgowo-rdzeniowym wiążą się z lepszymi wynikami i rokowaniem. To odkrycie zwraca uwagę na konieczność jak najszybszej oceny pacjentów pod kątem możliwego PML, częstego monitorowania pacjentów leczonych DMT i ewentualnego skracania czasu ekspozycji na natalizumab, zwłaszcza u starszych pacjentów, ponieważ natalizumab był najczęściej występującym DMT związanym z PML [87].

Post-marketingowe badanie retrospektywne Osima i wsp. 2019 [96] skupiało się na występowaniu postępującej, wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML) u chorych na stwardnienie rozsiane, stosujących leki modyfikujące przebieg choroby (DMT). Odsetek pacjentów, u których raportowano rozwój PML wynosił: 4,3% w przypadku stosowania natalizumabu, 2,9% - rytuksymabu, 0,23% – octanu glatirameru, 0,20% – fumaranu dimetylu oraz 0,07% dla interferonu beta. Wartości przeprowadzonego porównania wskazały, że ryzyko wystąpienia PML było najwyższe w czasie terapii natalizumabem i fingolimodem, a niższe w przypadku stosowania fumaranu dimetylu i rytuksymabu [96]. Prospektywne badanie obserwacyjne, będące częścią programu PERCEPT (ang. *PERCEPTION of risk in patients on NTZ and physicians*) sugeruje, że jedynie czynniki takie jak personalne postrzeganie pacjenta odnośnie ryzyka wystąpienia PML, decyzja lekarza o kontynuacji lub przerwaniu leczenia natalizumabem oraz fakt pojawienia się lub nie przeciwciał anti-JCV w trakcie leczenia, były istotnie statystycznie związane z definitywnym przerwaniem dalszego leczenia natalizumabem [95]. Jednocześnie, wyniki retrospektywnej analizy na podstawie danych z francuskiego rejestru chorych na stwardnienie rozsiane OFSEP (fr. *Observatoire Francais de la Sclerose en Plaques*) wykazują, że

zmniejszenie częstości występowania PML obserwowane od roku 2013 mogło być związane z rozpowszechnieniem wykonywania testów serologicznych na obecność wirusa JC, a także implementacją strategii minimalizacji ryzyka wdrożoną przez agencję EMA w przypadku stosowania terapii modyfikujących przebieg stwardnienia rozsianego [98].

Do działań/ zdarzeń niepożądanych najczęściej raportowanych w badaniu RCT II fazy [101] przeprowadzonym w populacji pacjentów narodowości japońskiej należały infekcje, a następnie zaburzenia układu nerwowego oraz zaburzenia żołądkowo-jelitowe. Żaden z pacjentów nie przerwał leczenia natalizumabem ze względu na działania/ zdarzenia niepożądane. Co istotne, w okresie obserwacji wynoszącym 2 lata nie raportowano żadnego przypadku PML [101].

Wyniki badania obserwacyjnego [94], przeprowadzonego w oparciu o dane z włoskiego systemu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii (ang. *Regional Pharmacovigilance Program*) wykazały, że natalizumab stosowany u pacjentów z RRMS w okresie obserwacji wynoszącym 3 lata charakteryzuje się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa a pojawiające się zdarzenia niepożądane charakteryzowały się nieznacznym stopniem nasilenia. Stwierdzono, że większość zdarzeń niepożądanych obserwowanych w czasie leczenia to spodziewane działania niepożądane wynikające z mechanizmu działania leku. Aż 55,68% chorych nie raportowało żadnych działań/zdarzeń niepożądanych, a w okresie obserwacji wynoszącym 3 lata w grupie 88 monitorowanych pacjentów zgłoszono 1 przypadek PML.

Wyniki badania obserwacyjnego [94], przeprowadzonego w oparciu o dane z włoskiego systemu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii (ang. *Regional Pharmacovigilance Program*) wykazały, że natalizumab stosowany u pacjentów z RRMS w okresie obserwacji wynoszącym 3 lata charakteryzuje się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa a pojawiające się zdarzenia niepożądane cechują się nieznacznym stopniem nasilenia. Stwierdzono, że większość zdarzeń niepożądanych obserwowanych w czasie leczenia to spodziewane działania niepożądane wynikające z mechanizmu działania leku. Aż 55,68% chorych nie raportowało żadnych działań/zdarzeń niepożądanych, a w okresie obserwacji wynoszącym 3 lata w grupie 88 monitorowanych pacjentów zgłoszono 1 przypadek PML.

Badania immunohistologiczne wskazują, że natalizumab wiąże się z łożyskiem oraz tkankami płodu, co wskazuje na potencjalną teratogenność lub działanie poronne. Badanie z dziedziny toksykologii reprodukcyjnej wykazało brak fetotoksyczności natalizumabu oraz teratogennych efektów związanych z leczeniem. Dane obejmujące 95 przypadków ciąży w czasie trwania badań klinicznych oraz dane z raportów post-marketingowych sugerują, że ekspozycja na natalizumab w czasie ciąży nie miała negatywnego wpływu na przebieg ciąży i zdrowie dziecka. Niemniej z powodu braku wystarczająco wiarygodnych danych, stosowanie natalizumabu w ciąży jest przeciwwskazane. W przypadku potwierdzenia ciąży należy bezzwłocznie przerwać leczenie i monitorować rozwój płodu [154]. Jak podkreślili autorzy opracowania optymalne byłoby zaprzestanie terapii natalizumabem na co najmniej 3

miesiące przed poczęciem. Do dodatkowej oceny bezpieczeństwa włączono także wyniki kilku badań obserwacyjnych, które nie spełniły kryteriów włączenia do zasadniczej części analizy. Wyniki dużego badania kohortowego Ebrahimi i wsp. 2015 [92], oceniającego bezpieczeństwo stosowania natalizumabu w czasie pierwszego trymestru ciąży i jego wpływ na rozwój płodu u pacjentek z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego wykazały, że terapia natalizumabem nie wydaje się zwiększać ryzyka wystąpienia malformacji płodu, przedterminowego porodu oraz niskiej masy urodzeniowej dziecka w porównaniu do pacjentek z RRMS nie przyjmujących natalizumabu w czasie ciąży [92]. Analiza przeprowadzona w badaniu Friend i wsp. 2016, na podstawie danych z międzynarodowego rejestru TPER (ang. *Tysabri Pregnancy Exposure Registry*) sugeruje, że ryzyko malformacji płodu oraz częstość spontanicznych poronień u pacjentek poddanych działaniu natalizumabu tuż przed poczęciem lub w czasie ciąży jest zbliżone do wyników obserwowanych w populacji ogólnej, składających się z kobiet zdrowych będących w fizjologicznej ciąży. Wyniki przeglądu systematycznego [82] również wykazały, że ekspozycja na natalizumab u kobiet w ciąży nie wpływała na niższą masę urodzeniową noworodków ani na ryzyko przedwczesnego porodu. Jednocześnie w ramach przeglądu [83] raportowano, że stosowanie natalizumabu w czasie ciąży wydaje się nie zwiększać ryzyka spontanicznego poronienia, ale obserwowano niższą masę urodzeniową u noworodków narażonych na lek w późnych miesiącach ciąży; wartości te były nieznacznie niższe niż w zdrowej grupie kontrolnej, niemniej pozostawały zbliżone do wartości obserwowanych w chorej ale nieekspozowanej kohorcie kontrolnej.

Dodatkowo, przeprowadzona analiza w ramach przeglądu systematycznego [84] wykazała, że żaden z badanych leków modyfikujących przebieg choroby, w tym natalizumab, fumaran dimetylu i teryflunomid nie powodował istotnego statystycznie zwiększenia ryzyka jakichkolwiek psychiatrycznych zdarzeń/działań niepożądanych. Meta-analiza danych z 5 badań wykazała poprawę w zakresie objawów depresyjnych w wyniku stosowania natalizumabu ( $p=0,06$ ), a wyniki agregacji danych z 2 badań wskazały na zmniejszenie uczucia niepokoju w trakcie terapii natalizumabem, choć raportowana różnica zmian również nie osiągnęła poziomu istotności statystycznej.

Brak jest wiarygodnych dowodów na mutagenne działanie natalizumabu, zarówno w wynikach badań klinicznych, jak i badań *in vitro*. Natalizumab nie wykazuje żadnego efektu na wzrost guzów lub przerzuty w ksenogenicznych modelach mysich. Przypadki występowania raka piersi oraz raka podstawnokomórkowego w badaniu klinicznym AFFIRM znajdowały się w zakresie norm obserwowanych w tak dużej populacji [58], [154]. W lutym 2008 roku opublikowano 2 przypadki czerniaka u pacjentek ze stwardnieniem rozsianym leczonych natalizumabem. Kolejny przypadek czerniaka z przerzutami raportowano w badaniu klinicznym AFFIRM. W odniesieniu do potencjalnego wpływu natalizumabu na komórki czerniaka istnieje wiele kontrowersji; jedni badacze postulują, że kontakt integryn ze śródbłonkiem promuje powstawanie przerzutów, inni z kolei wskazują na ochronny efekt integryn oraz szkodliwy wpływ natalizumabu. Niemniej, aktualnie brak jest wiarygodnych dowodów naukowych

wskazujących na częstsze występowanie czerniaka u pacjentów leczonych natalizumabem, niż w populacji ogólnej. Aktywna choroba nowotworowa, poza rakiem podstawnokomórkowym stanowi przeciwwskazanie do terapii natalizumabem [154].

Jednak odnaleziono jedno retrospektywne, międzynarodowe badanie Dolladilla i wsp. 2021 [97] oparte na danych zgłaszanych do WHO, które oceniało ryzyko wystąpienia raka u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym, stosujących: alemtuzumab, fumaran dimetylu, fingolimod, octan glatirameru, interferon beta, natalizumab, okrelizumab lub teryflunomid. W celu oceny wpływu przepisanych DMT na występowanie raka przeprowadzono analizę nieproporcjonalności. Metoda ta stanowi odniesienie do oceny związku między lekiem a zdarzeniem niepożądanym w bazach danych nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii. Wyniki wykazały, że w kohorcie 240 933 pacjentów z przepisaniem DMT odnotowano 15 966 przypadków raka. Po dostosowaniu ze względu na wiek, płeć i region geograficzny, okazało się że zastosowanie natalizumabu, interferonu beta-1a, fumaranu dimetylu i fingolimodu było istotnie związane z częstszym zgłaszaniem przypadków raka, zwłaszcza nowotworów górnego odcinka przewodu pokarmowego, piersi, układu moczowego, w tym męskiego układu moczowo-płciowego oraz nowotworów układu nerwowego. Stosowanie natalizumabu było również związane z raportowanymi nowotworami hematologicznymi. Najwyższy odsetek zgonów spowodowanych rakiem stwierdzono dla interferonu- $\beta$  i natalizumabu (odpowiednio 12,7% i 10,4%), podczas gdy fumaran dimetylu i fingolimod miały najniższy wskaźnik zgonów (5,9 i 3,7%) [97].

W ramach kohortowego badania retrospektywnego [99] analizowano ryzyko wystąpienia ciężkich infekcji związanych z terapią modyfikującą przebieg choroby u pacjentów z MS. Raportowane wyniki wskazały, że największym ryzykiem ciężkich infekcji obarczona jest terapia rytuksymabem. W zakresie konieczności zastosowania leków przeciwwirusowych z powodu zakażenia wirusami *Herpes*, ryzyko to było większe u chorych leczonych interferonem beta lub octanem glatirameru niż w przypadku terapii natalizumabem. Analizowane dane z rejestru medycznego nie wskazały na żaden śmiertelny przypadek infekcji, co może wynikać z wdrożenia do praktyki klinicznej wytycznych w zakresie minimalizacji ryzyka związanego z zakażeniem wirusem ospy wietrznej i półpaśca w czasie stosowania fingolimodu oraz wirusem JC w trakcie terapii natalizumabem. W przeglądzie opisowym Scotto i wsp. 2021 [90] oceniano występowanie inwazyjnych zakażeń grzybiczych wśród pacjentów leczących się DMT z powodu stwardnienia rozsianego, jednak ogólny wskaźnik występowania był niski.

Celem przeglądu opisowego Biolato i wsp. 2021 [89] była analiza danych dotyczących hepatotoksyczności sprzed rejestracji i po wprowadzeniu do obrotu wszystkich terapii modyfikujących przebieg choroby (DMT) dostępnych w leczeniu rzutowo-remisyjnej stwardnienia rozsianego. Nieprawidłową czynność wątroby zgłaszano u 5,0% pacjentów i zostały ocenione jako ciężkie u <1,0% pacjentów dla okresu do maksymalnie 2 lat leczenia. W badaniach przedłużonych do 10 lat odsetek poważnych zdarzeń niepożądanych ze strony wątroby i dróg żółciowych potwierdzono u <1,0%

pacjentów. Od 2010 roku zgłoszono sześć przypadków ciężkiego uszkodzenia wątroby po wprowadzeniu natalizumabu na rynek i oszacowano, że hepatotoksyczność może pojawić się w dowolnym momencie leczenia, nawet po pierwszym podaniu natalizumabu. Zgłaszano także ciężkie przypadki uszkodzenia wątroby wywołanego natalizumabem, jak i autoimmunologicznego zapalenia wątroby, przy czym wiele przypadków nakładało się na te dwa stany i charakteryzowało się obecnością autoprzeciwciał i histologicznym wzorcem naciekania komórek plazmatycznych. U żadnego pacjenta nie rozwinęła się ostra niewydolność wątroby ani nie doszło do progresji do przewlekłego uszkodzenia wątroby. W badaniu klinicznym AFFIRM częstość występowania działań niepożądanych ze strony wątroby oraz wzrost aktywności enzymów wątrobowych wynosiła 4,0-5,0% w grupie chorych otrzymujących natalizumab i była zbliżona do wartości obserwowanych w grupie placebo. Hepatotoksyczność o dużym nasileniu (ang. *severe*) u chorych poddanych terapii natalizumabem była związana z innymi schorzeniami takimi jak kamica żółciowa lub stosowanie leków, przykładowo interferonu beta. Niemniej, u 1 zdrowego ochotnika w badaniu I fazy raportowano zapalenie wątroby po podaniu natalizumabu. Do listopada 2007 roku, kiedy całkowita liczba osób poddanych ekspozycji na natalizumab została oszacowana na 24 000, raportowano 8 przypadków ciężkich (ang. *serious*), hepatologicznych działań niepożądanych prawdopodobnie związanych ze stosowaniem natalizumabu, niemniej żaden przypadek nie zakończył się przeszczepem wątroby ani zgonem. Aktualnie, badanie aktywności enzymów wątrobowych jest rekomendowane przed rozpoczęciem terapii natalizumabem, jak i w momencie pojawienia się jakichkolwiek objawów dysfunkcji wątroby [62], [58], [154].

**Podsumowując, opublikowane dane wskazują na akceptowalny profil bezpieczeństwa natalizumabu stosowanego w rzeczywistej praktyce klinicznej. Pojawiającymi się najczęściej zdarzeniami niepożądanymi było zmęczenie, ból głowy, infekcje, w tym infekcje dróg moczowych oraz górnych dróg oddechowych, a także reakcje alergiczne. Agregacja danych z zakresu bezpieczeństwa i toksyczności może dostarczać pomocnych informacji dla klinicyстів oraz badaczy w odniesieniu do zastosowania natalizumabu w szerszej, bardziej zróżnicowanej populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego.**

## **8. OPRACOWANIA (BADANIA) WTÓRNE**

### **8.1. WSTĘP DO OMÓWIENIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH**

W wyniku przeszukiwania medycznych baz danych zidentyfikowano 9 przeglądów systematycznych z meta-analizą (w tym sieciową): Fogarty i wsp. 2016 [102], Giovannoni i wsp. 2020 [103], Lucchetta i wsp. 2018 [104], Xu i wsp. 2018 [105], Li i wsp. 2020 [106], Lucchetta i wsp. 2019 [107], Liu i wsp. 2021 [108], ICER 2017 [109] oraz Huisman i wsp. 2017 [110], Śladowska i wsp. 2022 [111], Bose i wsp. 2022 [112], Chen i wsp. 2022 [113] oraz Graves i wsp. 2022 [114], Tsivgoulis i wsp. 2016 [116], Siddiqui i wsp. 2018 [117], Piasecka-Stryczyńska i wsp. 2022 [118], Druge i wsp. 2022 [119] oraz Samjoo i wsp. 2023 [120], w ramach których porównywano efekty kliniczne natalizumabu względem innych leków modyfikujących przebieg choroby (DMT) lub/ i placebo w leczeniu pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego.

Wyniki porównań skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania natalizumabu względem wybranych komparatorów przedstawiono szczegółowo w rozdziale 5.2 natomiast podsumowanie wyników przeglądów [102] i [110] porównujących efekty kliniczne natalizumabu względem placebo oraz opracowania Graves i wsp. 2022 [114] zostało omówione poniżej.

Charakterystyka oraz najważniejsze wnioski z ww. opracowań wtórnych, a także wyniki meta-analiz, w których pozycjonowano efekty kliniczne natalizumabu względem komparatorów na podstawie porównań bezpośrednich z placebo znajdują się w Aneksie do niniejszego opracowania (rozdz. 14.6.). Podsumowanie analizy wyników i wniosków z opracowań (badań) wtórnych zostało omówione poniżej.

### **8.2. PODSUMOWANIE WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH**

W ramach niniejszej analizy klinicznej odnaleziono wszystkie badania kliniczne uwzględnione w opracowaniach (badaniach) wtórnych opisanych w referencjach, które dotyczyły stosowania natalizumabu oraz wybranych komparatorów u pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego.

Celem przeglądu systematycznego z meta-analizą Fogarty i wsp. 2016 [102] było porównanie skuteczności klinicznej leków modyfikujących przebieg choroby (DMT) u pacjentów w rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego w odniesieniu do wskaźnika nawrotów (rzutów) choroby oraz progresji niepełnosprawności, będących kluczowymi parametrami w procesie leczenia stwardnienia rozsianego. Wyniki meta-analizy sieciowej wskazały, że wszystkie leki z grupy DMT tj. interferon beta-1a, interferon beta-1b, peginterferon beta-1a, octan glatirameru, fumaran dimetylu, teryflunomid, fingolimod, alemtuzumab oraz natalizumab były istotnie skuteczniejsze niż placebo w zakresie redukcji rocznego

wskaźnika nawrotów (ARR) oraz progresji niepełnosprawności potwierdzonej po 3 oraz 6 miesiącach za pomocą skali EDSS.

Wielkość redukcji analizowanych parametrów różniła się między poszczególnymi preparatami; przeciwciała monoklonalne tj. natalizumab oraz alemtuzumab wykazywały najwyższą skuteczność ze wszystkich badanych leków, zarówno w odniesieniu do wskaźnika rzutów choroby, jak i progresji niepełnosprawności. Spośród leków stosowanych doustnie najwyższą skuteczność w zakresie redukcji wskaźnika ARR wykazywał fingolimod oraz fumaran dimetylu, podczas gdy małą różnicę obserwowano między teryflunomidem oraz innymi lekami DMT stosowanymi w terapii I rzutu. W odniesieniu do redukcji progresji niepełnosprawności potwierdzonej po 3 miesiącach, poza natalizumabem oraz alemtuzumabem wysoką skuteczność kliniczną wykazywały również fumaran dimetylu oraz peginterferon beta-1a. Co istotne, w zakresie redukcji 6-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności najwyższą skuteczność wykazywał interferon beta-1b, który jednocześnie był najmniej skutecznym preparatem w ocenie progresji niepełnosprawności potwierdzonej po 3 miesiącach [102].

Wyniki meta-analzy przeprowadzonej w przeglądzie [110] wskazują, iż zastosowanie natalizumabu, w porównaniu z placebo, w populacji pacjentów z agresywną postacią rzutowo-remisyjnego stwardnienia rozsianego (RES; definiowaną jako dwa lub więcej nawrotów związanych z progresją niesprawności w ciągu ostatniego roku i jedna lub więcej zmian GD+ w MRI lub wzrost obciążenia zmianami T2 w porównaniu z poprzednim MRI) wiąże się ze statystycznie istotną redukcją: rocznego wskaźnika rzutów a także 3- i 6-miesięcznej progresji niepełnosprawności.

W opracowaniu Graves i wsp. 2022 [114] uwzględniono wyniki przeprowadzonych meta-analiz dla natalizumabu oraz innych DMT będących komparatorami dla ocenianej interwencji (tj. interferonu i fingolimodu). Roczny wskaźnik rzutów oszacowany na podstawie meta-analzy był wyższy u pacjentów leczonych interferonem beta (ARR=0,69, 95% CrI: 0,51; 0,91) w porównaniu z natalizumabem (ARR=0,17; 95% CrI: 0,09; 0,31) przy czym nie przeprowadzono formalnej analizy statystycznej dla porównania wyników uzyskanych dla natalizumabu i interferonu beta. W przypadku fingolimodu ARR było porównywalny z natalizumabem i wynosił 0,11; 95% CrI: 0,04; 0,27.



## 9. DYSKUSJA

Stwardnienie rozsiane (ang. *multiple sclerosis*; MS) jest najczęstszą przewlekłą, demielinizacyjną chorobą ośrodkowego układu nerwowego (OUN) o nieznannej etiologii i prawdopodobnym podłożu autoimmunologicznym z wtórną neurodegeneracją. Charakteryzuje się dużą zmiennością oraz trudnym do przewidzenia przebiegiem [152], [155]. Stwardnienie rozsiane jest główną przyczyną niepełnosprawności neurologicznej i drugą co do częstości przyczyną niepełnosprawności po urazach u młodych dorosłych [155], [156]. Choroba może zostać rozpoznana w każdym wieku, przy czym najwięcej zachorowań notuje się między 20. a 40. rokiem życia [157], a ich szczyt przypada na 30. rok życia [158]. Choroba ta dotyczy głównie osób młodych, w związku z czym stanowi ogromny problem społeczny, jak również wyzwanie dla współczesnej medycyny [158]. Cechą charakterystyczną są widoczne w mózgu i rdzeniu kręgowym uszkodzenia w postaci utraty mieliny, oligodendrocytów, a także zwyrodnienia neuronów [156], [159]. Obecnie wyróżnia się 3 główne postacie MS: rzutowo-remisyjną (ang. *relapsing-remitting multiple sclerosis*; RRMS) u około 90% chorych w momencie rozpoznania, postać wtórnie-postępującą (ang. *secondary-progressive multiple sclerosis*; SPMS, w którą przechodzi większość chorych z postacią rzutowo-remisyjną) oraz pierwotnie postępującą (ang. *primary progressive multiple sclerosis*; PPMS) – około 10% [159].

Stwardnienie rozsiane jest obecnie chorobą nieuleczalną [156], a terapia polega głównie na: leczeniu objawowym (łagodzeniu objawów choroby), leczeniu rzutów choroby (łagodzeniu ich następstw) oraz leczeniu modyfikującym naturalny przebieg choroby (polegającym na zmniejszeniu liczby nawrotów [rzutów] w możliwie jak najdłuższej perspektywie czasowej oraz opóźnieniu rozwoju i progresji niepełnosprawności) [155].

Szczegółowy opis dotyczący analizowanego problemu zdrowotnego został przedstawiony w Analizie Problemu Decyzyjnego (APD) [137].

Wytyczne praktyki klinicznej opublikowane w ostatnich kilku latach dotyczące leczenia pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego zalecają w I linii leczenia stosowanie octanu glatirameru, interferonu beta-1a, peginterferonu beta-1a, interferonu beta-1b, fumaranu dimetylu lub teryflunomidu. W przypadku pacjentów z szybko postępującą chorobą możliwe jest również stosowanie natalizumabu, fingolimodu, alemtuzumabu lub kładrybiny w I rzucie leczenia. W przypadku braku odpowiedzi na leczenie I rzutu lub nietolerancji leku wdraża się terapię natalizumabem lub fingolimodem. Niektóre wytyczne wskazują również na możliwość zastosowania alemtuzumabu. W III rzucie terapii zalecane jest stosowanie leków o działaniu immunosupresyjnym, tj. mitoksantronu, azatiopryny, cyklofosfamidu [137], [174].

Niektóre DMT stosowane w leczeniu stwardnienia rozsianego podawane są drogą dożylną. Niemniej jednak u niektórych pacjentów obserwowana

[180].

Celem niniejszej analizy klinicznej jest ocena efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) natalizumabu podawanego podskórnie (Tysabri® 150 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce) w porównaniu do wybranych komparatorów w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego (ang. *Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis, RRMS*),

- u których stwierdzono nieskuteczność leczenia interferonem beta-1a lub interferonem beta-1b lub octanem glatirameru lub fumaranem dimetylu lub peginterferonem beta-1a lub teryflunomidem lub ozanimodem lub ponosimodem lub ofatumumabem, definiowaną jako wystąpienie jednego lub więcej rzutów w poprzednich 12 miesiącach oraz co najmniej jedno nowe ognisko GD+ lub co najmniej dwa nowe ogniska w sekwencji T2 (subpopulacja określona w niniejszej analizie jako SOT, ang. *Suboptimal Therapy Group*);
- z szybko rozwijającą się, ciężką postacią choroby, rozpoznawaną kiedy zostaną spełnione oba z poniższych parametrów (subpopulacja określona w niniejszej analizie jako RES, ang. *Rapidly Evolving Severe*):
  - co najmniej dwa rzuty wymagające leczenia sterydami powodujące niesprawność;
  - zmiany w badaniu rezonansu magnetycznego: co najmniej jedna nowa zmiana GD+ lub co najmniej dwie nowe zmiany w sekwencji T2.

Produkt leczniczy Tysabri® (natalizumab) jest selektywnym inhibitorem cząsteczek adhezyjnych wiążącym się z podjednostką  $\alpha 4$  integryny ludzkiej, która ulega znacznej ekspresji na powierzchni wszystkich leukocytów, z wyjątkiem neutrofilii. Natalizumab wiąże się swoiście z integryną  $\alpha 4\beta 1$ , blokując interakcję z jej receptorem, cząsteczką adhezji międzykomórkowej naczyń 1 (VCAM-1) i ligandami – osteopontyną oraz alternatywnie uformowaną domeną fibronektyny – segmentem łączącym 1 (CS-1). Natalizumab blokuje interakcję integryny  $\alpha 4\beta 7$  z adresyną - cząsteczką adhezyjną błon śluzowych 1 (MadCAM-1). Zakłócenie tych interakcji molekularnych zapobiega przenikaniu limfocytów jednojądrowych przez śródbłonek do zapalnej tkanki śródmiąższowej. Dalszy mechanizm działania natalizumabu może obejmować supresję reakcji zapalnych toczących się w zmienionych chorobowo

tkankach w wyniku hamowania interakcji pomiędzy leukocytami wykazującymi ekspresję  $\alpha 4$  z ich ligandami w macierzy pozakomórkowej i komórkach śródmiąższowych. W ten sposób natalizumab może działać supresyjnie na proces zapalny trwający w miejscu objętym chorobą i hamować dalszą rekrutację komórek zapalnych w tkance objętej zapaleniem [62].

Skuteczność kliniczną oraz bezpieczeństwo stosowania natalizumabu oceniano w badaniu II fazy opublikowanym w 2003 roku [247], w którym: 68 chorych otrzymywało 3 mg natalizumabu na kg masy ciała, 74 chorych przyjmowało lek w dawce 6 mg/kg masy ciała a 71 chorych otrzymywało placebo, dożylnie co 28 dni przez okres 6 miesięcy. Wykazano, że natalizumab hamuje tworzenie się zmian ulegających wzmocnieniu po podaniu kontrastu o około 90%. Efekt ten pojawił się już po miesiącu od podania pierwszej dawki leku i utrzymywał się przez cały okres leczenia. W oparciu o pozytywne wyniki badania II fazy przeprowadzono 2 duże, międzynarodowe badania III fazy o akronimie AFFIRM [58] oraz SENTINEL [246], z randomizacją, podwójnym zamaskowaniem oraz grupą placebo. Wyniki badania RCT o akronimie AFFIRM [58] potwierdzają hipotezę, że interakcja między integryną  $\alpha 4\beta 7$  a cząsteczkami adhezyjnymi naczyń i błon śluzowych stanowi istotną komponentę stanu zapalnego w ośrodkowym układzie nerwowym u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym, a przerwanie tego oddziaływania i osłabienie procesu zapalnego dzięki zastosowaniu natalizumabu przynosi istotne korzyści kliniczne. Terapia natalizumabem u pacjentów z RRMS wpłynęła na istotną statystycznie redukcję wskaźnika nawrotów (rzutów) oraz istotnie statystycznie zmniejszenie progresji niepełnosprawności w okresie obserwacji wynoszącym ponad 2 lata. Należy podkreślić, że w ramach ww. badań stosowano natalizumab podawany w postaci infuzji dożylniej (IV).

Na terenie Unii Europejskiej natalizumab w postaci do podawania podskórnego (roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce) został zarejestrowany i dopuszczony do obrotu na podstawie pozwolenia wydanego przez Komisję Europejską w dniu 26 marca 2021 roku. Z kolei, natalizumab w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji został po raz pierwszy zarejestrowany 27 czerwca 2006 roku (data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 18 kwietnia 2016) [137].

**Na podstawie wyników randomizowanych badań o akronimach REFINE [1]-[4] oraz DELIVER [5]-[6] należy wnioskować o porównywalnej skuteczności klinicznej natalizumabu podawanego podskórnym (SC) względem natalizumabu podawanego w postaci infuzji dożylniej**

[REDACTED]

Ze względu na brak badań porównujących efekty kliniczne natalizumabu podawanego podskórnie względem wybranych komparatorów we wnioskowanej populacji z RRMS, w ramach niniejszej analizy omówiono dostępne dowody naukowe z zakresu efektywności klinicznej natalizumabu podawanego dożylnie (meta-analizy sieciowe, badania pierwotne), które można ekstrapolować na efekty stosowania natalizumabu w postaci wstrzyknięć podskórnych.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu medycznych baz danych odnaleziono randomizowane badania kliniczne porównujące bezpośrednio natalizumab IV z:

[REDACTED] fingolimodem [17] przeprowadzone w populacji pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego, z  $\geq 1$  nową zmianą Gd+ w ciągu 6 miesięcy przed badaniem przesiewowym lub  $\geq 2$  nowymi zmianami T2 w badaniu MRI mózgu w ciągu 6 miesięcy przed badaniem przesiewowym (w porównaniu z skanem 18 miesięcy przed badaniem przesiewowym) oraz wynikiem w rozszerzonej skali niepełnosprawności (EDSS)  $\leq 5,5$ . Włączeni pacjenci mogli być wcześniej leczeni przez  $\geq 6$  miesięcy octanem glatirameru lub preparatem interferonu beta, jeśli mieli  $\geq 9$  hiperintensywnych zmian T2-zależnych w badaniu MRI mózgu i doświadczyli  $\geq 1$  nawrotu podczas leczenia w ciągu 6 miesięcy przed badaniem przesiewowym (finalnie około połowa pacjentów była wcześniej leczona DMT), [REDACTED]

- interferonem beta-1a [12], interferonem beta-1a lub octanem glatirameru [13] przeprowadzone w populacji ogólnej pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego, wcześniej leczonych DMT. Populacja pacjentów z badania [13] (pacjenci z RRMS, leczeni IFN- $\beta$  lub octanem glatirameru, z  $\geq 1$  rzutem LUB  $\geq 2$  zmianami z MRI), w częściowo odpowiada definicji populacji SOT, podobnie populacja z badania [12] (pacjenci z RRMS, 2 potwierdzone rzuty pomimo leczenia IFN-

- interferonem beta-1b [14]-[15] lub interferonem beta-1a bądź octanem glatirameru [16], przeprowadzone w populacji pacjentów leczonych uprzednio natalizumabem IV, bez cech aktywności choroby, uwzględniające porównanie kontynuacji leczenia natalizumabem IV vs przestawienie na ww. DMT, [REDACTED]

Zidentyfikowano także liczne kohortowe badania obserwacyjne z grupą kontrolną:

[REDACTED] [23], [24], [25], [32], [33], [34], [35], [36], [37], [38], [39], [40], [41], [42], [43], [44], [45], [46], [47], [48], [49], [51], [52], [53], [54] w ramach których oceniano efekty kliniczne natalizumabu względem podstawowego komparatora – fingolimodu, przeprowadzone w populacji ogólnej pacjentów z RRMS, z aktywnością choroby podczas terapii stosowanymi wcześniej DMT (najczęściej

interferonem beta lub octanem glatirameru) lub z wysoce aktywną chorobą (za wyjątkiem badania [54], w przypadku którego nie podano informacji o kryteriach kwalifikacji do leczenia natalizumabem), [REDACTED]

[REDACTED] należy zaznaczyć, że w większości badań uczestniczyli pacjenci z Europy, gdzie fingolimod jest zarejestrowany w leczeniu pacjentów z wysoką aktywnością choroby pomimo pełnego i właściwego cyklu leczenia co najmniej jednym produktem leczniczym modyfikującym jej przebieg lub z szybko rozwijającą się, ciężką, ustępująco-nawracającą postacią stwardnienia rozsianego, definiowaną jako 2 lub więcej rzutów powodujących niesprawność w ciągu jednego roku oraz 1 lub więcej zmian ulegających wzmocnieniu po podaniu gadolinu w obrazach MRI mózgu lub znaczące zwiększenie liczby zmian T2 w porównaniu z wcześniejszym, ostatnio wykonywanym badaniem MRI [181], a więc we wskazaniach wysoce zbieżnych z refundowanymi w Polsce;

- [55], [56] w ramach których oceniano efekty kliniczne natalizumabu względem podstawowego komparatora – kładrybiny, przeprowadzone w populacji ogólnej pacjentów z RRMS, [REDACTED]

- [18], [19], [20], [21], [22], [23], [24], [25], w ramach których oceniano efekty kliniczne natalizumabu względem innych leków modyfikujących przebieg choroby stanowiących dodatkowe komparatory (interferonu beta-1a, interferonu beta-1b, octanu glatirameru, fumaranu dimetylu), przeprowadzone w populacji ogólnej pacjentów z RRMS, wcześniej leczonych DMT, [REDACTED]

- [26], [27], [28], [29], [23] w ramach których oceniano efekty kliniczne natalizumabu względem innych leków modyfikujących przebieg choroby stanowiących dodatkowe komparatory (interferonu beta-1a, interferonu beta-1b, octanu glatirameru, fumaranu dimetylu) ogólnej pacjentów z RRMS, wcześniej nieleczonych, w umiarkowanym stopniu zbieżne z wnioskowanymi kryteriami dla populacji RES, za wyjątkiem badania [26] i [23], [REDACTED]

Zidentyfikowano ponadto 4 badania nierandomizowane, dotyczące zastosowania natalizumabu SC, najczęściej:

- [8] przeprowadzonym w populacji pacjentów ze stwardnieniem rozsianym, w większości wcześniej nieleczonych;
- [9] przeprowadzonym w populacji pacjentów z RRMS, w większości wcześniej leczonych (głównie fingolimodem, octanem glatirameru, fumaranem dimetylu);
- [10] przeprowadzonym w populacji pacjentów ze stwardnieniem rozsianym, leczonych wcześniej natalizumabem IV, z różnymi odstępami czasu pomiędzy dawkami, przestawionych na natalizumab SC z powodu utrudnionego dostępu do żył;
- [11] przeprowadzonym w populacji pacjentów z RRMS w większości wcześniej leczonych natalizumabem IV.

Należy podkreślić, że natalizumab SC zgodnie z ChPL Tysabri® [62] jest zarejestrowany do stosowania u pacjentów dorosłych, a w zidentyfikowanych badaniach uczestniczyli głównie pacjenci dorośli.

**W związku z powyższym, reprezentatywność populacji ocenianej w uwzględnionych badaniach randomizowanych oraz badaniach obserwacyjnych z grupą kontrolną jest**

Należy jednak pamiętać, że zidentyfikowane badania stanowią jedyne dostępne dane dotyczące stosowania analizowanej interwencji oraz komparatorów u pacjentów cierpiących na stwardnienie rozsiane.

W przypadku peginterferonu beta-1a, teryflunomidu, ozanimodu, ofatumumabu oraz ponesimodu brak jest badań bezpośrednio porównujących jego efektywność kliniczną względem natalizumabu w populacji pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego.

W ramach ponownego przeszukania baz danych przeprowadzonego w niniejszej analizie na potrzeby potencjalnego porównania pośredniego z wykorzystaniem wspólnego komparatora nie zidentyfikowano nowych badań dotyczących natalizumabu lub analizowanych komparatorów, które dotyczyły istotnych klinicznie pierwszorzędowych punktów końcowych i nie zostałyby uwzględnione w najnowszych opublikowanych przeglądach systematycznych z meta-analizami sieciowymi (zidentyfikowanym w

przeszukaniu przeprowadzonym w momencie złożenia wniosku): Chen i wsp. 2022 [113] i Śladowska i wsp. 2022 [111], w związku z czym stwierdzono, że prezentowane w tych opracowaniach dane są aktualne i zdecydowano o przedstawieniu porównania natalizumabu względem wszystkich wybranych leków modyfikujących przebieg choroby (peginterferonu beta-1a, interferonu beta-1b, interferonu beta-1a, octanu glatirameru, fumaranu dimetylu, teryflunomidu, ofatumumabu, ozanimodu, poniesimodu) w oparciu o wyniki meta-analiz sieciowych przeprowadzonych w tych opracowaniach a także w ramach jednego z najbardziej wiarygodnych opracowań - Giovannoni i wsp. 2020 [103] oraz innych meta-analiz sieciowych zidentyfikowanych w trakcie przeszukiwania medycznych baz danych [102]-[110], [112], [114], [115].

W analizie uwzględniono również inne publikacje dodatkowe opracowania wtórne oraz inne publikacje włączone do rozszerzonej oceny profilu bezpieczeństwa natalizumabu [62]-[101], a także badanie nieopublikowane [124]-[129].

Odnalezione w ramach przeglądu medycznych baz danych badania [12], [13] były badaniami eksperymentalnymi z randomizacją, typu IIA według klasyfikacji doniesień naukowych, jednak ze względu na brak zamaskowania oraz małą liczebność analizowanej populacji chorych z RRMS, ich wiarygodność określono jako umiarkowaną. Ocena wiarygodności badań RCT oparta na kategoriach wskazuje na niejasne (wysokie) [12] oraz wysokie [13] ryzyko wystąpienia błędu systematycznego.

W badaniach RCT [12], [13] nie podano informacji z zakresu podejścia do testowanej hipotezy, niemniej Autorzy analizy założyli, że były to badania typu *non-inferiority* bezpośrednio porównujące aktywne terapie. Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego w pojedynczo zaślepionym badaniu RCT [17] oceniono jako wysokie, z uwagi na częściowe zaślepienie oraz fakt, że badanie zostało przedwcześnie przerwane decyzją sponsora. Z kolei ryzyko błędu systematycznego w badaniu RCT [14]-[15] oceniono jako niskie a w badaniu [16] jako niejasne (wysokie).

Wiarygodność badań kohortowych bez randomizacji w skali NOS została określona jako wysoka, za wyjątkiem badań [9], [30], [31], [53], [55], których wiarygodność została oceniona jako średnia i badania [54] z niską oceną w skali NOS. W przypadku badania [10] odstąpiono od oceny, ponieważ w referencji przedstawiono łącznie dane wyłącznie dla pacjentów leczonych natalizumabem SC, po zmianie protokołu badania.

Metodologia przeglądów systematycznych z meta-analizą sieciową według skali AMSTAR 2 została oceniona na: umiarkowaną [111], niską [102], [103], [104], [105], [106], [107], [108], [109], [113], [112], [92] oraz krytycznie niską [110], [114], [116], [117], [118]. Niemniej jednak w przypadku nowo opublikowanego opracowania [113], ocena w skali AMSTAR 2 może być zaniżona, z uwagi na brak dostępu do tekstu suplementu, w którym mogą znajdować się istotne dane. Podobnie w przypadku opracowania Samjoo i wsp. 2023 [120] nie było możliwości wiarygodnej oceny z uwagi na fakt, że w

momencie sporządzania analizy klinicznej nie był jeszcze dostępny suplement do przeglądu, zawierający istotne informacje z zakresu metodyki.

W przypadku badań uwzględniających porównanie natalizumabu z fingolimodem, w badaniu RCT [17], dawkowania natalizumabu oraz fingolimodu było zgodne z zarejestrowanym w Tysabri® [62] czy ChPL Gilenya® [181]. Z kolei w przypadku większości badań kohortowych [32], [33], [34], [35], [36], [37], [38], [39], [40], [41], [42], [43], [44], [45], [49], [50], [51], [52], [53], dotyczących rzeczywistej praktyki klinicznej nie podawano informacji o dawkowaniu natalizumabu i fingolimodu, niemniej można przypuszczać, że było ono zgodne z ChPL Tysabri® [62] czy ChPL Gilenya® [181].

W przypadku badań uwzględniających porównanie natalizumabu z kladrybiną, [55], [56] dawkowanie obu leków było zgodne z ChPL Tysabri® [62] i ChPL Mavenclad® [182].

W przypadku badań uwzględniających porównanie natalizumabu z dodatkowymi komparatorami, dawkowanie natalizumabu oraz interferonu beta-1b w badaniu RCT [13] oraz [14]-[15] było zgodne z zaleceniami przedstawionymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL) Tysabri® [62] oraz ChPL Betaferon® [143]. Dawkowanie natalizumabu w badaniu [12] było zgodne z ChPL, podczas gdy w grupie kontrolnej podawano interferon beta-1a (CinnoVex® zarejestrowany w Iranie) w dawce 20 µg/3x w tygodniu. Z kolei w badaniu [16] dawkowanie natalizumabu było zgodne z ChPL, natomiast w przypadku octanu glatirameru nie podano dawkowania. Należy podkreślić, że w większości badań obserwacyjnych w grupach kontrolnych analizowano łącznie interferon beta (bez podziału na interferon beta-1a oraz interferon beta-1b) oraz octan glatirameru. Tylko w kohortowym badaniu [18] interwencję alternatywną stanowił wyłącznie interferon beta-1a (odpowiednio: Rebif® oraz Avonex®), a w badaniu retrospektywnym [19] przedstawiono oddzielne wyniki dla porównania natalizumabu z interferonem beta (bez podziału na interferon beta-1a oraz interferon beta-1b) oraz oddzielnie wyniki dla porównania z octanem glatirameru. Dodatkowo, nie opisywano sposobu dawkowania analizowanych komparatorów, choć w większości badań kohortowych podawano nazwy handlowe zastosowanych preparatów zawierających interferon beta-1a, interferon beta-1b, octan glatirameru oraz fumaran dimetylu.

W badaniach nierandomizowanych dedykowanych natalizumabowi SC [8], [9] dawkowanie było zgodne ChPL, podczas gdy w badaniu [11] nie podano informacji o dawkowaniu a w badaniu [10] większość pacjentów stosowała dawki natalizumabu w dłuższych odstępach czasu niż standardowe 4 tygodnie.

**Uwzględniając, że włączone do niniejszej analizy badania RCT w większości dotyczyły natalizumabu podawanego drogą dożylną (za wyjątkiem badania DELIVER, REFINE oraz czterech badań o niższej wiarygodności), a raportowane wyniki mogą być ekstrapolowane na efekty stosowania leku we wstrzyknięciu podskórnym, tym samym reprezentatywność interwencji wnioskowanej oceniono jako względnie wysoką ze względu na testowanie**



**efektywności klinicznej natalizumabu w dawkach zgodnych z zalecanymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Tysabri® [62]. W przypadku badań nierandomizowanych reprezentatywność interwencji określono jako wysoką/prawdopodobnie wysoką. Niemniej reprezentatywność interwencji alternatywnych stosowanych w badaniu RCT [12] i [16] określono jako niejasną a w kohortowych badaniach obserwacyjnych określono jako dość wysoką lub w przypadku fingolimodu jako niejasną.**

**W badaniach klinicznych opisanych w niniejszym opracowaniu, oceniano istotne klinicznie punkty końcowe oraz ich surogaty** (przyjęte w praktyce klinicznej, których związek z klinicznie istotnymi punktami końcowymi jest dobrze udokumentowany w literaturze naukowej [137]), m. in.: roczny wskaźnik rzutów choroby, ocena zmian w ośrodkowym układzie nerwowym w oparciu o badania MRI (liczba i objętość nowych lub powiększających się zmian, atrofia mózgu) lub stopień progresji niesprawności pacjentów. W zakresie analizy profilu bezpieczeństwa oceniano ryzyko wystąpienia jakichkolwiek, a także ciężkich działań/ zdarzeń niepożądanych oraz ryzyko przerwania terapii z powodu wystąpienia działań/ zdarzeń niepożądanych. Niestety w żadnym z uwzględnionych badań nie oceniano wpływu zastosowanego leczenia na jakość życia pacjentów, która stanowi bardzo istotną kwestię w przypadku neurologicznej, nieuleczalnej choroby będącej przyczyną niesprawności najczęściej ludzi młodych. Niemniej, istotny wpływ terapii natalizumabem na redukcję progresji niepełnosprawności ocenianej w skali EDSS raportowany w szeregu badań klinicznych może sugerować również istotny wpływ leczenia na jakość życia pacjentów z RRMS. Ponadto, w analizie *post-hoc* badania AFFIRM w wyniku leczenia natalizumabem obserwowano istotną klinicznie poprawę sprawności poruszania się chorych ocenianą za pomocą testu szybkości przejścia dystansu 25 stóp (ang. *Timed 25-Foot Walk Test*) lub 100 metrów (ang. *Timed 100-Metre Walk Test*). Podkreślono, że stopień mobilności stanowi kluczową komponentę jakości życia pacjentów ze stwardnieniem rozsianym.

W większości badań okres leczenia i obserwacji był wystarczający do wykazania efektów zastosowanego leczenia w odniesieniu do takich punktów końcowych, jak m.in. nawrót choroby lub potwierdzona progresja niepełnosprawności. W badaniu RCT [12] okres leczenia i obserwacji wynosił odpowiednio 12 i 6 miesięcy, z kolei w badaniu RCT [13] okres obserwacji wynosił do 108 tygodni, jednakże żaden z pacjentów nie ukończył badania, głównie z uwagi na jego przedwczesne zakończenie spowodowane zbyt powolną rekrutacją. Podobnie badanie RCT REVEAL [17], które docelowo miało trwać przez 12 miesięcy, zostało przedwczesnie zakończone decyzją sponsora, z uwagi na zbyt powolną rekrutację; z tego powodu finalnie <5% pacjentów ukończyło badanie. Z kolei okres leczenia i obserwacji w badaniach RCT [16] i [14]-[15] trwał rok. Podobnie, w badaniach obserwacyjnych okres leczenia/obserwacji wynosił zazwyczaj co najmniej rok.

W wyniku przeglądu medycznych baz danych zidentyfikowano kilkanaście przeglądów systematycznych z meta-analizami sieciowymi [102], [103], [104], [105], [106], [107], [108], [109], [110], [111], [112], [113], [114], [116], [117], [118], [119], [120] dotyczącymi zastosowania natalizumabu i komparatorów (tj. innych DMT) w leczeniu ogólnej populacji pacjentów z RRMS (tj. niezależnie od stosowania lub nie wcześniejszej terapii DMT). Do wszystkich przeglądów kwalifikowano badania randomizowane z długim okresem obserwacji, w których oceniano zastosowanie leków modyfikujących przebieg choroby, w tym natalizumabu, względem placebo lub aktywnej terapii.

Zazwyczaj uwzględniano badania, w których analizowane interwencje podawano w zarejestrowanych i refundowanych w Polsce dawkowaniach: natalizumab 300 mg raz w miesiącu (produkt leczniczy Tysabri®), fingolimod w dawce 0,5 mg raz na dobę (produkt leczniczy Gilenya®), kladrybinę w skumulowanej dawce 3,5 mg/kg (produkt leczniczy Mavenclad®), interferon beta-1a w dawce 30 µg jeden raz w tygodniu (produkt leczniczy Avonex®), interferon beta-1a w dawce 22 µg lub 44 µg trzy razy w tygodniu (produkt leczniczy Rebif®), peginterferon beta-1a w dawce 125 µg co 2 tygodnie (produkt leczniczy Plegridy®), interferon beta-1b 250 µg co drugi dzień (produkty lecznicze: Betaseron®, Betaferon®, Extavia®), octan glatirameru 20 mg raz na dobę lub 40 mg trzy razy w tygodniu (produkt leczniczy Copaxone®), fingolimod 0,5 mg raz na dobę (produkt leczniczy Gilenya®), fumaran dimetylu 240 mg dwa razy na dobę (produkt leczniczy Tecfidera®), teryflunomid 14 mg raz na dobę (produkt leczniczy Aubagio®), ozanimod 0,92 mg, raz na dobę, po uprzedniej eskalacji dawkowania od dawki początkowej (produkt Zeposia®), ponesimod w początkowej dawka w postaci jednej tabletki o dawce 2 mg, raz na dobę, eskalowanej do dawki podtrzymującej 20 mg raz na dobę (produkt Ponvory®) oraz ofatumumabu w dawce 20 mg we wstrzyknięciu podskórnym co 4 tygodnie, po uprzednim zastosowaniu dawek wysycających (produkt Kesimpta®).

Głównym badaniem dla natalizumabu (300 mg co 4 tygodnie, dożylnie) uwzględnionym we wszystkich opracowaniach było AFFIRM [57]-[61], zawierające porównanie z placebo, do którego kwalifikowano pacjentów z rzutowym stwardnieniem rozsianym, z co najmniej jednym udokumentowanym rzutem choroby w ciągu 12 miesięcy przed rozpoczęciem badania.

**Natomiast reprezentatywność ocenianych interwencji i komparatorów oceniono jako wysoką, ze względu na testowanie efektywności klinicznej leków w dawkach zgodnych z zalecanymi w ich Charakterystykach Produktów Leczniczych.**

Jak wspomniano wcześniej, **pomimo faktu, że populacja chorych w badaniach REFINE i DELIVER nie odpowiada w pełni wnioskowanej populacji RES oraz SOT, to biorąc pod uwagę porównywalne efekty stosowania dwóch postaci farmaceutycznych natalizumabu,**

**zasadnym jest założenie, że skuteczność natalizumabu SC we wnioskowanej populacji RES i SOT jest taka sama jak natalizumabu IV.** Należy zaznaczyć, że postępowanie takie jest zgodne z wytycznymi AOTMiT [130] z 2016 roku, które w sytuacji, gdy populacja docelowa zdefiniowana na etapie analizy problemu decyzyjnego nie odpowiada próbie ocenianej w odnalezionym materiale dowodowym, dopuszczają przeprowadzenie analizy klinicznej w populacji zbliżonej do docelowej.

Ponadto wyniki badań nierandomizowanych, w większości opublikowanych dotychczas jedynie w postaci abstraktów konferencyjnych [8], [9], [11] oraz badania [10] wskazują, że pacjenci leczeni natalizumabem SC preferują tę formę podania leku względem formy stosowanej dożylnie. W przypadku natalizumabu podawanego drogą dożylną niedogodności wynikają z długiego czasu podania leku, konieczności dojazdu do ośrodka w którym podawany jest lek a także faktu, że u niektórych pacjentów pojawiają problemy z wkłuciem na potrzeby dożylnego podania. Najczęstszym powodem, dla którego pacjenci preferowali formę podskórną, był krótszy czas podawania leku i wygoda.

Po

zmianie terapii z natalizumabu IV na SC u żadnego pacjenta nie wykryto przeciwciał przeciwko natalizumabowi podczas stosowania tego leku w formie podskórnej, jak również żaden z uczestników otrzymujących natalizumab SC nie wykazywał oznak radiologicznej lub klinicznej aktywności choroby [10], co potwierdza założenie odnośnie porównywalnej skuteczności obu form podania leku.

W ramach meta-analiz sieciowych analizowano istotne kliniczne pierwszorzędowe punkty końcowe takie jak: roczny wskaźnik rzutów (ARR), 12-tygodniowa potwierdzona progresja niepełnosprawności, 24-tygodniowa potwierdzona progresja niepełnosprawności. W analizie bezpieczeństwa oceniano ryzyko wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz przerwania leczenia z powodu zdarzeń/działań niepożądanych.

Do najnowszych opracowań zaliczono przegląd Chen i wsp. 2022 [113], przeprowadzony zgodnie z wytycznymi PRISMA, oceniający skuteczność i bezpieczeństwo stosowania leków modyfikujących przebieg choroby w zarejestrowanych dawkach w porównaniu z placebo i pomiędzy sobą, u dorosłych pacjentów ze zdiagnozowanym rzutowym stwardnieniem rozsianym. W opracowaniu uwzględniono wyniki randomizowanych badań klinicznych przeprowadzonych w populacji dorosłych chorych z rozpoznaniem stwardnieniem rozsianym, zgodnie z kryteriami McDonald's, raportujące co najmniej jeden z głównych punktów końcowych będących przedmiotem zainteresowania (roczny wskaźnik rzutów i progresja niepełnosprawności potwierdzona po 12 tygodniach) oraz stosujących dowolne DMT w monoterapii, które zostały zatwierdzone przez FDA i EMA: interferon beta-1a, interferon beta-1b, kladrybina, octan glatirameru, mitoksantron, natalizumab, fingolimod, teryflunomid, fumaran dimetylu, peginterferon beta-1a, alemtuzumab, okrelizumab, siponimod, ozanimod, ofatumumab i ponesimod. W

opracowaniu uwzględniono wyniki randomizowanych badań klinicznych przeprowadzonych w populacji dorosłych chorych (tj. w wieku  $\geq 18$  lat) z potwierdzonym RMS i poddanych leczeniu za pomocą DMT [113].

Wykazano, że wszystkie terapie, z wyjątkiem interferonu beta-1a w dawce 22  $\mu\text{g}$  podawanego podskórnie, były istotnie statystycznie lepsze od placebo w zakresie rocznego wskaźnika rzutów (ARR). W porównaniu natalizumabu względem poszczególnych komparatorów, natalizumab w dawce 300 mg był bardziej skuteczny od niemal wszystkich leków wybranych jako komparatory (fingolimodu, interferonu beta-1a, interferonu beta-1b, peginterferonu beta-1a, octanu glatirameru, fumaranu dimetylu, teryflunomidu, ozanimodu, ponesimodu), z wyjątkiem kladrybiny i ofatumumabu. W przypadku drugiego punktu końcowego – progresji niepełnosprawności potwierdzonej po trzech miesiącach, raportowane w suplemencie wyniki wskazywały na wysoką niezgodność wyników badań bezpośrednich i wyników pośredniej oceny efektów większości leków, w tym również natalizumabu połączonego z siecią interwencji wyłącznie poprzez placebo, co wskazywało na wysokie prawdopodobieństwo błędów w raportowaniu wyników NMA dla tego punktu końcowego [113]. Wyniki te były niespójne z rezultatami innych NMA np. Samjoo i wsp. 2020 [115] i Giovannoni 2020 [103] a ponadto w opracowaniu Chen i wsp. 2022 nie przeprowadzono analizy dla istotnego punktu końcowego – progresji niepełnosprawności potwierdzonej po 6 miesiącach. W związku z powyższym zdecydowano o przeprowadzeniu własnej meta-analizy sieciowej dla punktów końcowych dotyczących progresji niepełnosprawności. Do przeprowadzenia obliczeń wykorzystano dane wejściowe dla punktów końcowych (3- i 6-miesięcznej progresji niepełnosprawności) przedstawione w suplemencie opracowania Samjoo i wsp. 2020 [115] dokonując jednocześnie aktualizacji przeszukania z uwzględnieniem analogicznych kryteriów włączenia badań do NMA opisanych w tym opracowaniu. W przeszukaniu uwzględniono ponadto dwa dodatkowe DMT, które nie były rozpatrywane w analizie Samjoo i wsp.: ponesimod i ozanimod. **Wyniki NMA wskazują, że stosowanie natalizumabu wiąże się z redukcją ryzyka progresji niepełnosprawności potwierdzonej po 6 miesiącach w porównaniu ze wszystkimi głównymi i dodatkowymi komparatorami (za wyjątkiem peginterferonu, który nie został uwzględniony w sieci dla tego punktu końcowego). W analizie SUCRA natalizumab, podobnie jak w opracowaniu Samjoo i wsp. 2020 [115] i Giovannoni 2020 [103] uplasował się na pierwszym miejscu wśród komparatorów, z najwyższym prawdopodobieństwem bycia najlepszą terapią pod względem skuteczności dla tego punktu końcowego. Należy zaznaczyć, że analiza ryzyka progresji choroby potwierdzonej po 6 miesiącach, z uwagi na fakt, że obejmuje dłuższy horyzont czasowy, jest ważniejsza i bardziej informatywna od progresji niepełnosprawności potwierdzonej po 3 miesiącach.**

Co istotne powyższe wyniki są spójne z wynikami zaktualizowanego przeglądu systematycznego Samjoo i wsp. 2023 [120], który został zidentyfikowany podczas modyfikacji i aktualizacji Analizy klinicznej, przeprowadzonej po dacie uzgodnienia

## **ostatecznej wersji wnioskowanego programu lekowego i wskazania dla natalizumabu SC [151].**

Za ważny przegląd systematyczny z meta-analizą sieciowa uznano opracowanie Giovannoni 2020 [103], przeprowadzone zgodnie z wytycznymi PRISMA i ISPOR. W opracowaniu uwzględniono wyniki prospektywnych, randomizowanych badań klinicznych przeprowadzonych w populacji dorosłych chorych (tj. w wieku  $\geq 18$  lat) z potwierdzonym RRMS ( $\geq 85\%$  badanej populacji) i poddanych leczeniu za pomocą DMT, w których okres obserwacji wyniósł co najmniej 12 miesięcy. W porównaniu z teoretycznie nowszym opracowaniem Liu i wsp. 2021 [108], w przeglądzie Giovannoni i wsp. 2020 [103] przeprowadzono bardziej wiarygodne analizy danych z uwagi na dostosowanie metod analizy do definicji punktów końcowych - w przypadku rocznego wskaźnika rzutów: RR [ang. rate ratio], HR [ang. hazard ratio] w przypadku czasu do progresji niepełnosprawności.

Wyniki porównania natalizumabu i komparatorów z placebo wskazują (w opracowaniu z uwagi na datę publikacji nie uwzględniono ofatumumabu, ponesimodu i ozanimodu) [103] że zastosowanie natalizumabu wiąże się z największą redukcją rocznego wskaźnika rzutów a **także największym prawdopodobieństwem redukcji ryzyka progresji niepełnosprawności potwierdzonej po 3 i 6 miesiącach, co wskazuje na bardzo wysoką skuteczność wnioskowanej interwencji. Należy ponadto zaznaczyć, że w przypadku redukcji ryzyka progresji niepełnosprawności potwierdzonej po 3 miesiącach widoczny był dopiero trend (nieistotna statystycznie przewaga) na korzyść natalizumabu w porównaniu z placebo, natomiast w dłuższym horyzoncie czasowym tj. po 6 miesiącach, wykazano, że natalizumab był istotnie statystycznie skuteczniejszy w porównaniu z placebo.**

Wyniki te są spójne z rezultatami pozostałych meta-analiz sieciowych [104]-[109], które wskazują że natalizumab jest istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) skuteczniejszy w zakresie redukcji rocznego wskaźnika rzutów, w populacji pacjentów z RRMS, względem wszystkich dodatkowych komparatorów zdefiniowanych w Analizie klinicznej.

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

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

**Ponadto wyniki zidentyfikowanych meta-analiz sieciowych wskazują, że natalizumab jest:**

- **istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) skuteczniejszy w zakresie redukcji rocznego wskaźnika rzutów, w populacji pacjentów z RRMS względem fingolimodu (wynik w 5/6 opracowań istotny statystycznie, a w 1/6 trend na korzyść natalizumabu);**
- **skuteczniejszy w zakresie redukcji rocznego wskaźnika rzutów, w populacji pacjentów z RRMS względem kladrybiny (wynik w 1/4 opracowań istotny statystycznie, a w 3/4 trend na korzyść natalizumabu).**

Niemniej jednak w przypadku pozostałych komparatorów, pomimo, że wyniki meta-analiz sieciowych są rozbieżne pod względem istotności statystycznej wyników, to podobnie wskazują na korzyść natalizumabu tj. w opracowaniu Lucchetta i 2018 [104] wykazano istotną statystycznie przewagę natalizumabu nad interferonem beta-1a 30 µg ow, octanem glatirameru 20 mg OD oraz interferonem beta-1a 44 µg tiw, natomiast w opracowaniu ICER 2017 [109] – jedynie trend na korzyść natalizumabu. W przypadku niepełnosprawności, teoretycznie bardziej wiarygodną metodą analizy danych, ze względu na dostosowanie do definicji tego punktu końcowego, stanowi analiza HR, zatem wyniki opracowania Lucchetta i 2018 [104] wydają się bardziej wiarygodne.

Ogólny profil bezpieczeństwa natalizumabu, określony w meta-analizach sieciowych na podstawie ryzyka wystąpienia ciężkich zdarzeń/działań niepożądanych i ryzyka przerwania leczenia z powodu zdarzeń/działań niepożądanych jest porównywalny do komparatorów głównych (fingolimodu, kladrybiny) jak i dodatkowych komparatorów.

Należy jednak podkreślić, że wyniki meta-analiz sieciowych są zawsze obarczone pewnym niemożliwym do ominięcia błędem metodycznym w postaci porównania poprzez komparator pośredni dwóch różnych doświadczeń klinicznych, co może następnie przełożyć się na ograniczenie wiarygodności otrzymanych wyników. Ograniczeniem przeprowadzonej meta-analizy sieciowej było również wykorzystanie głównie badań porównujących aktywną interwencję z placebo, ze względu na zidentyfikowanie tylko niewielkiej liczby badań bezpośrednio porównujących aktywne interwencje, w analizowanej populacji pacjentów. Dodatkowo określenie homogeniczności badań włączonych do meta-analizy sieciowej było utrudnione ze względu na brak przedstawienia kluczowych danych w publikacjach referencyjnych poszczególnych badań. Z tego względu, wyniki uzyskane na podstawie tej meta-analizy sieciowej należy interpretować z ostrożnością.

Należy zaznaczyć, że zidentyfikowano liczne badania nierandomizowane z grupą kontrolną [18]-[56], dotyczące porównania natalizumabu z komparatorami głównymi i dodatkowymi. Najwięcej badań kohortowych z grupą kontrolną zidentyfikowano w przypadku porównania natalizumabu z fingolimodem, niemniej jednak odstąpiono od przeprowadzenia meta-analizy ponieważ dostępne są wyniki porównań bezpośrednich o wyższej wiarygodności tj. badania RCT REVEAL [17], oraz wyniki porównań pośrednich o wysokiej wiarygodności, tj. NMA opartych na badaniach RCT (opisanych w rozdziale 5.2); a ponadto zidentyfikowane badania kohortowe były bardzo zróżnicowane pod wieloma względami. W wielu z nich

występowały istotne różnice pomiędzy charakterystyką wyjściową pacjentów leczonych natalizumabem i fingolimodem, w związku z czym posłużono się metodą dopasowania wskaźnika skłonności (ang. *propensity score-matching*), w celu ujednoczenia charakterystyk pacjentów, a ponadto część badań miała charakter prospektywny a część retrospektywny i występowały różnice w definicji ocenianych punktów końcowych, zwłaszcza progresji czy poprawy niepełnosprawności. Z uwagi na brak losowego przydziału do grup i różnice w charakterystykach wyjściowych pacjentów, badania te cechują się ograniczeniami, które mogą wpływać na wiarygodność uzyskanych wyników. Zatem bardziej wiarygodne wydaje się wnioskowanie na podstawie badań RCT oraz wyników NMA. Pomimo to, należy podkreślić, że wyniki meta-analiz sieciowych zasadniczo są zbieżne z wynikami uzyskanymi w obserwacyjnych przeprowadzonych w rzeczywistej praktyce klinicznej [23]-[25], [30]-[54], oraz badaniach randomizowanych [17]. Podobnie, w przypadku kladrybiny, wyniki badań nierandomizowanych [55], [56] wskazują na co najmniej trend w kierunku wyższej skuteczności natalizumabu oraz istotnie wyższą skuteczność natalizumabu nad interferonem beta, octanem glatirameru czy fumaranem dimetylu w zakresie ARR czy progresji niepełnosprawności [12]-[16].

**Niemniej, uwzględniając wyniki meta-analiz sieciowych, wyniki badań RCT oraz przede wszystkim obserwacje z badań kohortowych można stwierdzić, że pacjenci, u których doszło do nawrotu (rzutu) choroby w trakcie leczenia innymi DMT, odnoszą większe korzyści z przejścia (ang. *switching*) na leczenie natalizumabem niż z kontynuowania terapii wyjściowej lub stosowaniu innych DMT, w tym komparatorów głównych i dodatkowych. Zatem prawdopodobieństwo uzyskania określonego efektu leczenia w praktyce do obserwowanego w uwzględnionych badaniach klinicznych jest duże, ze względu**

**W przypadku populacji RES można stwierdzić, że prawdopodobieństwo uzyskania określonego efektu leczenia w praktyce do obserwowanego w uwzględnionych badaniach klinicznych jest dość duże**

Przeprowadzona w ramach niniejszej analizy dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa potwierdza akceptowalny profil bezpieczeństwa natalizumabu oraz dobrą tolerancję leku przez pacjentów. Należy jednak mieć na uwadze podwyższone ryzyko wystąpienia infekcji, w tym infekcji oportunistycznych wynikających z immunosupresyjnego działania natalizumabu, a także poważnego powikłania – postępującej, wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML).

Patogeneza PML u pacjentów poddanych leczeniu natalizumabem jest złożona i nie do końca poznana. Choroba ta raportowana była także w przypadku stosowania innych leków o charakterze przeciwciał monoklonalnych takich jak rytuksymab indukujący niszczenie limfocytów B lub efalizumab stosowany u chorych na łuszczycę. Wystąpienie PML raportowano u 1 pacjenta z chorobą Crohna, który stosował natalizumab w ramach badania o akronimie ENACT oraz u 2 pacjentów ze stwardnieniem rozsianym w badaniu o akronimie SENTINEL [246]. W badaniu ENACT zakażenie zostało pierwotnie zdiagnozowane jako astrocytoma, a dopiero w analizie *post mortem* rozpoznano PML [154].

W trakcie leczenia natalizumabem należy ściśle monitorować pacjentów w celu wczesnego wykrycia PML i wdrożenia odpowiedniego leczenia.

**Celem leczenia stwardnienia rozsianego jest zapobieganie kolejnym rzutom choroby, a w konsekwencji opóźnienie rozwoju niepełnosprawności, bez zwiększania ryzyka wystąpienia działań niepożądanych i pogorszenia jakości życia pacjentów. W oparciu o wyniki meta-analiz, badań randomizowanych oraz badań obserwacyjnych uwzględnionych w niniejszej analizie można uznać, że cel ten został osiągnięty u znacznej liczby pacjentów leczonych natalizumabem podawanym w dawce 300 mg we wlewie dożylnym raz na 4 tygodnie. Biorąc pod uwagę porównywalną efektywność obu form podania natalizumabu (dożylną i podskórną) uzyskane wyniki można ekstrapolować na formę podskórną natalizumabu.**

**Podsumowując, wyniki meta-analiz sieciowych, przeprowadzonych w ogólnej populacji pacjentów z RRMS wskazują na istotnie statystycznie większą skuteczność kliniczną natalizumabu względem fingolimodu oraz dodatkowych komparatorów: interferonu beta-1a, interferonu beta-1b, peginterferonu beta-1a, octanu glatirameru, fumaranu dimetylu, ozanimodu, ponesimodu oraz teryflunomidu w zakresie redukcji rocznego wskaźnika rzutów, natomiast porównywalną skuteczność względem kładrybiny i ofatumumabu. Wyniki meta-analizy sieciowej wskazały ponadto na brak różnic pomiędzy natalizumabem, a analizowanymi głównymi i podstawowymi komparatorami w zakresie występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych, jak i ryzyka przerywania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych. Pomimo wspomnianych ograniczeń niniejszej analizy klinicznej, wyniki uzyskane w ramach randomizowanych badań klinicznych, a przede wszystkim obserwacyjnych badań kohortowych wykazały, że natalizumab jest:**

- **bardziej skuteczny (obserwowany co najmniej trend na korzyść natalizumabu) od głównych komparatorów tj. fingolimodu i kładrybiny w zakresie redukcji rocznego wskaźnika rzutów, odsetka pacjentów wolnych od rzutów czy aktywności klinicznej i radiologicznej choroby czy progresji niepełnosprawności;**



- **istotnie statystycznie i klinicznie bardziej skuteczny od interferonu beta-1a, interferonu beta-1b oraz octanu glatirameru. Na podstawie wyników uzyskanych w szeregu badań, zarówno randomizowanych, jak i badań obserwacyjnych można wnioskować, że natalizumab stanowi skuteczną oraz bezpieczną opcję terapeutyczną w ogólnej populacji pacjentów z postacią rzutowo-remisyjną stwardnienia rozsianego, a także może być z powodzeniem zastosowany w ramach zmiany terapii (ang. *switching*) po niepowodzeniu leczenia I rzutu we wnioskowanej populacji SOT oraz w populacji RES.**

**Aktualnie pacjenci z wnioskowanej populacji, w sytuacji problemów z żyłami muszą zmieniać terapię natalizumabem IV na kladrybinę czy fingolimod bądź deeskalować na terapię platformową mniej skutecznymi lekami pierwszej linii.**

## 10. OGRANICZENIA ANALIZY KLINICZNEJ

### Ograniczenia analizy klinicznej

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

Podstawowym ograniczeniem, które może wpływać na stopień niepewności uzyskanych wyników i wyciągniętych wniosków jest:

- brak badań, zarówno randomizowanych, jak i bez randomizacji, w których oceniano efekty kliniczne natalizumabu podawanego drogą podskórną względem wybranych komparatorów głównych i dodatkowych, we wnioskowanej populacji RES i SOT, [REDACTED]
- oparcie wnioskowania na temat porównywalnej skuteczności natalizumabu podawanego podskórnie i dożylnie w populacji pacjentów z RRMS na wynikach badań [1]-[4], [5]-[6], które pomimo, że zostały przeprowadzone w populacji pacjentów nie w pełni zgodnej z wnioskowaną, to wskazują na porównywalne efekty stosowania natalizumabu SC i natalizumabu IV;
- oparcie wniosków w zakresie skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa stosowania wnioskowanej interwencji tj. natalizumabu w postaci wstrzyknięcia podskórnego we wnioskowanej populacji RES i SOT na wynikach zidentyfikowanych badań pierwotnych i wtórnych dotyczących stosowania natalizumabu w postaci infuzji dożylniej. Podejście takie zostało podyktowane porównywalną skutecznością natalizumabu podawanego drogą dożylną i podskórną udokumentowaną w badaniach RCT [1]-[4], [5]-[6];
- zidentyfikowane badania kliniczne z randomizacją, w których porównywano efekty kliniczne natalizumabu względem:
  - fingolimodu [17] przeprowadzono w populacji pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego, z  $\geq 1$  nową zmianą Gd+ w ciągu 6 miesięcy przed badaniem przesiewowym lub  $\geq 2$  nowymi zmianami T2 w badaniu MRI mózgu w ciągu 6 miesięcy przed badaniem przesiewowym (w porównaniu z skanem 18 miesięcy przed badaniem przesiewowym) oraz wynikiem w rozszerzonej skali niepełnosprawności (EDSS)  $\leq 5,5$ . Włączeni pacjenci mogli być wcześniej leczeni przez  $\geq 6$  miesięcy octanem glatirameru lub preparatem interferonu beta, jeśli mieli  $\geq 9$  hiperintensywnych zmian T2-zależnych w badaniu MRI mózgu i doświadczyli  $\geq 1$  nawrotu podczas leczenia w ciągu 6 miesięcy przed badaniem przesiewowym (finalnie około połowa pacjentów była wcześniej leczona DMT), co jest częściowo zbieżne z kryteriami kwalifikacji do populacji SOT czy RES (w przypadku pacjentów wcześniej nieleczonych);

- interferonu beta-1b [12] przeprowadzono w populacji pacjentów z RRMS, u których wystąpiły 2 rzuty choroby mimo stosowania interferonu beta [REDACTED]
  - interferonu beta-1a lub octanu glatirameru [13] przeprowadzono w populacji pacjentów z RRMS leczonych IFN-β lub octanem glatirameru, z  $\geq 1$  rzutem LUB  $\geq 2$  zmianami z MRI [REDACTED]
  - interferonu beta-1b [14] / [15] lub interferonu beta-1a bądź octanu glatirameru [16], przeprowadzono w populacji pacjentów leczonych uprzednio natalizumabem IV, bez cech aktywności choroby, w badaniach uwzględniano zatem porównanie kontynuacji leczenia natalizumabem IV vs przestawienie na ww. DMT, [REDACTED]
- porównanie skuteczności klinicznej natalizumabu względem interferonu beta i/lub octanu glatirameru lub fumaranu dimetylu oparte zostało przede wszystkim na retrospektywnych lub prospektywnych badaniach kohortowych przeprowadzonych w ogólnej populacji pacjentów nieodpowiadających na leczenie I rzutu;
  - w kohortowych badaniach obserwacyjnych oceniano skuteczność kliniczną natalizumabu w porównaniu do interferonu beta-1a, interferonu beta-1b lub octanu glatirameru lub fumaranu dimetylu, głównie w populacji pacjentów po niepowodzeniu terapii I linii bądź w populacji pacjentów wcześniej nieleczonych, w różnym stopniu spełniających kryteria włączenia dla SOT czy RES;
  - w badaniach kohortowych [22], [25], [49], [54], [55] uwzględniono pacjentów ze stwardnieniem rozsianym niezależnie od postaci choroby, jakkolwiek w części badań chorzy z RRMS stanowili największy odsetek pacjentów;
  - w retrospektywnym badaniu [20] uwzględniono 20% pacjentów z rzutową, wtórnie postępującą postacią MS, a najważniejsze wyniki z zakresu oceny skuteczności klinicznej natalizumabu względem interferonu beta lub/i octanu glatirameru przedstawiono dla ogólnej populacji;
  - zidentyfikowano tylko 2 badania kohortowe umożliwiające porównanie efektów klinicznych natalizumabu względem fumaranu dimetylu [25], [27] oraz dwa badania umożliwiające porównanie natalizumabu względem kladrybiny [55], [56];
  - nie odnaleziono żadnych badań pierwotnych, w których porównywano efekty kliniczne stosowania natalizumabu względem peginterferonu beta-1a czy ozanimodu, ponesimodu, ofatumumabu teryflunomidu;
  - w większości badań obserwacyjnych, w kohortach kontrolnych analizowano łącznie: interferon beta (bez podziału na interferon beta-1a oraz interferon beta-1b) oraz octan glatirameru. Tylko w badaniu [18] kohortę kontrolną stanowili chorzy stosujący wyłącznie interferon beta-1a, a w badaniu [19] oddzielnie przedstawiono wyniki dla porównania natalizumabu z interferonem beta (ogólnie) oraz odrębnie z octanem glatirameru. Dodatkowo, nie podawano sposobu dawkowania

- analizowanych komparatorów, niemniej w części badań podawano nazwy handlowe zastosowanych preparatów zawierających interferon beta-1a, interferon beta-1b oraz octan glatirameru;
- ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących natalizumab z peginterferonem beta-1a, ofatumumabem, ozanimodem, ponesimodem oraz ograniczone porównanie z teryflunomidem, konieczne było oparcie wnioskowania o wyniki przedstawione w ramach przeprowadzonych meta-analiz sieciowych, porównanie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania natalizumabu względem wybranych komparatorów w ramach meta-analiz sieciowych możliwe było tylko dla ogólnej populacji pacjentów z RRMS;
  - wyniki przedstawione w ramach meta-analiz sieciowych możliwe były do przedstawienia jedynie w zakresie rocznego wskaźnika rzutów, potwierdzonej progresji niepełnosprawności trwającej 12 (3 miesiące) lub 24 tygodnie (6 miesięcy), częstości występowania ciężkich działań/ zdarzeń niepożądanych oraz częstości przerywania leczenia z jakichkolwiek przyczyn, redukcji liczby zmian w badaniu radiologicznym, nie było możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego w zakresie punktów końcowych związanych z jakością życia;
  - randomizowane badania kliniczne III [57]-[61] i II fazy [100] nie zostały uwzględnione w zasadniczej części analizy w odniesieniu do oceny skuteczności klinicznej natalizumabu ze względu na brak odpowiedniego komparatora (placebo), niemniej obydwie badania zostały uwzględnione w dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa natalizumabu a dodatkowo wyniki z subpopulacji RES z badania [57]-[61] przedstawiono w rozdziale poświęconym pozostałym badaniom dla natalizumabu Co istotne, badanie RCT [58] zostało wykorzystane w ramach meta-analiz sieciowych i stanowiło podstawę przeprowadzonych porównań pośrednich z wybranymi komparatorami;
  - badanie RCT SURPASS (NCT NCT01058005) [13] opisano jedynie na podstawie danych z rejestru badań klinicznych; badanie zostało przerwane przedwcześnie decyzją Sponsora, z uwagi na zbyt powolną rekrutację (żaden z pacjentów nie ukończył planowo badania, głównie z tego powodu); niewielka liczba pacjentów w grupie badanej i grupie kontrolnej (<40); w badaniu oceniano jedynie bezpieczeństwo terapii;
  - w analizie uwzględniono jedynie publikacje pełnotekstowe dla natalizumabu stosowanego dożylnie;
  - brak badań randomizowanych dotyczących porównania natalizumabu z kładrybiną;
  - w przypadku zidentyfikowanych badań nierandomizowanych, uwzględniających porównanie natalizumabu z kładrybiną nie oceniano bezpieczeństwa terapii.

#### Ograniczenia randomizowanego badania REFINE [1]-[4]:

- nie przedstawiono informacji o zastosowanej metodzie randomizacji jak również sposobu utajnienia jej kodu;
- pacjenci i badacze byli zamaskowani jedynie w zakresie stosowanej dawki i częstości podawania natalizumabu, ale nie byli zaślepieni pod względem formy podawania leku, jednak wydaje się, że w przypadku, gdy obydwie analizowane grupy otrzymywały aktywne leczenie za pomocą tej samej

substancji, jedynie różniące się formą administracji leku, wpływ wiedzy pacjenta i personelu w tym zakresie na uzyskiwane wyniki jest marginalny;

- brak możliwości przeprowadzenia analizy statystycznej w zakresie rocznego wskaźnika rzutów i zmiany wyniku w skali EDSS, ze względu na brak przedstawienia w publikacji referencyjnej danych dotyczących miar rozrzutu dla tego punktu końcowego;
- pacjenci uczestniczący w badaniu byli wcześniej leczeni natalizumabem IV, z co najmniej 2 udokumentowanymi nawrotami choroby lub 1 nawrotem i co najmniej 1 zmianami GD+ widocznymi w obrazie MRI, niezwiązanymi z nawrotem, w okresie 12 miesięcy przed rozpoczęciem podawania natalizumabu, niemniej jednak nie podano informacji czy warunki te musiały być spełnione podczas stosowania innych DMT czy też byli to pacjenci wcześniej nieleczeni, [REDACTED]

#### Ograniczenia randomizowanego badania DELIVER [5]-[6]:

- brak zamaskowania – badanie otwarte, jednak wydaje się, że w przypadku gdy obydwie analizowane grupy otrzymywały tę samą substancję aktywną, jedynie różniąc się formą administracji leku, wpływ wiedzy pacjenta i personelu w tym zakresie na uzyskiwane wyniki jest marginalny;
- badanie przeprowadzone wyłącznie w ośrodkach w Stanach Zjednoczonych;
- brak informacji o zastosowanym podejściu do testowanej hipotezy: *superiority* czy *non-inferiority*;
- bardzo małe liczebności analizowanych grup pacjentów (po 12 chorych);
- stosunkowo krótki okres leczenia i obserwacji – 32 tygodnie;
- pomiędzy analizowanymi grupami występowały pewne różnice w zakresie wyjściowej charakterystyki pacjentów, m.in.:
  - w grupie stosującej natalizumab SC średnia wieku była nieco niższa niż w grupie stosującej formę dożylną (40,6 vs 48,1 lat);
  - w grupie stosującej natalizumab SC było mniej kobiet niż w grupie stosującej formę dożylną (58% vs 82%);
  - w grupie stosującej natalizumab SC 83% pacjentów stosowało wcześniej inne leczenie stwardnienia rozsianego, podczas gdy w grupie stosującej natalizumab w formie dożylną 100% pacjentów przyjmowało wcześniej inne leczenie;
  - w grupie stosującej natalizumab SC liczba nawrotów choroby w ostatnich 3 latach była większa niż w grupie stosującej formę dożylną (2,1 vs 1,6);
  - w grupie stosującej natalizumab SC czas od ostatniego nawrotu choroby był dwukrotnie krótszy niż w grupie stosującej formę dożylną (14,7 vs 27,9 miesięcy);
  - w grupie stosującej natalizumab SC wyjściowa średnia liczba zmian po wzmocnieniu gadolinem była większa niż w grupie stosującej formę dożylną (2,1 vs 1,2);
- nie przedstawiono żadnych danych liczbowych z zakresu częstości występowania zdarzeń niepożądanych (przedstawiono jedynie informację o braku różnic pomiędzy analizowanymi grupami);

- pacjenci uczestniczący w badaniu nie byli wcześniej leczeni natalizumabem IV, ale podano informację że rekrutowano osoby, u których w obrazie MRI widoczne były zmiany charakterystyczne dla stwardnienia rozsianego, jednak nie podano informacji na temat liczby rzutów czy kryterium zmian w obrazie radiologicznym które musiały być spełnione podczas stosowania innych DMT jak również czy byli to pacjenci wcześniej nieleczeni, [REDACTED]

**Ograniczenia przeglądów systematycznych z meta-analizami sieciowymi uwzględnionych w analizie klinicznej [102]-[113], [115]-[120] oraz przeglądu z meta-analizą [114]:**

- w przeglądach systematycznych uwzględniano badania w populacji ogólnej pacjentów z RRMS (w tym badania gdzie pacjenci z RRMS stanowili większość chorych); jedynie w przeglądzie [110] podjęto próbę przeprowadzenia meta-analizy sieciowej w populacji pacjentów z wysoce aktywną chorobą i w populacji z RES, przy czym finalnie było możliwe jedynie przeprowadzenie porównania natalizumabu z placebo i fingolimodem w populacji RES;
- w przeglądach włączano badania dla natalizumabu IV, z uwagi na zbyt krótki okres obserwacji nie uwzględniano badań dla natalizumabu SC;
- w badaniach włączonych do przeglądów występowały pewne różnice w charakterystykach pacjentów, pod względem odsetka osób z RRMS, odsetka pacjentów stosujących wcześniej inne terapie czy braku szczegółowych informacji na temat przebiegu choroby i/lub cech demograficznych pacjentów;
- w badaniach włączonych do przeglądów występowały różnice w definiowaniu niektórych punktów końcowych, np. związanych z profilem bezpieczeństwa, występowaniem zmian w MRI, które uniemożliwiały przeprowadzenie porównania z częścią z komparatorów;
- w przypadku opracowania Chen i wsp. 2022 [113] przeprowadzono również meta-analizę sieciową dla progresji niepełnosprawności potwierdzonej po 3 miesiącach, jednakże uzyskane w opracowaniu wyniki w znaczny sposób odbiegały od wyników innych przeglądów z meta-analizami sieciowymi, [104], [106] a ponadto wykazano bardzo wysoką rozbieżność wyników porównania pośredniego z wynikami porównania bezpośredniego dla natalizumabu względem placebo, co wzbudziło niepewność co do poprawności przeprowadzonych obliczeń. W związku z powyższym w Analizie klinicznej odstąpiono od przedstawiania wyników porównania natalizumabu względem komparatorów dla progresji niepełnosprawności potwierdzonej po 3 miesiącach. Przeprowadzono natomiast własną meta-analizę sieciową dla ww. punktu końcowego, polegającą na aktualizacji opracowania Samjoo i wsp. 2020, które jako jedyne spośród zidentyfikowanych przeglądów systematycznych, opublikowanych w ciągu ostatnich 3 lat zawierało w suplemencie HR i 95% CI stanowiące dane wejściowe do obliczeń w ramach sieci NMA dla punktów końcowych z zakresu skuteczności;
- w przypadku przeprowadzonej własnej meta-analizy sieciowej do ograniczeń należą:

- o brak możliwości wiarygodnego porównania natalizumabu z peginterferonem - z meta-analizy sieciowej wykluczono, podobnie jak w opracowaniu Samjoo i wsp. 2020 [115] badania ADVANCE oraz INCOMIN, które wskazywały na znaczną liczbowo przewagę odpowiednio peginterferonu i interferonu beta nad innymi interferonami co nie jest zgodne z opinią ekspertów i praktyką kliniczną; podobne podejście zostało przyjęte i zaakceptowane przez AOTMiT w analizach przedłożonych dla ofatumumabu [179];
- o w przypadku kilku badań uwzględnionych w sieci nie podano oryginalnie wartości HR i 95% CI dla progresji niepełnosprawności; w źródłach danych nieraportujących HR, Samjoo i wsp. 2020 uwzględnili metodę kalkulacji HR na podstawie wyłącznie całkowitej liczby zdarzeń w grupach w całym horyzoncie obserwacji, które pomijają wiele aspektów istotnych przy kalkulacji HR-ów; w związku z powyższym w przypadku badań, w których raportowano krzywe czasu do progresji, przeprowadzono korektę kalkulacji HR z wykorzystaniem metod opisanych przez Tierney i wsp. 2007 (szczegóły w Aneksie, rozdz. 14.13);
- w przeglądzie Piasecka-Stryczyńska i wsp. 2022 [118] w meta-analizie sieciowej uwzględniono zarówno badania RCT jak i nierandomizowane, co budzi znaczne wątpliwości metodologiczne;
- w przeglądzie Drudge i wsp. 2022 [119] uwzględniano jedynie badania przeprowadzone w populacji japońskiej ( $\geq 50\%$  pacjentów z Japonii);
- pozostałe ograniczenia zidentyfikowanych przeglądów systematycznych z meta-analizami znajdują się w pełnych tekstach poszczególnych referencji.

### **Ograniczenia badań klinicznych uwzględnionych w analizie klinicznej**

- badanie RCT [12] – jednośrodkowe, nie zastosowano zamaskowania, a w referencyjnej publikacji nie opisano metody randomizacji poza informacją, że przeprowadził ją personel ośrodka klinicznego, niewielka liczba zrandomizowanych pacjentów, inny preparat handlowy interferonu beta-1a CinnoVex, niedostępny w Polsce (stosowany 3x w tygodniu, w dawce 20  $\mu$ g, domięśniowo; przy czym wyniki badań RCT wskazują, że efektywność CinnoVex® i Avonex® jest porównywalna [170]);
- badanie RCT [13] – badanie otwarte, częściowo opublikowane, opisane jedynie na stronie rejestru badań klinicznych, żaden z pacjentów planowo nie ukończył badania, z uwagi na jego przedwczesne przerwanie decyzją sponsora (głównie z uwagi na wolno przebiegającą rekrutację), niewielka liczba zrandomizowanych pacjentów, ocena jedynie bezpieczeństwa terapii;
- badanie RCT [14]-[15] - zostało przeprowadzone z częściowym zamaskowaniem (ang. *rate-blinded*), pacjentów nie stratyfikowano w zależności od obecności przeciwciał przeciw wirusowi JC, niewielka liczba pacjentów zrekrutowanych do badania;
- badanie RCT [16] - porównanie natalizumabu z interferonem beta-1a oraz octanem glatirameru było niezamaskowane, nie podano informacji czy zastosowane dawki interferonu beta-1a i octanu glatirameru były zgodne z zaleceniami przedstawionymi odpowiednio w ChPL Avonex® [141] oraz ChPL Copaxone® [144], intencją autorów badania RCT nie było porównanie alternatywnych terapii,

- ale analiza efektów obserwowanych po przerwaniu terapii natalizumabem względem kontynuacji leczenia, niewielka liczba pacjentów zrekrutowanych do badania;
- badanie RCT [17] – brak zaślepienia pacjentów, badanie przedwcześnie przerwane decyzją sponsora, stąd większość pacjentów (>90%) nie ukończyła planowo badania;
  - badania bez randomizacji uwzględnione w ramach bezpośredniego porównania natalizumabu z komparatorami były badaniami retrospektywnymi [18], [19], [21], [22], [23], [25], [30], [56], [32], [35], [37], [40], [41], [43], [44], [46], [47], [48], [49], [50], [52] a tylko następujące badania miały charakter analizy prospektywnej [20], [24], [33], [34], [36], [39], [53];
  - w badaniu [35] pacjenci leczeni natalizumabem częściej mieli ujemny wynik anty-JCVAb (przeciwciał przeciwko wirusowi Johna Cunninghama) w porównaniu z pacjentami leczonymi fingolimodem. Przed dopasowaniem wskaźnika skłonności, obie grupy wykazywały pewne różnice w charakterystyce wyjściowej. Model regresji logistycznej potwierdził tę nierównowagę, pokazując, że przydział do leczenia natalizumabem był bardziej prawdopodobny u pacjentów z wyższym wynikiem EDSS, większą liczbą zmian Gd+ i niższym wiekiem wyjściowym. Tak więc w niezrównanej populacji, pacjenci leczeni natalizumabem mieli wyższą aktywność choroby w porównaniu z pacjentami leczonymi fingolimodem. Dopiero po dopasowaniu wskaźnika skłonności uzyskano dwie porównywalne grupy, z podobną liczbą pacjentów i nakładającymi się wyjściowymi cechami demograficznymi i klinicznymi. W rzeczywistości, pomimo wystandaryzowanej różnicy między niektórymi podstawowymi cechami, które pozostały nieznacznie znaczące, model regresji logistycznej nie znalazł żadnych zmiennych związanych z przydziałem do leczenia natalizumabem lub fingolimodem w dopasowanej populacji; MRI mózgu wykonywano przed rozpoczęciem leczenia a następnie co 6 miesięcy u pacjentów leczonych natalizumabem i raz w roku u pacjentów leczonych fingolimodem;
  - w badaniu [37] pacjenci leczeni fingolimodem mieli dłuższe okresy obserwacji niż ci leczeni natalizumabem i okrelizumabem;
  - w badaniu [14] oceniano głównie punkty końcowe związane z bezpieczeństwem terapii; w badaniu uwzględniano dane z rejestru IMSE, który nie jest obowiązkowy więc może nie zawierać danych na temat wszystkich pacjentów z RRSM, nawet jeśli wskaźniki rejestracji są wysokie w porównaniu z innymi rejestrarami obserwacji po wprowadzeniu leków do obrotu;
  - w badaniu [43] istotny, choć niewielki (+0,35 punktu w ciągu 2 lat) wzrost EDSS w grupie fingolimodu mógł częściowo zależeć od starszego wieku pacjentów na początku badania, ponieważ wiek był istotnym predyktorem wzrostu EDSS;
  - wyniki badania [47] mogą nie być reprezentatywne dla ogólnej względnej skuteczności natalizumabu i fingolimodu. Odnoszą się raczej tylko do pacjentów, dla których przypisanie do leczenia jest określane na podstawie serologii JCV;
  - w retrospektywnym badaniu [19] w ramach porównania skuteczności klinicznej natalizumabu z interferonem beta-1a, interferonem beta-1b lub/i octanem glatirameru uwzględniono 2 różne kohorty pacjentów; dane pacjentów stosujących natalizumab pochodziły z badania obserwacyjnego



- o akronimie TOP, a dane dotyczące leczenia interferonem beta-1a, interferonem beta-1b lub/i octanem glatirameru ekstrahowano z rejestru MSBase; grupy dostosowywano za pomocą metody ang. *propensity score-matching*;
- w badaniach kohortowych [19], [22], [23], [46] nie przeprowadzono porównania bezpieczeństwa stosowania natalizumabu względem interferonu beta-1a, interferonu beta-1b lub/i octanu glatirameru lub fumaranu dimetylu lub fingolimodu;
  - w badaniu [41] na początku badania pacjenci leczeni natalizumabem mieli krótszy czas trwania choroby, wyższy wynik w skali EDSS i krótszy czas do przełomu choroby niż pacjenci leczeni rytuksymabem i fingolimodem, co może odzwierciedlać wyższy poziom aktywności choroby w grupie leczonej natalizumabem przed zmianą terapii;
  - w badaniach kohortowych [55] i [56] oceniano jedynie skuteczność kilku leków tj. natalizumabu, fingolimodu i interferonu beta-1a względem kladrybiny (porównanie z dopasowaniem populacji), stąd nie przedstawiono wyników porównania pomiędzy natalizumabem a fingolimodem czy interferonem beta;
  - w badaniu [30] oceniano jedynie roczny wskaźnik hospitalizacji dla porównania natalizumabu z fingolimodem, brak danych na temat dawkowania ocenianych leków;
  - w badaniu [31] oceniano jedynie częstość przerwania terapii poszczególnymi DMT na podstawie danych z 5 baz danych; brak przeprowadzenia formalnej analizy statystycznej wyników w badaniu; brak danych na temat dawkowania DMT oraz charakterystyki wyjściowej dla kohort stosujących poszczególne DMT;
  - brak danych na temat dawkowania ocenianych leków: [32], [33], [34], [35], [36], [37], [38], [39], [40], [41], [42], [43], [44], [45], [49], [50], [52], [53], [54];
  - założeniem w prospektywnym badaniu [24] opartym na danych z rejestru chorych leczonych w ramach programów lekowych w Polsce, było porównanie skuteczności leków stosowanych w I linii leczenia tj. interferonu i octanu glatirameru oraz oddzielnie, leków stosowanych w II linii leczenia tj. natalizumabu i fingolimodu; ze względu na niejasne przedstawienie surowych danych, autorzy analizy odstąpili od przeprowadzenia bezpośrednich porównań wyników raportowanych dla natalizumabu oraz interferonu betu lub octanu glatirameru;
  - badanie kwestionariuszowe [54];
  - w badaniach [26], [27], [28], [29] uczestniczyli głównie pacjenci nieleczeni wcześniej DMT;
  - pomimo, że w badaniu [28] oceniano przyczyny przerwania terapii dla kilku leków stanowiących komparatory dla natalizumabu, w tym fingolimodu, fumaranu dimetylu czy octanu glatirameru, to porównania wyników dla wszystkich leków (w tym natalizumabu) przedstawiono jedynie względem interferonu, który został uznany za lek referencyjny (brak porównania natalizumabu z innym komparatorem niż interferon);
  - większość badań kohortowych z grupą kontrolną miała krótkie okresy obserwacji obejmujące najczęściej 12 miesięcy przed oraz 12 miesięcy po zmianie terapii (ang. *switching*) [18], [22], [51];
  - retrospektywne badanie kohortowe [18], uwzględniało małą liczbę pacjentów;

- w badaniu [21] nie zdefiniowano określenia „przełomu” choroby (ang. *breakthrough*), będącego wskazaniem do zmiany terapii;
- w publikacjach dotyczących badań obserwacyjnych [18], [20], nie podano informacji o sponsorach;
- w badaniu [32] dane MRI po 24. miesiącach leczenia były dostępne tylko u niewielkiej liczby pacjentów;
- w badaniach [32], [33], [34], [40], [42], [46], [48], [51], [52] populację pacjentów leczonych natalizumabem i komparatorem dopasowywano z uwzględnieniem wskaźnika skłonności (ang. *propensity score matching*);
- w badaniu [42] różne kryteria refundacji natalizumabu i fingolimodu w Szwajcarii: chociaż fingolimod jest zatwierdzony jako terapia pierwszego rzutu, natalizumab może być przepisywany tylko po niepowodzeniu leczenia lub jako lek pierwszego rzutu w wysoce aktywnym stwardnieniu rozsianym. Mogło to skutkować selektywnym nadmiernym zgłaszaniem nawrotów przed leczeniem w grupie natalizumabu, zwłaszcza w czasie, gdy fingolimod nie był jeszcze dostępny jako alternatywa;
- w badaniu [49] wyniki dotyczące hospitalizacji opierają się na danych o receptach receptę/podawaniu fingolimodu lub natalizumabu; w przypadku fingolimodu (ponieważ natalizumab jest podawany przez lekarza) nie dostarczają one informacji, czy lek jest stosowane zgodnie z zaleceniami; istnieje ryzyko, że osoby mogły zostać błędnie zidentyfikowani jako pacjenci ze stwardnieniem rozsianym, chociaż starano się zminimalizować tę błędną klasyfikację, wymagając diagnozy stwardnienia rozsianego, więcej niż jednego nawrotu opartego na świadczeniach i stosowania leków modyfikujących przebieg choroby przed indeksem; nawroty zostały zidentyfikowane w bazie danych przy użyciu algorytmu opartego na rozszczeniach, a nie oceny klinicznej;
- w badaniu [33] pacjenci leczeni natalizumabem mieli wizytę kliniczną co 4 tygodnie, w przeciwieństwie do 3-miesięcznych odstępów wymaganych dla pacjentów leczonych fingolimodem, stąd niedoszacowane zgłaszanie łagodnych nawrotów byłoby zatem mniej prawdopodobne u pacjentów leczonych natalizumabem;
- badanie [39], [50] - relatywnie mała liczba pacjentów włączonych do badania;
- w badaniu AFFIRM [58], [57]-[61] natalizumab porównywano z nieodpowiednim komparatorem (placebo); badanie to przeprowadzono w populacji ogólnej pacjentów z RRMS jednakże przedstawiono również wyniki analizy w podgrupie pacjentów z RES;
- TONiC Mills i wsp. 2022 [8] – badanie opublikowane jedynie w postaci abstraktu, niejasne czy charakterystyka wyjściowa była podana dla wszystkich pacjentów czy jedynie dla osób przedstawionych z terapii natalizumabem IV na natalizumab SC (N=9); brak szczegółów dotyczących dawkowania natalizumabu przy czym można przypuszczać że było ono zgodne z rekomendowanym; niemniej jednak część pacjentów stosowała dłuższe przerwy między dawkami;

- SISTER Gold i wsp. 2022 [9] - badanie otwarte, kohortowe, opublikowane jedynie w postaci abstraktu, badanie jest nadal w toku (jeszcze nie zrekrutowano docelowej liczby pacjentów), szczytkowe wyniki pochodzą z pośredniej analizy danych;
- MEXT-MS, Toorop i wsp. 2023 [10] - badanie otwarte, kohortowe, będące nadal w toku; w dostępnej publikacji przedstawiono jedynie dane dla kilkunastu pacjentów przestawionych z natalizumabu IV na natalizumab SC, po zmianie protokołu badania; większość pacjentów stosowała dawki natalizumabu w dłuższych odstępach czasu niż standardowe 4 tygodnie; w badaniu przedstawiono szczytkowe dane z zakresu skuteczności;
- Edwards i wsp. 2022 [11] – badanie kwestionariuszowe, opisane jedynie w postaci abstraktu konferencyjnego, brak danych na temat dawkowania natalizumabu oraz charakterystyki wyjściowej pacjentów, brak danych na temat postaci stwardnienia rozsianego, ale prawdopodobnie było to zarejestrowane wskazanie dla natalizumabu, brak danych z zakresu skuteczności, szczytkowe dane z zakresu bezpieczeństwa.

Pomimo powyższych ograniczeń, wiarygodność wyników w zakresie przeprowadzonego porównania/zestawienia danych oceniono jako umiarkowanie wysoką, ze względu na konieczność oparcia wnioskowania na wynikach analiz przeprowadzonych w populacji ogólnej pacjentów z RRMS.

Ocena profilu bezpieczeństwa przeprowadzona została w szerokim zakresie, obejmując ryzyko wycofania z badania i prawdopodobieństwo wystąpienia określonych zdarzeń niepożądanych, w tym ciężkich lub/i poważnych/umiarkowanych/ łagodnych zdarzeń niepożądanych.

Autorzy raportu rozważyli każde ograniczenie występujące w badaniach referencyjnych i uzgodnili, że zidentyfikowane ograniczenia nie przeszkadzają w ich włączeniu do analizy rozpatrywanych schematów terapeutycznych. **W sytuacji braku badań randomizowanych zawierających bezpośrednie porównanie natalizumabu względem wszystkich komparatorów, przeprowadzonych ściśle w zdefiniowanych subpopulacjach RES i SOT,**

**Postępowanie takie jest zgodne z wytycznymi AOTMiT [130] z 2016 roku, które w sytuacji gdy populacja docelowa zdefiniowana na etapie analizy problemu decyzyjnego nie odpowiada próbie ocenianej w odnalezionym materiale dowodowym, dopuszczają przeprowadzenie analizy klinicznej w populacji zbliżonej do docelowej. Należy jednakże zaznaczyć, że obie wnioskowane populacje dla natalizumabu SC pod względem klinicznej i radiologicznej aktywności choroby, SOT i/lub RES, zawierały się w badaniach włączonych do analizy, dotyczących natalizumabu IV.**

## 11. WNIOSKI KOŃCOWE

1. Wyniki przeprowadzonej analizy klinicznej dotyczącej zastosowania natalizumabu w leczeniu pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego wskazują na wysoką skuteczność leku w redukcji objawów klinicznych choroby (m.in. częstości rzutów, progresji niepełnosprawności) oraz jego akceptowalny profil bezpieczeństwa.
2. Efektywność kliniczna natalizumabu stosowanego w postaci podskórnej jest porównywalna względem natalizumabu stosowanego w postaci wlewu dożylnego, a wyniki badań randomizowanych, porównujących efekty stosowania tych dwóch postaci farmaceutycznych leku można ekstrapolować na wnioskowaną populację RES oraz SOT. [REDACTED] przestawienie pacjenta na stosowanie natalizumabu w postaci wstrzyknięcia podskórnego pozwoli na utrzymanie takiej samej skuteczności i ogólnego bezpieczeństwa terapii, jak podczas stosowania natalizumabu IV. Ze względu na brak badań porównujących efekty kliniczne natalizumabu podawanego podskórnie względem wybranych komparatorów we wnioskowanej populacji pacjentów z RES i SOT, wykorzystano dostępne dowody naukowe z zakresu efektywności klinicznej natalizumabu IV, które można ekstrapolować na efekty stosowania natalizumabu w postaci wstrzyknięć podskórnych.
3. Wyniki zidentyfikowanych przeglądów systematycznych z meta-analizami sieciowymi wskazały na **istotnie statystycznie większą skuteczność kliniczną natalizumabu w porównaniu do fingolimodu (0,5 mg raz na dobę) i wszystkich dodatkowych komparatorów, z wyłączeniem ofatumumabu w dawce 20 mg**, tj. interferonu beta-1a (30 µg raz w tygodniu lub 44 µg trzy razy w tygodniu), interferonu beta-1b (250 µg co drugi dzień), peginterferonu beta-1a (125 µg co dwa tygodnie), octanu glatirameru (20 mg raz na dobę lub 40 mg trzy razy w tygodniu), fumaranu dimetylu (240 mg dwa razy na dobę), ozanimodu w dawce 0,5 mg i 1 mg, ponosimodu oraz teryflunomidu (14 mg raz na dobę) w zakresie redukcji rocznego wskaźnika rzutów choroby, oraz porównywalną skuteczność względem kladrybiny. **W przypadku potwierdzonej 3- lub 6-miesięcznej progresji niepełnosprawności, wyniki meta-analiz wskazały na trend lub istotną statystycznie przewagę natalizumabu nad wszystkimi analizowanymi komparatorami (za wyjątkiem ofatumumabu w przypadku progresji po 3 miesiącach). Stosowanie natalizumabu wiązało się z istotną redukcją progresji niepełnosprawności potwierdzonej po 6 miesiącach, w porównaniu z placebo.** Ogólny profil bezpieczeństwa natalizumabu i większości komparatorów jest porównywalny w zakresie ryzyka wystąpienia ciężkich działań / zdarzeń niepożądanych, jak i częstości przerywania leczenia z jakichkolwiek przyczyn w populacji ogólnej pacjentów z RRMS.

4. Wyniki badania randomizowanego [17] i badań obserwacyjnych kohortowych [30]-[54], potwierdzają, że stosowanie natalizumabu IV w porównaniu z fingolimodem w populacji pacjentów z RRMS wiąże się z niższym rocznym wskaźnikiem rzutów, wydłużeniem czasu do wystąpienia rzutu, większą redukcją niepełnosprawności, większym prawdopodobieństwem braku rzutów, niższym ryzykiem radiologicznej aktywności choroby w badaniu MRI i wyższym prawdopodobieństwem uzyskania NEDA a także porównywalnym odsetkiem pacjentów z rzutem w ciągu 12/24 miesięcy, porównywalnym ryzykiem progresji niepełnosprawności i czasem do progresji niepełnosprawności, porównywalnym odsetkiem pacjentów bez progresji niepełnosprawności (z trendem na korzyść natalizumabu). Ogólny profil bezpieczeństwa natalizumabu był porównywalny względem fingolimodu w zakresie ryzyka wystąpienia jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych, hospitalizacji czy ciężkich zdarzeń niepożądanych. Pod względem ryzyka przerwania terapii z powodu zdarzeń/działań niepożądanych wyniki badań są rozbieżne. W przypadku porównania natalizumabu z kładrybiną wyniki badań kohortowych [55], [56] wskazują, że stosowanie wnioskowanej interwencji wiąże się z istotnie niższym wskaźnikiem rzutów i niższym ryzykiem progresji niepełnosprawności.
5. Wyniki badań randomizowanych [12], [16] i obserwacyjnych kohortowych [18]-[25], przeprowadzonych w subpopulacji pacjentów po niepowodzeniu leczenia I linii leczenia za pomocą leku modyfikującego przebieg choroby, wykazały, że stosowanie natalizumabu w porównaniu do dodatkowych komparatorów, tj. interferonu beta/ octanu glatirameru wiąże się z istotną statystycznie redukcją rocznego wskaźnika rzutów, istotnym wydłużeniem czasu do wystąpienia rzutu, wydłużeniem czasu do progresji niepełnosprawności oraz zmniejszeniem ryzyka wystąpienia aktywności klinicznej i radiologicznej choroby.
6. Wyniki kohortowych badań obserwacyjnych [25], wykazały, że zastosowanie natalizumabu, w porównaniu z fumaranem dimetylu w populacji pacjentów z RRMS wiąże się z trendem na korzyść natalizumabu w zakresie redukcji rocznego wskaźnika rzutów, a ponadto istotną redukcją ryzyka wystąpienia rzutu w ciągu 24 miesięcy, istotnym zwiększeniem prawdopodobieństwa braku jakiegokolwiek aktywności choroby, w tym klinicznej i radiologicznej.
7. Wyniki badań o niższej wiarygodności dotyczących natalizumabu stosowanego podskórnie, wskazują na dodatkowe korzyści wynikające z podawania leku w tej formie, w postaci większej satysfakcji pacjentów z drogi podania leku, krótszego czasu podania oraz wygody, względem podania dożylnego. U pacjentów przestawionych z natalizumabu IV na SC z powodu trudności z uzyskaniem dostępu do żył nie wykryto przeciwciał przeciwko natalizumabowi podczas stosowania tego leku w formie podskórnej, jak również żaden z uczestników otrzymujących natalizumab SC nie wykazywał oznak radiologicznej lub klinicznej aktywności choroby.

8. Na podstawie danych z publikacji uwzględnionych w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa należy wnioskować, że profil bezpieczeństwa natalizumabu jest akceptowalny, a charakter działań niepożądanych jest dobrze udokumentowany. Należy jednak odpowiednio monitorować pacjentów w trakcie leczenia, szczególnie pod kątem wystąpienia PML.
9. Wyniki opracowań (badań) wtórnych potwierdzają wysoką skuteczność natalizumabu względem innych leków modyfikujących przebieg choroby m.in. w zakresie redukcji częstości rzutów choroby oraz zmniejszenia stopnia niepełnosprawności.
10. **Podsumowując, na podstawie wyników badań randomizowanych oraz kohortowych badań obserwacyjnych przedstawionych w niniejszej analizie stwierdzono, skuteczność natalizumabu podawanego podskórnie jest porównywalna z natalizumabem stosowanym dożylnie, przy jednocześnie większej wygodzie stosowania. Natalizumab zastosowany w ogólnej populacji chorych z RRMS, cechuje się istotnie większą skutecznością kliniczną niż fingolimod, interferon beta-1a, interferon beta-1b oraz octan glatirameru. Wyniki meta-analiz sieciowych wykazały ponadto, że stosowanie natalizumabu w ogólnej populacji pacjentów z RRMS wiązało się z istotną statystycznie redukcją rocznego wskaźnika rzutów choroby w porównaniu do analizowanych komparatorów tj. fingolimodu, interferonu beta-1a, peginterferonu beta-1a, interferonu beta-1b, octanu glatirameru, fumaran dimetylu, ponesimodu, ozanimodu oraz teryflunomidu, oraz porównywalną skutecznością względem ofatumumabu i kladrybiny. Ryzyko wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych, jak i ryzyko przerywania leczenia z jakichkolwiek przyczyn w przypadku stosowania natalizumabu oraz analizowanych komparatorów było porównywalne.**

## 12. BIBLIOGRAFIA

### A. Pierwotne badania kliniczne, w których porównywano natalizumab podawany podskórnie z natalizumabem podawanym drogą dożylną

- [1] Trojano M, Ramió-Torrentà L, Grimaldi LM, i wsp. A randomized study of natalizumab dosing regimens for relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2021 2240-2253.
- [2] Trojano M, Ramio-Torrenta L, Grimaldi ELM, i wsp. Subcutaneous Natalizumab 300 mg Every 4 Weeks is Comparable to Standard Intravenous Dosing in REFINE: A Study Exploring the Safety, Tolerability, and Efficacy of Multiple Natalizumab Treatment Regimens in Patients with Relapsing Multiple Sclerosis. 67<sup>th</sup> Annual Meeting of the American Academy of Neurology. 18-25 kwiecień. 2015. Waszyngton. (od Zamawiającego)
- [3] Trojano M, Ramio-Torrenta L, Grimaldi ELM, i wsp. A randomized, blinded, parallel-group phase-2 study exploring the efficacy, safety, and tolerability of multiple natalizumab dosing regimens in patients with relapsing multiple sclerosis (REFINE). *European Journal of Neurology.* 2015;22:49. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/ene.12805>
- [4] <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01405820/> EudraCT Number 2010-024000-10 <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2010-024000-10/BE> (lipiec 2021).
- [5] Plavina T, Fox EJ, Lucas N, i wsp. A Randomized Trial Evaluating Various Administration Routes of Natalizumab in Multiple Sclerosis. *J Clin Pharmacol.* 2016; 56(10):1254-1262.
- [6] <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00559702> (lipiec 2021).
- [7] Tysabri SC (natalizumab SC) Global Value Dossier Supplement. Version 1.1. 25.03.2021. (od Zamawiającego - poufne)

#### Badanie nierandomizowane dla natalizumabu SC

- [8] Mills R, James B, Vonsy J i wsp. Natalizumab treatment satisfaction in the TONIC-MS study: preliminary results support from NIHR, MNDA, Walton Neuroscience Charity, Biogen, Novartis, Roche, Teva. *Multiple Sclerosis Journal* 2022 28:3 Supplement (360-)
- [9] Gold R, Schmidt S, Motte J i wsp. SISTER - subcutaneous: Non-interventional, observational, prospective, German multicentre, open label study over 12-months for tysabri patient preference - experience from real world - preliminary results of the 1ST interim analysis. *Multiple Sclerosis Journal* 2022 28:3 Supplement (383-) [oraz nieopublikowany poster otrzymany od Zamawiającego: Gold i wsp. 2022 SISTER – Subcutaneous: Non-interventional, observational, prospective, German multicenter, open label study over 12 months for Tysabri Patient Preference]
- [10] Toorop AA, van Kempen ZLE, Steenhuis M i wsp. Decrease of natalizumab drug levels after switching from intravenous to subcutaneous administration in patients with multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2023 Jun;94(6):482-486.
- [11] Edwards M, Pearson O, Ingram G. EVALUATING THE INTRODUCTION OF SUBCUTANEOUS NATALIZUMAB TO A COHORT OF PATIENTS WITH MULTIPLE SCLEROSIS. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 2022 93:9 (49-50)

### B. Pierwotne badania kliniczne, w których porównywano natalizumab z wybranymi komparatorami

- [12] Mazdeh M, Hosseini S, Taheri M, Ghafouri-Fard S. The effect of natalizumab on disability score and relapse rate of multiple sclerosis patients: a prospective cohort study. *Clin Trans Med* 2018; 7:38.
- [13] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01058005> (lipiec 2021)
- [14] Gobbi C, Meier DS, Cotton F, i wsp. Interferon beta 1b following natalizumab discontinuation: one year, randomized, prospective, pilot trial. *BMC Neurol.* 2013 Aug 2;13:101.
- [15] Zecca C, Riccitelli GC, Calabrese P, i wsp. Treatment satisfaction, adherence and behavioral assessment in patients de-escalating from natalizumab to interferon beta. *BMC Neurol.* 2014 Feb 28;14:38.
- [16] Fox RJ, Cree BA, De Sèze J, i wsp. MS disease activity in RESTORE: a randomized 24-week natalizumab treatment interruption study. *Neurology.* 2014 Apr 29;82(17):1491-8.
- [17] Butzkueven H, Licata S, Jeffery D i wsp. Natalizumab versus fingolimod for patients with active relapsing-remitting multiple sclerosis: results from REVEAL, a prospective, randomised head-to-head study. *BMJ Open.* 2020;10(10):e038861.
- [18] Lanzillo R, Quarantelli M, Bonavita S i wsp. Natalizumab vs interferon beta 1a in relapsing-remitting multiple sclerosis: a head-to-head retrospective study. *Acta Neurol Scand* 2012;126:306–314.

- [19] Spelman T, Kalincik T, Zhang A, i wsp. Comparative efficacy of switching to natalizumab in active multiple sclerosis. *Ann Clin Transl Neurol.* 2015 Apr;2(4):373-87.
- [20] Prosperini L, Gianni C, Leonardi L, i wsp. Escalation to natalizumab or switching among immunomodulators in relapsing multiple sclerosis. *Mult Scler* 2012; 18: 64-71.
- [21] Castillo-Triviano T, Mowry EM, Gajofatto A, i wsp. Switching multiple sclerosis patients with breakthrough disease to second-line therapy. *PLoS One* 2011; 6: e16664.
- [22] Johnson BH, Bonafede MM, Watson C. Platform Therapy Compared with Natalizumab for Multiple Sclerosis: Relapse Rates and Time to Relapse Among Propensity Score-Matched US Patients. *CNS Drugs.* 2015 Jun;29(6):503-10.
- [23] Prosperini L, Saccà F, Cordioli C, i wsp. Real-world effectiveness of natalizumab and fingolimod compared with self-injectable drugs in non-responders and in treatment-naïve patients with multiple sclerosis. *Journal of Neurology* 2017; 264:2 (284-294).
- [24] Kapica-Topczewska K, Tarasiuk J, Collin F, i wsp. The effectiveness of interferon beta versus glatiramer acetate and natalizumab versus fingolimod in a Polish real-world population. *PLoS One.* 2019 Oct 24;14(10):e0223863.
- [25] Vollmer BL, Nair KV, Sillau S, i wsp. Natalizumab versus fingolimod and dimethyl fumarate in multiple sclerosis treatment. *Annals of Clinical and Translational Neurology* 2019; 6(2): 252–262.
- [26] Spelman T, Kalincik T, Jokubaitis V, i wsp. Comparative efficacy of first-line natalizumab vs IFN-b or glatiramer acetate in relapsing MS. *Neurol Clin Pract.* 2016 Apr; 6(2): 102–115.
- [27] De Masi R, Orlando S, De Donno A. The Age-Related Efficacy of Dimethyl Fumarate and Natalizumab in the Real-World Management of Multiple Sclerosis. *Pharmaceuticals* 2021; 14, 81.
- [28] Saccà F, Lanzillo R, Signori A i wsp. Determinants of therapy switch in multiple sclerosis treatment-naïve patients: A real-life study. *Mult Scler.* 2019;25(9):1263-1272.
- [29] Zivadinov R, Dwyer MG, Hussein S, i wsp. Voxel-wise magnetization transfer imaging study of effects of natalizumab and IFNbeta-1a in multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2012 Aug;18(8):1125-34.
- [30] Silva Julian G, Papaléo Rosim R, Carnesecca EC, Rigolon J. Annualized hospitalization rate with natalizumab vs fingolimod in second-line treatment for RRMS in the public healthcare system in Brazil: A claim database approach. *PLoS One.* 2020 Mar 2;15(3):e0229768.
- [31] Hillert J, Magyari M, Soelberg Sørensen P i wsp. Treatment Switching and Discontinuation Over 20 Years in the Big Multiple Sclerosis Data Network. *Frontiers in Neurology* 2021 12 Article Number 647811.
- [32] Meca-Lallana J, Ayuso T, Martínez-Yelamos S i wsp. Effectiveness of Fingolimod versus Natalizumab as Second-Line Therapy for Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis in Spain: Second-Line GATE Study. *Eur Neurol.* 2020;83(1):25-33.
- [33] Guger M, Enzinger C, Leutmezer F i wsp. Real-life clinical use of natalizumab and fingolimod in Austria. *Acta Neurol Scand.* 2018;137(2):181-187.
- [34] Koch-Henriksen N, Magyari M, Sellebjerg F, Soelberg Sørensen P. A comparison of multiple sclerosis clinical disease activity between patients treated with natalizumab and fingolimod . *Mult Scler.* 2017;23(2):234-241.
- [35] Baroncini D, Ghezzi A, Annovazzi PO i wsp. Natalizumab versus fingolimod in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis non-responding to first-line injectable therapies. *Mult Scler.* 2016;22(10):1315-26.
- [36] Cohen M, Mondot L, Bucciarelli F i wsp. BEST-MS: A prospective head-to-head comparative study of natalizumab and fingolimod in active relapsing MS. *Multiple Sclerosis Journal* 2021, 1-8.
- [37] Boz C, Ozakbas S, Terzi M i wsp. The comparative effectiveness of fingolimod, natalizumab, and ocrelizumab in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurol Sci.* 2023;44(6):2121-2129.
- [38] Sharmin S, Lefort M, Balslev Andersen J i wsp. Natalizumab Versus Fingolimod in Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: A Subgroup Analysis From Three International Cohorts . *CNS Drugs.* 2021;35(11):1217-1232.
- [39] Preziosa P, Rocca MA, Pagani E i wsp. Two-year regional grey and white matter volume changes with natalizumab and fingolimod. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2020 May;91(5):493-502.
- [40] Curti E, Tsantes E, Baldi E i wsp. The real-world effectiveness of natalizumab and fingolimod in relapsing-remitting multiple sclerosis. An Italian multicentre study. *Mult Scler Relat Disord.* 2019 Aug;33:146-152.



- [41] Boremalm M, Juto A, Axelsson M i wsp. Natalizumab, rituximab and fingolimod as escalation therapy in multiple sclerosis. *Eur J Neurol*. 2019 Aug;26(8):1060-1067.
- [42] Lorscheider J, Benkert P, Lienert C i wsp. Comparative analysis of natalizumab versus fingolimod as second-line treatment in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler* 2018;24(6):777-785.
- [43] Lanzillo R, Carotenuto A, Moccia M i wsp. A longitudinal real-life comparison study of natalizumab and fingolimod. *Acta Neurol Scand*. 2017 Sep;136(3):217-222.
- [44] Barbin L, Rousseau C, Jousset N i wsp. Comparative efficacy of fingolimod vs natalizumab: A French multicenter observational study. *Neurology*. 2016;86(8):771-8.
- [45] Frisell T, Forsberg L, Nordin N i wsp. Comparative analysis of first-year fingolimod and natalizumab drug discontinuation among Swedish patients with multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2016;22(1):85-93.
- [46] Kalincik T, Horakova D, Spelman T i wsp. Switch to natalizumab versus fingolimod in active relapsing-remitting multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2015;77(3):425-35.
- [47] Carruthers RL, Rotstein DL, Healy BC i wsp. An observational comparison of natalizumab vs. fingolimod using JCV serology to determine therapy. *Mult Scler*. 2014 Sep;20(10):1381-90.
- [48] Puthenparampil M, Cazzola C, Zywicki S i wsp. NEDA-3 status including cortical lesions in the comparative evaluation of natalizumab versus fingolimod efficacy in multiple sclerosis. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders* 2018, 11.
- [49] Bergvall N, Lahoz R, Reynolds T i wsp. Healthcare resource use and relapses with fingolimod versus natalizumab for treating multiple sclerosis: a retrospective US claims database analysis. *Curr Med Res Opin*. 2014;30(8):1461-71.
- [50] Gajofatto A, Bianchi MR, Deotto L, Benedetti MD. Are natalizumab and fingolimod analogous second-line options for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis? A clinical practice observational study. *European Neurology* 2014 72 (173-180).
- [51] Braune S, Lang M, Bergmann A; NTC Study Group. Second line use of Fingolimod is as effective as Natalizumab in a German out-patient RRMS-cohort. *J Neurol* 2013;260(12):2981-5.
- [52] Boziki M, Bakirtzis C, Giantzi V i wsp. Long-Term Efficacy Outcomes of Natalizumab vs. Fingolimod in Patients With Highly Active Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: Real-World Data From a Multiple Sclerosis Reference Center. *Frontiers in Neurology* 2021 12 Article Number 699844
- [53] Jamroz-Wiśniewska A, Zajdel R, Słowik A i wsp. Modified rio score with platform therapy predicts treatment success with fingolimod and natalizumab in relapsing-remitting multiple sclerosis patients. *Journal of Clinical Medicine* 2021 10:9 Article Number 1830
- [54] Molazadeh N, Sahraian MA, Ghajarzadeh M. Disease-Modifying Therapy in Multiple Sclerosis: Evaluation of Patients Satisfaction in Iranian Multiple Sclerosis Population. *Caspian Journal of Internal Medicine* 2023 14:1 (89-93)
- [55] Kalincik T, Jokubaitis V, Spelman T i wsp. Cladribine versus fingolimod, natalizumab and interferon  $\beta$  for multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2018;24(12):1617-1626.
- [56] Signori A, Saccà F, Lanzillo R i wsp. Cladribine vs other drugs in MS: Merging randomized trial with real-life data . *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2020;7(6):e878.

#### Badanie AFFIRM (natalizumab vs placebo w subpopulacji RES)

- [57] Hutchinson M, Kappos L, Calabresi PA i wsp. The efficacy of natalizumab in patients with relapsing multiple sclerosis: subgroup analyses of AFFIRM and SENTINEL. *Neurol* 2009 Mar;256(3):405-15.
- [58] Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Miller DH, et al. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006;354(9):899-910.
- [59] Havrdova E, Galetta S, Hutchinson M i wsp. Effect of natalizumab on clinical and radiological disease activity in multiple sclerosis: a retrospective analysis of the Natalizumab Safety and Efficacy in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (AFFIRM) study. *Lancet Neurol*. 2009;8(3):254-60.
- [60] Kappos L, O'Connor PW, Polman CH i wsp. Clinical effects of natalizumab on multiple sclerosis appear early in treatment course. *J Neurol*. 2013;260(5):1388-95.

- [61] Phillips JT, Giovannoni G, Lublin FD i wsp. Sustained improvement in Expanded Disability Status Scale as a new efficacy measure of neurological change in multiple sclerosis: treatment effects with natalizumab in patients with relapsing multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2011 Aug;17(8):970-9.

#### **D. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa stosowania natalizumabu**

##### **EMA**

- [62] Charakterystyka Produktu Leczniczego Tysabri®. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tysabri-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tysabri-epar-product-information_pl.pdf) (czerwiec 2023).
- [63] EPAR, Streszczenie dla ogółu społeczeństwa [https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/tysabri-epar-medicine-overview\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/tysabri-epar-medicine-overview_pl.pdf) (grudzień 2022).
- [64] Updated recommendations to minimise the risk of the rare brain infection PML with Tysabri. 12 February 2016.
- [65] EMA confirms recommendations to minimise risk of brain infection PML with Tysabri. 26 February 2016.

##### **FDA**

- [66] Ulotka informacyjna Tysabri. *Prescribing Information*. Revised: 04/2023. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2023/125104s976s979lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/125104s976s979lbl.pdf)
- [67] FDA Drug Safety Communication: <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm288186.htm> (wcześniej: <https://www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm252045.htm>; <https://www.fda.gov/drugs/drugsafety/postmarketdrugssafetyinformationforpatientsandproviders/ucm199872.htm>), (grudzień 2022).
- [68] FDA. Potential Signals of Serious Risks/ New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS). April - June 2020; <https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/april-june-2020-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse-event> (grudzień 2022).

##### **URPL**

- [69] URPL; Informacja z dnia 17.03.2016 r. w sprawie zaleceń EMA mających na celu zminimalizowanie ryzyka wystąpienia zakażenia mózgu PML w trakcie stosowania leku Tysabri.
- [70] URPL; Tysabri (natalizumab), aktualizacja środków minimalizacji ryzyka wystąpienia PML (09.03.2016). <http://urpl.gov.pl/pl/tysabri-natalizumab-aktualizacja-srodkow-minimalizacji-ryzyka-wystapienia-pml> (grudzień 2022).
- [71] URPL; Nowa treść informacji o produkcie - fragmenty zaleceń PRAC (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*) dotyczących zgłoszeń. <http://www.urpl.gov.pl/pl/produkty-lecznicze/zalecenia-dla-podmiot%C3%B3w-odpowiedzialnych> (grudzień 2022).

##### **Uppsala Monitoring Centre**

- [72] Sartori D, Westerberg C, Grundmark B. Natalizumab and rapidly evolving central nervous system lymphoma in VigiBase. Uppsala Monitoring Centre (UMC). 17th ISoP Annual Meeting "Pharmacovigilance in the 21st Century". October 2017.

##### **Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb**

- [73] Publications Lareb: Rolfes L, Lokhorst B, Sammijn J. van Puijenbroek E. Cervical dysplasia associated with the use of natalizumab. *Neth J Med*. 2013; nov;71(9):494-495.
- [74] Signals: <https://www.lareb.nl/en/databank/Result?drug=TYSABRI%20%28NATALIZUMAB%29&formGroup=Infuus&atc=L04AA23> (grudzień 2022). (Natalizumab and cervical dysplasia 2012; Overview of participants, experiences and adverse drug reaction reports in the pilot Dutch Biologic Monitor 2019).
- [75] Overview of reports submitted to Lareb/ EMA/ World Health Organization: <https://www.lareb.nl/en/databank/result?formGroup=&atc=L04AA23&drug=NATALIZUMAB> (czerwiec 2023).

##### **Health Canada**

- [76] <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/medeffect-canada/safety-reviews/summary-safety-review-assessing-potential-risk-blood-abnormalities-newborns-whose-mothers-treated-tysabri-during-pregnancy.html> (June 22, 2017), (grudzień 2022).
- [77] <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/medeffect-canada/safety-reviews/summary->

safety-review-tysabri-natalizumab-assessing-potential-risk-hemolytic-anemia.html (Issued: 2016-06-06), (grudzień 2022).

#### **Opracowania wtórne, analizy zbiorcze i inne raporty**

- [78] Bloomgren G, Richman S, Hotermans Ch, i wsp. Risk of Natalizumab-Associated Progressive Multifocal Leukoencephalopathy. *N Engl J Med* 2012;366:1870-80.
- [79] Ho RP, Koendgen H, Campbell N, i wsp. Risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with multiple sclerosis: a retrospective analysis of data from four clinical studies. *The Lancet* 2017; 16(11): 925–933.
- [80] van Pesch V, Sindic CJ, Fernández O, i wsp. Effectiveness and safety of natalizumab in real-world clinical practice: Review of observational studies. *Clin Neurol Neurosurg.* 2016 Oct;149:55-63.
- [81] Clerico M, Artusi CA, Di Liberto A, i wsp. Long-term safety evaluation of natalizumab for the treatment of multiple sclerosis. *Expert Opin Drug Saf.* 2017 Aug;16(8):963-972.
- [82] Lu E, Wei Wang B, Guimond C, i wsp. Disease-modifying drugs for multiple sclerosis in pregnancy. A systematic review. *Neurology* 2012; 79 (11).
- [83] Peng A, Qiu X, Zhang L, I wsp. Natalizumab exposure during pregnancy in multiple sclerosis: a systematic review. *J Neurol Sci.* 2019 Jan 15;396:202-205.
- [84] Gasim M, Bernstein CN, Graff LA. Adverse psychiatric effects of disease-modifying therapies in multiple Sclerosis: A systematic review. *Mult Scler Relat Disord.* 2018 Nov;26:124-156.
- [85] <https://www.aan.com/PressRoom/Home/PressRelease/1157> (grudzień 2022).
- [86] <https://www.aan.com/PressRoom/Home/PressRelease/1429> (grudzień 2022).
- [87] Sriwastava S, Kataria S, Srivastava S, Kazemlou S, Gao S, Wen S, Saber H, Tripathi R, Sheikh Z, Peterson S, Gwinn R, Bernitsas E. Disease-modifying therapies and progressive multifocal leukoencephalopathy in multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *J Neuroimmunol.* 2021 Nov 15;360:577721.
- [88] Muñoz-Ortiz J, Reyes-Guanes J, Zapata-Bravo E, Mora-Muñoz L, Reyes-Hurtado JA, Tierradentro-García LO, Rojas-Carabali W, Gómez-Suarez M, de-la-Torre A. Ocular adverse events from pharmacological treatment in patients with multiple sclerosis- A systematic review of the literature. *Syst Rev.* 2021 Oct 28;10(1):280.
- [89] Biolato M, Bianco A, Lucchini M, Gasbarrini A, Mirabella M, Grieco A. The Disease-Modifying Therapies of Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis and Liver Injury: A Narrative Review. *CNS Drugs.* 2021 Aug;35(8):861-880.
- [90] Scotto R, Reia A, Buonomo AR, Moccia M, Viceconte G, Pisano E, Zappulo E, Brescia Morra V, Gentile I. Risk of invasive fungal infections among patients treated with disease modifying treatments for multiple sclerosis: a comprehensive review. *Expert Opin Drug Saf.* 2021 Aug;20(8):925-936.
- [91] Raina P. Basu S. Goyal R.K. Sahoo P.K. Mathur R. Systematic Review and Meta-Analysis Comparing the Safety of Natalizumab, Ocrelizumab, and Alemtuzumab in Treating Relapsing-Remitting, Primary Progressive, and Secondary Progressive Multiple Sclerosis. *Journal of Pharmacology and Pharmacotherapeutics* 2022 13:1 (14-23).

#### **Badania obserwacyjne dotyczące tylko oceny bezpieczeństwa**

- [92] Ebrahimi N, Herbstritt S, Gold R, i wsp. Pregnancy and fetal outcomes following natalizumab exposure in pregnancy. A prospective, controlled observational study. *Mult Scler.* 2015 Feb;21(2):198-205.
- [93] Friend S, Richman S, Bloomgren G, i wsp. Evaluation of pregnancy outcomes from the Tysabri® (natalizumab) pregnancy exposure registry: a global, observational, follow-up study. *BMC Neurol.* 2016 Aug 24;16(1):150.
- [94] Giacoppo S, Ruscica M, Grimaldi LM, i wsp. The Italian Pharmacovigilance Program: An Observational Study of Adverse Effects of Natalizumab in Multiple Sclerosis Therapy. *Med Sci Monit.* 2017 Sep 2;23:4230-4240.
- [95] Krämer J, Tenberge JG, Kleiter I, i wsp. Is the risk of progressive multifocal leukoencephalopathy the real reason for natalizumab discontinuation in patients with multiple sclerosis? *PLoS One.* 2017 Apr 13;12(4):e0174858.
- [96] Oshima Y, Tanimoto T, Yuji K i wsp. Drug-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in multiple sclerosis patients. *Mult Scler.* 2019 Jul;25(8):1141-1149.
- [97] Dolladille C, Chrétien B, Peyro-Saint-Paul L i wsp. Association Between Disease-Modifying Therapies Prescribed to Persons with Multiple Sclerosis and Cancer: a WHO Pharmacovigilance Database Analysis. *Neurotherapeutics.* 2021 Jul 6. doi: 10.1007/s13311-021-01073-y.

- [98] Vukusic S, Rollot F, Casey R, i wsp. Progressive Multifocal Leukoencephalopathy Incidence and Risk Stratification Among Natalizumab Users in France. *JAMA Neurol.* 2020 Jan 1;77(1):94-102.
- [99] Luna G, Alping P, Burman J, I wsp. Infection Risks Among Patients With Multiple Sclerosis Treated With Fingolimod, Natalizumab, Rituximab, and Injectable Therapies. *JAMA Neurol.* 2020;77(2):184-191.

#### **Badania RCT** (natalizumab vs placebo)

- [100] Saida T, Kira J, Kishida S i wsp. Efficacy, safety, and pharmacokinetics of natalizumab in Japanese multiple sclerosis patients: A double-blind, randomized controlled trial and open label pharmacokinetic study. *Multiple Sclerosis and Related Disorders* 2017;11: 25–31.
- [101] Saida T, Kira J-I, Kishida S i wsp. Safety and Efficacy of Natalizumab in Japanese Patients with Relapsing - Remitting Multiple Sclerosis: Open-Label Extension Study of a Phase 2 Trial. *Neurology and Therapy* 2017 6:1 (39-55).

#### **E. Opracowania (badania) wtórne**

- [102] Fogarty E, Schmitz S, Tubridy N, i wsp. Comparative efficacy of disease-modifying therapies for patients with relapsing remitting multiple sclerosis: Systematic review and network meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord.* 2016 Sep;9:23-30.
- [103] Giovannoni G, Lang S, Wolff R, i wsp. A Systematic Review and Mixed Treatment Comparison of Pharmaceutical Interventions for Multiple Sclerosis. *Neurol Ther.* 2020 Dec;9(2):359-374.
- [104] Lucchetta RC, Tonin FS, Borba HHL, i wsp. Disease-Modifying Therapies for Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: A Network Meta-Analysis. *CNS Drugs.* 2018 Sep;32(9):813-826.
- [105] Xu X, Chi S, Wang Q, i wsp. Efficacy and safety of monoclonal antibody therapies for relapsing remitting multiple sclerosis: A network meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord.* 2018 Oct;25:322-328.
- [106] Li H, Hu F, Zhang Y, Li K. Comparative efficacy and acceptability of disease-modifying therapies in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a systematic review and network meta-analysis. *J Neurol.* 2020 Dec;267(12):3489-3498.
- [107] Lucchetta RC, Leonart LP, Becker J, i wsp. Safety outcomes of disease-modifying therapies for relapsing-remitting multiple sclerosis: A network meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord.* 2019 Oct;35:7-15.
- [108] Liu Z, Liao Q, Wen H, Zhang Y. Disease modifying therapies in relapsing-remitting multiple sclerosis: A systematic review and network meta-analysis. *Autoimmun Rev.* 2021;20(6):102826.
- [109] ICER. Disease-Modifying Therapies for Relapsing-Remitting and Primary-Progressive Multiple Sclerosis: Effectiveness and Value Final Evidence Report March 6, 2017 [https://icer.org/wp-content/uploads/2020/10/CTAF\\_MS\\_Final\\_Report\\_030617.pdf](https://icer.org/wp-content/uploads/2020/10/CTAF_MS_Final_Report_030617.pdf)
- [110] Huisman E, Papadimitropoulou K, Jarrett J, i wsp. Systematic literature review and network meta-analysis in highly active relapsing-remitting multiple sclerosis and rapidly evolving severe multiple sclerosis. *BMJ Open.* 2017;7(3):e013430.
- [111] Śladowska K, Kawalec P, Holko P, Osiecka O. Comparative safety of high-efficacy disease-modifying therapies in relapsing-remitting multiple sclerosis: a systematic review and network meta-analysis. *Neurol Sci.* 2022 Sep;43(9):5479-5500.
- [112] Bose D, Ravi R, Maurya M, Pushparajan L, Konwar M. Impact of disease-modifying therapies on MRI outcomes in patients with relapsing -remitting multiple sclerosis: A systematic review and network meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord.* 2022 May;61:103760.
- [113] Chen C, Zhang E, Zhu C, Wei R, Ma L, Dong X, Li R, Sun F, Zhou Y, Cui Y, Liu Z. Comparative efficacy and safety of disease-modifying therapies in patients with relapsing multiple sclerosis: A systematic review and network meta-analysis. *J Am Pharm Assoc (2003).* 2022 Aug 1:S1544-3191(22)00241-2.
- [114] Graves JS i wsp. Improving pediatric multiple sclerosis interventional phase III study design: a meta-analysis. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders* 2022 15
- [115] Samjoo IA, Worthington E, Drudge C i wsp. Comparison of ofatumumab and other disease-modifying therapies for relapsing multiple sclerosis: a network meta-analysis. *J Comp Eff Res.* 2020;9(18):1255-1274.

- [116] Tsivgoulis G, Katsanos AH, Mavridis D i wsp. The efficacy of Natalizumab versus Fingolimod for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: A systematic review, indirect evidence from randomized placebo-controlled trials and meta-analysis of observational head-to-head trials. PLoS ONE 2016 11:9 Article Number e0163296.
- [117] Siddiqui MK, Khurana IS, Budhia S i wsp. i wsp. Systematic literature review and network meta-analysis of cladribine tablets versus alternative disease-modifying treatments for relapsing-remitting multiple sclerosis. Curr Med Res Opin. 2018 Aug;34(8):1361-1371. Supplement: <https://www.tandfonline.com/doi/suppl/10.1080/03007995.2017.1407303?scroll=top&role=tab&aria-labelledby=suppl>
- [118] Piasecka-Stryczyńska K, Kaczyński Ł, Rolka M i wsp. Systematic review and network meta-analysis (NMA) for cladribine tablets in achieving sustained disability improvement (SDI) in multiple sclerosis. Neurol Neurochir Pol. 2022;56(6):480-489.
- [119] Drudge C, Zhao M, Tanaka S i wsp. Systematic review and network meta-analysis comparing ofatumumab with other disease-modifying therapies available in Japan for the treatment of patients with relapsing multiple sclerosis. Clinical and Experimental Neuroimmunology 2022 13:4 (234-245).
- [120] Samjoo IA, Drudge C, Walsh S i wsp. Comparative efficacy of therapies for relapsing multiple sclerosis: a systematic review and network meta-analysis. J Comp Eff Res. 2023;e230016.

Badania wykorzystane do meta-analizy sieciowej, zidentyfikowane po dacie opublikowania opracowania Samjoo i wsp. 2020 (ale uwzględnione w opracowaniach Chen i wsp. 2022 i Śladowska i wsp. 2022)

- [121] Kappos L, Fox RJ, Burcklen M i wsp. Ponesimod Compared With Teriflunomide in Patients With Relapsing Multiple Sclerosis in the Active-Comparator Phase 3 OPTIMUM Study: A Randomized Clinical Trial. JAMA Neurol. 2021 May 1;78(5):558-567.
- [122] Cohen JA, Comi G, Selmaj KW i wsp. Safety and efficacy of ozanimod versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis (RADIANCE): a multicentre, randomised, 24-month, Phase III trial. Lancet Neurol 2019, 18(11):1021–1033.
- [123] Comi G, Kappos L, Selmaj KW i wsp. Safety and efficacy of ozanimod versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis (SUNBEAM): a multicentre, randomised, minimum 12-month, Phase III trial. Lancet Neurol 2019, 18(11):1009–1020. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02294058>

#### F. Badania w toku:

- [124] <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03689972>.
- [125] <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2018-002145-11/GB>
- [126] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05304520>
- [127] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05265728>
- [128] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05701423>
- [129] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05532163>

#### G. Publikacje wykorzystane w części opisowej

- [130] Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), [http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne\\_hta/2016/20160913\\_Wytyczne\\_AOTMiT.pdf](http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne_hta/2016/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf), grudzień 2022.
- [131] Higgins JPT, Green S. [red]. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Version 5.1.0. Wiley 2011
- [132] Biondi-Zoccai G., ed.: Evidence Synthesis with Overviews of Reviews and Meta-Epidemiologic Studies. Springer 2016.
- [133] Quality assessment for Case series. NICE guidelines (CG3); June 2003; <http://www.nice.org.uk/guidance/cg3/resources/appendix-4-quality-of-case-series-form2>, grudzień 2022.
- [134] Shea BJ, Reeves BC, Wells G, i wsp. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. BMJ. 2017 Sep 21;358:j4008.
- [135] Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny

- zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. <https://sip.lex.pl/akty-prawne/dzu-dziennik-ustaw/minimalne-wymagania-jakie-musza-spelniac-analizy-uwzglednione-we-19070663>
- [136] Ustawa o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych z dnia 12 maja 2011 r. (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.).
- [137] Natalizumab (Tysabri®) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia. Analiza problem decyzyjnego opracowana przez Centrum HTA, grudzień 2022.
- [138] Gajewski P, Jaeschke R, Brożek J. Podstawy EBM czyli medycyny opartej na danych naukowych dla lekarzy i studentów medycyny. Medycyna Praktyczna. 2008.
- [139] Sheskin DJ. Handbook of parametric and nonparametric statistical procedures. 4th edition, Chapman & Hall/CRC, Boca Raton, 2007.
- [140] Parmar MK, Torri V, Stewart L. Extracting summary statistics to perform meta-analyses of the published literature for survival endpoints. Stat Med. 1998; 17: 2815-2834.
- [141] ChPL Avonex®.
- [142] ChPL Rebif®.
- [143] ChPL Betaferon®.
- [144] ChPL Copaxone®.
- [145] ChPL Tecfidera®.
- [146] ChPL Plegridy®.
- [147] ChPL Aubagio®.
- [148] ChPL Zeposia® [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zeposia-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zeposia-epar-product-information_pl.pdf)
- [149] ChPL Ponvory® [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ponvory-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ponvory-epar-product-information_pl.pdf).
- [150] ChPL Kesimpta® [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kesimpta-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kesimpta-epar-product-information_pl.pdf)
- [151] Uzgodniony program lekowy B.29 „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)“.
- [152] Członkowska A, Mirowska-Guzel D. Stwardnienie rozsiane. W: Gajewski P. (red.). Interna Szczeklika 2013. Medycyna Praktyczna, Kraków 2013: 2130–2134.
- [153] Nicholas JA, Racke MK, Imitola J, i wsp. First-line natalizumab in multiple sclerosis: rationale, patient selection, benefits and risks. Ther Adv Chronic Dis. 2014 Mar; 5(2): 62–68.
- [154] Yaldizli Ö, Putzki N. Natalizumab in the Treatment of Multiple Sclerosis. Ther Adv Neurol Disord. 2009 Mar; 2(2): 115–128.
- [155] Kantarci OH, Pirko I, Rodriguez M. Novel immunomodulatory approaches for the management of multiple sclerosis. Clinical Pharmacology and Therapeutics 2014; 95(1): 32–44.
- [156] Rice CM, Kemp K, Wilkins A, i wsp. Cell therapy for multiple sclerosis: an evolving concept with implications for other neurodegenerative diseases. Lancet 2013; 382: 1204–1213.
- [157] Selmaj K. Stwardnienie rozsiane - kryteria diagnostyczne i naturalny przebieg choroby. Polski Przegląd Neurologiczny 2005; 1(3): 99–105.
- [158] Szafirska M, Urbanik A, Róg T. Zmiany metaboliczne w obrębie blaszek u chorych na stwardnienie rozsiane – ocena w technice protonowej spektroskopii MR (HMRS). Przegląd Lekarski 2013; 70(5): 328–334.
- [159] Bellavista E, Santoro A, Galimberti D. i wsp. Current Understanding on the Role of Standard and Immunoproteasomes in Inflammatory/Immunological Pathways of Multiple Sclerosis. Autoimmune Diseases 2014.
- [160] Confavreux C, Vukusic S, Adeleine P. Early clinical predictors and progression of irreversible disability in multiple sclerosis: an amnesic process. Brain. 2003; 126:770–782.
- [161] Weinstenker BG, Bass B, Rice GP, i wsp. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. 2. Predictive value of the early clinical course. Brain 1989; 112:1419–1428.

- [162] Brex PA, Ciccarelli O, O’Riordan JI, Sailer M, Thompson AJ, Miller DH (2002) A longitudinal study of abnormalities on MRI and disability from multiple sclerosis. *N Engl J Med* 346:158–164.
- [163] Losseff NA, Miller DH, Kidd D, Thompson AJ. The predictive value of gadolinium enhancement for long term disability in relapsing-remitting multiple sclerosis-preliminary results. *Mult Scler*. 2001; 7:23–25.
- [164] Wykaz leków refundowanych, aktualny na dzień 1 maja 2023 <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenia-ministra-zdrowia-lista-lekow-refundowanych> (czerwiec 2023)
- [165] AWA OT.4331.16.2020 Betaferon.  
[https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2020/083/AWA/83\\_awa\\_ot.4331.16.2020\\_betaferon\\_bip.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/083/AWA/83_awa_ot.4331.16.2020_betaferon_bip.pdf)  
(grudzień 2022)
- [166] Broła W, Soboloweski P, Zak M, i wsp. Profile of Polish patients with primary progressive multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders* 33 (2019) 33–38.
- [167] GUS 2017 [https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/ludnosc/ludnosc-stan-i-struktura-w-przekroju-terytorialnym-  
stan-w-dniu-30-06-2017-r-6,22.html](https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/ludnosc/ludnosc-stan-i-struktura-w-przekroju-terytorialnym-stan-w-dniu-30-06-2017-r-6,22.html) (grudzień 2022)
- [168] GUS 2018 [https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/ludnosc/ludnosc-stan-i-struktura-oraz-ruch-naturalny-w-  
przekroju-terytorialnym-w-2018-r-30-vi-6,24.html](https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/ludnosc/ludnosc-stan-i-struktura-oraz-ruch-naturalny-w-przekroju-terytorialnym-w-2018-r-30-vi-6,24.html) (grudzień 2022)
- [169] GUS 2019 [https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/ludnosc/ludnosc-stan-i-struktura-w-przekroju-terytorialnym-  
30-06-2019,6,26.html](https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/ludnosc/ludnosc-stan-i-struktura-w-przekroju-terytorialnym-30-06-2019,6,26.html) (grudzień 2022)
- [170] <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30171370/>
- [171] Broła W, Sobolewski P, Flaga S i wsp. Prevalence and incidence of multiple sclerosis in central Poland, 2010-2014. *BMC Neurol*. 2016; 16(1): 134, doi: 10.1186/s12883-016-0662-8, <https://bmcneurol.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/s12883-016-0662-8.pdf>
- [172] Kapica-Topczewska K, Broła W, Fudala M, i wsp. Prevalence of multiple sclerosis in Poland. *Mult Scler Relat Disord*. 2018; 21: 51–55.
- [173] AOTMiT; AWA OT.4331.31.2018 Okrelizumab.
- [174] Montalban X, Gold R, Thompson AJ i wsp. ECTRIMS/EAN guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. *European journal of Neurology* 2018; 25: 215-237.
- [175] Uchwały rady NFZ <https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-52021iv,6555.html>  
<https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-32022iv,6592.html> (grudzień 2022)
- [176] MSIF, Multiple Sclerosis International Federation, <https://www.msif.org/news/2021/04/27/the-atlas-of-ms-part-2-goes-live/> (styczeń 2023).
- [177] Ministerstwo Zdrowia. Portal wiedzy o stwardnieniu rozsianym. raport został przygotowany przez pracowników Departamentu Analiz i Strategii Ministerstwa Zdrowia we współpracy z ekspertami zewnętrznymi z zakresu neurologii w oparciu o dane zgromadzone w bazach świadczeń Narodowego Funduszu Zdrowia oraz Zakładu Ubezpieczeń Społecznych, 2021. [https://analizy.mz.gov.pl/html/zpa\\_sm/index.html](https://analizy.mz.gov.pl/html/zpa_sm/index.html) (styczeń 2023)
- [178] AWA Tysabri S.C.  
[https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2022/026/AWA/2022%2004%2029%20OT%20AWA%20Tysabri%  
20OT.4231.12.2022%20BIP\\_REOPTR.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/026/AWA/2022%2004%2029%20OT%20AWA%20Tysabri%20OT.4231.12.2022%20BIP_REOPTR.pdf)
- [179] AWA dla Kesimpta  
[https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2021/165/AWA/165\\_OT.4231.57.2021\\_Kesimpta\\_04.01.22\\_AWA%20BIP\\_  
REOPTR.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/165/AWA/165_OT.4231.57.2021_Kesimpta_04.01.22_AWA%20BIP_REOPTR.pdf) <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2021/965-materialy-2021/7584-165-2021-zlc>
- [180] Armenteros-Yeguas V, Gárate-Echenique L, Aranzazu Tomás-López M i wsp. Prevalence of difficult venous access and associated risk factors in highly complex hospitalised patients. *J Clin Nurs*. 2017 Dec; 26(23-24): 4267–4275. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6084302/>
- [181] ChPL Gilenya [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20161208136419/anx\\_136419\\_pl.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20161208136419/anx_136419_pl.pdf)
- [182] ChPL Mavenclad [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mavenclad-epar-product-  
information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mavenclad-epar-product-information_pl.pdf)

## H. Badania wykluczone z analizy

### Opracowania wtórne - wykluczone

- [183] Shirani A, Stüve O. Natalizumab for Multiple Sclerosis: A Case in Point for the Impact of Translational Neuroimmunology. *J Immunol.* 2017 Feb 15;198(4):1381-1386.
- [184] Singer BA. The role of natalizumab in the treatment of multiple sclerosis: benefits and risks. *Therapeutic advances in neurological disorders*, 2017, 10(9), 327.
- [185] Wingerchuk DM, Weinshenker BG. Disease modifying therapies for relapsing multiple sclerosis. *BMJ.* 2016 Aug 22;354:i3518.
- [186] Gandhi S, Jakimovski D, Ahmed R, i wsp. Use of natalizumab in multiple sclerosis: current perspectives. *Expert Opin Biol Ther.* 2016 Sep;16(9):1151-1162.
- [187] Outteryck O. Natalizumab in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Expert Rev Neurother.* 2016 May;16(5):471-81.
- [188] Delbue S, Comar M, Ferrante P. Natalizumab treatment of multiple sclerosis: new insights. *Immunotherapy.* 2017 Jan;9(2):157-171.
- [189] Castro-Borrero W, Graves D, Frohman TC, i wsp. Current and emerging therapies in multiple sclerosis: A systematic review. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders* 2012; 5(4): 205-20.
- [190] Cree B. Emerging monoclonal antibody therapies for multiple sclerosis. *Neurologist.* 2006 Jul;12(4):171-8.
- [191] Mangas A, Coveñas R, Geffard M. New drug therapies for multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol.* 2010;23(3):287-92.
- [192] Melzer N, Meuth SG. Disease-modifying therapy in multiple sclerosis and chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: common and divergent current and future strategies. *Clin Exp Immunol.* 2014;175(3):359-72.
- [193] Knier B, Hemmer B, Korn T. Novel monoclonal antibodies for therapy of multiple sclerosis. *Expert Opin Biol Ther.* 2014;14(4):503-13.
- [194] Meuth SG, Göbel K, Wiendl H. Immune therapy of multiple sclerosis—future strategies. *Curr Pharm Des.* 2012;18(29):4489-97.
- [195] Rosenzweig TM, Hartman S, MacKenzie E. Disease-modifying therapy in adult relapsing-remitting multiple sclerosis. *Formulary* 2010; 45(8):252-262.
- [196] Straus Farber R, Harel A, Lublin F. Novel Agents for Relapsing Forms of Multiple Sclerosis. *Annu Rev Med.* 2016;67:309-21.
- [197] Deiß A, Brecht I, Haarmann A, Buttmann M. Treating multiple sclerosis with monoclonal antibodies: a 2013 update. *Expert Rev Neurother.* 2013;13(3):313-35.
- [198] McGinley MP, Moss BP, Cohen JA. Safety of monoclonal antibodies for the treatment of multiple sclerosis. *Expert Opinion on Drug Safety.* 2017; 16(1): 89-100.
- [199] Li H, Shi FH, Huang SY, i wsp. A Review on Clinical Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Pharmacogenomics of Natalizumab: A Humanized Anti- $\alpha$ 4 Integrin Monoclonal Antibody. *Curr Drug Metab.* 2018;19(14):2113-1223.
- [200] Gross RH, Corboy JR. Monitoring, Switching, and Stopping Multiple Sclerosis Disease-Modifying Therapies. *Continuum (Minneapolis, Minn).* 2019 Jun;25(3):715-735.
- [201] Hao Li, Fang-Hong Shi, Shi-Ying Huang. Natalizumab: A Humanized Anti- $\alpha$ 4 Integrin Monoclonal Antibody. *Curr Drug Metab.* 2018;19(14):1213-1223.
- [202] Almouzaïn L, Stevenson F, Chard D i wsp. Switching treatments in clinically stable relapsing remitting multiple sclerosis patients planning for pregnancy. *Multiple Sclerosis Journal - Experimental, Translational and Clinical* 2021 7:1.
- [203] Almouzaïn L, Hamilton F, Stevenson F i wsp. Effect of switching disease modifying drugs on relapse rate in stable relapsing remitting multiple sclerosis patients planning for pregnancy: On-demand eposters p0001-p0286. *Multiple Sclerosis Journal* 2020 26:3 SUPPL (152-153).
- [204] Al Jumah M, Abulaban A, Aggad H i wsp. Managing multiple sclerosis in the Covid19 era: a review of the literature and consensus report from a panel of experts in Saudi Arabia. *Mult Scler Relat Disord.* 2021; 51: 102925. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7992311/>



- [205] Möhn N, Konen FF, Pul R i wsp. Experience in multiple sclerosis patients with COVID-19 and disease-modifying therapies: A review of 873 published cases. *Journal of Clinical Medicine* 2020 9:12 (1-12) .
- [206] Goodin DS, Cohen BA, O'Connor P, Kappos L, Stevens JC; Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. Assessment: the use of natalizumab (Tysabri) for the treatment of multiple sclerosis (an evidence-based review): report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2008 Sep 2;71(10):766-73. doi: 10.1212/01.wnl.0000320512.21919.d2.
- [207] Freedman MS, Hughes B, Mikol DD, Bennett R, Cuffel B, Divan V, LaVallee N, Al-Sabbagh A. Efficacy of disease-modifying therapies in relapsing remitting multiple sclerosis: a systematic comparison. *Eur Neurol*. 2008;60(1):1-11. doi: 10.1159/000127972.
- [208] Johnson KP. Natalizumab (Tysabri) treatment for relapsing multiple sclerosis. *Neurologist*. 2007 Jul;13(4):182-7. doi: 10.1097/01.nrl.0000263760.53418.5b.
- [209] Iaffaldano P, Lucchese G, Trojano M. Treating multiple sclerosis with natalizumab. *Expert Rev Neurother*. 2011 Dec;11(12):1683-92. doi: 10.1586/ern.11.154.
- [210] Filippini G, Clerico M, Beiki O, i wsp. Treatment with disease modifying drugs for people with a first clinical attack suggestive of multiple sclerosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* (2016) 2016:5 Article Number: CD012200.
- [211] Tramacere I, Benedetti MD, Capobussi M, i wsp. Adverse effects of immunotherapies for multiple sclerosis: A network meta-analysis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016:5.
- [212] Sarmiento TTR, Zuppo IF, Azevedo PS, i wsp. Safety of disease modifying drugs in pregnant women with relapsing-remitting multiple sclerosis: Systematic review and meta-analysis. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 2020; 29:SUPPL 3 (548-549).
- [213] Lopez-Leon S, Geissbühler Y, Sabidó M i wsp. A systematic review and meta-analyses of pregnancy and fetal outcomes in women with multiple sclerosis: a contribution from the IMI2 ConcePTION project. *Journal of Neurology* volume 267, pages2721–2731 (2020).
- [214] Gani R, Giovannoni G, Bates D, i wsp. Cost-effectiveness analyses of natalizumab (Tysabri) compared with other disease-modifying therapies for people with highly active relapsing-remitting multiple sclerosis in the UK. *Pharmacoeconomics*. 2008;26(7):617-27.
- [215] Edwards NC, Beckerman R, Phillips AL. Real-world evidence for disease-modifying drugs in multiple sclerosis: Trends in the literature. *Value in Health* 2017 20:5 (A189-).
- [216] Nishikawa AM, Paladini L, Lamas AL, i wsp. Cost-Utility Analyses of Natalizumab Versus Interferon Beta-1a 44 Mcg for Rapidly Evolving Severe Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (RESRRMS) Patients in Brazil. *Value in Health* 2013; 18: A624.
- [217] Navarro CE, Ordóñez-Callamand E, Alzate JP. Disease modifying therapies in multiple sclerosis: cost-effectiveness systematic review. *Farm Hosp*. 2020 Mar 1;44(2):68-76.
- [218] Clafin SB, Broadley S, Taylor BV. The effect of disease modifying therapies on disability progression in multiple sclerosis: A systematic overview of meta-analyses. *Frontiers in Neurology* 2019 10:JAN Article Number 1150.
- [219] Filippini G, Del Giovane C, Clerico M, i wsp. Treatment with disease-modifying drugs for people with a first clinical attack suggestive of multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017; 25: 4: doi: 10.1002/14651858.CD012200.pub2.
- [220] Nixon M, Menger RP, Kalakoti P, i wsp. Natalizumab-Associated Primary Central Nervous System Lymphoma. *World Neurosurg*. 2018 Jan;109:152-159.
- [221] Sellner J, Rommer PS. A review of the evidence for a natalizumab exit strategy for patients with multiple sclerosis. *Autoimmun Rev*. 2019 Mar;18(3):255-261.
- [222] Pucci E, Giuliani G, Solari A, i wsp. Natalizumab for relapsing remitting multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Oct 5;(10):CD007621.
- [223] Nikfar S, Rahimi R, Rezaie A, Abdollahi M. A meta-analysis on the efficacy and tolerability of natalizumab in relapsing multiple sclerosis. *Archives of Medical Science* 2010; 6(2): 236-244.
- [224] Merkel B, Butzkueven H, Traboulsee AL, i wsp. Timing of high-efficacy therapy in relapsing-remitting multiple sclerosis: A systematic review. *Autoimmun Rev*. 2017 Jun;16(6):658-665.

- [225] Natalizumab (Tysabri, Biogen Idec and Elan Pharmaceuticals) for relapsing remitting multiple sclerosis . Lansdale: HAYES, Inc.. 2009.
- [226] Clar C, Velasco Garrido M, Gericke C, Busse R. Interferons and natalizumab for multiple sclerosis. *GMS Health Technology Assessment* 2008; 4: 9. <http://www.egms.de/static/en/journals/hta/2008-4/hta000058.shtml>, luty 2018.
- [227] Mendes D, Alves C, Batel-Marques F. Benefit-Risk of Therapies for Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: Testing the Number Needed to Treat to Benefit (NNTB), Number Needed to Treat to Harm (NNTH) and the Likelihood to be Helped or Harmed (LHH): A Systematic Review and Meta-Analysis. *CNS Drugs*. 2016 Oct;30(10):909-29.
- [228] Eagle T, Stuart F, Chua AS, I wsp. Treatment satisfaction across injectable, infusion, and oral disease-modifying therapies for multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. 2017 Nov;18:196-201.
- [229] Lingohr-Smith M, Deitelzweig C, Lin G, Lin J. Efficacy and Safety of Disease-Modifying Therapies for the Treatment of Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: A Systematic Review. *Value in Health* 2021 24 Supplement 1 (S158-)
- [230] Nair K. Natalizumab Treatment is Associated with Improved Patient-Reported Outcomes in the Treatment of Multiple Sclerosis: Results from a Systematic Literature Review. *ECTRIMS Online Library*. Oct 25, 2017; 199818.
- [231] Lanza G, Ferri R, Bella R, i wsp. The impact of drugs for multiple sclerosis on sleep. *Multiple Sclerosis* 2017 23:1 (5-13).
- [232] Azimi A, Hanaei S, Sahraian MA, i wsp. Incidence of seroconversion and sero-reversion in patients with multiple sclerosis (MS) who had been treated with natalizumab: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Neurosci*. 2020 Jan;71:129-134.
- [233] Lebrun C, Rocher F. Cancer Risk in Patients with Multiple Sclerosis: Potential Impact of Disease-Modifying Drugs. *CNS Drugs*. 2018 Oct;32(10):939-949.
- [234] Khankhel Z, Brewer I, Adeyemi A, i wsp. Impact of natalizumab and other high efficacy disease modifying therapies on productivity loss in multiple sclerosis: A systematic literature review. *Multiple Sclerosis Journal* 2020; 26:3 SUPPL (608-609).
- [235] Ciotti JR, Valtcheva MV, Cross AH. Effects of MS disease-modifying therapies on responses to vaccinations: A review. *Mult Scler Relat Disord*. 2020 Oct; 45: 102439.
- [236] Landmeyer NC, Bürkner PC, Wiendl H. Disease-modifying treatments and cognition in relapsing-remitting multiple sclerosis: A meta-analysis. *Neurology*. 2020 Jun 2;94(22):e2373-e2383.
- [237] Filippini G, Del Giovane C, Vacchi L, i wsp. Immunomodulators and immunosuppressants for multiple sclerosis: a network meta-analysis. *Cochrane Database of Systematic Reviews: Reviews* 2013; Issue 6.
- [238] Hutchinson M, Fox RJ, Havrdova E i wsp. Efficacy and safety of BG-12 (dimethyl fumarate) and other disease-modifying therapies for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: a systematic review and mixed treatment comparison. *Curr Med Res Opin*. 2014 Apr;30(4):613-27.
- [239] Tramacere I, Del Giovane C, Salanti G, i wsp. Immunomodulators and immunosuppressants for relapsing-remitting multiple sclerosis: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Sep 18;(9):CD011381.
- [240] Sultanov M, Almediyeva A, Absattarova K, Semenova Y. Natalizumab versus glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis. A network meta-analysis. *Value In Health* 2018; 21, Suppl. 3: S331.
- [241] Morrow SA, Clift F, Devonshire V i wsp. Use of natalizumab in persons with multiple sclerosis: 2022 update. *Mult Scler Relat Disord*. 2022 Sep;65:103995.
- [242] Zhang Y, Gonzalez Caldito N i wsp. Aging and efficacy of disease-modifying therapies in multiple sclerosis: a meta-analysis of clinical trials. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders* 2020 13.
- [243] Freeman L, Longbrake E, Coyle PK i wsp. High-Efficacy Therapies for Treatment-Naïve Individuals with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. *CNS Drugs*. 2022;36(12):1285-1299.
- [244] Bridge F, Brotherton JM., Foong Y, i wsp. Risk of cervical pre-cancer and cancer in women with multiple sclerosis exposed to high efficacy disease modifying therapies. *Frontiers in Neurology* 2023 14 Article Number 1119660.
- [245] Bayas A, Christ M, Faissner S i wsp. Disease-modifying therapies for relapsing/active secondary progressive multiple sclerosis – a review of population-specific evidence from randomized clinical trials. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders* 2023 16

### Badanie pierwotne wykluczone

- [246] Rudick RA, Stuart WH, Calabresi PA, i wsp. Natalizumab plus interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis, *N Engl J Med* 2006; 354: 911–923.
- [247] Miller DH, Khan OA, Sheremata WA, i wsp.: International Natalizumab Multiple Sclerosis Trial Group. A controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2003 Jan 2;348(1):15-23.
- [248] Bates D, Bartholomé E. Treatment effect of natalizumab on relapse outcomes in multiple sclerosis patients despite ongoing MRI activity. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2012 Jan;83(1):55-60.
- [249] O'Connor PW, Goodman A, Willmer-Hulme AJ, i wsp. Randomized multicenter trial of natalizumab in acute MS relapses: clinical and MRI effects. *Neurology*. 2004 Jun 8;62(11):2038-43.
- [250] Nakamura M, Itani K, Miyake K, i wsp. Natalizumab is Effective for the Treatment of Relapsing-remitting Tumefactive Multiple Sclerosis. *Intern Med*. 2017;56(2):211-214.
- [251] Saida T, Kira J-I, Kishida S i wsp. Natalizumab for Achieving Relapse-Free, T1 Gadolinium-Enhancing-Lesion-Free, and T2 Lesion-Free Status in Japanese Multiple Sclerosis Patients: A Phase 2 Trial Subanalysis. *Neurology and Therapy* 2017 6:1 (153-159).
- [252] Raffel J, Gafson AR, Dahdaleh S, i wsp. Inflammatory Activity on Natalizumab Predicts Short-Term but Not Long-Term disability in Multiple Sclerosis. *PLoS One*. 2017 Jan 12;12(1):e0169546.
- [253] Ciron J, Hautecoeur P, Mathis S i wsp. Natalizumab throughout pregnancy: Risk of low platelet count in the newborn at delivery. *Rev Neurol (Paris)*. 2016 Feb;172(2):165-6.
- [254] Cree B, De Seze J, Fox R, i wsp. RESTORE study: effects of a 24-week natalizumab treatment interruption on immune parameters and multiple sclerosis magnetic resonance imaging disease activity. *Neurology* 2012;78:P06.168.
- [255] O'Connor PW, Goodman A, Kappos L, i wsp. Disease activity return during natalizumab treatment interruption in patients with multiple sclerosis. *Neurology* 2011;76:1858–1865.
- [256] Miravalle A, Jensen R, Kinkel RP. Immune reconstitution inflammatory syndrome in patients with multiple sclerosis following cessation of natalizumab therapy. *Arch Neurol* 2011;68:186–191.
- [257] Havla J, Gerdes LA, Meinl I, i wsp. De-escalation from natalizumab in multiple sclerosis: recurrence of disease activity despite switching to glatiramer acetate. *J Neurol* 2011;258:1665–1669.
- [258] Edwards K, O'Connor JT, J. Siuta J, i wsp. The results of a controlled, prospective study of relapsing MS patients at risk for PML who switched from long term natalizumab to teriflunomide in a controlled, prospective study. *ECTRIMS Online Library*. Oct 25, 2017; 199747.
- [259] Panzara MA, Belcher G, Kooijmans M, i wsp. Use of natalizumab in patients with relapsing multiple sclerosis: updated safety results from TOUCH and TYGRIS. *Mult Scler* 2007; 13 Supplement 2: S169: P565.
- [260] Goodman AD, Rossman H, Bar-Or A, i wsp. GLANCE: results of a phase 2, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Neurology*. 2009 Mar 3;72(9):806-12.
- [261] Cohan SL, Edwards K, Lucas L, i wsp. Reducing return of disease activity in patients with relapsing multiple sclerosis transitioned from natalizumab to teriflunomide: 12-month interim results of teriflunomide therapy. *Mult Scler J Exp Transl Clin*. 2019 Jan-Mar; 5(1): 2055217318824618.
- [262] Kalincik T, L Brown JW, Robertson N, i wsp. Treatment effectiveness of alemtuzumab compared with natalizumab, fingolimod, and interferon beta in relapsing-remitting multiple sclerosis: a cohort study. *Lancet Neurol*. 2017 Apr;16(4):271-281.
- [263] Fiander M, Bhan V, Stewart S, Parks N. Clinical Course of Relapsing Remitting Multiple Sclerosis Post-Natalizumab. *Canadian Journal of Neurological Sciences* 2019; 46(4), 455-458.
- [264] Gudesblatt M, Wissemann K, Zarif M, i wsp. Improvement in Cognitive Function as Measured by NeuroTrax in Patients with Relapsing Multiple Sclerosis Treated with Natalizumab: A 2-Year Retrospective Analysis. *CNS Drugs*. 2018 Dec;32(12):1173-1181.
- [265] Kalincik T, Diouf I, Sharmin S, i wsp. Effect of Disease-Modifying Therapy on Disability in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis Over 15 Years. *Neurology*. 2021 Feb 2;96(5):e783-e797.

- [266] Chisari CG, Grimaldi LM, Salemi G, i wsp. Clinical effectiveness of different natalizumab interval dosing schedules in a large Italian population of patients with multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2020 Dec;91(12):1297-1303.
- [267] Woodworth J, Duda P, Fox E, Lucas N, Plavina T. Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics of subcutaneous and intravenous administration of natalizumab. *Multiple sclerosis*. 2013. 19;11(1): 216-217.
- [268] Bachelet D, Hässler S, Mbogning C, i wsp. Occurrence of Anti-Drug Antibodies against Interferon-Beta and Natalizumab in Multiple Sclerosis: A Collaborative Cohort Analysis. *PLoS One*. 2016 Nov 2;11(11):e0162752.
- [269] Oreja-Guevara C, Ramos-Cejudo J, Aroeira LS, i wsp. TH1/TH2 Cytokine profile in relapsing-remitting multiple sclerosis patients treated with Glatiramer acetate or Natalizumab. *BMC Neurol*. 2012 Sep 18;12:95.
- [270] van Rossum JA, van Kempen ZLE, Schilder L, i wsp. Abnormalities and erythroblasts in peripheral blood of multiple sclerosis patients treated with natalizumab. *Mult Scler Relat Disord*. 2019 Nov;36:101382.
- [271] Petersen ER, Søndergaard HB, Laursen JH, i wsp. Smoking is associated with increased disease activity during natalizumab treatment in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2019 Aug;25(9):1298-1305.
- [272] Novotna K, Rusz J, Kubala Havrdova E, Lizrova Preiningerova J. Why patients with multiple sclerosis perceive improvement of gait during treatment with natalizumab? *J Neural Transm (Vienna)*. 2019 Jun;126(6):731-737.
- [273] van Kempen ZLE, Hoogervorst ELJ, Wattjes MP, i wsp. Personalized extended interval dosing of natalizumab in MS: A prospective multicenter trial. *Neurology*. 2020 Aug 11;95(6):e745-e754.
- [274] Clerico M, De Mercanti SF, Signori A, i wsp. Extending the Interval of Natalizumab Dosing: Is Efficacy Preserved? *Neurotherapeutics*. 2020 Jan;17(1):200-207.
- [275] Costa-Frossard L, Sainz De La Maza S, i wsp. Effectiveness and safety profile of the natalizumab extended interval dosing in a spanish cohort. *Multiple Sclerosis Journal* 2020; 26:3 SUPPL (278-).
- [276] Toorop A, Rispens T, Uitdehaag B, i wsp. Personalized extended interval dosing of natalizumab in relapsing remitting multiple sclerosis-a prospective multicenter trial in the netherlands. *Multiple Sclerosis Journal* 2020; 26:3 SUPPL (226-227).
- [277] Foley JF, Goelz S, Hoyt T, i wsp. Evaluation of natalizumab pharmacokinetics and pharmacodynamics with standard and extended interval dosing. *Mult Scler Relat Disord*. 2019 Jun;31:65-71.
- [278] Havla J, Gerdes LA, Meinl I, i wsp. De-escalation from natalizumab in multiple sclerosis: recurrence of disease activity despite switching to glatiramer acetate. *J Neurol*. 2011 Sep;258(9):1665-9.
- [279] Lorscheider J, Benkert P, Lienert C i wsp. Comparative analysis of natalizumab versus fingolimod as second-line treatment in relapsing-remitting multiple sclerosis . *Mult Scler* . 2018 May;24(6):777-785.
- [280] Abdel-Mannan O, Manchoon C, Rossor T, i wsp. Use of disease-modifying therapies in paediatric relapsing remitting multiple sclerosis in the UK: A multi-centre retrospective study. *Multiple Sclerosis Journal* 2019 25 Supplement 2 (148-149).
- [281] Manouchehrinia A, McKay K, Kågström S, i wsp. Long-term effectiveness of natalizumab in multiple sclerosis: A 10-year nationwide prospective cohort study. *Multiple Sclerosis Journal* 2018 24:2 Supplement (469-470).
- [282] Button J, Al-Louzi O, Lang A i wsp. Disease-modifying therapies modulate retinal atrophy in multiple sclerosis: A retrospective study. *Neurology*. 2017 Feb 7;88(6):525-532.
- [283] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02142192>.
- [284] <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-000917-30/BE>.
- [285] Lublin FD, Cutter G, Giovannoni G i wsp. Natalizumab reduces relapse clinical severity and improves relapse recovery in MS. *Mult Scler Relat Disord*. 2014;3(6):705-11.
- [286] Balcer LJ, Galetta SL, Polman CH i wsp. Low-contrast acuity measures visual improvement in phase 3 trial of natalizumab in relapsing MS. *J Neurol Sci*. 2012;318(1-2):119-24.
- [287] Calabresi PA, Giovannoni G, Confavreux C, Galetta SL, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Miller DH, O'Connor PW, Phillips JT, Polman CH, Radue EW, Rudick RA, Stuart WH, Lublin FD, Wajgt A, Weinstock-Guttman B, Wynn DR, Lynn F, Panzara MA; AFFIRM and SENTINEL Investigators. The incidence and significance of anti-natalizumab antibodies: results from AFFIRM and SENTINEL. *Neurology*. 2007 Oct 2;69(14):1391-403. doi: 10.1212/01.wnl.0000277457.17420.b5

- [288] Rudick RA, Miller D, Hass S, Hutchinson M, Calabresi PA, Confavreux C, Galetta SL, Giovannoni G, Havrdova E, Kappos L, Lublin FD, Miller DH, O'Connor PW, Phillips JT, Polman CH, Radue EW, Stuart WH, Wajgt A, Weinstock-Guttman B, Wynn DR, Lynn F, Panzara MA; AFFIRM and SENTINEL Investigators. Health-related quality of life in multiple sclerosis: effects of natalizumab. *Ann Neurol*. 2007 Oct;62(4):335-46. doi: 10.1002/ana.21163.
- [289] Balcer LJ, Galetta SL, Calabresi PA, Confavreux C, Giovannoni G, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Lublin FD, Miller DH, O'Connor PW, Phillips JT, Polman CH, Radue EW, Rudick RA, Stuart WH, Wajgt A, Weinstock-Guttman B, Wynn DR, Lynn F, Panzara MA. Natalizumab reduces visual loss in patients with relapsing multiple sclerosis. *Neurology*. 2007 Apr 17;68(16):1299-304. doi: 10.1212/01.wnl.0000259521.14704.a8.
- [290] Weinstock-Guttman B, Galetta SL, Giovannoni G, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, O'Connor PW, Phillips JT, Polman C, Stuart WH, Lynn F, Hotermans C. Additional efficacy endpoints from pivotal natalizumab trials in relapsing-remitting MS. *J Neurol*. 2012 May;259(5):898-905. doi: 10.1007/s00415-011-6275-7.
- [291] Coerver EME, Wessels MHJ, van Lierop ZYG i wsp. Natalizumab discontinuation in a Dutch real-world cohort. *Mult Scler Relat Disord*. 2021;52:102974.
- [292] Prosperini L, Borriello G, Fubelli F, Marinelli F, Pozzilli C. Natalizumab treatment in multiple sclerosis: the experience of S. Andrea MS Centre in Rome. *Neurol Sci*. 2011 Jan;31 Suppl 3:303-7. doi: 10.1007/s10072-010-0348-8.
- [293] Capra R, Brescia Morra V, Mirabella M i wsp. Natalizumab is associated with early improvement of working ability in relapsing-remitting multiple sclerosis patients: WANT observational study results. *Neurol Sci*. 2021;42(7):2837-2845.
- [294] Sacco R, Disanto G, Maraffi I i wsp. Infusion-related reactions during Natalizumab treatment: Do we still need a post-infusion observation period? *Mult Scler Relat Disord*. 2020;38:101523.
- [295] van Kempen ZLE, Doesburg D, Dekker I i wsp. The natalizumab wearing-off effect: End of natalizumab cycle, recurrence of MS symptoms. *Neurology*. 2019;93(17):e1579-e1586.
- [296] Bargiela D, Bianchi MT, Westover MB i wsp. Selection of first-line therapy in multiple sclerosis using risk-benefit decision analysis. *Neurology*. 2017;88(7):677-684.
- [297] Ontaneda D, Sakaie K, Lin J i wsp. Identifying the start of multiple sclerosis injury: a serial DTI study. *J Neuroimaging* Nov-Dec 2014;24(6):569-576.
- [298] Yildiz M, Tettenborn B, Borgwardt S. Trajectory of fatigue severity in natalizumab treated multiple sclerosis patients. *Clin Neurol Neurosurg*. 2013;115(7):902-3.
- [299] Mattioli F, Stampatori C, Capra R i wsp. The effect of natalizumab on cognitive function in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: preliminary results of a 1-year follow-up study. *Neurol Sci*. 2011;32(1):83-8.
- [300] Sundgren M, Piehla F, Wahlin A, Brismar T. Cognitive function did not improve after initiation of natalizumab treatment in relapsing-remitting multiple sclerosis. A prospective one-year dual control group study. *Multiple sclerosis and related disorders*, 2016, 10, 36-43.
- [301] Portaccio E, Stromillo ML, Goretti B i wsp. Natalizumab may reduce cognitive changes and brain atrophy rate in relapsing-remitting multiple sclerosis: a prospective, non-randomized pilot study. *European journal of neurology*, 2013, 20(6), 986-990.
- [302] Guger M, Enzinger C, Leutmezer F i wsp. Real life use of natalizumab, fingolimod, dimethyl fumarate, teriflunomide and alemtuzumab in Austria: Benefit-risk data from the Austrian multiple sclerosis treatment registry. *Multiple Sclerosis* 2016 22 Supplement 3 (788-789).
- [303] Campbell JD, McQueen R, Miravalle A i wsp. Comparative effectiveness of early natalizumab treatment in JC virus-negative relapsing-remitting multiple sclerosis. *Am J Manag Care*. 2013;19(4):278-85.
- [304] Wiebenga OT, Klauser AM, Schoonheim MM i wsp. Enhanced axonal metabolism during early natalizumab treatment in relapsing-remitting multiple sclerosis. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2015;36(6):1116-23.
- [305] William J, Brown L, Coles A i wsp. Association of Initial Disease-Modifying Therapy With Later Conversion to Secondary Progressive Multiple Sclerosis. *JAMA*. 2019;321(2):175-187
- [306] Kerbrat A, Le Page E, Leray E i wsp. Natalizumab and drug holiday in clinical practice: an observational study in very active relapsing remitting multiple sclerosis patients. *J Neurol Sci*. 2011;308(1-2):98-102.

- [307] Yokoyama K, Sato R, Makioka H i wsp. Safety and effectiveness of natalizumab: The 2-year interim results of the post-marketing surveillance in Japan. *Journal of the Neurological Sciences* 2017 381 Supplement 1 (1069-1070)
- [308] Yokoyama K, Sato R, Makioka H i wsp. Safety and effectiveness in the 3rd year interim results of all-case surveillance for natalizumab in Japan. *Multiple Sclerosis Journal* 2019 25:3 (471-).
- [309] Kalincik T, Manouchehrinia A, Sobisek L i wsp. Towards personalized therapy for multiple sclerosis: prediction of individual treatment response. *Brain*. 2017;140(9):2426-2443.
- [310] Rorsman I, Petersen C, Nilsson PC i wsp. Cognitive functioning following one-year natalizumab treatment: A non-randomized clinical trial. *Acta Neurol Scand*. 2018;137(1):117-124.
- [311] Al-Hussain F, Al-Salloum N, Alazwary N i wsp. Depression, anxiety and stress severities in multiple sclerosis patients using injectable versus oral treatments. *J Comp Eff Res*. 2017;6(5):405-412.
- [312] Rinaldi F, Calabrese M, Seppi D i wsp. Natalizumab strongly suppresses cortical pathology in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2012;18(12):1760-7.
- [313] Rinaldi F, Calabrese M, Seppi D, Puthenparampil M, Perini P, Gallo P. Natalizumab prevents the accumulation of cortical lesions in relapsing remitting multiple sclerosis: a preliminary report. *Neurol Sci*. 2011 Jan;31 Suppl 3:317-20. doi: 10.1007/s10072-010-0346-x.
- [314] Butzkueven H, Spelman T, Kalincik T i wsp. Efficacy and treatment persistence of first-line natalizumab vs. Interferon  $\beta$  or glatiramer acetate in relapsing MS. *Multiple Sclerosis* 2016 22:3 (418-419).
- [315] Prosperini L, Pontecorvo S, Giuliani M i wsp. Real-world effectiveness of natalizumab and fingolimod compared with injectable drugs in non-responders and in treatment-naive patients with multiple sclerosis. *Multiple sclerosis (houndsmill, basingstoke, england)*, 2015, 23(11 SUPPL. 1), 318.
- [316] Spelman, T., Butzkueven, H., Kappos, L i wsp (2017). In treatment-naive patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS), initiating natalizumab earlier is associated with greater disability improvement than delaying treatment: real-world results from the TYSABRI® Observational Program (TOP)(P6. 350).
- [317] Spelman T, Izquierdo G, Lugaresi A i wsp. Comparison of MS outcomes after switching to natalizumab versus staying on interferon-beta or glatiramer. *Multiple Sclerosis* 2016; 22: 600-2. [Abstrakt].
- [318] Villaverde-González R, Gracia Gil J, Pérez Sempere A, i wsp. Observational Study of Switching from Natalizumab to Immunomodulatory Drugs. *Eur Neurol*. 2017;77(3-4):130-136.
- [319] Cohan SL, Moses H, Calkwood J, i wsp. Clinical outcomes in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis who switch from natalizumab to delayed-release dimethyl fumarate: A multicenter retrospective observational study (STRATEGY). *Mult Scler Relat Disord*. 2018 May;22:27-34.
- [320] Calabrese M, Pitteri M, Farina G i wsp. Dimethyl fumarate: a possible exit strategy from natalizumab treatment in patients with multiple sclerosis at risk for severe adverse events. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2017 Dec;88(12):1073-1078.
- [321] Butzkueven H, Trojano M, Kappos L i wsp. Clinical outcomes in patients who discontinue natalizumab therapy after 2 years in the Tysabri ® Observational Program (TOP). *Mult Scler*. 2021 Mar;27(3):410-419.
- [322] Perumal J, Fox RJ, Balabanov R, i wsp. Outcomes of natalizumab treatment within 3 years of relapsing-remitting multiple sclerosis diagnosis: a prespecified 2-year interim analysis of STRIVE. *BMC Neurol*. 2019 Jun 8;19(1):116.
- [323] Perumal J, Balabanov R, Su R i wsp. Natalizumab in Early Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: A 4-Year, Open-Label Study. *Adv Ther*. 2021;38(7):3724-3742.
- [324] Duquette P, Yeung M, Mouallif S, i wsp. A retrospective claims analysis: Compliance and discontinuation rates among Canadian patients with multiple sclerosis treated with disease-modifying therapies. *PLoS One*. 2019;14(1):e0210417.
- [325] Bonafede MM, Johnson BH, Wenten M, Watson C. Treatment patterns in disease-modifying therapy for patients with multiple sclerosis in the United States. *Clin Ther*. 2013;35(10):1501-12.
- [326] O'Connor P, Goodman A, Kappos L, i wsp. Long-term safety and effectiveness of natalizumab redosing and treatment in the STRATA MS Study. *Neurology* 2014;83:78-86.
- [327] Putzki N, Kollia K, Woods E, i wsp. Natalizumab is effective as second line therapy in the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis. *Eur. J. Neurol* 2009; 16: 424-426.

- [328] Belachew S, Phan-Ba R, Bartholomé E, i wsp. **Natalizumab** induces a rapid improvement of disability status and ambulation after failure of previous therapy in relapsing-remitting **multiple sclerosis**. *Eur J Neurol*. 2011 Feb;18(2):240-5.
- [329] Algahtani H, Shirah B, Abobaker H, i wsp. Natalizumab Treatment for Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: The Experience From Saudi Arabia. *Clin Neuropharmacol*. 2018 Nov/Dec;41(6):199-201.
- [330] Ghezzi A, Pozzilli C, Grimaldi LME i wsp. Safety and efficacy of natalizumab in children with multiple sclerosis. *Neurology*. 2010 Sep 7;75(10):912-7.
- [331] Prosperini L, de Rossi N, Scarpazza C, i wsp. Natalizumab-Related Progressive Multifocal Leukoencephalopathy in Multiple Sclerosis: Findings from an Italian Independent Registry. *PLoS One*. 2016 Dec 20;11(12):e0168376.
- [332] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02142192>
- [333] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02142192>
- [334] Dobson R, Craner M, Waddingham E i wsp. Evaluating the feasibility of a real world pharmacovigilance study (OPTIMISE:MS). *Mult Scler Relat Disord*. 2022 Jul;63:103894.
- [335] Krysko KM, Graves J, Rensel M i wsp. Use of newer disease-modifying therapies in pediatric multiple sclerosis in the US. *Neurology*. 2018 ;91(19):e1778-e1787.
- [336] Baroncini D, Zaffaroni M, Moiola, L i wsp. Long-term follow-up of pediatric MS patients starting treatment with injectable first-line agents: A multicentre, Italian, retrospective, observational study. *Multiple Sclerosis Journal* 2018, 135245851875436. doi:10.1177/1352458518754364
- [337] Rodrigues R, Rocha R, Bonifácio G i wsp. Therapeutic inertia in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. 2021;55:103176.
- [338] D'Amico E, Zanghì A, Romeo M i wsp. Injectable Versus Oral First-Line Disease-Modifying Therapies: Results from the Italian MS Register. *Neurotherapeutics*. 2021;18(2):905-919.
- Dopisać do wykluczonych– badania jednoramienne, dla natalizumab IV
- [339] Putzki N, Yaldizli O, Bühler E, i wsp. Natalizumab reduces clinical and MRI activity in multiple sclerosis patients with high disease activity: results from a multicenter study in Switzerland. *Eur. Neurol* 2010; 63: 101-106.
- [340] Putzki N, Yaldizli O, Mäurer M, i wsp. Efficacy of natalizumab in second-line therapy of relapsing-remitting multiple sclerosis: results from a multi-center study in German speaking countries. *Eur. J. Neurol* 2010; 17: 31-37.
- [341] Butzkueven H, Kappos L, Pellegrini F, i wsp. Efficacy and safety of natalizumab in multiple sclerosis: interim observational programme results. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014 Nov;85(11):1190-7.
- [342] Butzkueven H, Kappos L, Wiendl H, i wsp.; Tysabri Observational Program (TOP) Investigators. Long-term safety and effectiveness of natalizumab treatment in clinical practice: 10 years of real-world data from the Tysabri Observational Program (TOP). *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2020 Jun;91(6):660-668.
- [343] van Pesch V, Bartholomé E, Bissay V, i wsp. Safety and efficacy of natalizumab in Belgian multiple sclerosis patients: subgroup analysis of the natalizumab observational program. *Acta Neurol Belg*. 2014 Sep;114(3):167-78.
- [344] Wiendl H, Butzkueven H, Kappos L, i wsp. Epoch Analysis of On-Treatment Disability Progression Events over Time in the Tysabri Observational Program (TOP). *PLoS One*. 2016 Jan 15;11(1):e0144834.
- [345] Trojano M, Butzkueven H, Kappos L, i wsp. Tysabri® Observational Program (TOP) Investigators. Natalizumab treatment shows low cumulative probabilities of confirmed disability worsening to EDSS milestones in the long-term setting. *Mult Scler Relat Disord*. 2018 Aug;24:11-19.
- [346] Wiendl H, Spelman T, Butzkueven H, i wsp. Real-world disability improvement in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis treated with natalizumab in the Tysabri Observational Program. *Mult Scler*. 2021 Apr;27(5):719-728.
- [347] Outteryck O, Ongagna JC, Brochet B, i wsp. A prospective observational post-marketing study of natalizumab-treated multiple sclerosis patients: clinical, radiological and biological features and adverse events. The BIONAT cohort. *Eur J Neurol*. 2014;21(1):40-8.
- [348] Clerico M, Schiavetti I, De Mercanti SF, i wsp. Treatment of Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis After 24 Doses of Natalizumab Evidence From an Italian Spontaneous, Prospective, and Observational Study (the TY-STOP Study). *JAMA Neurol*. 2014 Aug;71(8):954-60.

- [349] Totaro R, Lugaresi A, Bellantonio P, i wsp. Natalizumab treatment in multiple sclerosis patients: a multicenter experience in clinical practice in Italy. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2014 Apr-Jun;27(2):147-54.
- [350] Evdoshenko E, Stepanova A, Shumilina M, i wsp. Real-world study of efficacy, risk management and reasons for discontinuation of natalizumab for treatment of multiple sclerosis in Russia. *PLoS One*. 2019 May 28;14(5):e0217303.
- [351] Dekker I, Leurs CE, Hagens MHJ, i wsp. Long-term disease activity and disability progression in relapsing-remitting multiple sclerosis patients on natalizumab. *Mult Scler Relat Disord*. 2019 Aug;33:82-87.
- [352] Deslandes MQ, Alves PT, Alvarenga MP, i wsp. Effectiveness and Adverse Events of Use of Natalizumab in a Brazilian Cohort of Patients With Multiple Sclerosis. *Clin Ther*. 2020 Jul;42(7):1292-1301.
- [353] Bigaut K, Fabacher T, Kremer L, i wsp. Long-term effect of natalizumab in patients with RRMS: TYSTEN cohort. *Mult Scler*. 2021 Apr;27(5):729-741.
- [354] Voloshyna N, Havrdová E, Hutchinson M i wsp. Natalizumab improves ambulation in relapsing-remitting multiple sclerosis: results from the prospective TIMER study and a retrospective analysis of AFFIRM. *Eur J Neurol*. 2015 Mar; 22(3): 570–577.
- [355] Ysraelit MC, Caride A, Sinay V i wsp. Real-world effectiveness of natalizumab treatment in patients with relapsing multiple sclerosis in Argentina and Chile. *Arq Neuropsiquiatr*. 2021;79(5):407-414.
- [356] Baroncini D, Ghezzi A, Guaschino C i wsp. Long-term follow-up (up to 11 years) of an Italian pediatric MS cohort treated with Natalizumab: a multicenter, observational study. *eurol Sci*. 2022;43(11):6415-6423.
- [357] Efthimios D, Georgios K, Antonia A i wsp. Long-Term Effectiveness of Natalizumab in Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis Treated in the Routine Care in Greece: Results from the Multicenter, Observational 5-Year Prospective Study 'TOPICS Greece'. *Clin Drug Investig*. 2021;41(10):865-874.
- [358] Karanasios P, Karachalios G, Gourgioti R i wsp. Patient and treatment characteristics and safety outcomes of patients with relapsing-remitting multiple sclerosis treated with natalizumab in Greece: results from the multicenter, 5-year prospective observational study 'TOPICS greece'. *Mult Scler J Exp Transl Clin*. 2021. <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/20552173211035803>
- [359] Guger M, Enzinger C, Leutmezer F i wsp. Long-term outcome and predictors of long-term disease activity in natalizumab-treated patients with multiple sclerosis: real life data from the Austrian MS Treatment Registry. *J Neurol*. 2021 Nov; 268(11):4303-4310.
- [360] Svenningsson A, Falk E, Celius EG i wsp. Natalizumab treatment reduces fatigue in multiple sclerosis. Results from the TYNERGY trial; a study in the real life setting. *PLoS One*. 2013;8(3):e58643.
- [361] Kallweit U, Jelcic I, Braun N i wsp. Sustained efficacy of natalizumab in the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis independent of disease activity and disability at baseline: real-life data from a Swiss cohort. *Clin Neuropharmacol*. 2012 Mar-Apr;35(2):77-80.
- [362] Marrosu MG, Loreface L, Frau J i wsp. The cohort of the multiple sclerosis center of Cagliari. *Neurol Sci*. 2011 Jan;31 Suppl 3:309-12.
- [363] Sangalli F, Moiola L, Bucello S i wsp. Efficacy and tolerability of natalizumab in relapsing-remitting multiple sclerosis patients: a post-marketing observational study. *Neurol Sci*. 2011 Jan;31 Suppl 3:299-302.
- [364] Outteryck O, Ongagna JC, Zéphir H i wsp. Demographic and clinic characteristics of French patients treated with natalizumab in clinical practice. *J Neurol*. 2010 Feb;257(2):207-11.
- [365] Davidescu EI, Odajiu I, Sandu CD i wsp. Real-World Data Regarding Long-Term Administration of Natalizumab Derived from a Neurology Department along with Literature Review. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2022;21(4):326-334.
- [366] Kobelt G, Jönsson L, Pavelcova M i wsp. Real-life outcome in multiple sclerosis in the Czech Republic. *Multiple Sclerosis International* 2019 2019 Article Number 7290285
- [367] Hou J, Kim N, Cai T i wsp. Comparison of Dimethyl Fumarate vs Fingolimod and Rituximab vs Natalizumab for Treatment of Multiple Sclerosis. *JAMA Netw Open*. 2021;4(11):e2134627.
- [368] Rodrigues R, Rocha R, Bonifácio G i wsp. Therapeutic inertia in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. 2021 Oct;55:103176.



- [369] Vollmer BL, Nair K, Sillau S i wsp. Rituximab versus natalizumab, fingolimod, and dimethyl fumarate in multiple sclerosis treatment. *Ann Clin Transl Neurol*. 2020 Sep;7(9):1466-1476.
- [370] Hernández-Preciado M.R., Marquez-Pedroza J i wsp. Effect of Rituximab Compared with Natalizumab and Fingolimod in Patients with Relapsing–Remitting Multiple Sclerosis: A Cohort Study. *Journal of Clinical Medicine* 2022 11:13 Article Number 3584.
- [371] Iaffaldano P, Lucisano G, Pozzilli C i wsp. Fingolimod versus interferon beta/glatiramer acetate after natalizumab suspension in multiple sclerosis. *Brain*. 2015;138(Pt 11):3275-86.
- [372] Bigaut K, Kremer L, Fabacher T i wsp. Ocrelizumab versus fingolimod after natalizumab cessation in multiple sclerosis: an observational study. *J Neurol*. 2022 Jun;269(6):3295-3300.
- [373] Kappos L, Radue EW, Comi G i wsp. Switching from natalizumab to fingolimod : a randomized, placebo-controlled study in RRMS. *Neurology*, **2015**, 85(1), 29-39.
- [374] Roos I, Malpas C, Leray E i wsp. Disease Reactivation After Cessation of Disease-Modifying Therapy in Patients With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. *Neurology*. 2022 Oct 25;99(17):e1926-e1944.
- [375] Brown JW, Coles A, Horakova D i wsp. Association of Initial Disease-Modifying Therapy With Later Conversion to Secondary Progressive Multiple Sclerosis. *JAMA*. 2019 Jan 15;321(2):175-187.
- [376] Racca V, Di Rienzo M, Cavarretta R i wsp. Fingolimod effects on left ventricular function in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2016;22(2):201-11.
- [377] Filippi M, Grimaldi L, Conte A i wsp. Subcutaneous or Intravascular Route of Administration for Natalizumab in Relapsing Remitting Multiple Sclerosis: Economic Appraisal of the Easier Study. *Value in Health* 2022 25:12 Supplement (S61-)
- [378] Hadjrabia H, Avot D, Latreche L i wsp. OP2 Organizational Impact Model Associated With Switching From Intravenous (IV) to Subcutaneous (SC). *Value in Health* 2022 25:12 Supplement (S387-)
- [379] Filippi M, Grimaldi L, Conte A i wsp. NATALIZUMAB ADMINISTRATION IN RELAPSING REMITTING MULTIPLE SCLEROSIS: THE EASIER STUDY. *Neurological Sciences* 2022 43 Supplement 1 (S464-)
- [380] Alonso Torres AM, Arévalo Bernabé AG, Becerril Ríos N i wsp. Cost-Analysis of Subcutaneous vs Intravenous Administration of Natalizumab Based on Patient Care Pathway in Multiple Sclerosis in Spain. *PharmacoEconomics - Open* 2023 7:3 (431-441)
- [381] Alonso Torres A, Arevalo Bernabe A, Becerril Rios N i wsp. Cost-analysis of subcutaneous versus intravenous administration for natalizumab in Multiple Sclerosis in Spain. *European Journal of Neurology* 2022 29 Supplement 1 (630-631).
- [382] Guger M, Enzinger C, Leutmezer F i wsp. Switching from natalizumab to fingolimod treatment in multiple sclerosis: real life data from the Austrian MS Treatment Registry. *J Neurol*. 2019;266(11):2672-2677.
- [383] Leurs CE, van Kempen Z, Dekker I i wsp. Switching natalizumab to fingolimod within 6 weeks reduces recurrence of disease activity in MS patients. *Mult Scler*. 2018;24(11):1453-1460.
- [384] Baldi E, Guareschi A, Vitetta F i wsp. Previous treatment influences fingolimod efficacy in relapsing-remitting multiple sclerosis: results from an observational study. *Curr Med Res Opin*. 2014;30(9):1849-55.
- [385] Roux T, Maillart E, Vidal JS i wsp. Efficacy and safety of fingolimod in daily practice: Experience of an academic MS French center. *Frontiers in Neurology* 2017 8:MAY Article Number 183
- [386] Diem L, Nedeltchev K, Kahles T i wsp. Long-term evaluation of NEDA-3 status in relapsing-remitting multiple sclerosis patients after switching from natalizumab to fingolimod. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders* 2018 11
- [387] Butzkueven H, Giacomini PS, Cohan S i wsp. Safety of Fingolimod in Patients with Multiple Sclerosis Switched from Natalizumab: Results from TRANSITION—A 2-Year, Multicenter, Observational, Cohort Study. *Brain Sciences* 2022 12:2 Article Number 215
- [388] Cohen M, Maillart E, Tourbah A i wsp. Switching from natalizumab to fingolimod in multiple sclerosis: a French prospective study. *JAMA Neurol*. 2014;71(4):436-41.
- [389] Hersh CM, Harris H, Conway D, Hua LH. Effect of switching from natalizumab to moderate-vs high-efficacy DMT in clinical practice. [In Process] *Neurology: Clinical Practice* 2020 10:6 (E53-E65)

- [390] Izquierdo G, Damas F, Páramo MD i wsp. The real-world effectiveness and safety of fingolimod in relapsing-remitting multiple sclerosis patients: An observational study. *PLoS One*. 2017;12(4):e0176174.
- [391] Voldsgaard A, Koch-Henriksen N, Magyari M i wsp. Early safety and efficacy of fingolimod treatment in Denmark. *Acta Neurol Scand*. 2017;135(1):129-133.
- [392] Correia I, Batista S, Marques IB i wsp. The effectiveness of fingolimod in a Portuguese real-world population. *Mult Scler Relat Disord*. 2016;6:41-48.
- [393] Bianco A, Patanella AK, Nociti V i wsp. Second-line therapy with fingolimod for relapsing-remitting multiple sclerosis in clinical practice: the effect of previous exposure to natalizumab. *Eur Neurol* 2015;73(1-2):57-65.
- [394] Capobianco M, di Sapio A, Malentacchi M i wsp. No impact of current therapeutic strategies on disease reactivation after natalizumab discontinuation: a comparative analysis of different approaches during the first year of natalizumab discontinuation. *Eur J Neurol*. 2015;22(3):585-7.
- [395] Hoepner R, Havla J, Eienbröker C i wsp. Predictors for multiple sclerosis relapses after switching from natalizumab to fingolimod. *Mult Scler*. 2014;20(13):1714-20.
- [396] Ziemssen T, Lang M, Tackenberg B i wsp. Long-term real-world evidence for sustained clinical benefits of fingolimod following switch from natalizumab. *Multiple sclerosis and related disorders*, 2019, 39, 101893.

#### **Fingolimod – szerokie wyszukiwanie**

-

#### **Kladrybina – szerokie wyszukiwanie**

- [397] Zanghi A, Gallo A, Avolio C i wsp. Exit Strategies in Natalizumab-Treated RRMS at High Risk of Progressive Multifocal Leukoencephalopathy: a Multicentre Comparison Study. *Neurotherapeutics*. 202;18(2):1166-1174.
- [398] Möhn N, Skripuletz T, Sühs KW i wsp. Therapy with cladribine is efficient and safe in patients previously treated with natalizumab. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders* 2019 12

#### **Interferony – szerokie przeszukanie**

- [399] Saida T, Kira J, Ueno Y, i wsp. Long-term efficacy and safety of intramuscular interferon beta-1a: Randomized postmarketing trial of two dosing regimens in Japanese patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders* 2016;7:102–108.
- [400] Kuhle J, Hardmeier M, Disanto G, i wsp.; European Long-term Follow-up Study Group in Interferon  $\beta$ -1b in Secondary-progressive Multiple Sclerosis. A 10-year follow-up of the European multicenter trial of interferon  $\beta$ -1b in secondary-progressive multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2016;22(4):533-43.
- [401] Brown RA, Narayanan S, Stikov N i wsp. MTR recovery in brain lesions in the BECOME study of glatiramer acetate vs interferon beta-1b. *Neurology* 2016;87(9), 905-11.
- [402] Comi G, De Stefano N, Freedman MS, i wsp. Subcutaneous interferon  $\beta$ -1a in the treatment of clinically isolated syndromes: 3-year and 5-year results of the phase III dosing frequency-blind multicentre REFLEXION study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2017; 88(4):285-294.
- [403] Nelson F, Cutter G, Hawker K, i wsp. Clinical efficacy of interferon p-ia subcutaneously three times weekly according to baseline radiological characteristics: Post Hoc analyses of PRISMS data. *Neurology* 2017; 88:16 Supplement 1.

#### **Peginterferon – szerokie przeszukanie**

- [404] Newsome SD, Kieseier BC, Arnold DL i wsp. Subgroup and sensitivity analyses of annualized relapse rate over 2 years in the ADVANCE trial of peginterferon beta-1a in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Neurol*. 2016; 263:1778–1787.
- [405] Hang Y, Hu X, Zhang J i wsp. Analysis of peginterferon b-1a exposure and Gd-enhanced lesion or T2 lesion response in relapsing-remitting multiple sclerosis patients. *J Pharmacokinet Pharmacodyn* 2016;43:371–383.

- [406] Scott TF, Kieseier BC, Newsome SD, i wsp. Improvement in relapse recovery with peginterferon beta-1a in patients with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal - Experimental, Translational and Clinical* 2016, 2(no pagination).
- [407] Newsome SD, Mokliatchouk O, Castrillo-Viguera C, Naylor ML. Matching-adjusted comparisons demonstrate better clinical outcomes in patients with relapsing multiple sclerosis treated with peginterferon beta-1a than with teriflunomide. *Mult Scler Relat Disord.* 2020 May; 40:101954.

#### **Octan glatirameru – szerokie przeszukanie**

- [408] Boyko AN, Zakharova MN, Simaniv TO i wsp. Effects of generic glatiramer acetate (BCD-063) on magnetic resonance imaging outcomes in patients with relapsing multiple sclerosis. A randomized double-blind 48 weeks clinical trial. *Multiple Sclerosis* 2016;22: 287. [Abstrakt]
- [409] Popova EV, Boiko AN, Boiko OV, i wsp. Results of a Randomized Open Multicenter Comparative Study of the Tolerability and Safety of Gilenya (fingolimod) in Patients with Relapsing Multiple Sclerosis (the GIMN study). *Neuroscience and Behavioral Physiology.* 2017; 47(1): 102-106.
- [410] Boyko A, Zakharova M, Kotov S i wsp. Efficacy and safety of generic glatiramer acetate TimexonR: Results of the 12-month extension of BCD-063-1 international double-blind randomized placebo-controlled clinical study of efficacy and safety of TimexonR in comparison with CopaxoneR. *Multiple Sclerosis Journal* 2017 23:3 Supplement 1 (340).
- [411] Bovis F, Kalincik T, Lublin F, i wsp. Treatment Response Score to Glatiramer Acetate or Interferon Beta-1a. *Neurology.* 2021 Jan 12;96(2):e214-e227.

#### **Fumaran dimetylu – szerokie przeszukanie**

- [412] Saida T, Yamamura T, Kondo T, i wsp. A randomized placebo-controlled trial of delayed-release dimethyl fumarate in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis from East Asia and other countries. *BMC Neurol.* 2019 Jan 7;19(1):5.
- [413] Ochi H, Niino M, Onizuka Y, i wsp. 72-Week Safety and Tolerability of Dimethyl Fumarate in Japanese Patients with Relapsing-remitting Multiple Sclerosis: Analysis of the Randomised, Double Blind, Placebo-Controlled, Phase III APEX Study and its Open-Label Extension. *Adv Ther.* 2018 Oct;35(10):1598-1611.
- [414] Kondo T, Kawachi I, Onizuka Y i wsp. Efficacy of delayed-release dimethyl fumarate in Japanese patients with relapsing multiple sclerosis in the placebo-controlled phase 3 apex study. *Journal of the Neurological Sciences* 2017; 381 Supplement 1 (439-440).
- [415] Sattarnejhad N, Healy BC, Baharnoori M, i wsp. Dimethyl fumarate versus interferon for treatment of relapsing-remitting multiple Sclerosis. *Neurology* 2017 88:16 Supplement 1.
- [416] Gold R, Arnold DL, Bar-Or A, i wsp. Long-term effects of delayed-release dimethyl fumarate in multiple sclerosis: interim analysis of ENDORSE, a randomized extension study. *Multiple sclerosis (houndsbills, basingstoke, england).* 2017, 23(2), 253. Online Publication Date: 2017.
- [417] Pozzilli C, Phillips JT, Fox RJ, i wsp. Safety of delayed-release dimethyl fumarate in relapsing remitting multiple sclerosis patients from ENDORSE: Seven-year interim results. *Neurology* 2017; 88:16 Supplement 1.
- [418] Kalincik T, Kubala Havrdova E, Horakova D, i wsp. Comparison of fingolimod, dimethyl fumarate and teriflunomide for multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2019 Apr;90(4):458-468.
- [419] Braune S, Grimm S, van Hövell P, i wsp. NTD Study Group. Comparative effectiveness of delayed-release dimethyl fumarate versus interferon, glatiramer acetate, teriflunomide, or fingolimod: results from the German NeuroTransData registry. *J Neurol.* 2018 Dec;265(12):2980-2992.
- [420] Masjedi SS, Etemadifar M, Zadeh NM i wsp. Assessment of fingolimod versus dimethyl fumarate for the treatment of multiple sclerosis; a 24-month follow-up study. *American Journal of Clinical and Experimental Immunology* 2021 10:3 (86-92) Article Number AJCEI0107467
- [421] Mori M, Ohashi T, Onizuka Y i wsp. Efficacy and safety of dimethyl fumarate in treatment-naïve Japanese patients with multiple sclerosis: Interim analysis of the randomized placebo-controlled study. [In Process] *Multiple Sclerosis Journal - Experimental, Translational and Clinical* 2019 5:2
- [422] Vermersch P, Scaramozza M, Seth Levin i wsp. Effect of Dimethyl Fumarate vs Interferon  $\beta$ -1a in Patients With Pediatric-Onset Multiple Sclerosis: The CONNECT Randomized Clinical Trial . *JAMA Netw Open* 2022 Sep 1;5(9):e2230439. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.30439.

- [423] Svenningsson A, Frisell T, Burman J i wsp. Safety and efficacy of rituximab versus dimethyl fumarate in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis or clinically isolated syndrome in Sweden: a rater-blinded, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2022 Aug;21(8):693-703.

#### **Teryflunomid – szerokie przeszukanie**

- [424] O'Connor P, Comi G, Freedman MS, i wsp. Long-term safety and efficacy of teriflunomide: Nine-year follow-up of the randomized TEMSO study. *Neurology*. 2016 Mar 8;86(10):920-30.
- [425] Ontaneda D, Nicholas J, Carraro M, i wsp. Comparative effectiveness of dimethyl fumarate versus fingolimod and teriflunomide among MS patients switching from first-generation platform therapies in the US. *Mult Scler Relat Disord*. 2019 Jan;27:101-111.
- [426] Boz C, Terzi M, Özer B, i wsp. Comparative analysis of fingolimod versus teriflunomide in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. 2019 Nov;36:101376.
- [427] Comi G, Freedman MS, Meca-Lallana JE, i wsp. Prior treatment status: impact on the efficacy and safety of teriflunomide in multiple sclerosis. *BMC Neurol*. 2020 Oct 6;20(1):364.
- [428] Laplaud DA, Casey R, Barbin L, i wsp. SFSEP and OFSEP groups. Comparative effectiveness of teriflunomide vs dimethyl fumarate in multiple sclerosis. *Neurology*. 2019 Aug 13;93(7):e635-e646.
- [429] Kapica-Topczewska K, Collin F, Tarasiuk J, i wsp. Clinical and epidemiological characteristics of multiple sclerosis patients receiving disease-modifying treatment in Poland. *Neurol Neurochir Pol*. 2020;54(2):161-168. doi: 10.5603/PJNNS.a2020.0020.  
[https://journals.viamedica.pl/neurologia\\_neurochirurgia\\_polska/article/view/PJNNS.a2020.0020/50431](https://journals.viamedica.pl/neurologia_neurochirurgia_polska/article/view/PJNNS.a2020.0020/50431)
- [430] Chitnis T, Banwell B, Kappos L i wsp. Safety and efficacy of teriflunomide in paediatric multiple sclerosis (TERIKIDS): a multicentre, double-blind, phase 3, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*. 2021 Dec;20(12):1001-1011. doi: 10.1016/S1474-4422(21)00364-1.
- [431] Steinman L, Fox E, Hartung HP i wsp. Ublituximab versus Teriflunomide in Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2022;387(8):704-714.

#### **Ozanimod – szerokie przeszukanie**

- [432] Harris S, Comi G, Cree BAC, Arnold DL i wsp. Ozanimod Study Investigators. Plasma neurofilament light chain concentrations as a biomarker of clinical and radiologic outcomes in relapsing multiple sclerosis: Post hoc analysis of Phase 3 ozanimod trials. *Eur J Neurol*. 2021 Nov;28(11):3722-3730.
- [433] Feagan BG, Schreiber S, Afzali A i wsp. Ozanimod as a novel oral small molecule therapy for the treatment of Crohn's disease: The YELLOWSTONE clinical trial program. *Contemp Clin Trials*. 2022 Nov;122:106958.
- [434] DeLuca J, Schippling S, Montalban X i wsp. Effect of Ozanimod on Symbol Digit Modalities Test Performance in Relapsing MS. *Mult Scler Relat Disord*. 2021 Feb;48:102673.
- [435] Briggs E, Chapel S, Zhang P, Palmisano M, Tran JQ. Concentration-QTc Modeling of Ozanimod's Major Active Metabolites in Adult Healthy Subjects. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*. 2021 Feb;10(2):119-126.
- [436] Harris S, Tran JQ, Southworth H, Spencer CM, Cree BAC, Zamvil SS. Effect of the sphingosine-1-phosphate receptor modulator ozanimod on leukocyte subtypes in relapsing MS. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2020 Jul 31;7(5):e839.
- [437] Swallow E, Patterson-Lomba O, Yin L i wsp. Comparative safety and efficacy of ozanimod versus fingolimod for relapsing multiple sclerosis. *J Comp Eff Res*. 2020 Mar;9(4):275-285.
- [438] Tran JQ, Hartung JP, Tompkins CA, Frohna PA. Effects of High- and Low-Fat Meals on the Pharmacokinetics of Ozanimod, a Novel Sphingosine-1-Phosphate Receptor Modulator. *Clin Pharmacol Drug Dev*. 2018 Aug;7(6):634-640.
- [439] Tran JQ, Hartung JP, Olson AD, Mendzelevski B, Timony GA, Boehm MF, Peach RJ, Gujrathi S, Frohna PA. Cardiac Safety of Ozanimod, a Novel Sphingosine-1-Phosphate Receptor Modulator: Results of a Thorough QT/QTc Study. *Clin Pharmacol Drug Dev*. 2018 Mar;7(3):263-276.

- [440] Zhang J, Shi S, Zhang Y, Luo J, Tang J, Luo J. Ozanimod for relapsing-remitting multiple sclerosis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2021, Issue 2. Art. No.: CD013869
- [441] Liu C, Cai Z, Xu P, Zhou M, Zeng L, Zhang L. Natalizumab for multiple sclerosis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2022, Issue 7. Art. No.: CD015123.

#### **Ponesimod – szerokie wyszukiwanie**

- [442] Valenzuela B, Olsson Gislekog P, Poggesi I, Sidorenko T, Burcklen M, Kracker H, Pérez-Ruixo JJ. An exposure-response analysis of ponesimod clinical efficacy in a randomized phase III study in patients with relapsing multiple sclerosis. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*. 2022 Oct;11(10):1294-1304.
- [443] Freedman MS, Pozzilli C, Havrdova EK, Lemle A, Burcklen M, Larbalestier A, Hennessy B, Sidorenko T, Vaclavkova A, Olsson T; Ponesimod Phase II Study Group. Long-term Treatment With Ponesimod in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: Results From Randomized Phase 2b Core and Extension Studies. *Neurology*. 2022 Aug 23;99(8):e762-e774.
- [444] Gislekog PO, Valenzuela B, Scherz T, Burcklen M, Pérez-Ruixo JJ, Poggesi I. An Exposure-Response Analysis of the Clinical Efficacy of Ponesimod in a Randomized Phase II Study in Patients with Multiple Sclerosis. *Clin Pharmacokinet*. 2021 Sep;60(9):1227-1237.
- [445] Juif PE, Hoch M, Vaclavkova A, Krause A, Bush J, Dingemans J. Mitigation of Initial Cardiodynamic Effects of the S1P1 Receptor Modulator Ponesimod Using a Novel Up-Titration Regimen. *J Clin Pharmacol*. 2017 Mar;57(3):401-410.
- [446] Juif PE, Hoch M, D'Ambrosio D, Dingemans J. Biocomparison of Three Formulations of the S1P1 Receptor Modulator Ponesimod in Healthy Subjects. *Drugs R D*. 2015 Jun;15(2):203-10.
- [447] Hoch M, Darpo B, Brossard P, Zhou M, Stoltz R, Dingemans J. Effect of ponesimod, a selective S1P1 receptor modulator, on the QT interval in healthy individuals. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2015 May;116(5):429-37.
- [448] D'Ambrosio D, Steinmann J, Brossard P, Dingemans J. Differential effects of ponesimod, a selective S1P1 receptor modulator, on blood-circulating human T cell subpopulations. *Immunopharmacol Immunotoxicol*. 2015;37(1):103-9.
- [449] Hoch M, D'Ambrosio D, Wilbraham D i wsp. Clinical pharmacology of ponesimod, a selective S1P<sub>1</sub> receptor modulator, after uptitration to suprathreshold doses in healthy subjects. *Eur J Pharm Sci*. 2014;63:147-53

#### **Ofatumumab – szerokie wyszukiwanie:**

- [450] Gärtner J, Hauser SL, Bar-Or A i wsp. Efficacy and safety of ofatumumab in recently diagnosed, treatment-naive patients with multiple sclerosis: Results from ASCLEPIOS I and II. *Mult Scler*. 2022 Sep;28(10):1562-1575.
- [451] Hauser SL, Cross AH, Winthrop K, Wiendl H, Nicholas J, Meuth SG, Giacomini PS, Saccà F, Mancione L, Zielman R, Bagger M, Das Gupta A, Häring DA, Jehl V, Kieseier BC, Pingili R, Stoneman D, Su W, Willi R, Kappos L. Safety experience with continued exposure to ofatumumab in patients with relapsing forms of multiple sclerosis for up to 3.5 years. *Mult Scler*. 2022 Sep;28(10):1576-1590.
- [452] Kira JI, Nakahara J, Sazonov DV i wsp. Effect of ofatumumab versus placebo in relapsing multiple sclerosis patients from Japan and Russia: Phase 2 APOLITOS study. *Mult Scler*. 2022 Jul;28(8):1229-1238.
- [453] Bar-Or A, Wiendl H, Montalban X i wsp. Rapid and sustained B-cell depletion with subcutaneous ofatumumab in relapsing multiple sclerosis: APLIOS, a randomized phase-2 study. *Mult Scler*. 2022 May;28(6):910-924.
- [454] Samjoo IA, Worthington E, Haltner A, Spin P, Drudge C, Cameron C, Brennan R, Dahlke F, Adlard N. Indirect comparisons of siponimod with fingolimod and ofatumumab in multiple sclerosis: assessing the feasibility of propensity score matching analyses. *Curr Med Res Opin*. 2021 Nov;37(11):1933-1944.
- [455] Bar-Or A, Grove RA, Austin DJ, Tolson JM, VanMeter SA, Lewis EW, Derosier FJ, Lopez MC, Kavanagh ST, Miller AE, Sorensen PS. Subcutaneous ofatumumab in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: The MIRROR study. *Neurology*. 2018 May 15;90(20):e1805-e1814.
- [456] Sorensen PS, Lisby S, Grove R, Derosier F, Shackelford S, Havrdova E, Drulovic J, Filippi M. Safety and efficacy of ofatumumab in relapsing-remitting multiple sclerosis: a phase 2 study. *Neurology*. 2014 Feb 18;82(7):573-81.
- [457] Lane CS, Wang Y, Betts R, Griffiths WJ, Patterson LH. Comparative cytochrome P450 proteomics in the livers of immunodeficient mice using 18O stable isotope labeling. *Mol Cell Proteomics*. 2007 Jun;6(6):953-62.

- [458] Redmond IT, Barbosa S, Blumhardt LD, Roberts N. Short-term ventricular volume changes on serial MRI in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand.* 2000 Aug;102(2):99-105.

**Wyszukiwanie badań dla pozostałych DMT w ramach aktualizacji opracowania Samjoo i wsp.**

- [459] Hartung HP, Berger T, Bermel RA i wsp. Shorter infusion time of ocrelizumab: Results from the randomized, double-blind ENSEMBLE PLUS substudy in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord.* 2020 Nov;46:102492.

### 13. SPIS TABEL, SCHEMATÓW

#### Spis tabel

Tabela 1. Liczba pacjentów z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym choroby wg ICD-10: G35 w latach 2017-2019 oraz obliczone, szacunkowe wskaźniki chorobowości [165], [166].....	61
Tabela 2. Sposób refundacji komparatorów dla natalizumabu, na podstawie wykazu leków refundowanych (stan na czerwiec 2023) [164].	66
Tabela 3. Zestawienie publikacji wykorzystanych w ramach analizy klinicznej [badania pierwotne, badania o niższej wiarygodności, opracowania (badania) wtórne, dodatkowe publikacje oceniające bezpieczeństwo] dotyczących stosowania natalizumabu w leczeniu pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego.	70
Tabela 4. Skuteczność kliniczna natalizumabu SC w porównaniu do natalizumabu IV; łączna liczba unikalnych, aktywnych zmian w obrazie MRI; średnia (SD); populacja mITT [1]-[4].	80
Tabela 5. Skuteczność kliniczna natalizumabu SC w porównaniu do natalizumabu IV; łączna liczba unikalnych, aktywnych zmian w obrazie MRI skorygowana o wyjściową objętość zmian w obrazie T2; średnia (95% CI); analiza <i>post-hoc</i> [1]-[4].	81
Tabela 6. Skuteczność kliniczna natalizumabu SC w porównaniu do natalizumabu IV; jakiegokolwiek zmiany w MRI; % (95% CI) [1].	81
Tabela 7. Skuteczność kliniczna natalizumabu SC w porównaniu do natalizumabu IV; odsetek pacjentów spełniających kryteria kwalifikacji do leczenia ratunkowego, które dotyczyły zmian w obrazie MRI; n (%) [1]-[4].	82
Tabela 8. Skuteczność kliniczna natalizumabu SC w porównaniu do natalizumabu IV; odsetek pacjentów spełniających kryteria kwalifikacji do leczenia ratunkowego z jakichkolwiek przyczyn w czasie randomizowanej fazy badania; n (%) [1]-[4].	82
Tabela 9. Skuteczność kliniczna natalizumabu SC w porównaniu do natalizumabu IV; roczny wskaźnik rzutów, populacja mITT [1]-[4].	83
Tabela 10. Skuteczność kliniczna natalizumabu SC w porównaniu do natalizumabu IV; odsetek pacjentów z nawrotem choroby; n (%) ; populacja mITT [1]-[4].	83
Tabela 11. Skuteczność kliniczna natalizumabu SC w porównaniu do natalizumabu IV; odsetek pacjentów, u których potwierdzono pogorszenie niepełnosprawności; n (%) ; populacja mITT [1]-[4].	84
Tabela 12. Skuteczność kliniczna natalizumabu SC w porównaniu do natalizumabu IV; średnia zmiana stopnia niepełnosprawności ocenianej w skali EDSS względem wartości początkowych; średnia [1]-[4].	84
Tabela 13. Skuteczność kliniczna natalizumabu SC w porównaniu do natalizumabu IV; zmiana stopnia niepełnosprawności ocenianej w skali EDSS i stanu funkcjonalnego według skali MSCF; średnia (SD) [5]-[6].	85
Tabela 14. Skuteczność kliniczna natalizumabu SC w porównaniu do natalizumabu IV; zmiana funkcji poznawczych, zaburzeń widzenia oraz ogólnego samopoczucia; średnia (SD) [5]-[6].	85
Tabela 15. Skuteczność kliniczna natalizumabu SC w porównaniu do natalizumabu IV; zmiany w obrazie MRI; średnia (SD) [5]-[6].	86
Tabela 16. Bezpieczeństwo stosowania natalizumabu SC w porównaniu do natalizumabu IV; odsetek pacjentów, u których wystąpiły działania/ zdarzenia niepożądane; n (%) [1]-[4].	87
Tabela 17. Bezpieczeństwo stosowania natalizumabu SC w porównaniu do natalizumabu IV; odsetek pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane związane z leczeniem, w tym te które raportowano u >2 pacjentów w którejkolwiek z grup; n (%) [1]-[4].	88
Tabela 18. Bezpieczeństwo stosowania natalizumabu SC w porównaniu do natalizumabu IV; odsetek pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane o poważnym nasileniu; n (%) [1]-[4].	88
Tabela 19. Bezpieczeństwo stosowania natalizumabu SC w porównaniu do natalizumabu IV; odsetek pacjentów, u których wystąpiły ciężkie zdarzenia niepożądane; n (%) [1]-[4].	89
Tabela 20. Bezpieczeństwo stosowania natalizumabu SC w porównaniu do natalizumabu IV; odsetek pacjentów, którzy zostali wycofani z badania z powodu zdarzeń niepożądanych; n (%) [1]-[4].	90
<b>[Redacted section]</b>	
Tabela 22. Analiza profilu farmakokinetycznego i farmakodynamicznego dla natalizumabu stosowanego podskórnie (SC) i dożylnie (IV) [1], [2].	92
Tabela 23. Profil farmakokinetyczny natalizumabu SC w porównaniu do natalizumabu IV (pojedyncza dawka natalizumabu); średnia (SD) [zakres] [5]-[6].	92
Tabela 24. Profil farmakodynamiczny natalizumabu SC w porównaniu do natalizumabu IV; średnia (SD) [5]-[6].	93
Tabela 25. Wyniki porównania skuteczności klinicznej DMT (natalizumab oraz komparatory) względem placebo odnośnie rocznego wskaźnika rzutów (ARR); od najbardziej skutecznego do najmniej skutecznego DMT [113].	100
Tabela 26. Wyniki porównania skuteczności klinicznej natalizumabu względem komparatorów odnośnie rocznego wskaźnika rzutów (ARR) [113].	101
Tabela 27. Wyniki SUCRA dla natalizumabu i komparatorów odnośnie rocznego wskaźnika rzutów, od najbardziej skutecznego do najmniej skutecznego DMT [113].	102
Tabela 28. Wyniki porównania skuteczności klinicznej natalizumabu i komparatorów względem placebo odnośnie zmian w sekwencji T1 (GD+/hipointensywnych), od najbardziej skutecznego do najmniej skutecznego DMT [112].	104
Tabela 29. Wyniki porównania skuteczności klinicznej natalizumabu względem komparatorów odnośnie zmian w sekwencji T1 (GD+/hipointensywnych) [112].	104
Tabela 30. Wyniki porównania skuteczności klinicznej natalizumabu i komparatorów względem placebo odnośnie zmian hiperintensywnych T2, od najbardziej skutecznego do najmniej skutecznego DMT [112].	105
Tabela 31. Wyniki porównania skuteczności klinicznej natalizumabu względem komparatorów odnośnie hiperintensywnych zmian w sekwencji T2 [112].	106
Tabela 32. Wyniki SUCRA dla natalizumabu i komparatorów odnośnie nowych uszkodzeń w sekwencji T1, od najbardziej skutecznego do najmniej skutecznego DMT [112].	107

Tabela 33. Wyniki SUCRA dla natalizumabu i komparatorów odnośnie nowych ognisk hiperintensywnych T2, od najbardziej skutecznego do najmniej skutecznego DMT [112].	108
Tabela 34. Wyniki mieszanego porównania skuteczności klinicznej DMT (natalizumab oraz komparatory) względem placebo odnośnie rocznego wskaźnika rzutów (ARR); od najbardziej skutecznego do najmniej skutecznego DMT [103].	109
Tabela 35. Wyniki mieszanego porównania skuteczności klinicznej DMT (natalizumab oraz komparatory) względem placebo odnośnie progresji niepełnosprawności potwierdzonej po 3 miesiącach; od najbardziej skutecznego do najmniej skutecznego DMT [103].	110
Tabela 36. Wyniki mieszanego porównania skuteczności klinicznej DMT (natalizumab oraz komparatory) względem placebo odnośnie progresji niepełnosprawności potwierdzonej po 6 miesiącach; od najbardziej skutecznego do najmniej skutecznego DMT [103].	111
Tabela 37. Wyniki porównania skuteczności klinicznej ofatumumabu względem natalizumabu odnośnie rocznego wskaźnika rzutów (ARR) [115].	112
Tabela 38. Wyniki mieszanego porównania skuteczności klinicznej DMT (natalizumab oraz komparatory) względem placebo odnośnie rocznego wskaźnika rzutów (ARR); od najbardziej skutecznego do najmniej skutecznego DMT [115].	112
Tabela 39. Wyniki SUCRA dla natalizumabu i komparatorów odnośnie rocznego wskaźnika rzutów, od najbardziej do najmniej skutecznego [115].	113
Tabela 40. Wyniki porównania skuteczności klinicznej ofatumumabu względem natalizumabu odnośnie progresji niepełnosprawności potwierdzonej po 3- i 6 miesiącach [115].	114
Tabela 41. Wyniki meta-analizy sieciowej odnośnie skuteczności klinicznej DMT (natalizumab oraz komparatory) względem placebo, odnośnie progresji niepełnosprawności potwierdzonej po 3 miesiącach (kryteria predefiniowane dla badań dla ofatumumabu); od najbardziej skutecznego do najmniej skutecznego DMT [115].	114
Tabela 42. Wyniki meta-analizy sieciowej odnośnie skuteczności klinicznej DMT (natalizumab oraz komparatory) względem placebo, odnośnie progresji niepełnosprawności potwierdzonej po 3 miesiącach (kryteria z badania OPERA); od najbardziej skutecznego do najmniej skutecznego DMT [115].	115
Tabela 43. Wyniki SUCRA dla natalizumabu i komparatorów, odnośnie progresji niepełnosprawności potwierdzonej po 3 miesiącach (kryteria predefiniowane i kryteria z badania OPERA), od najbardziej do najmniej skutecznego [115].	116
Tabela 44. Wyniki meta-analizy sieciowej odnośnie skuteczności klinicznej DMT (natalizumab oraz komparatory) względem placebo, odnośnie progresji niepełnosprawności potwierdzonej po 6 miesiącach (kryteria predefiniowane dla badań dla ofatumumabu); od najbardziej skutecznego do najmniej skutecznego DMT [115].	117
Tabela 45. Wyniki meta-analizy sieciowej odnośnie skuteczności klinicznej DMT (natalizumab oraz komparatory) względem placebo, odnośnie progresji niepełnosprawności potwierdzonej po 6 miesiącach (kryteria z badania OPERA); od najbardziej skutecznego do najmniej skutecznego DMT [115].	117
Tabela 46. Wyniki SUCRA dla natalizumabu i komparatorów odnośnie progresji niepełnosprawności potwierdzonej po 6 miesiącach (kryteria predefiniowane i kryteria z badania OPERA), od najbardziej do najmniej skutecznego [115].	118
Tabela 47. Wyniki mieszanego porównania skuteczności klinicznej DMT (natalizumab oraz komparatory) względem placebo odnośnie rocznego wskaźnika rzutów (ARR); od najbardziej skutecznego do najmniej skutecznego DMT [120].	120
Tabela 48. Wyniki meta-analizy sieciowej odnośnie skuteczności klinicznej DMT (natalizumab oraz komparatory) względem placebo, odnośnie progresji niepełnosprawności potwierdzonej po 3 miesiącach (kryteria predefiniowane dla badań dla ofatumumabu); od najbardziej skutecznego do najmniej skutecznego DMT [120].	121
Tabela 49. Wyniki meta-analizy sieciowej odnośnie skuteczności klinicznej DMT (natalizumab oraz komparatory) względem placebo, odnośnie progresji niepełnosprawności potwierdzonej po 3 miesiącach (kryteria „zgodne z EDSS”); od najbardziej skutecznego do najmniej skutecznego DMT [120].	121
Tabela 50. Wyniki meta-analizy sieciowej odnośnie skuteczności klinicznej DMT (natalizumab oraz komparatory) względem placebo, odnośnie progresji niepełnosprawności potwierdzonej po 6 miesiącach (kryteria predefiniowane dla badań dla ofatumumabu); od najbardziej skutecznego do najmniej skutecznego DMT [120].	123
Tabela 51. Wyniki meta-analizy sieciowej odnośnie skuteczności klinicznej DMT (natalizumab oraz komparatory) względem placebo, odnośnie progresji niepełnosprawności potwierdzonej po 6 miesiącach (kryteria „zgodne z EDSS”); od najbardziej skutecznego do najmniej skutecznego DMT [120].	123
Tabela 52. Wyniki meta-analizy sieciowej odnośnie rocznego wskaźnika rzutów (ARR) dla porównania natalizumabu względem komparatorów [104].	126
Tabela 53. Wyniki meta-analizy sieciowej odnośnie progresji niepełnosprawności potwierdzonej po 3 miesiącach dla porównania natalizumabu względem komparatorów [104].	127
Tabela 54. Wyniki meta-analizy sieciowej odnośnie progresji niepełnosprawności potwierdzonej po 6 miesiącach dla porównania natalizumabu względem komparatorów [104].	128
Tabela 55. Wyniki meta-analizy sieciowej odnośnie rocznego wskaźnika rzutów (ARR) dla porównania natalizumabu względem interferonu beta-1a [105].	129
Tabela 56. Wyniki meta-analizy sieciowej odnośnie braku nawrotu dla porównania natalizumabu względem interferonu beta-1a [105].	129
Tabela 57. Wyniki meta-analizy sieciowej odnośnie pacjentów z nowymi lub nowo powiększającymi się zmianami w obrazach T2, dla porównania natalizumabu względem interferonu beta-1a [105].	130
Tabela 58. Wyniki meta-analizy sieciowej odnośnie ryzyka wystąpienia co najmniej 1 nawrotu choroby w czasie 24 miesięcy, dla porównania natalizumabu względem komparatorów [106].	130
Tabela 59. Wyniki meta-analizy sieciowej odnośnie utrzymującej się przez 3 miesiące progresji niepełnosprawności, dla porównania natalizumabu względem komparatorów [106].	131
Tabela 60. Wyniki meta-analizy sieciowej odnośnie rocznego wskaźnika rzutów dla porównania natalizumabu i komparatorów względem placebo [108].	134
Tabela 61. Wyniki meta-analizy sieciowej odnośnie rocznego wskaźnika rzutów (ARR) dla porównania natalizumabu względem rozpatrywanych w Analizie klinicznej komparatorów [108].	134
Tabela 62. Wyniki meta-analizy sieciowej odnośnie wyników badań metodą rezonansu magnetycznego dla porównania natalizumabu i komparatorów względem placebo [108].	136



Tabela 63. Wyniki meta-analizy sieciowej odnośnie 3-miesięcznej progresji niepełnosprawności dla porównania natalizumabu i rozpatrywanych komparatorów względem placebo [108].	137
Tabela 64. Wyniki meta-analizy sieciowej odnośnie rocznego wskaźnika rzutów (ARR) dla porównania natalizumabu względem rozpatrywanych w Analizie klinicznej komparatorów [109].	139
Tabela 65. Wyniki meta-analizy sieciowej odnośnie potwierdzonej progresji niepełnosprawności dla porównania natalizumabu względem rozpatrywanych w Analizie klinicznej komparatorów [109].	141
Tabela 66. Wyniki porównania pośredniego natalizumabu z fingolimodem – na podstawie badań RCT [116].	142
Tabela 67. Wyniki meta-analizy badań obserwacyjnych uwzględniających bezpośrednie porównanie natalizumabu i fingolimodu [116].	143
Tabela 68. Wyniki meta-analizy sieciowej odnośnie rocznego wskaźnika rzutów dla porównania kladrybiny względem natalizumabu - populacja ogólna pacjentów z RRMS* [117].	144
Tabela 69. Wyniki meta-analizy sieciowej odnośnie rocznej progresji niepełnosprawności potwierdzonej po 6 miesiącach, dla porównania kladrybiny względem natalizumabu - populacja ogólna pacjentów z RRMS [117].	144
Tabela 70. Wyniki meta-analizy sieciowej odnośnie rocznej progresji niepełnosprawności potwierdzonej po 6 miesiącach, dla porównania kladrybiny względem natalizumabu - populacja ogólna pacjentów z RRMS [117].	145
Tabela 71. Wyniki meta-analizy sieciowej odnośnie braku aktywności choroby (NEDA) po 24 miesiącach, dla porównania kladrybiny względem natalizumabu - populacja ogólna pacjentów z RRMS [117].	145
Tabela 72. Wyniki porównania bezpośredniego kladrybiny względem natalizumabu, na podstawie badania kohortowego – potwierdzona 6-miesięczna poprawa niepełnosprawności (na podstawie nierandomizowanego badania grupą kontrolną) [118].	146
Tabela 73. Wyniki meta-analizy sieciowej odnośnie porównania natalizumabu z komparatorami - potwierdzona 6-miesięczna poprawa niepełnosprawności [118].	146
Tabela 74. Wyniki meta-analizy sieciowej dla porównania natalizumabu z komparatorami w zakresie rocznego wskaźnika rzutów – analiza podstawowa w populacji nieszananej pod względem pochodzenia (ale większość pochodzenia japońskiego) [119].	147
Tabela 75. Wyniki porównania bezpieczeństwa DMT (natalizumab oraz komparatory) względem placebo odnośnie ryzyka ciężkich zdarzeń niepożądanych [113].	148
Tabela 76. Wyniki porównania bezpieczeństwa natalizumabu względem komparatorów odnośnie ryzyka ciężkich zdarzeń niepożądanych [113].	150
Tabela 77. Wyniki SUCRA dla natalizumabu i komparatorów odnośnie ryzyka ciężkich zdarzeń niepożądanych, od najbezpieczniejszego do najmniej bezpiecznego DMT [113].	151
Tabela 78. Wyniki porównania bezpieczeństwa DMT (natalizumab oraz komparatory) względem placebo odnośnie ryzyka przerwania terapii z powodu zdarzeń niepożądanych [113].	152
Tabela 79. Wyniki porównania bezpieczeństwa natalizumabu względem komparatorów odnośnie ryzyka przerwania terapii z powodu zdarzeń niepożądanych [113].	153
Tabela 80. Wyniki SUCRA dla natalizumabu i komparatorów odnośnie ryzyka przerwania terapii z powodu zdarzeń niepożądanych, od najbezpieczniejszego do najmniej bezpiecznego DMT [113].	154
Tabela 81. Ranking bezpieczeństwa DMT o wysokiej skuteczności i placebo oparty na wartości $P^*$ dla zdarzeń niepożądanych ogółem. Liczby w nawiasach wskazują na pozycję w rankingu; wyższa wartość $P^*$ wskazuje na wyższe prawdopodobieństwo bycia najlepszą tj. najbezpieczniejszą terapią [111].	156
Tabela 82. Wyniki analizy porównawczej natalizumabu względem komparatorów i placebo pod kątem zdarzeń niepożądanych [111].	156
Tabela 83. Ranking bezpieczeństwa DMT o wysokiej skuteczności i placebo oparty na wartości $P^*$ dla ciężkich zdarzeń niepożądanych. Liczby w nawiasach wskazują na pozycję w rankingu; wyższa wartość $P^*$ wskazuje na wyższe prawdopodobieństwo bycia najlepszą tj. najbezpieczniejszą terapią [111].	158
Tabela 84. Wyniki analizy porównawczej natalizumabu względem komparatorów i placebo pod kątem ciężkich zdarzeń niepożądanych [111].	158
Tabela 85. Ranking bezpieczeństwa DMT o wysokiej skuteczności i placebo oparty na wartości $P^*$ dla przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych. Liczby w nawiasach wskazują na pozycję w rankingu; wyższa wartość $P^*$ wskazuje na wyższe prawdopodobieństwo bycia najlepszą tj. najbezpieczniejszą terapią [111].	160
Tabela 86. Wyniki analizy porównawczej natalizumabu względem komparatorów i placebo pod kątem przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych [111].	160
Tabela 87. Ranking bezpieczeństwa DMT o wysokiej skuteczności i placebo oparty na wartości $P^*$ dla następujących indywidualnych zdarzeń niepożądanych: infekcji, ciężkich infekcji, zakażeń górnych dróg oddechowych, zapalenia nosogardzieli. Liczby w nawiasach wskazują na pozycję w rankingu; wyższa wartość $P^*$ wskazuje na wyższe prawdopodobieństwo bycia najlepszą tj. najbezpieczniejszą terapią [111].	162
Tabela 88. Ranking bezpieczeństwa DMT o wysokiej skuteczności i placebo oparty na wartości $P^*$ dla następujących indywidualnych zdarzeń niepożądanych: zakażenie dróg moczowych, zmęczenia, bólu głowy, nudności. Liczby w nawiasach wskazują na pozycję w rankingu; wyższa wartość $P^*$ wskazuje na wyższe prawdopodobieństwo bycia najlepszą tj. najbezpieczniejszą terapią [111].	162
Tabela 89. Wyniki analizy porównawczej natalizumabu względem komparatorów i placebo pod kątem poszczególnych zdarzeń niepożądanych [111]: infekcji, ciężkich infekcji, infekcji nosogardzieli, infekcji dróg moczowych.	163
Tabela 90. Wyniki analizy porównawczej natalizumabu względem komparatorów i placebo pod kątem poszczególnych zdarzeń niepożądanych [111]: zmęczenia i bólu głowy.	164
Tabela 91. Wyniki mieszanego porównania bezpieczeństwa stosowania DMT (natalizumab oraz komparatory) względem placebo, odnośnie częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych [103].	165
Tabela 92. Wyniki porównania bezpieczeństwa ofatumumabu względem natalizumabu odnośnie [115].	166
Tabela 93. Wyniki meta-analizy sieciowej odnośnie ryzyka przerwania leczenia z powodu zdarzeń/ działań niepożądanych dla porównania natalizumabu względem komparatorów [104].	166
Tabela 94. Wyniki meta-analizy sieciowej odnośnie ryzyka wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych dla porównania natalizumabu względem interferonu beta-1a [105].	167

Tabela 95. Wyniki meta-analizy sieciowej odnośnie ryzyka wystąpienia jakichkolwiek zdarzeń/ działań niepożądanych dla porównania natalizumabu względem interferonu beta-1a [105].	168
Tabela 96. Wyniki meta-analizy sieciowej odnośnie ryzyka przerwania leczenia z powodu zdarzeń/ działań niepożądanych dla porównania natalizumabu względem interferonu beta-1a [105].	168
Tabela 97. Wyniki meta-analizy sieciowej odnośnie ryzyka przerwania leczenia z powodu zdarzeń/ działań niepożądanych dla porównania natalizumabu względem komparatorów [106].	168
Tabela 98. Wyniki meta-analizy sieciowej odnośnie ryzyka ciężkich zdarzeń niepożądanych dla porównania natalizumabu względem komparatorów [106].	169
Tabela 99. Wyniki meta-analizy sieciowej odnośnie ryzyka przerwania leczenia z powodu zdarzeń/ działań niepożądanych dla porównania natalizumabu względem komparatorów [107].	171
Tabela 100. Wyniki meta-analizy sieciowej odnośnie ryzyka wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych dla porównania natalizumabu względem komparatorów [107].	172
Tabela 101. Wyniki meta-analizy sieciowej odnośnie ryzyka wystąpienia jakichkolwiek zdarzeń/ działań niepożądanych dla porównania natalizumabu względem komparatorów w ramach badań klinicznych [107].	172
Tabela 102. Wyniki meta-analizy sieciowej odnośnie ryzyka wystąpienia bólu głowy dla porównania natalizumabu względem komparatorów w ramach badań klinicznych [107].	173
Tabela 103. Wyniki meta-analizy sieciowej odnośnie ryzyka wystąpienia nowotworów dla porównania natalizumabu względem komparatorów w ramach badań klinicznych [107].	174
Tabela 104. Wyniki meta-analizy sieciowej odnośnie ryzyka wystąpienia jakichkolwiek zdarzeń/ działań niepożądanych dla porównania natalizumabu względem komparatorów w ramach badań obserwacyjnych [107].	174
Tabela 105. Wyniki meta-analizy sieciowej odnośnie ryzyka przerwania terapii z powodu zdarzeń niepożądanych dla porównania natalizumabu względem rozpatrywanych w Analizie klinicznej komparatorów [108].	175
Tabela 106. Zdarzenia niepożądane odnotowywane w uwzględnionych w opracowaniu [109] badaniach klinicznych dla natalizumabu oraz rozpatrywanych w Analizie klinicznej komparatorów.	176
Tabela 107. Wyniki meta-analizy sieciowej odnośnie ryzyka wystąpienia jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych, dla porównania kladrybiny względem natalizumabu - populacja ogólna pacjentów z RRMS [117].	177

Tabela 118. Skuteczność kliniczna natalizumabu w bezpośrednim porównaniu do fingolimodu [17].	197
Tabela 119. Skuteczność kliniczna natalizumabu w bezpośrednim porównaniu do interferonu beta-1a w odniesieniu do liczby nawrotów choroby w czasie 12 miesięcy; n (%) [12].	199
Tabela 120. Skuteczność kliniczna natalizumabu w bezpośrednim porównaniu do interferonu beta-1b; populacja ITT; n (%) / mediana [zakres] [14]-[15].	200
Tabela 121. Skuteczność kliniczna natalizumabu w bezpośrednim porównaniu do interferonu beta-1b; populacja ITT; średnia (SD) [15].	202
Tabela 122. Skuteczność kliniczna natalizumabu w bezpośrednim porównaniu do interferonu beta-1a w odniesieniu do częstości nawrotu choroby w czasie 24 tygodni obserwacji; n (%) [16].	204
Tabela 123. Skuteczność kliniczna natalizumabu w bezpośrednim porównaniu do interferonu beta-1a w odniesieniu do częstości nawrotu radiologicznej aktywności choroby w czasie 24 tygodni obserwacji; n (%) [16].	205
Tabela 124. Skuteczność kliniczna natalizumabu w bezpośrednim porównaniu do octanu glatirameru w odniesieniu do częstości nawrotu choroby w czasie 24 tygodni obserwacji; n (%) [16].	205
Tabela 125. Skuteczność kliniczna natalizumabu w bezpośrednim porównaniu do octanu glatirameru w odniesieniu do częstości nawrotu radiologicznej aktywności choroby w czasie 24 tygodni obserwacji; n (%) [16].	206
Tabela 126. Bezpieczeństwo stosowania natalizumabu w bezpośrednim porównaniu do fingolimodu; n (%) – zdarzenia niepożądane odnotowane u $\geq 5\%$ pacjentów, w którejkolwiek z grup [13].	207
Tabela 127. Bezpieczeństwo stosowania natalizumabu w bezpośrednim porównaniu do interferonu beta-1a – ciężkie zdarzenia niepożądane; n (%) [13].	210
Tabela 128. Bezpieczeństwo stosowania natalizumabu w bezpośrednim porównaniu do octanu glatirameru – ciężkie zdarzenie niepożądane; n (%) [13].	210
Tabela 129. Bezpieczeństwo stosowania natalizumabu w bezpośrednim porównaniu do interferonu beta-1a – nieciężkie zdarzenie niepożądane (występujące u co najmniej jednego pacjenta w grupie badanej lub grupie kontrolnej); n (%) [13].	210
Tabela 130. Bezpieczeństwo stosowania natalizumabu w bezpośrednim porównaniu do octanu glatirameru – nieciężkie zdarzenie niepożądane (występujące u co najmniej jednego pacjenta w grupie badanej lub grupie kontrolnej); n (%) [13].	212
Tabela 131. Bezpieczeństwo stosowania natalizumabu w bezpośrednim porównaniu do interferonu beta-1a – zgony i zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania terapii; n (%) [13].	215

Tabela 132. Bezpieczeństwo stosowania natalizumabu w bezpośrednim porównaniu do octanu glatirameru - zgony i zdarzenie niepożądane prowadzące do przerwania terapii; n (%) [13].	215
Tabela 133. Profil bezpieczeństwa natalizumabu w bezpośrednim porównaniu do interferonu beta-1b; odsetek pacjentów z $\geq 1$ infekcją w czasie 12 miesięcy; populacja ITT; n (%) [14]-[15].	216
Tabela 134. Profil bezpieczeństwa natalizumabu w bezpośrednim porównaniu do interferonu beta-1a; odsetek pacjentów z $\geq 1$ działaniem/zdarzeniem niepożądanym, a także działania/zdarzenia niepożądane raportowane u $\geq 10\%$ chorych w czasie 24 tygodni leczenia; n (%) [16].	216
Tabela 135. Profil bezpieczeństwa natalizumabu w bezpośrednim porównaniu do octanu glatirameru; odsetek pacjentów z $\geq 1$ działaniem/zdarzeniem niepożądanym, a także działania/zdarzenia niepożądane raportowane u $\geq 10\%$ chorych w czasie 24 tygodni leczenia; n (%) [16].	218
Tabela 136. Zestawienie skuteczności leczenia po zmianie na natalizumab lub na fingolimod (ang. <i>switching</i> ) po niepowodzeniu leczenia I rzutu po dopasowaniu (ang. <i>propensity score matching procedure</i> ); % [23].	222
Tabela 137. Zestawienie skuteczności natalizumabu oraz fingolimodu w leczeniu I linii pacjentów z wysoce aktywnym stwardnieniem rozsianym po dopasowaniu (ang. <i>propensity score matching procedure</i> ); % [23].	223
Tabela 138. Skuteczność kliniczna natalizumabu oraz fingolimodu; % [24].	225
Tabela 139. Skuteczność kliniczna natalizumabu w bezpośrednim porównaniu do fingolimodu w populacji ogólnej; % [25].	226
Tabela 140. Porównanie natalizumabu i fingolimodu pod względem rocznego wskaźnika hospitalizacji [30].	227
Tabela 141. Zestawienie skuteczności fingolimodu i natalizumabu po 12., 24. oraz 36. miesiącach od rozpoczęcia terapii drugiego rzutu, w porównaniu z rokiem poprzednim; średnia $\pm$ SD; % [32].	228
Tabela 142. Zestawienie skuteczności fingolimodu i natalizumabu po 12 i 24. tygodniach oraz 12. i 24. miesiącach od rozpoczęcia terapii; średnia $\pm$ SD; n (%) [33].	231
Tabela 143. Zestawienie skuteczności fingolimodu i natalizumabu w czasie 12. i 24. miesięcy leczenia; średnia; n [95% CI] [34].	234
Tabela 144. Porównanie skuteczności fingolimodu i natalizumabu w czasie 12. i 24. miesięcy leczenia. Szacunki Kaplana-Meiera dla czasu do pierwszego nawrotu, czasu do pogorszenia i poprawy niepełnosprawności oraz czasu do osiągnięcia NEDA-3; % [35].	236
Tabela 145. Zestawienie skuteczności natalizumabu i fingolimodu w czasie 6. i 12. miesięcy leczenia; n (%) [36].	239
Tabela 146. Zestawienie skuteczności natalizumabu w porównaniu do fingolimodu w czasie 24. miesięcy leczenia; średnia/HR [95% CI] [37].	241
Tabela 147. Porównanie skuteczności natalizumabu i fingolimodu w podgrupach pacjentów - ryzyko nawrotów choroby w trakcie leczenia; HR [95% CI] czasu do pierwszego nawrotu; IRR [95% CI] częstości występowania nawrotów w trakcie leczenia; wynik HR lub IRR $< 1$ świadczy o różnicy na korzyść natalizumabu [38]*.	242
Tabela 148. Porównanie skuteczności natalizumabu i fingolimodu w podgrupach pacjentów - prawdopodobieństwo poprawy niepełnosprawności; HR [95% CI] pierwszej i wielokrotnej 6-miesięcznej poprawy niepełnosprawności potwierdzonych w ciągu 6. miesięcy; wynik HR $> 1$ świadczy o różnicy na korzyść natalizumabu [38]*.	243
Tabela 149. Porównanie skuteczności natalizumabu i fingolimodu w podgrupach pacjentów - ryzyko pogorszenia niepełnosprawności; HR [95% CI] pierwszego i wielu przypadków pogorszenia niepełnosprawności potwierdzonych w ciągu 6. Miesięcy; wynik HR $< 1$ świadczy o różnicy na korzyść natalizumabu [38]*.	244
Tabela 150. Zestawienie skuteczności fingolimodu i natalizumabu w czasie 12. i 24. miesięcy leczenia; średnia $\pm$ SD; n (%) [39].	247
Tabela 151. Porównanie skuteczności fingolimodu i natalizumabu w czasie 12. i 24. miesięcy leczenia; średnia $\pm$ SD; % [40]*.	249
Tabela 152. Porównanie skuteczności natalizumabu i fingolimodu; n (%); HR [95% CI] [41].	251
Tabela 153. Porównanie skuteczności fingolimodu i natalizumabu w czasie 12. i 24. miesięcy; HR [95% CI] [42]*.	253
Tabela 154. Porównanie skuteczności natalizumabu i fingolimodu w czasie 24. miesięcy leczenia; n (%); średnia $\pm$ SD [43]*.	254
Tabela 155. Porównanie skuteczności fingolimodu i natalizumabu w czasie 12. i 24. miesięcy leczenia; n (%) [44].	257
Tabela 156. Porównanie skuteczności fingolimodu i natalizumabu w czasie 12. i 24. miesięcy leczenia; %. Wyniki skorygowane o czynnik zakłócający [44].	258
Tabela 157. Porównanie skuteczności natalizumabu i fingolimodu w czasie 12. i 24. miesiącach leczenia; %; HR [95% CI] [46]*.	260
Tabela 158. Porównanie skuteczności natalizumabu i fingolimodu. Skorygowane modele i współczynniki ryzyka dla przeżycia wolnego od nawrotów i zdarzeń zapalnych; HR [95% CI] [47]*.	261
Tabela 159. Porównanie skuteczności fingolimodu i natalizumabu w czasie 24. miesięcy leczenia; średnia $\pm$ SD; % [48].	263
Tabela 160. Porównanie skuteczności fingolimodu i natalizumabu w czasie 12. miesięcy leczenia; % [51].	264
Tabela 161. Metoda oceny skłonności do analizy wpływu charakterystyk wyjściowych [51].	265
Tabela 162. Porównanie skuteczności fingolimodu i natalizumabu w okresie przedindeksowym oraz w ciągu całego 360. dniowego okresu po indeksie (od rozpoczęcia leczenia) w populacji dostosowanej; %; średnia $\pm$ SD [49].	267
Tabela 163. Porównanie skuteczności fingolimodu i natalizumabu w okresie przedindeksowym oraz w ciągu całego 360. dniowego okresu po indeksie (od rozpoczęcia leczenia) w populacji niedopasowanej; %; średnia $\pm$ SD [49].	268
Tabela 164. Porównanie skuteczności fingolimodu i natalizumabu w czasie 6., 12. i 18. miesięcy; n (%); średnia [95% CI]; mediana (zakres) [50]*.	271
Tabela 165. Porównanie skuteczności natalizumabu i fingolimodu. Współczynniki ryzyka i względne 95% przedziały ufności w populacji przed dopasowaniem wyniku skłonności; HR [95% CI] [52]*.	273
Tabela 166. Porównanie skuteczności fingolimodu i natalizumabu w populacji z dopasowanym wynikiem skłonności w czasie 12. i 24. miesięcy; HR [95% CI] [52]*.	273
Tabela 167. Porównanie skuteczności fingolimodu i natalizumabu pod względem NEDA-3 w pierwszym roku leczenia w populacji pacjentów, którzy rozpoczęli leczenie w 2013 i 2014 roku; n (%) [53]*.	276
Tabela 168. Porównanie skuteczności fingolimodu i natalizumabu. Związek między zmodyfikowaną oceną Rio (MRS) na terapii pierwszego rzutu przed przejściem na leczenie drugiego rzutu a NEDA-3 w pierwszym roku leczenia natalizumabem lub fingolimodem [53].	277

Tabela 169. Średnie wyniki w domenach Kwestionariusza Satysfakcji z Leczenia dla Leków (ang. <i>Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication</i> , TSQM) z podziałem na drogę podania leków modyfikujących przebieg choroby; średnia ± SD [54]*. ....	278
Tabela 170. Średnie wyniki w domenach Kwestionariusza Satysfakcji z Leczenia dla Leków (ang. <i>Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication</i> , TSQM) z podziałem grupy leków modyfikujących przebieg choroby; średnia ± SD [54]*. ....	278
Tabela 171. Porównanie skuteczności kladrybiny i natalizumabu [55]. ....	280
Tabela 172. Porównanie skuteczności kladrybiny i natalizumabu [56] (wraz z danymi z suplementu). ....	282
Tabela 173. Zestawienie skuteczności natalizumabu i interferonu beta-1a; n (%) po 12 oraz 24 miesiącach od rozpoczęcia terapii; średnia; % [18]. ....	284
Tabela 174. Skuteczność kliniczna natalizumabu w bezpośrednim porównaniu do komparatorów: interferonu beta lub octanu glatirameru; populacja ogólna; średnia (SD), N – liczba pacjentów [19]. ....	288
Tabela 175. Skuteczność kliniczna natalizumabu w bezpośrednim porównaniu do komparatorów: interferonu beta lub octanu glatirameru; subpopulacja pacjentów, którzy stosowali wcześniej tylko interferon beta; średnia (SD), N – liczba pacjentów [19]. ....	289
Tabela 176. Skuteczność kliniczna natalizumabu w bezpośrednim porównaniu do komparatorów: interferonu beta lub octanu glatirameru; subpopulacja pacjentów, którzy stosowali wcześniej tylko octan glatirameru; średnia (SD), N – liczba pacjentów [19]. ....	290
Tabela 177. Zestawienie skuteczności leczenia po zmianie na natalizumab lub na interferon beta/ octan glatirameru i odwrotnie (ang. <i>switching</i> ) po niepowodzeniu leczenia I rzutu; n (%) [20]. ....	291
Tabela 178. Odsetek pacjentów bez nawrotów choroby po zmianie leku DMT na natalizumab lub bez zmiany terapii [21]. ....	293
Tabela 179. Redukcja wskaźnika nawrotów po zmianie leku DMT na natalizumab lub bez zmiany terapii [21]. ....	294
Tabela 180. Redukcja wskaźnika nawrotów przed i po zmianie leku DMT na natalizumab [21]. ....	294
Tabela 181. Skuteczność kliniczna natalizumabu w bezpośrednim porównaniu do komparatorów w populacji ogólnej; średnia (SD) lub n (%) [22]. ....	295
Tabela 182. Zestawienie skuteczności leczenia po zmianie na natalizumab lub na interferon beta/ octan glatirameru i odwrotnie (ang. <i>switching</i> ) po niepowodzeniu leczenia I rzutu; % [23]. ....	297
Tabela 183. Zestawienie skuteczności natalizumabu oraz interferonu beta w leczeniu I linii pacjentów z wysoce aktywnym stwardnieniem rozsianym; % [23]. ....	298
Tabela 184. Skuteczność kliniczna natalizumabu oraz komparatorów tj. interferonu beta oraz octanu glatirameru; % [24]. ...	299
Tabela 185. Skuteczność kliniczna natalizumabu w bezpośrednim porównaniu do komparatorów w subpopulacji chorych (≥1 rzut ORAZ ≥1 zmiana Gd+) [26]. ....	301
Tabela 186. Skuteczność kliniczna natalizumabu w bezpośrednim porównaniu do komparatorów w subpopulacji pacjentów z ≥2 rzutami ORAZ ≥1 zmianą Gd+ [26]. ....	302
Tabela 187. Skuteczność kliniczna natalizumabu w bezpośrednim porównaniu do komparatorów w subpopulacji pacjentów z ≥1 rzutem ORAZ ≥1 zmianą Gd+ ORAZ ≥9 zmianami T2-zależnymi [26]. ....	302
Tabela 188. Skuteczność kliniczna natalizumabu w bezpośrednim porównaniu do komparatorów w populacji ogólnej (≥1 rzut LUB ≥1 zmiana Gd+) [26]. ....	303
Tabela 189. Skuteczność kliniczna natalizumabu w bezpośrednim porównaniu do interferonu beta-1a w populacji ogólnej; średnia (SD)/ n (%) [29]. ....	306
Tabela 190. Porównanie prawdopodobieństwa przerwania terapii z powodu nieskuteczności lub bezpieczeństwa/nietolerancji pomiędzy natalizumabem a interferonem, oraz komparatorami dla natalizumabu a interferonem [28]. ....	307
Tabela 191. Częstość przerywania terapii podczas leczenia natalizumabem, interferonem beta, octanem glatirameru i fingolimodem [31]. ....	308
Tabela 192. Skuteczność kliniczna natalizumabu w bezpośrednim porównaniu do fumaranu dimetylu w populacji ogólnej; % [25]. ....	310
Tabela 193. Skuteczność kliniczna natalizumabu w bezpośrednim porównaniu do fumaranu dimetylu w populacji ogólnej; roczny wskaźnik rzutów (ARR) [27]. ....	311
Tabela 194. Skuteczność kliniczna natalizumabu w bezpośrednim porównaniu do fumaranu dimetylu w populacji ogólnej; stopień progresji niepełnosprawności [27]. ....	311
Tabela 195. Bezpieczeństwo stosowania natalizumabu w bezpośrednim porównaniu do fingolimodu w populacji ogólnej; % [25]. ....	312
Tabela 196. Bezpieczeństwo stosowania natalizumabu w bezpośrednim porównaniu do fingolimodu w populacji ogólnej; najczęstsze przyczyny przerwania terapii [25]. ....	312
Tabela 197. Bezpieczeństwo stosowania fingolimodu w bezpośrednim porównaniu do natalizumabu w populacji ogólnej; n; % [32]. ....	313
Tabela 198. Bezpieczeństwo stosowania fingolimodu w porównaniu do natalizumabu w populacji ogólnej; %; średnia ± SD [35]. ....	315
Tabela 199. Bezpieczeństwo stosowania fingolimodu w bezpośrednim porównaniu do natalizumabu w populacji ogólnej; n (%) [36]. ....	315
Tabela 200. Bezpieczeństwo stosowania fingolimodu w porównaniu do natalizumabu; n (%) [40]*. ....	316
Tabela 201. Porównanie profilu bezpieczeństwa natalizumabu i fingolimodu; n (%); HR [95% CI] [41]*. ....	317
Tabela 202. Porównanie profilu bezpieczeństwa natalizumabu i fingolimodu. Przerwanie leczenia po 12. miesiącach; n (%); Frisell 2015 [45]*. ....	319
Tabela 203. Porównanie profilu bezpieczeństwa natalizumabu i fingolimodu w czasie 24. miesięcy leczenia; %; HR [95% CI] [46]*. ....	319
Tabela 204. Porównanie profilu bezpieczeństwa natalizumabu i fingolimodu; n (%) [47]*. ....	320
Tabela 205. Porównanie profilu bezpieczeństwa fingolimodu i natalizumabu podczas ostatniej wizyty kontrolnej; n (%) [50]*. ....	321
Tabela 206. Porównanie profilu bezpieczeństwa fingolimodu i natalizumabu; n [52]*. ....	322
Tabela 207. Bezpieczeństwo stosowania natalizumabu w bezpośrednim porównaniu do fumaranu dimetylu w populacji ogólnej; % [25]. ....	323

Tabela 208. Bezpieczeństwo stosowania natalizumabu w bezpośrednim porównaniu do fumaranu dimetylu w populacji ogólnej; najczęstsze przyczyny przerwania terapii [25].	324
Tabela 209. Słowa kluczowe wykorzystane podczas przeszukania medycznych baz danych w odniesieniu do opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych dla zastosowania natalizumabu w leczeniu stwardnienia rozsianego.	402
Tabela 210. Strategia i wynik wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych w bazach: <i>PubMed</i> , <i>Embase</i> oraz <i>Cochrane</i> , dla zastosowania natalizumabu w leczeniu stwardnienia rozsianego (data ostatniego wyszukiwania: 5.06.2023 roku).	403
Tabela 211. Wyniki wyszukiwania doniesień i streszczeń pochodzących z konferencji naukowych, a także opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych w innych bazach dla zastosowania natalizumabu w leczeniu stwardnienia (data ostatniego wyszukiwania: 5.06.2023 roku).	409
Tabela 212. Przyczyny wykluczenia z analizy klinicznej publikacji dotyczących zastosowania natalizumabu i jego komparatorów w leczeniu pacjentów ze stwardnieniem rozsianym.	439
Tabela 213. Charakterystyka badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania natalizumabu.	445
Tabela 214. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania REFINE [1]-[4], [7] (przedstawiono tylko dane dla natalizumabu podawanego w dawce zgodnej z ChPL Tysabri® – 300 mg co 4 tygodnie).	498
Tabela 215. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania DELIVER [5]-[6], [7] (przedstawiono tylko dane dla subpopulacji pacjentów z RRMS).	499
Tabela 216. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania TONiC Mills i wsp. 2022 [8]	499
Tabela 218. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania NEXT-MS, Toorop i wsp. 2023 [10].	500
Tabela 219. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania Mazdeh 2018 [12].	501
Tabela 220. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania SURPASS (NCT NCT01058005) [13] (dla pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę przydzielonego leku).	501
Tabela 221. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania Gobbi 2013 [14], Zecca 2014 [15].	501
Tabela 222. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania Fox 2014 [16].	502
Tabela 223. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania REVEAL - Butzkueven i wsp., 2020 [17].	502
Tabela 224. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania Lanzillo 2012 [18].	505
Tabela 225. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania Spelman 2015 (po dostosowaniu kohort; ang. <i>propensity score-matched patients</i> ) [19].	505
Tabela 226. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania Prosperini i wsp. 2012 [20].	506
Tabela 227. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania Castillo-Trivino i wsp. 2011 [21].	506
Tabela 228. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania Johnson i wsp., 2015 (po dopasowaniu grup) [22].	507
Tabela 229. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania Prosperini i wsp., 2017 [23] (po dopasowaniu grup, subpopulacja A – pacjenci wcześniej leczeni).	507
Tabela 230. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania Prosperini i wsp., 2017 [23] (po dopasowaniu grup, subpopulacja B - pacjentów wcześniej nieleczonych, z wysoce aktywną chorobą).	508
Tabela 231. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania Kapica-Topczewska i wsp., 2019 [24].	508
Tabela 232. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania Spelman 2016 (po dostosowaniu kohort; ang. <i>propensity score-matched patients</i> ) [26].	508
Tabela 233. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania Zivadinov i wsp., 2012 [29].	509
Tabela 234. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania Vollmer i wsp., 2019 [25].	509
Tabela 235. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania De Masi i wsp., 2021 [27].	510
Tabela 236. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania Sacca 2018 [28] (supplement).	510
Tabela 237. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania Silva Julian i wsp. 2020 [30] (przed i po dostosowaniu kohort).	511
Tabela 238. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania Hillert i wsp. 2021 [31] (dane dla wszystkich pacjentów, niezależnie od stosowanej terapii).	512
Tabela 239. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania Meca-Lallana 2020 w momencie przystąpienia do leczenia drugiego rzutu [32]*.	512
Tabela 240. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania Guger 2017 [33]*.	513
Tabela 241. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania Koch-Henriksen 2016 [34]*, wybranych przez dopasowanie wyniku skłonności (ang. <i>propensity score matching</i> ).	514
Tabela 242. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania Baroncini 2016 [35]*.	515
Tabela 243. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania Cohen 2020 [36]*.	516
Tabela 244. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania Boz 2023 [37]*. Z uwagi na cel niniejszej analizy, przedstawiono wyjściową charakterystykę demograficzną i kliniczną jedynie pacjentów z grupy leczonej natalizumabem i fingolimodem, po dopasowaniu.	517
Tabela 245. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania Sharim 2021 [38] z podziałem na podgrupy w próbie ważonej*.	518
Tabela 246. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania Preziosa 2020 [39]*.	519
Tabela 247. Charakterystyka wyjściowa pacjentów przed i po dopasowaniu wskaźnika skłonności włączonych do badania Curti 2019 [40]*.	520
Tabela 248. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania Borealm 2019 [41]*, przechodzących na wysoce skuteczną terapię modyfikującą przebieg choroby z powodu przełomu choroby, podczas stosowania w pierwszej linii leczenia DMT w postaci iniekcji.	521
Tabela 249. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania Lorscheider 2018 [42]*.	522
Tabela 250. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania Lanzillo 2016 [43]*.	523
Tabela 251. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania Barbin 2016 [44]*.	524
Tabela 252. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania Frisell 2015 [45]*.	524

Tabela 253. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania Kalincik 2015 [46]*	526
Tabela 254. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania Carruthers 2014 [47]*	527
Tabela 255. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania Puthenparampil 2018 [48]*	528
Tabela 256. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania Braune 2013 [51]*	529
Tabela 257. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania Bergvall 2014 [49]*	529
Tabela 258. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania Gajofatto 2014 [50]*	531
Tabela 259. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania Boziki 2021 [52]*	532
Tabela 260. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania Jamróz-Wiśniewska 2021 [53]*	533
Tabela 261. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania Molazadeh 2023 [54]*	533
Tabela 262. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania Kalincik i wsp. 2017 [55] (po dostosowaniu kohort; ang. <i>propensity score-matched patients</i> ; dla populacji leczonej kładrybiną względem populacji stosującej poszczególne komparatory)	534
Tabela 263. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania Kalincik i wsp. 2017 [55] (cechy demograficzne i kliniczne ważne odwrotnym prawdopodobieństwem) – z uwagi na cel analizy poniżej przedstawiono charakterystykę wyjściową jedynie dla pacjentów leczonych kładrybiną i natalizumabem	535
Tabela 264. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania Signori i wsp. 2020 [56] (cechy demograficzne i kliniczne ważne odwrotnym prawdopodobieństwem)	535
Tabela 265. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania Signori i wsp. 2020 [56] (cechy demograficzne i kliniczne ważne odwrotnym prawdopodobieństwem)	535
Tabela 266. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania Ebrahimi i wsp., 2016 [92]	536
Tabela 267. Charakterystyka wyjściowa pod względem przebiegu stwardnienia rozsianego pacjentów włączonych do badania Ebrahimi i wsp., 2016 [92]	537
Tabela 268. Charakterystyka wyjściowa pacjentek włączonych do badania Friend i wsp., 2016 [93]	537
Tabela 269. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania Giacoppo i wsp., 2017, przed zastosowaniem natalizumabu [94]	538
Tabela 270. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania Krämer i wsp., 2017, N=669 [95]	539
Tabela 271. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do Oshima i wsp., 2019 [96]	540
Tabela 272. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania Dolladille 2021 [97]	540
Tabela 273. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania Vukusic i wsp. 2020 [98]	540
Tabela 274. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania Luna i wsp. 2020 [99]	541
Tabela 275. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do analizy zbiorczej Bloomgren i wsp., 2012 [78] – wcześniejsze stosowanie immunosupresantów przez pacjentów leczonych natalizumabem	542
Tabela 276. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do analizy zbiorczej Bloomgren i wsp., 2012 [78] – ogólna charakterystyka z uwzględnieniem statusu wirusa JC	542
Tabela 277. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do analizy Ho i wsp., 2017 [79]	542
Tabela 278. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania Saida i wsp., 2017 [100]	543
Tabela 279. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania Saida i wsp., 2017 [101]	544
Tabela 280. Charakterystyka badań klinicznych wykorzystanych do porównania pośredniego, zidentyfikowanych po dacie opublikowania przeglądu Samjoo i wsp. 2020 [115], dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania komparatorów dla natalizumabu	545
Tabela 281. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania OPTIMUM [121]	548
Tabela 282. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania RADIANCE [122]	548
Tabela 283. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania SUNBEAM [123]	549
Tabela 284. Charakterystyka i wyniki z badań o niższej wiarygodności dla natalizumabu stosowanego podskórnym oraz rejestracyjnego badania randomizowanego AFFIRM	551
Tabela 285. Skuteczność kliniczna natalizumabu w bezpośrednim porównaniu do placebo w subpopulacji pacjentów z RES, wcześniej nieleczonych [57]	555
Tabela 286. Skuteczność kliniczna natalizumabu w bezpośrednim porównaniu do placebo w subpopulacji pacjentów z RES, wcześniej nieleczonych [59]	556
Tabela 287. Skuteczność kliniczna natalizumabu w bezpośrednim porównaniu do placebo w subpopulacji pacjentów z RES, wcześniej nieleczonych [60]	557
Tabela 288. Charakterystyka i wyniki opracowań (badań) wtórnych	560
Tabela 289. Działania niepożądane zgłaszane podczas stosowania natalizumabu [62]	614
Tabela 290. Oszacowane wskaźniki ryzyka PML na 1 000 pacjentów z obecnością przeciwciał przeciw wirusowi JC [65], [69], [70]	620
Tabela 291. Oszacowane ryzyko wystąpienia PML w zależności od czynników ryzyka* [67]	624
Tabela 292. Działania/ zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem natalizumabu, zgłoszone bezpośrednio do bazy <i>Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb</i> do czerwca 2023 roku [75]	626
Tabela 293. Działania/ zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem natalizumabu zgłoszone do WHO za pośrednictwem bazy VigiBase® (stan na czerwiec 2023) [75]	626
Tabela 294. Publikacje, w których przedstawiono wyniki oceny bezpieczeństwa stosowania natalizumabu, a które nie spełniały kryteriów włączenia do głównej części analizy klinicznej	629
Tabela 295. Charakterystyka nieopublikowanych badań klinicznych dotyczących zastosowania natalizumabu podawanego drogą podskórną w leczeniu pacjentów ze stwardnieniem rozsianym	650
Tabela 296. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania REFINE [1]-[4]	656
Tabela 297. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania DELIVER [5]-[6]	656
Tabela 298. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania Mazdeh 2018 [12]	657
Tabela 299. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania SURPASS (NCT NCT01058005)* [13]	657
Tabela 300. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania Gobbi 2013 [14]-[15]	657
Tabela 301. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania Fox 2014 [16]	658
Tabela 302. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania REVEAL - Butzkueven i wsp., 2020 [17]	658

Tabela 303. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania Saida 2017 [100].	659
Tabela 304. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania OPTIMUM [121].	660
Tabela 305. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania RADIANCE [122].	660
Tabela 306. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania SUNBEAM [123].	661
Tabela 307. Formularz oceny wiarygodności badań kohortowych na podstawie NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE (część 1).	662
Tabela 308. Formularz oceny wiarygodności badań kohortowych na podstawie NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE (część 2).	663
Tabela 309. Formularz oceny wiarygodności badań kohortowych na podstawie NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE (część 2).	665
Tabela 310. Formularz oceny wiarygodności badań kohortowych na podstawie NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE (część 1).	666
Tabela 311. Formularz oceny wiarygodności badań kohortowych na podstawie NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE (część 2).	668
Tabela 312. Formularz oceny wiarygodności badań kohortowych na podstawie NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE (część 3).	670
Tabela 313. Formularz oceny wiarygodności badań kohortowych na podstawie NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE (część 4).	672
Tabela 314. Formularz oceny wiarygodności badań kohortowych na podstawie NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE (część 4).	674
Tabela 315. Formularz oceny wiarygodności badań kliniczno-kontrolnych na podstawie NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE.	676
Tabela 316. Ocena badań zgodnie z kryteriami NICE [133] (część 1).	678
Tabela 317. Ocena badań zgodnie z kryteriami NICE [133] (część 2).	678
Tabela 318. Ocena przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2 (część 1).	679
Tabela 319. Ocena przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2 (część 2).	683
Tabela 320. Ocena przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2 (część 3).	688
Tabela 321. Ocena przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2 (część 4).	694

Tabela 337. Charakterystyka skal/testów/kwestionariuszy wykorzystanych w badaniach uwzględnionych w analizie klinicznej.	724
Tabela 338. Klasyfikacja doniesień naukowych*.	726
Tabela 339. Narzędzie <i>Cochrane Collaboration</i> do oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego [131].	726
Tabela 340. Formularz oceny wiarygodności badań kohortowych na podstawie NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE.	727
Tabela 341. Formularz oceny wiarygodności badań kliniczno-kontrolnych na podstawie NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE.	727
Tabela 342. Opis arkusza do oceny badań prospektywnych jednoramiennych zgodnie z kryteriami NICE [133].	728
Tabela 343. Opis arkusza do oceny metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR2* [134].	728
Tabela 344. Ocena poziomu dowodów naukowych w ocenie trójklasowej (A-B-C)*.	731
Tabela 345. Ocena jakości wyników naukowych zawartych w artykułach*.	731
Tabela 346. Formularz ekstrakcji danych z badań.	731

Tabela 347. Charakterystyka randomizowanych badań klinicznych potencjalnie przydatnych do pośredniego porównania skuteczności i profilu bezpieczeństwa natalizumabu SC z komparatorami - subpopulacja NIELECZONA wcześniej natalizumabem. .... 734

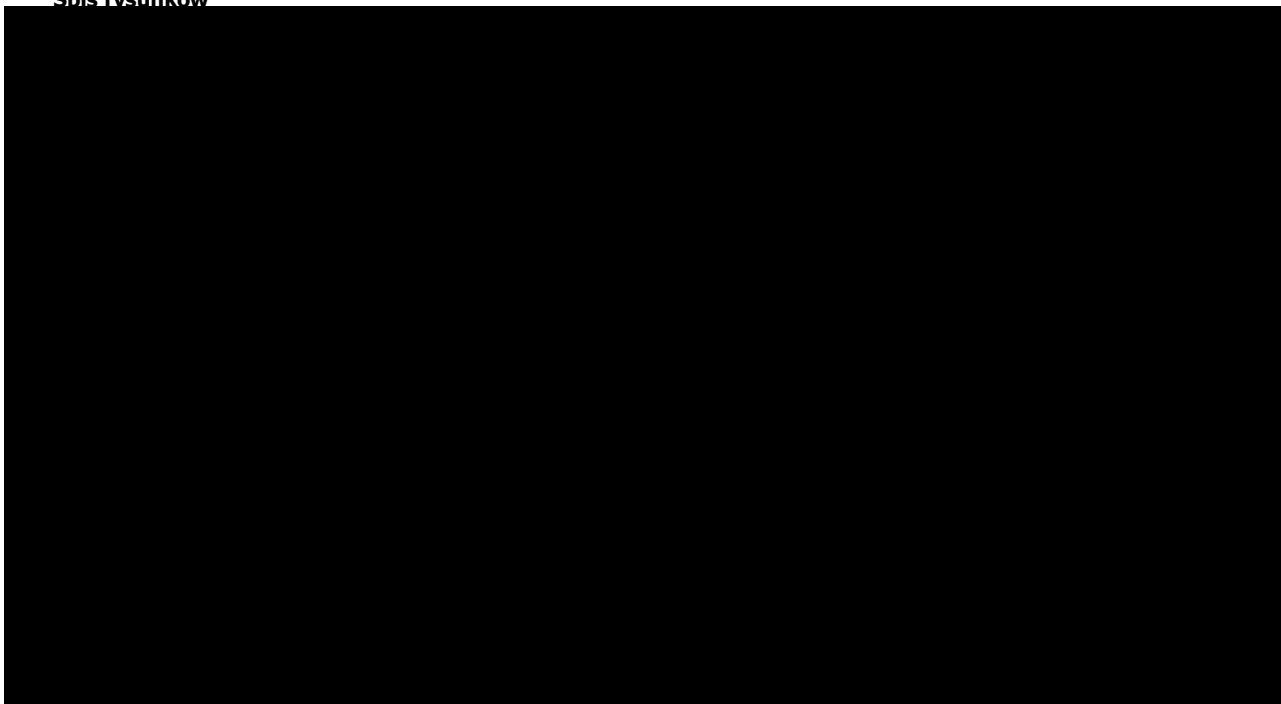
Tabela 348. Charakterystyka randomizowanych badań klinicznych potencjalnie przydatnych do pośredniego porównania skuteczności i profilu bezpieczeństwa natalizumabu SC z komparatorami - subpopulacja LECZONA wcześniej natalizumabem. 737

Tabela 349. Charakterystyka randomizowanych badań klinicznych potencjalnie przydatnych do pośredniego porównania skuteczności i profilu bezpieczeństwa natalizumabu SC z komparatorami - subpopulacja LECZONA wcześniej natalizumabem. 739

## Spis schematów

Schemat 1. Diagram selekcji opracowań (badań) wtórnych (zgodny z PRISMA 2020) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) natalizumabu w leczeniu pacjentów ze stwardnieniem rozsianym. ....	411
Schemat 2. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA 2020) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) natalizumabu (NAT) w leczeniu pacjentów ze stwardnieniem rozsianym. ....	414
Schemat 3. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA 2020) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) fingolimodu w leczeniu pacjentów ze stwardnieniem rozsianym. ....	415
Schemat 4. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) kladrybiny w leczeniu pacjentów ze stwardnieniem rozsianym. ....	417
Schemat 5. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA 2020) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) interferonu beta w leczeniu pacjentów ze stwardnieniem rozsianym. ....	419
Schemat 6. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA 2020) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) octanu glatirameru w leczeniu pacjentów ze stwardnieniem rozsianym. ....	421
Schemat 7. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA 2020) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) peginterferonu beta-1a w leczeniu pacjentów ze stwardnieniem rozsianym. ....	423
Schemat 8. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA 2020) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) fumaranu dimetylu w leczeniu pacjentów ze stwardnieniem rozsianym. ....	425
Schemat 9. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA 2020) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) teryflunomidu w leczeniu pacjentów ze stwardnieniem rozsianym. ....	427
Schemat 10. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA 2020) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) ozanimodu w leczeniu pacjentów ze stwardnieniem rozsianym. ....	429
Schemat 11. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA 2020) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) ponesimodu w leczeniu pacjentów ze stwardnieniem rozsianym. ....	431
Schemat 12. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA 2020) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) ofatumumabu w leczeniu pacjentów ze stwardnieniem rozsianym. ....	433
Schemat 13. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA 2020) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) alemtuzumabu, okrelizumabu, w leczeniu pacjentów ze stwardnieniem rozsianym. ....	435

## Spis rysunków





## 14. ANEKS

### 14.1. PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH

Przeprowadzono przeszukanie medycznych baz danych odnośnie efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Tysabri® podawanego podskórnie (natalizumab 150 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce) w porównaniu do wybranych komparatorów, którymi są:

- **stosowanie fingolimodu i kladrybiny** (zgodnie z dawkowaniem w programie lekowym B.29) - **jako główne (podstawowe) komparatory;**
- **stosowanie interferonu beta-1a, interferonu beta-1b, peginterferonu beta-1a, octanu glatirameru, fumaranu dimetylu, teryflunomidu, ozanimodu, ponesimodu lub ofatumumabu** (zgodnie z dawkowaniem w programie lekowym B.29) - **jako dodatkowe komparatory.**

Przeszukanie baz danych przeprowadzono z możliwie dużą czułością, zgodnie z wytycznymi AOTMIT [130] i *Cochrane Collaboration* [131] oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku [135]. W procesie przeszukiwania wybranych medycznych baz danych użyto słów kluczowych pogrupowanych w zależności od obszaru znaczeniowego. W strategii wyszukiwania wykorzystano synonimy zawarte w MeSH (ang. *Medical Subject Reading*) oraz Emtree (ang. *Elsevier's Life Science Thesaurus*). W trakcie wyszukiwania wykorzystano połączenia słów kluczowych utworzone przy użyciu operatorów logicznych AND oraz OR (operatory logiki Boole'a) oraz uwzględniono filtry. Strategia wyszukiwania została zaprojektowana iteracyjnie, w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii. Wyszukiwaniem zajmowały się równolegle dwie osoby ██████████ a ostateczna strategia była tworzona na drodze konsensusu między nimi (w razie niezgodności korzystano z pomocy osoby trzeciej – ██████████). Stopień zgodności między analitykami wynosił około 94%. Przedział czasowy dla przeszukania dla opracowań wtórnych oraz badań pierwotnych dotyczących natalizumabu nie był ograniczony (uwzględniono wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania, przy czym w przypadku przeglądów systematycznych do oceny skuteczności uwzględniano tylko opracowania od 2016 roku). Data ostatniego przeszukiwania medycznych baz danych: 5.06.2023 roku.

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

### 14.1.1. STRATEGIA WYSZUKIWANIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH ORAZ PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH

W tabeli poniżej przedstawiono słowa kluczowe, wykorzystane przy przeszukaniu głównych medycznych baz danych: *Medline, Embase, Cochrane Library*, w celu zidentyfikowania opracowań (badań) wtórnych (przebiegów systematycznych, meta-analiz, raportów HTA czy analiz zbiorczych) oraz pierwotnych badań klinicznych.

**W strategii wyszukiwania zrezygnowano z zastosowania ograniczeń dotyczących drogi podawania natalizumabu.** W przypadku opracowań (badań) wtórnych ograniczono się jedynie do słów kluczowych dla problemu zdrowotnego oraz interwencji wnioskowanej.

**Tabela 209. Słowa kluczowe wykorzystane podczas przeszukania medycznych baz danych w odniesieniu do opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych dla zastosowania natalizumabu w leczeniu stwardnienia rozsianego.**

Słowa kluczowe	
<b>Problem zdrowotny (populacja)</b>	<i>multiple sclerosis OR disseminated sclerosis OR MS OR RRMS OR RR-MS OR remitting-relapsing multiple sclerosis OR remitting relapsing multiple sclerosis OR relapsing-remitting multiple sclerosis OR relapsing remitting multiple sclerosis OR chariot disease OR insular sclerosis OR sclerosis multiplex</i>
<b>AND</b>	
<b>Interwencja wnioskowana (Tysabri - natalizumab)</b>	<i>natalizumab OR Tysabri OR Antegren OR an 100226 OR an100226 OR an-100226 OR 189261-10-7</i>
<b>AND</b>	
<b>Komparator (technologia opcjonalna) - w przypadku opracowań (badań) wtórnych</b>	<i>Brak ograniczeń odnośnie komparatora - pozwala to na możliwie szerokie przeszukanie baz danych.</i>
<b>Komparator główny I (technologia opcjonalna – fingolimod) - w przypadku pierwotnych badań klinicznych</b>	<i>Fingolimod OR Gilenya OR Gilenia OR Gaxenim OR 'fty 720' OR fty 720 OR fty720</i>
<b>Komparator główny II (technologia opcjonalna – kładrybina) - w przypadku pierwotnych badań klinicznych</b>	<i>Cladribine OR mavenclad OR Leustatin OR 2-Chlorodeoxyadenosine OR 2-Chloro-2'-deoxyadenosine OR 2'-Deoxy-2-chloroadenosine</i>
<b>Komparator dodatkowy I (technologia opcjonalna – interferon beta 1a/ 1b) - w przypadku pierwotnych badań klinicznych</b>	<i>interferon beta OR interferon-beta OR Interferon, Fibroblast OR Fibroblast Interferon OR beta-Interferon OR beta Interferon OR Fiblaferon OR beta-1 Interferon OR beta 1 Interferon OR Interferon-beta1 OR Interferon beta1 OR Interferon, beta-1 OR Interferon, beta 1 OR human fibroblast interferon OR interferon, human fibroblast OR bm 532 OR bm532 OR mr 21 OR mr21 OR feron OR frone OR hemferon OR naferon OR Betaferon OR Avonex OR Rebif</i>
<b>Komparator dodatkowy II (technologia opcjonalna – peginterferon beta-1a) - w przypadku pierwotnych badań klinicznych</b>	<i>pegylated interferon OR Plegridy OR beta 1a peginterferon OR beta1a peginterferon OR peginterferon beta-1a OR peginterferon beta 1a OR pegylated human interferon beta 1a OR pegylated interferon beta-1a OR pegylated interferon beta 1a OR pegylated interferon beta1a OR biib 017 OR biib017</i>
<b>Komparator dodatkowy III (technologia opcjonalna – octan glatirameru) - w przypadku pierwotnych badań klinicznych</b>	<i>glatiramer acetate OR Copaxone OR TV 5010 OR TV5010 OR TV-5010 OR (alanine glutamic acid lysine tyrosine) copolymer OR (glutamic acid lysine alanine tyrosine) copolymer OR Cop 1 OR copolymer cop 1 OR copolymer-1 OR copolymer 1</i>
<b>Komparator dodatkowy IV (technologia opcjonalna – fumaran dimetylu) - w przypadku pierwotnych badań klinicznych</b>	<i>dimethyl fumarate OR fumaric acid dimethyl ester OR dimethylfumarate OR Tecfidera OR panaclar OR fumaderm OR FAG201 OR FAG-201 OR BRN0774590 OR BRN-0774590 OR HSDB7725 OR HSDB-7725 OR methyl fumarate OR NSC167432 OR NSC-167432 OR TL-353 OR TL353 OR BG00012 OR BG-00012 OR DMF OR bg12 OR bg-12 OR FAE</i>

Słowa kluczowe	
<b>Komparator dodatkowy V (technologia opcjonalna – teryflunomid) - w przypadku pierwotnych badań klinicznych</b>	<i>teriflunomide OR Aubagio OR HMR1726 OR hmr 1726 OR a 771726 OR a77 1726 OR a77-1726 OR a771726 OR rs 61980 OR rs61980 OR su 0020 OR su0020</i>
<b>Komparator dodatkowy VI (technologia opcjonalna – ozanimod) – w przypadku pierwotnych badań klinicznych</b>	<i>Ozanimod OR Zeposia OR 'RPC-1063' OR 'RPC 1063 OR RPC1063' OR 'rpc-1063' OR 'rcp 1063' OR 'rpc1063'</i>
<b>Komparator dodatkowy VII (technologia opcjonalna – ponesimod) – w przypadku pierwotnych badań klinicznych</b>	<i>Ponesimod OR Ponvory OR 'ACT 128800' OR ACT128800 OR 'ACT-128800' OR 'act 128800' OR 'act 128800' OR 'act128800' OR 'act-128800'</i>
<b>Komparator dodatkowy VIII (technologia opcjonalna – ofatumumab) – w przypadku pierwotnych badań klinicznych</b>	<i>Ofatumumab OR Kesimpta OR Arzerra OR 'HUMAX-CD20 2F2' OR 'HUMAX-CD20-2F2' OR 'HUMAX-CD20, 2F2' OR 'humax-cd20 2f2' OR 'humax-cd20-2f2' OR 'humax-cd2-, 2f2' OR GSKI841157 OR 'GSKI 841157' OR 'GSKI-841157' OR gski841157 OR 'gski 841157' OR 'gski-841157'</i>
AND	
<b>Punkty końcowe</b>	<i>Nie stosowano ograniczeń w odniesieniu do punktów końcowych – pozwala to na wyszukanie w bazach informacji medycznej danych o możliwie wszystkich działaniach niepożądanych (ciężkich, rzadkich oraz takich, których nie sposób przewidzieć przed przeprowadzeniem analizy). Podobnie nie zawężano wyszukiwania do efektywności eksperymentalnej oraz efektywności klinicznej.</i>
AND	
<b>Metodyka badania [opracowania (badania) wtórne]</b>	<i>Baza PubMed: Humans, Meta-Analysis, Review, Systematic Reviews; Baza Embase: Humans, Meta-Analysis, Systematic Review; Baza Cochrane: Cochrane Database of Systematic Reviews, Cochrane Database of Abstracts of Reviews of Effects, Technology Assessment.</i>
<b>Metodyka badania [pierwotne badania kliniczne – szerokie wyszukiwanie dla natalizumabu oraz porównań z komparatorami]</b>	<i>Baza PubMed: Humans, Randomized Controlled Trial, Controlled Clinical Trial, Clinical Trial, Comparative Study, Case Reports, Observational Study, Clinical Study; Baza Embase: Humans, Randomized Controlled Trial, Controlled Clinical Trial AND [embase]/lim NOT [medline]/lim; Baza Cochrane: Cochrane Central Register of Controlled Trials.</i>
<b>Metodyka badania [pierwotne badania kliniczne – szerokie wyszukiwanie dla komparatorów]</b>	<i>baza PubMed: Humans, Clinical Trial, Randomized Controlled Trial, Controlled Clinical Trial; baza Embase: Humans, Randomized Controlled Trial, Controlled Clinical Trial, AND [embase]/lim NOT [medline]/lim baza Cochrane: Cochrane Central Register of Controlled Trials (Word variations have been searched)</i>
AND	
<b>Język</b>	<i>English, Polish</i>

W ramach przeprowadzonego przeglądu poszukiwano także randomizowanych badań klinicznych potencjalnie przydatnych do wykonania porównania pośredniego efektów klinicznych natalizumabu względem komparatorów, w sytuacji gdyby nie zidentyfikowano żadnych badań umożliwiających porównanie skuteczność i/ lub bezpieczeństwa stosowania ww. leków.

Strategia i wyniki wyszukiwania zostały zaprezentowane poniżej.

**Tabela 210. Strategia i wynik wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych w bazach: PubMed, Embase oraz Cochrane, dla zastosowania natalizumabu w leczeniu stwardnienia rozsianego (data ostatniego wyszukiwania: 5.06.2023 roku).**

Zapytanie	Słowa kluczowe/ deskryptory	Wynik		
		PubMed <sup>1</sup>	Embase <sup>2</sup>	Cochrane <sup>3</sup>
<b>Problem zdrowotny (populacja)</b>				
<b>#1</b>	<i>multiple sclerosis<sup>1,3</sup> multiple AND ('sclerosis/exp OR sclerosis)<sup>2</sup></i>	107 530	214 966	12 881
<b>#2</b>	<i>disseminated sclerosis<sup>1,3</sup> disseminated AND sclerosis<sup>2</sup></i>	107 783	3 820	221
<b>#3</b>	<i>MS OR RRMS OR RR-MS<sup>1,3</sup> ms OR rrms OR 'r ms'<sup>2</sup></i>	542 663	694 140	51 284

Zapytanie	Słowa kluczowe/ deskryptory	Wynik		
		PubMed <sup>1</sup>	Embase <sup>2</sup>	Cochrane <sup>3</sup>
#4	<i>remitting-relapsing multiple sclerosis OR remitting relapsing multiple sclerosis OR relapsing-remitting multiple sclerosis OR relapsing remitting multiple sclerosis<sup>1,3</sup></i> <i>'remitting relapsing' AND multiple AND sclerosis OR (remitting AND relapsing AND multiple AND sclerosis) OR ('relapsing remitting' AND multiple AND sclerosis) OR (relapsing AND remitting AND multiple AND sclerosis)<sup>2</sup></i>	14 266	23 061	3 577
#5	<i>chariot disease OR insular sclerosis OR sclerosis multiplex<sup>1,3</sup></i> <i>chariot AND disease OR (insular AND sclerosis) OR (sclerosis AND multiplex)<sup>2</sup></i>	107 933	1 827	57
#6	<b>#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5</b>	<b>598 411</b>	<b>813 850</b>	<b>54 436</b>
<b>Interwencja wnioskowana - natalizumab</b>				
#7	<i>natalizumab<sup>1,2,3</sup></i>	3 159	13 760	507
#8	<i>Tysabri OR Antegren<sup>1,2,3</sup></i>	3 186	2027	83
#9	<i>an 100226 OR an100226 OR an-100226 OR 189261-10-7<sup>1</sup></i> <i>an 100226 OR an100226 OR 189261107 OR 189261 10 7<sup>3</sup></i> <i>100226 OR an100226 OR 'an 100226' OR '189261 10 7'<sup>2</sup></i>	93	11 615	21
#10	<b>#7 OR #8 OR #9</b>	<b>3 276</b>	<b>13 897</b>	<b>525</b>
<b>Razem (opracowania wtórne)</b>				
#11	<b>#6 AND #10</b>	2 669	11 132	423
#12	<i>#11*</i>	505	165	<b>39</b>
#13	<i>#12^</i>	<b>443</b>	<b>161</b>	-
<b>Razem (pierwotne badania kliniczne dotyczące efektywności klinicznej i praktycznej natalizumabu) – szerokie wyszukiwanie</b>				
#14	<b>#6 AND #10</b>	2 669	11 132	423
#15	<i>#14**</i>	328	216	<b>380</b>
#16	<i>#15^</i>	<b>316</b>	<b>210</b>	-
<b>Komparator (interferon beta-1a, interferon beta-1b)</b>				
#17	<i>Interferon beta OR Interferon, beta OR interferon-beta<sup>1,3</sup></i> <i>interferon AND beta OR (interferon, AND beta) OR 'interferon beta'<sup>2</sup></i>	37 509	77 079	2 706
#18	<i>Interferon, Fibroblast OR Fibroblast Interferon<sup>1,3</sup></i> <i>(interferon, AND fibroblast OR fibroblast) AND interferon<sup>2</sup></i>	16 650	14 213	133
#19	<i>beta-Interferon OR beta Interferon<sup>1,3</sup></i> <i>'beta interferon' OR (beta AND interferon)<sup>2</sup></i>	37 509	77 079	2 706
#20	<i>Fiblaferon<sup>1,2,3</sup></i>	13 960	120	3
#21	<i>beta-1 Interferon OR beta 1 Interferon<sup>1,3</sup></i> <i>('beta 1' AND interferon OR beta) AND 1 AND interferon<sup>2</sup></i>	13 975	77 076	2 035
#22	<i>Interferon-beta1 OR Interferon beta1 OR Interferon, beta-1 OR Interferon, beta 1<sup>1,3</sup></i> <i>'interferon beta1' OR (interferon AND beta1) OR (interferon, AND 'beta 1') OR (interferon, AND beta AND 1)<sup>2</sup></i>	16 118	82 736	2 064
#23	<i>human fibroblast interferon OR interferon, human fibroblast<sup>1,3</sup></i> <i>human AND fibroblast AND interferon OR (interferon, AND human AND fibroblast)<sup>2</sup></i>	16 893	11 190	122
#24	<i>bm 532 OR bm532 OR mr 21 OR mr21<sup>1,3</sup></i> <i>bm AND 532 OR bm532 OR (mr AND 21) OR mr21<sup>2</sup></i>	24 122	53 152	5 227
#25	<i>feron OR frone OR hemferon OR naferon OR Betaferon OR Avonex OR Rebif<sup>1,2,3</sup></i>	4 914	6 226	761
#26	<b>#17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25</b>	<b>68 890</b>	<b>148 017</b>	<b>8 364</b>
<b>Razem (pierwotne badania kliniczne) – porównanie bezpośrednie: natalizumab vs interferon beta-1a/ 1b</b>				
#27	<b>#6 AND #10 AND #26</b>	568	4 070	137
#28	<i>#27**</i>	67	63	<b>105</b>
#29	<i>#28^</i>	<b>61</b>	<b>60</b>	-
<b>Razem (pierwotne badania kliniczne) – porównanie pośrednie: komparator (interferon beta-1a/ 1b) – szerokie wyszukiwanie</b>				
#30	<b>#6 AND #26</b>	7 736	20 487	2 610
#31	<i>#30***</i>	1 187	461	<b>2 054</b>
#32	<i>#31^</i>	<b>1 090</b>	<b>438</b>	-

Zapytanie	Słowa kluczowe/ deskryptory	Wynik		
		PubMed <sup>1</sup>	Embase <sup>2</sup>	Cochrane <sup>3</sup>
<b>Komparator (peginterferon beta-1a)</b>				
#33	<i>pegylated interferon<sup>1,3</sup> pegylated AND interferon<sup>2</sup></i>	7 4554	12 846	2 003
#34	<i>Plegridy<sup>1,2,3</sup></i>	109	186	17
#35	<i>beta 1a peginterferon OR beta1a peginterferon<sup>1,3</sup> beta AND 1a AND peginterferon OR (beta1a AND peginterferon)<sup>2</sup></i>	110	959	125
#36	<i>peginterferon beta-1a OR peginterferon beta 1a<sup>1,3</sup> peginterferon AND 'beta 1a' OR (peginterferon AND beta AND 1a)<sup>2</sup></i>	98	338	120
#37	<i>pegylated human interferon beta 1a<sup>1,3</sup> pegylated AND human AND interferon AND beta AND 1a<sup>2</sup></i>	69	107	34
#38	<i>pegylated interferon beta-1a OR pegylated interferon beta 1a OR pegylated interferon beta1a<sup>1,3</sup> pegylated AND interferon AND 'beta 1a' OR (pegylated AND interferon AND beta AND 1a) OR (pegylated AND interferon AND beta1a)<sup>2</sup></i>	86	164	58
#39	<i>biib 017 OR biib017<sup>1,3</sup> biib AND 017 OR biib017<sup>2</sup></i>	1	12	16
#40	<b>#33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39</b>	<b>7 628</b>	<b>13 680</b>	<b>2 104</b>
<b>Razem (pierwotne badania kliniczne) – porównanie bezpośrednie: natalizumab vs peginterferon beta-1a</b>				
#41	<b>#6 AND #10 AND #40</b>	26	329	11
#42	<b>#41**</b>	1	2	<b>3</b>
#43	<b>#42^</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	-
<b>Razem (pierwotne badania kliniczne) – porównanie pośrednie: komparator (peginterferon beta-1a) – szerokie wyszukiwanie</b>				
#44	<b>#6 AND #40</b>	196	912	221
#45	<b>#44***</b>	37	39	<b>191</b>
#46	<b>#45^</b>	<b>33</b>	<b>39</b>	-
<b>Komparator (octan glatirameru)</b>				
#47	<i>glatiramer acetate<sup>1,3</sup> glatiramer AND acetate<sup>2</sup></i>	2 370	4 438	703
#48	<i>Copaxone<sup>1,2,3</sup></i>	2 438	2 178	145
#49	<i>TV 5010 OR TV5010 OR TV-5010<sup>1,3</sup> tv AND 5010 OR tv5010 OR 'tv 5010'<sup>2</sup></i>	2 370	15	4
#50	<i>(alanine glutamic acid lysine tyrosine) copolymer OR (glutamic acid lysine alanine tyrosine) copolymer<sup>1,3</sup> (alanine AND glutamic AND acid AND lysine AND tyrosine AND copolymer OR (glutamic AND acid AND lysine AND alanine AND tyrosine)) AND copolymer<sup>2</sup></i>	28	27	4
#51	<i>Cop 1 OR copolymer cop 1 OR copolymer-1 OR copolymer 1<sup>1,3</sup> cop AND 1 OR (copolymer AND cop AND 1) OR 'copolymer 1' OR (copolymer AND 1)<sup>2</sup></i>	4 131	62 427	1 212
#52	<b>#47 OR #48 OR #49 OR #50 OR #51</b>	<b>4 207</b>	<b>67 940</b>	<b>1 902</b>
<b>Razem (pierwotne badania kliniczne) – porównanie bezpośrednie: natalizumab vs octan glatirameru</b>				
#53	<b>#6 AND #10 AND #52</b>	511	1 947	107
#54	<b>#53**</b>	54	50	<b>77</b>
#55	<b>#54^</b>	<b>50</b>	<b>47</b>	-
<b>Razem (pierwotne badania kliniczne) – porównanie pośrednie: komparator (octan glatirameru) – szerokie wyszukiwanie</b>				
#56	<b>#6 AND #52</b>	2 338	6 915	810
#57	<b>#56***</b>	293	182	<b>729</b>
#58	<b>#57^</b>	<b>264</b>	<b>171</b>	-
<b>Komparator (fumaran dimetylu)</b>				
#59	<i>dimethyl fumarate<sup>1,3</sup> dimethyl AND fumarate<sup>2</sup></i>	1 959	7 448	513
#60	<i>dimethylfumarate OR fumaric acid dimethyl ester<sup>1,3</sup> dimethylfumarate OR (fumaric AND acid AND dimethyl AND ester) <sup>2</sup></i>	2 035	4 288	228
#61	<i>Tecfidera OR panaclar OR fumaderm<sup>1,2,3</sup></i>	1 992	925	91
#62	<i>FAG201 OR FAG-201 OR BRN0774590 OR BRN-0774590 OR HSDB7725 OR HSDB-7725<sup>1,3</sup></i>	1 960	8	3

Zapytanie	Słowa kluczowe/ deskryptory	Wynik		
		PubMed <sup>1</sup>	Embase <sup>2</sup>	Cochrane <sup>3</sup>
	<i>fag201 OR 'fag 201' OR brn0774590 OR 'brn 0774590' OR hsd7725 OR 'hsd7 725'<sup>2</sup></i>			
#63	<i>methyl fumarate OR NSC167432 OR NSC-167432 OR TL-353 OR TL353 OR BG00012 OR BG-00012<sup>1,3</sup> methyl AND fumarate OR nsc167432 OR 'nsc 167432' OR 'tl 353' OR tl353 OR bg00012 OR 'bg 00012'<sup>2</sup></i>	2 599	1 350	82
#64	<i>DMF OR bg12 OR bg-12 OR FAE<sup>1,3</sup> dmf OR bg12 OR 'bg 12' OR fae<sup>2</sup></i>	21 003	17 013	7 3648
#65	<b>#59 OR #60 OR #61 OR #62 OR #63 OR #64</b>	<b>22 753</b>	<b>23 004</b>	<b>7 867</b>
<b>Razem (pierwotne badania kliniczne) – porównanie bezpośrednie: natalizumab vs fumaran dimetylu</b>				
#66	<b>#6 AND #10 AND #65</b>	305	2 606	57
#67	<b>#66**</b>	22	53	<b>36</b>
#68	<b>#67^</b>	<b>22</b>	<b>52</b>	-
<b>Razem (pierwotne badania kliniczne) – porównanie pośrednie: komparator (fumaran dimetylu) – szerokie wyszukiwanie</b>				
#69	<b>#6 AND #65</b>	1 821	5 997	878
#70	<b>#69***</b>	154	204	<b>674</b>
#71	<b>#70^</b>	<b>152</b>	<b>201</b>	-
<b>Komparator (teryflunomid)</b>				
#72	<i>teriflunomide<sup>1,2,3</sup></i>	986	4 734	409
#73	<i>Aubagio<sup>1,2,3</sup></i>	992	328	36
#74	<i>HMR1726 OR hmr 1726 OR a 771726 OR a77 1726 OR a77-1726 OR a771726<sup>1</sup> HMR1726 OR hmr 1726 OR a 771726 OR a77 1726 OR a771726<sup>3</sup> hmr1726 OR (hmr AND 1726) OR (a AND 771726) OR (a77 AND 1726) OR 'a77 1726' OR a771726<sup>2</sup></i>	1070	478	25
#75	<i>rs 61980 OR rs61980 OR su 0020 OR su0020<sup>1,3</sup> rs AND 61980 OR rs61980 OR (su AND 0020) OR su0020<sup>2</sup></i>	992	160	890
#76	<b>#72 OR #73 OR #74 OR #75</b>	<b>1 081</b>	<b>4 940</b>	<b>1 310</b>
<b>Razem (pierwotne badania kliniczne) – porównanie bezpośrednie: natalizumab vs teryflunomid</b>				
#77	<b>#6 AND #10 AND #76</b>	225	2 194	41
#78	<b>#77**</b>	13	30	<b>17</b>
#79	<b>#78^</b>	<b>13</b>	<b>30</b>	-
<b>Razem (pierwotne badania kliniczne) – porównanie pośrednie: komparator (teryflunomid) – szerokie wyszukiwanie</b>				
#80	<b>#6 AND #76</b>	716	3 961	769
#81	<b>#80***</b>	60	178	<b>364</b>
#82	<b>#81^</b>	<b>58</b>	<b>177</b>	-
<b>Komparator (ozanimod)</b>				
#83	<i>Ozanimod<sup>1,2,3</sup></i>	221	923	210
#84	<i>Zeposia<sup>1,2,3</sup></i>	222	60	3
#85	<i>'RPC-1063' OR 'RPC 1063 OR 'RPC1063' OR 'rpc-1063' OR 'rcp 1063' OR 'rpc1063'<sup>1,3</sup> 'rpc-1063' OR (rpc AND 1063) OR 'rpc1063'<sup>2</sup></i>	228	136	43
#86	<b>#83 OR #84 OR #85</b>	<b>229</b>	<b>943</b>	<b>225</b>
<b>Razem (pierwotne badania kliniczne) – porównanie bezpośrednie: natalizumab vs ozanimod</b>				
#87	<b>#6 AND #10 AND #86</b>	16	155	7
#88	<b>#87**</b>	0	2	0
#89	<b>#88^</b>	<b>0</b>	<b>2</b>	-
<b>Razem (pierwotne badania kliniczne) – porównanie pośrednie: komparator (ozanimod) – szerokie wyszukiwanie</b>				
#90	<b>#6 AND #86</b>	107	531	126
#91	<b>#90***</b>	12	70	118
#92	<b>#91^</b>	12	<b>70</b>	-
<b>Komparator (ponesimod)</b>				
#93	<i>Ponesimod<sup>1,2,3</sup></i>	109	367	84
#94	<i>Ponvory<sup>1,2,3</sup></i>	109	123	0
#95	<i>'ACT 128800' OR ACT128800 OR 'ACT-128800' OR 'act 128800' OR 'act 128800' OR 'act128800' OR 'act-128800'<sup>1,3</sup></i>	109	54	14

Zapytanie	Słowa kluczowe/ deskryptory	Wynik		
		PubMed <sup>1</sup>	Embase <sup>2</sup>	Cochrane <sup>3</sup>
	<i>act AND 128800 OR 'act 128800' OR 'act128800' OR 'act-128800'</i> <sub>2</sub>			
<b>#96</b>	<b>#93 OR #94 OR #95</b>	<b>109</b>	<b>371</b>	<b>92</b>
<b>Razem (pierwotne badania kliniczne) – porównanie bezpośrednie: natalizumab vs ponesimod</b>				
<b>#97</b>	<b>#6 AND #10 AND #96</b>	6	70	5
<b>#98</b>	#97**	0	2	1
<b>#99</b>	#98^	0	<b>2</b>	-
<b>Razem (pierwotne badania kliniczne) – porównanie pośrednie: komparator (ponesimod) – szerokie wyszukiwanie</b>				
<b>#100</b>	<b>#6 AND #96</b>	74	280	65
<b>#101</b>	#100***	11	23	60
<b>#102</b>	#101^	<b>11</b>	<b>23</b>	-
<b>Komparator (ofatumumab)</b>				
<b>#103</b>	<i>Ofatumumab</i> <sup>1, 2, 3</sup>	769	4 028	330
<b>#104</b>	<i>Kesimpta</i> <sup>1, 2, 3</sup>	769	29	3
<b>#105</b>	<i>Arzerra</i> <sup>1, 2, 3</sup>	770	363	23
<b>#106</b>	<i>'HUMAX-CD20 2F2' OR 'HUMAX-CD20-2F2' OR 'HUMAX-CD20, 2F2'</i> <i>OR 'humax-cd20 2f2' OR 'humax-cd20-2f2' OR 'humax-cd2-, 2f2'</i> <sup>1</sup> <i>HUMAX-CD20 2F2 OR HUMAX CD20</i> <sup>3</sup> <i>'humax-cd20, 2f2' OR ('humax cd20' AND 2f2) OR 'humax-cd20-</i> <i>2f2' OR 'humax-cd2-, 2f2'</i> <sup>2</sup>	1 760	2	25
<b>#107</b>	<i>GSKI841157 OR 'GSKI 841157' OR 'GSKI-841157' OR 'gski841157'</i> <i>OR 'gski 841157' OR 'gski-841157'</i> <sup>1,3</sup> <i>gski841157 OR (gski AND 841157) OR 'gski-841157'</i> <sub>2</sub>	769	0	0
<b>#108</b>	<b>#103 OR #104 OR #105 OR #106 OR #107</b>	<b>1 761</b>	4 033	<b>335</b>
<b>Razem (pierwotne badania kliniczne) – porównanie bezpośrednie: natalizumab vs ofatumumab</b>				
<b>#109</b>	<b>#6 AND #10 AND #108</b>	46	351	5
<b>#110</b>	#109**	0	1	1
<b>#110</b>	#110^	0	<b>1</b>	-
<b>Razem (pierwotne badania kliniczne) – porównanie pośrednie: komparator (ofatumumab) – szerokie wyszukiwanie</b>				
<b>#111</b>	<b>#6 AND #108</b>	212	793	105
<b>#112</b>	#111***	11	36	91
<b>#113</b>	#112^	11	<b>36</b>	-
<b>Komparator (kladrybina)</b>				
<b>#114</b>	<i>Cladribine OR mavenclad</i> <sup>1, 2, 3</sup>	2 487	9 148	461
<b>#115</b>	<i>Leustatin OR 2-Chlorodeoxyadenosine OR 2-Chloro-2'-</i> <i>deoxyadenosine OR 2'-Deoxy-2-chloroadenosine</i> <sup>1</sup> <i>Leustatin OR 2-Chlorodeoxyadenosine OR 2-Chloro-2'-</i> <i>deoxyadenosine OR 2-Deoxy-2-chloroadenosine</i> <sup>2</sup> <i>Leustatin OR Chlorodeoxyadenosine OR deoxyadenosine OR</i> <i>chloroadenosine</i> <sup>3</sup>	2 677	1 217	98
<b>#116</b>	<b>#114 OR #115</b>	<b>2 679</b>	<b>9 215</b>	<b>527</b>
<b>Razem (pierwotne badania kliniczne) – porównanie bezpośrednie: natalizumab vs kladrybina</b>				
<b>#117</b>	<b>#6 AND #10 AND #116</b>	139	<b>1 185</b>	<b>26</b>
<b>#118</b>	117**	9	<b>13</b>	<b>13</b>
<b>#119</b>	118^	<b>9</b>	<b>13</b>	-
<b>Razem (pierwotne badania kliniczne) – porównanie pośrednie: komparator (kladrybina) – szerokie wyszukiwanie</b>				
<b>#120</b>	<b>#6 AND #116</b>	592	2 582	280
<b>#121</b>	#120***	50	118	<b>261</b>
<b>#122</b>	#121^	<b>49</b>	<b>117</b>	-
<b>Komparator (fingolimod)</b>				
<b>#123</b>	<i>Fingolimod OR Gilenya OR Gilenia OR Gaxenim</i> <sup>1, 2, 3</sup>	3 862	13 274	651
<b>#124</b>	<i>'fty 720' OR fty 720 OR fty720</i> <sup>1, 3</sup> <i>'fty 720' OR (fty AND 720) OR fty720</i> <sup>2</sup>	3 361	4 339	153

Zapytanie	Słowa kluczowe/ deskryptory	Wynik		
		PubMed <sup>1</sup>	Embase <sup>2</sup>	Cochrane <sup>3</sup>
#125	#123 OR #124	4 290	13 467	680
<b>Razem (pierwotne badania kliniczne) – porównanie bezpośrednie: natalizumab vs fingolimod</b>				
#126	#6 AND #10 AND #125	660	4 573	122
#127	126**	86	99	92
#128	127^	84	99	-
<b>Razem (pierwotne badania kliniczne) – porównanie pośrednie: komparator (fingolimod) – szerokie wyszukiwanie</b>				
#129	#6 AND #128	2 502	9 275	549
#130	#129***	155	268	514
#131	#130^	152	267	-
<b>Wyszukiwanie w ramach aktualizacji opracowania Samjoo i wsp. 2020 dla pozostałych DMT</b>				
#132	Ocrelizumab OR ocrevus <sup>4, 2, 3</sup>	885	4070	334
#133	r 594 OR r1594 OR pr 070769 OR pr070769 <sup>1, 3</sup> r AND 1594 OR r1594 OR (pr AND 070769) OR pr070769 <sup>2</sup>	2 667	5122	1356
#134	Alemtuzumab OR lemtrada OR Campath <sup>4, 2, 3</sup>	3 940	19 995	753
#135	#132 OR #133 OR #134	6 416	27 796	2 406
#136	#6 AND #135	1 663	6 963	762
#137	#136****	21	73	168
#138	#137^	21	73	-

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

\*\* zastosowane filtry dla pierwotnych badań klinicznych: baza PubMed = Humans, Clinical Trial, Clinical Study, Randomized Controlled Trial, Comparative Study, Controlled Clinical Trial, Observational Study; baza Embase = Humans, Randomized Controlled Trial, Controlled Clinical Trial AND [embase]/lim NOT [medline]/lim; baza Cochrane = Trials (Word variations have been searched).

\*\*\* zastosowane filtry dla randomizowanych badań klinicznych: baza PubMed = Humans, Comparative Study, Randomized Controlled Trial, Controlled Clinical Trial; baza Embase = Humans, Randomized Controlled Trial, Controlled Clinical Trial AND [embase]/lim NOT [medline]/lim; baza Cochrane = Trials (Word variations have been searched).

\*\*\*\* zastosowane filtry dla randomizowanych badań klinicznych: baza PubMed = Humans, Randomized Controlled Trial, Controlled Clinical Trial [od 2020 roku]; baza Embase = Humans, Randomized Controlled Trial, Controlled Clinical Trial AND [embase]/lim NOT [medline]/lim [od 2020 roku]; baza Cochrane = Trials (Word variations have been searched) [od 2020 roku].

^ publikacje w językach: English, Polish.

**Podsumowanie:** W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych, a następnie selekcji odnalezionych publikacji na podstawie tytułów, abstraktów oraz pełnych tekstów

Zidentyfikowano natomiast

randomizowane badania kliniczne, w których porównywano efekty stosowania natalizumabu podawanego podskórnego względem natalizumabu podawanego drogą dożylną, wskazujące na równoważność obu form podania leku pod względem efektywności, w populacji ogólnej pacjentów z RRMS.

W odniesieniu do natalizumabu podawanego dożylnie (IV), odnaleziono szereg badań wtórnych, m.in. meta-analiz sieciowych umożliwiających ocenę efektów klinicznych natalizumabu względem innych terapii modyfikujących przebieg choroby (DMT) u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym. Zidentyfikowano ponadto szereg przeglądów z meta-analizami sieciowymi, umożliwiającymi pośrednie porównanie natalizumabu IV względem innych DMT.



Zidentyfikowano także badania obserwacyjne z grupą kontrolną mogące stanowić uzupełnienie niniejszej analizy klinicznej.

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

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

Ponadto, przeszukano medyczne serwisy internetowe w celu odnalezienia doniesień i streszczeń pochodzących z konferencji naukowych, takich jak: *European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis* (ECTRIMS; <http://www.ectrims.eu/>), *Americas Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis* (ACTRIMS; <http://annualmeeting.msca.org/>), *European Federation of Neurological Societies* (EFNS; <http://www.efns.org/Congresses-Meetings>), *American Academy of Neurology* (AAN; <http://www.aan.com/>).

**Tabela 211. Wyniki wyszukiwania doniesień i streszczeń pochodzących z konferencji naukowych, a także opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych w innych bazach dla zastosowania natalizumabu w leczeniu stwardnienia (data ostatniego wyszukiwania: 5.06.2023 roku).**

Medyczne serwisy internetowe	Zapytanie	Słowa kluczowe	Wynik
<i>European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis</i> (ECTRIMS; <a href="http://www.ectrims.eu/">http://www.ectrims.eu/</a> )	#1	<i>natalizumab OR Tysabri</i>	0
<i>Americas Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis</i> (ACTRIMS; <a href="http://www.actrims.org/">http://www.actrims.org/</a> )	#1	<i>natalizumab</i>	2
<i>European Federation of Neurological Societies</i> (EFNS; <a href="http://www.efns.org/Congresses-Meetings">http://www.efns.org/Congresses-Meetings</a> )	#1	<i>natalizumab</i>	2
<i>American Academy of Neurology</i> (AAN; <a href="http://www.aan.com/">http://www.aan.com/</a> )	#1	<i>natalizumab</i>	674
<b>Opracowania (badania) wtórne</b>			
Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)	#1	<i>natalizumab</i>	25
Centre for Reviews and Dissemination (CRD)	#1	<i>natalizumab AND multiple sclerosis</i>	32
European Medicines Agency (EMA)	#1	<i>natalizumab AND multiple sclerosis</i>	228
Food and Drug Administration (FDA)	#1	<i>natalizumab AND multiple sclerosis</i>	21
Health Canada (HC)	#1	<i>natalizumab AND multiple sclerosis</i>	12
International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA)	#1	<i>natalizumab AND multiple sclerosis</i>	0
Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)	#1	<i>natalizumab</i>	36
National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)	#1	<i>natalizumab</i>	15
National Institute for Health Research Health Technology Assessment Programme (NIHR HTA)	#1	<i>natalizumab AND multiple sclerosis</i>	0
Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb	#1	<i>natalizumab</i>	3
The Swedish Council on Health Technology Assessment	#1	<i>natalizumab AND multiple sclerosis</i>	0
The Uppsala Monitoring Centre	#1	<i>natalizumab</i>	5
	#1	<i>natalizumab</i>	3

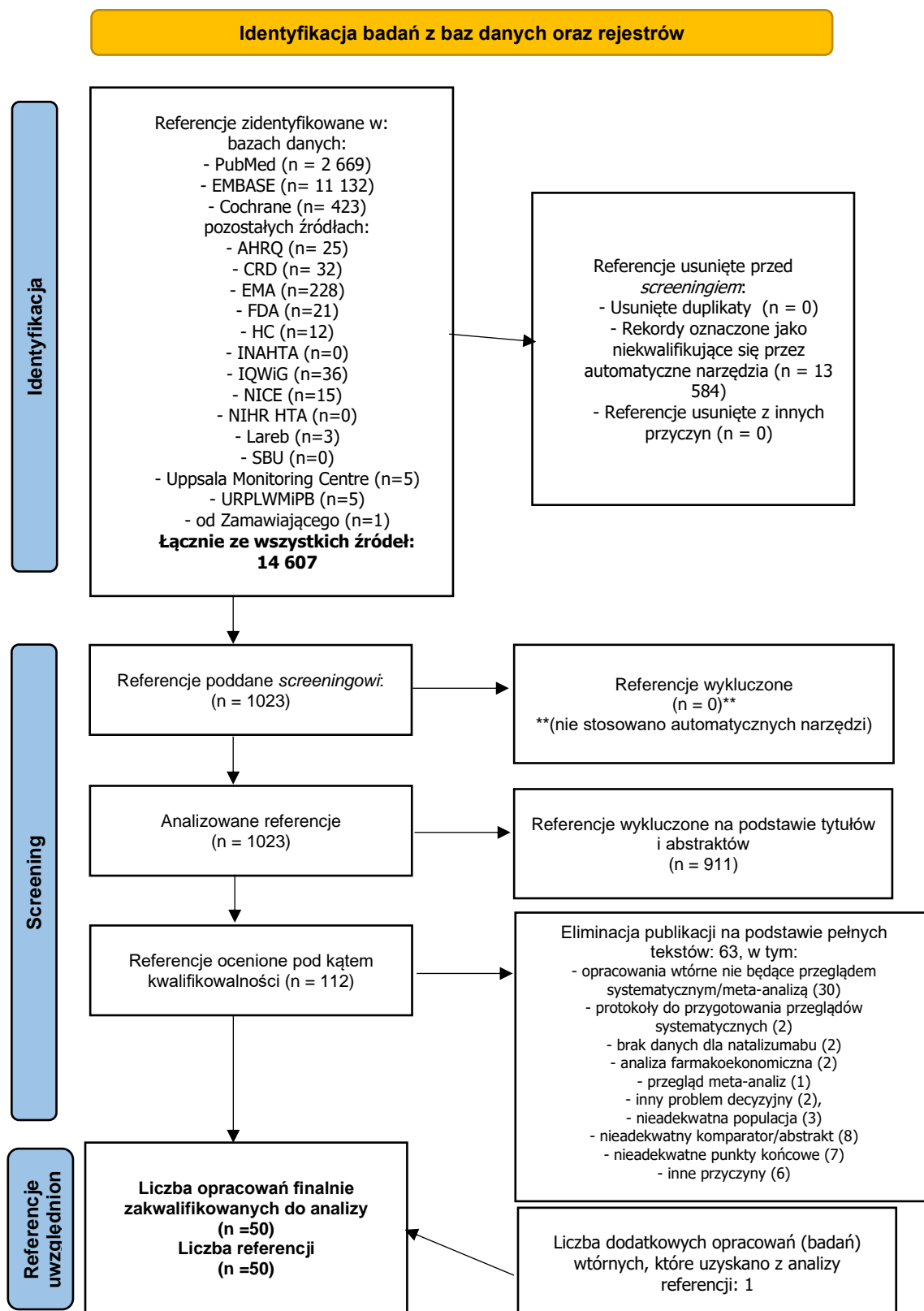
Medyczne serwisy internetowe	Zapytanie	Słowa kluczowe	Wynik
Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLWMiPB)	#2	<i>Tysabri</i>	2
<b>Badania pierwotne</b>			
Trip Database	#1	<i>natalizumab AND (subcutaneous OR s.c.) AND multiple sclerosis</i>	141
U.S. National of Health; <a href="http://www.clinicaltrials.gov">www.clinicaltrials.gov</a>	#1	<i>natalizumab AND (subcutaneous OR sc) AND multiple sclerosis</i>	15
EU Clinical Trials Register; <a href="http://www.clinicaltrialsregister.eu">www.clinicaltrialsregister.eu</a>	#1	<i>natalizumab AND (subcutaneous OR sc) AND multiple sclerosis</i>	16

**Podsumowanie:** W wyniku przeszukania dodatkowych baz danych odnaleziono opracowania (badania) wtórne oraz pierwotne badania kliniczne kwalifikujące się do włączenia w ramach niniejszej analizy klinicznej.

#### 14.1.3. WYNIKI PRZEGLĄDU MEDYCZNYCH BAZ DANYCH (DIAGRAMY PRISMA)

W wyniku przeszukiwania baz informacji medycznej odnaleziono łącznie kilka tysięcy publikacji (w tym powtarzające się tytuły tych samych opracowań (badań) wtórnych/ pierwotnych badań klinicznych w poszczególnych bazach danych), dotyczących efektywności klinicznej analizowanych schematów terapeutycznych. Poniżej przedstawiono schematy (diagram zgodny z zaleceniami PRISMA) wyszukiwania w trzech podstawowych bazach danych medycznych (*Medline* – dostęp przez *PubMed*, *Embase* i *Cochrane*), w których zawierają się także nieliczne publikacje odnalezione w pozostałych medycznych bazach danych (zwykle powtarzające się tytuły tych samych opracowań (badań) wtórnych/ pierwotnych badań klinicznych).

Diagram PRISMA dotyczący wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych

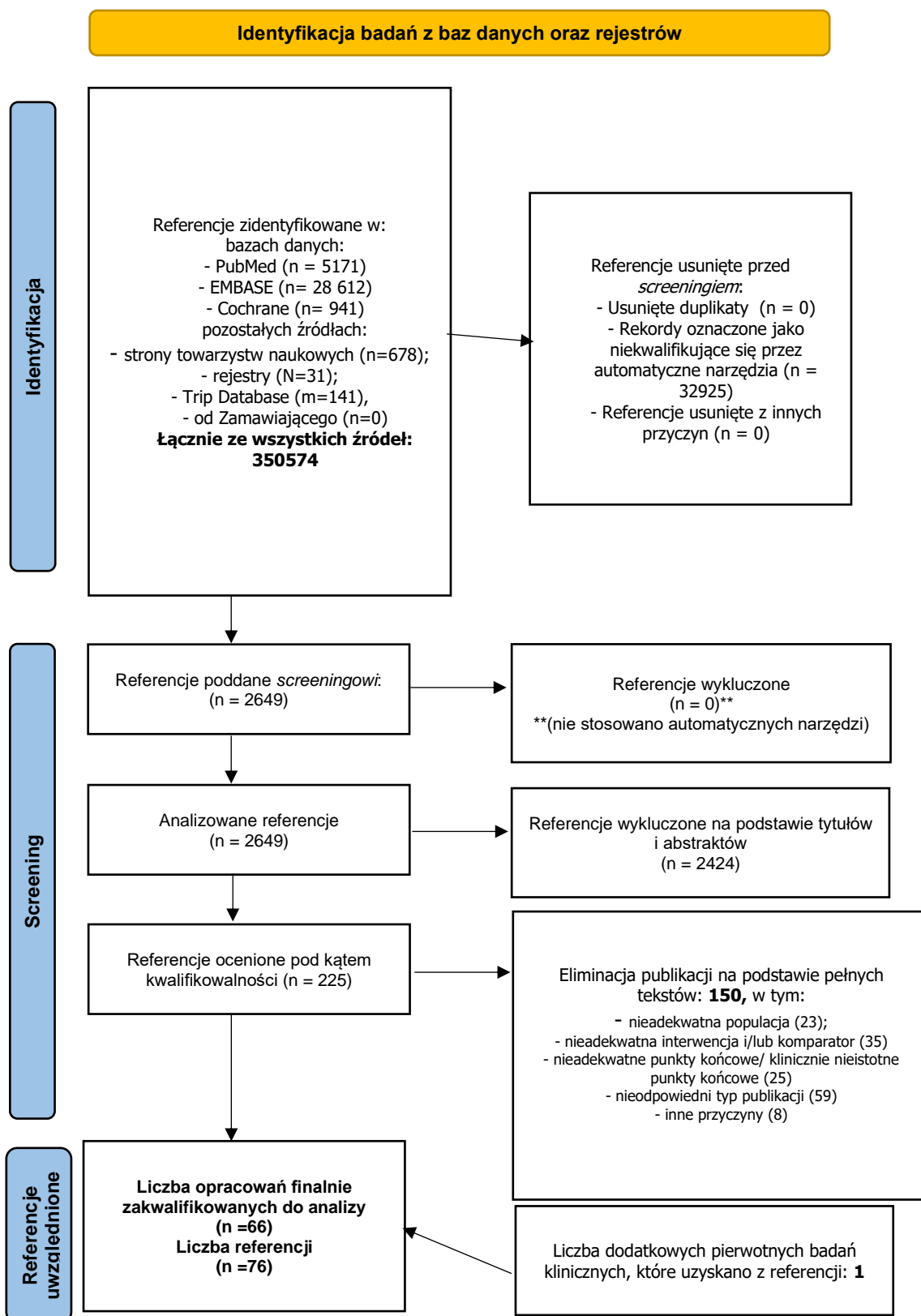


Schemat 1. Diagram selekcji opracowań (badań) wtórnych (zgodny z PRISMA 2020) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) natalizumabu w leczeniu pacjentów ze stwardnieniem rozsianym.

Po uwzględnieniu założonych kryteriów wyszukiwania i przeanalizowaniu tytułów oraz abstraktów opracowań (badań) wtórnych, odrzucono nieprzydatne pod względem tematycznym oraz powtarzające się referencje. Zidentyfikowano 50 referencji:

- 18 przeglądów systematycznych w meta-analizą sieciową/ mieszanym porównaniem pośrednim [102], [103], [104], [105], [106], [107], [108], [109], [110], [111], [112], [113], [115], [116], [117], [118], [119], [120] oraz jeden przegląd z meta-analizą [114];
- 8 przeglądów systematycznych bez meta-analizy włączonych do dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa [80], [81], [82], [83], [84], [88], [89], [90] oraz 2 przeglądy z meta-analizą: [87], [91];
- 1 raport *Global Value Dossier* dostarczony przez Zamawiającego [7],
- 20 publikacji włączonych do dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa natalizumabu (EMA: ChPL Tysabri [62], streszczenie EPAR [63], alerty [64], [65]; FDA: [66], [67], [68]; URPL: [69], [70], [71]; Uppsala Monitoring Centre: [72]; Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb: [73], [74], [75]; Health Canada: [76], [77]; analizy zbiorcze: [78], [79]; alerty odnalezione na stronie *American Academy of Neurology* [85], [86]).

Diagram PRISMA dotyczący wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych dotyczących technologii wnioskowanej – natalizumabu (szerokie wyszukiwanie + wyszukiwanie natalizumab vs poszczególne komparatory).

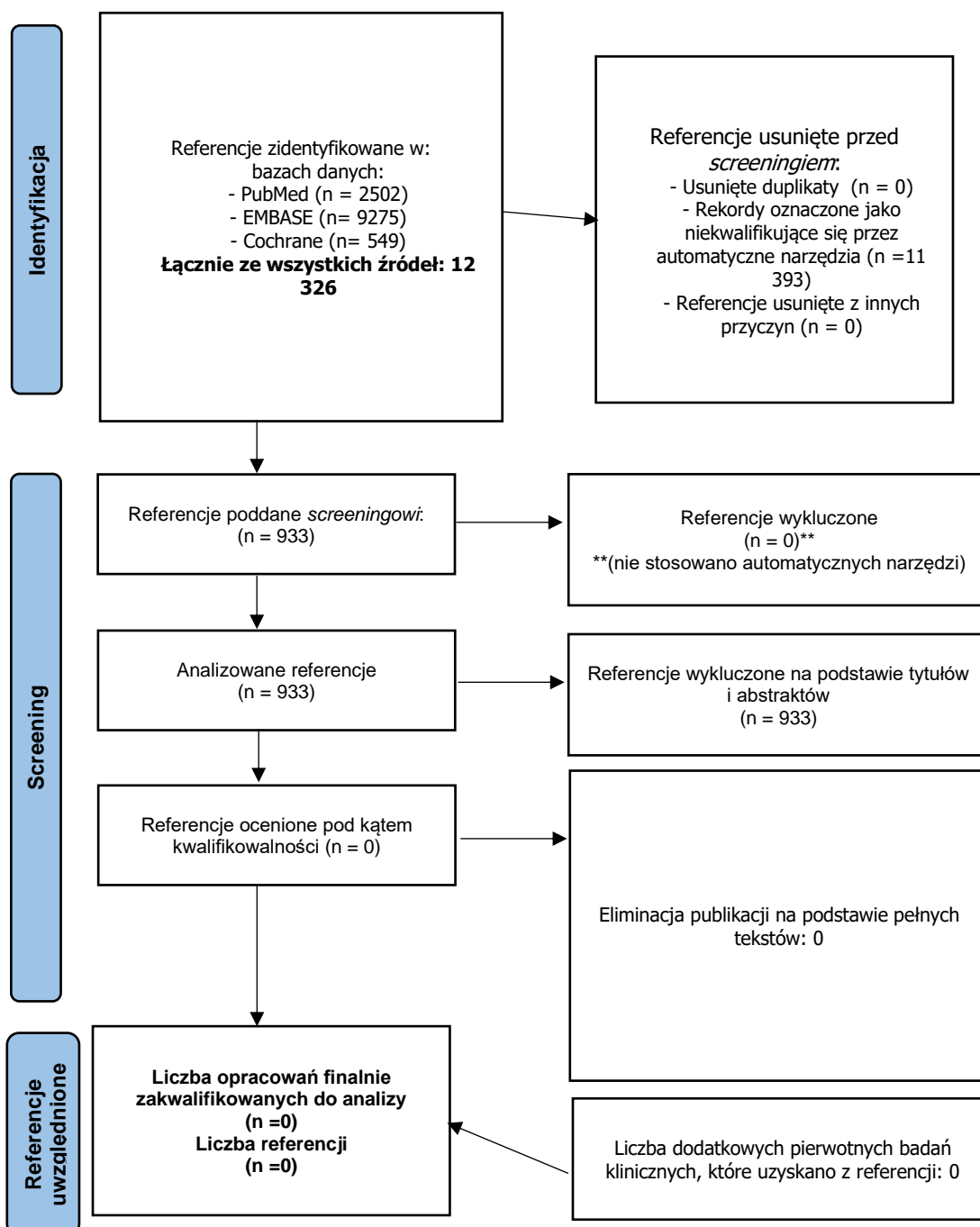


**Schemat 2. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA 2020) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) natalizumabu (NAT) w leczeniu pacjentów ze stwardnieniem rozsianym.**

Po uwzględnieniu założonych kryteriów wyszukiwania i przeanalizowaniu tytułów oraz abstraktów pierwotnych badań klinicznych, odrzucono nieprzydatne pod względem tematycznym oraz powtarzające się referencje. Odnaleziono:

- 2 randomizowane badania kliniczne, w których porównywano efekty kliniczne oraz parametry farmakokinetyczne/ farmakodynamiczne natalizumabu podawanego podskórnie i w postaci infuzji dożyłnej [1]-[4], [5]-[6],
- 4 badania o niższej wiarygodności dla natalizumabu SC: [8], [9], [10], [11];
- 5 randomizowanych badań klinicznych, w których porównywano natalizumab z komparatorem głównym – fingolimodem [17] oraz komparatorami dodatkowymi: [12], [13], [14]-[15], [16];
- 39 kohortowych badań obserwacyjnych z grupą kontrolną umożliwiającymi porównanie natalizumabu względem komparatorów: [18]-[25],
- badania obserwacyjne uwzględnione w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa natalizumabu: [92], [93], [94], [95], [96], [97], [98], [99];
- 1 badanie RCT uwzględnione w dodatkowej analizie bezpieczeństwa [100]-[101],
- 1 badanie RCT (AFFIRM) uwzględnione w dodatkowej analizie bezpieczeństwa [58], a wyniki z zakresu skuteczności w subpopulacji RES w badaniach o niższej wiarygodności z uwagi na porównanie z nieodpowiednim komparatorem [57]-[61],
- 5 badań nieopublikowanych: [124]-[125], [126], [127], [128], [129].

Diagram PRISMA dotyczący wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych dotyczących zastosowania komparatora – fingolimodu (umożliwiających wykonanie porównania pośredniego).



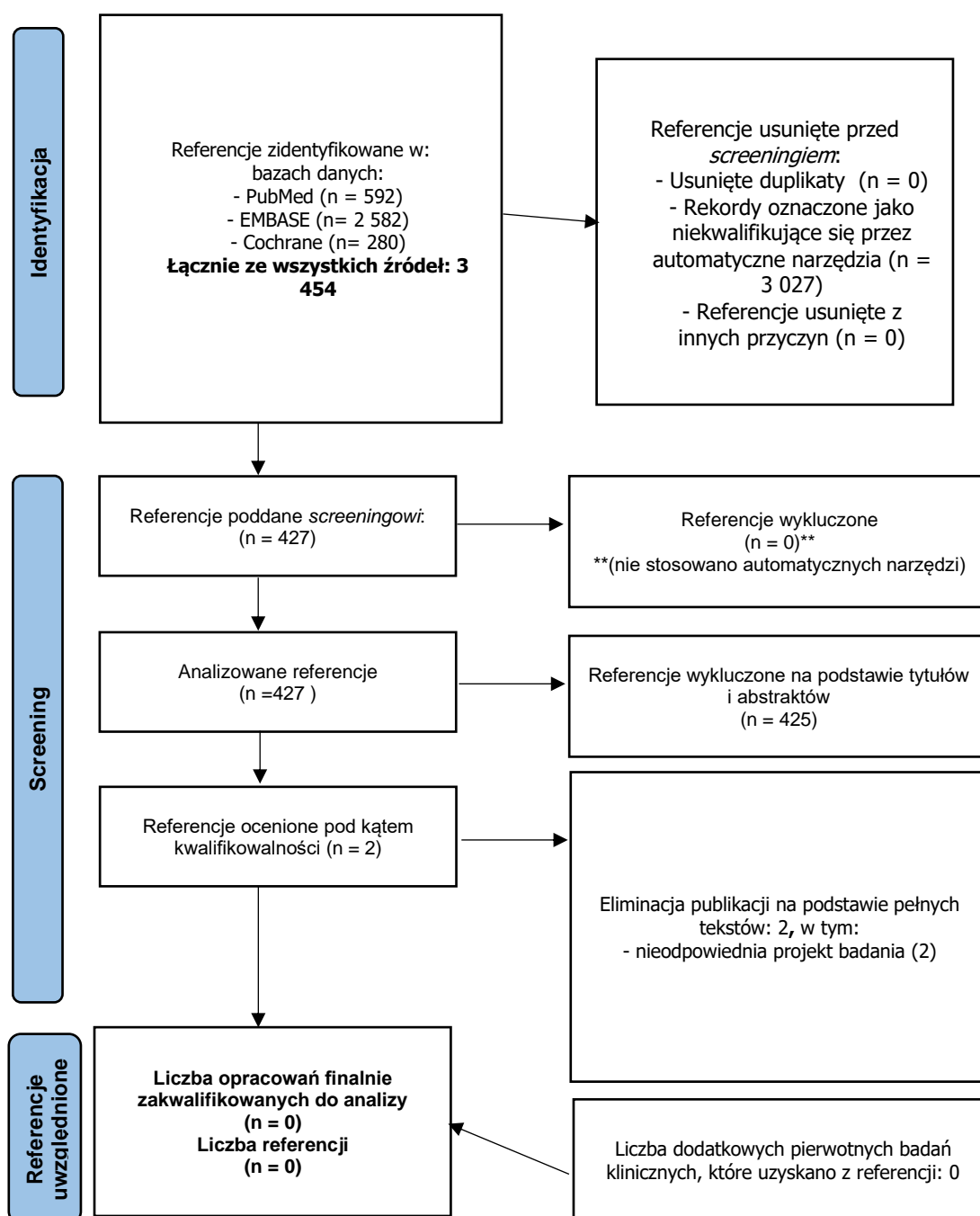
**Schemat 3. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA 2020) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) fingolimodu w leczeniu pacjentów ze stwardnieniem rozsianym.**

Po uwzględnieniu założonych kryteriów wyszukiwania i przeanalizowaniu tytułów oraz abstraktów pierwotnych badań klinicznych, odrzucono nieprzydatne pod względem tematycznym oraz powtarzające się referencje. Nie zidentyfikowano dodatkowych badań dotyczących skuteczności klinicznej i profilu

bezpieczeństwa fingolimodu, opublikowanych po dacie przeprowadzenia przeszukania w ramach przeglądu systematycznego Chen i wsp. 2022 [113] i Śladowska i wsp. 2022 [111], które spełniałyby kryteria włączenia do przeprowadzonej meta-analizy sieciowej w ramach ww. raportów.



Diagram PRISMA dotyczący wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych dotyczących zastosowania komparatora – kladrybiny (umożliwiających wykonanie porównania pośredniego).

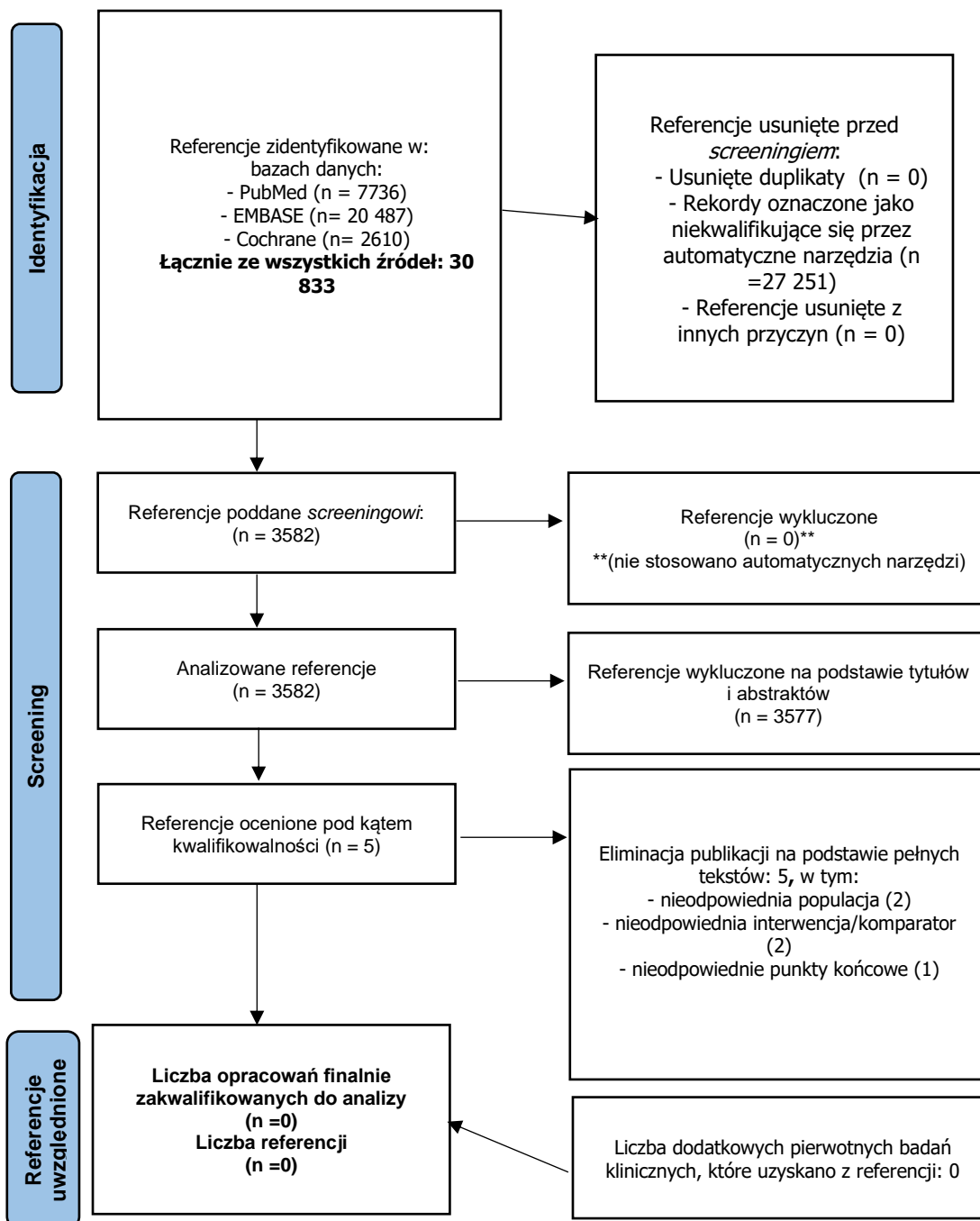


**Schemat 4. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) kladrybiny w leczeniu pacjentów ze stwardnieniem rozsianym.**

Po uwzględnieniu założonych kryteriów wyszukiwania i przeanalizowaniu tytułów oraz abstraktów pierwotnych badań klinicznych, odrzucono nieprzydatne pod względem tematycznym oraz powtarzające się referencje. Nie zidentyfikowano dodatkowych badań dotyczących skuteczności klinicznej i profilu

bezpieczeństwa kladrybiny, opublikowanych po dacie przeprowadzenia przeszukania w ramach przeglądu systematycznego Chen i wsp. 2022 [113] i Śladowska i wsp. 2022 [111], które spełniałyby kryteria włączenia do przeprowadzonej meta-analizy sieciowej w ramach ww. raportów.

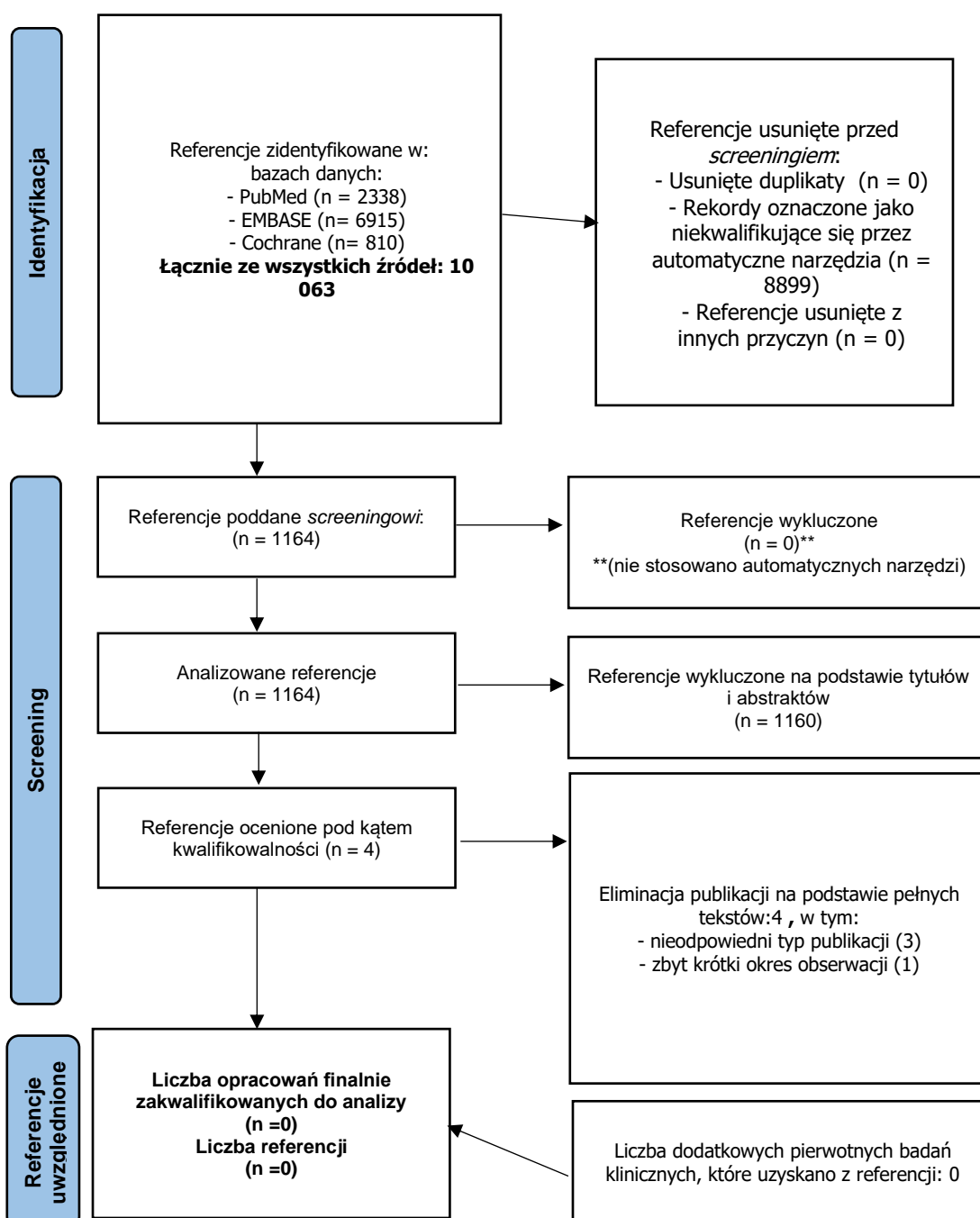
Diagram PRISMA dotyczący wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych dotyczących zastosowania komparatora – interferonu beta-1a lub interferonu beta-1b (umożliwiających wykonanie porównania pośredniego).



Schemat 5. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA 2020) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) interferonu beta w leczeniu pacjentów ze stwardnieniem rozsianym.

Po uwzględnieniu założonych kryteriów wyszukiwania i przeanalizowaniu tytułów oraz abstraktów pierwotnych badań klinicznych, odrzucono nieprzydatne pod względem tematycznym oraz powtarzające się referencje. Nie zidentyfikowano dodatkowych badań dotyczących skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa interferonu beta-1a czy interferonu beta-1b, opublikowanych po dacie przeprowadzenia przeszukania w ramach przeglądu systematycznego Chen i wsp. 2022 [113] i Śladowska i wsp. 2022 [111], które spełniałyby kryteria włączenia do przeprowadzonej meta-analizy sieciowej w ramach ww. raportów.

Diagram PRISMA dotyczący wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych dotyczących zastosowania komparatora – octanu glatirameru (umożliwiających wykonanie porównania pośredniego).

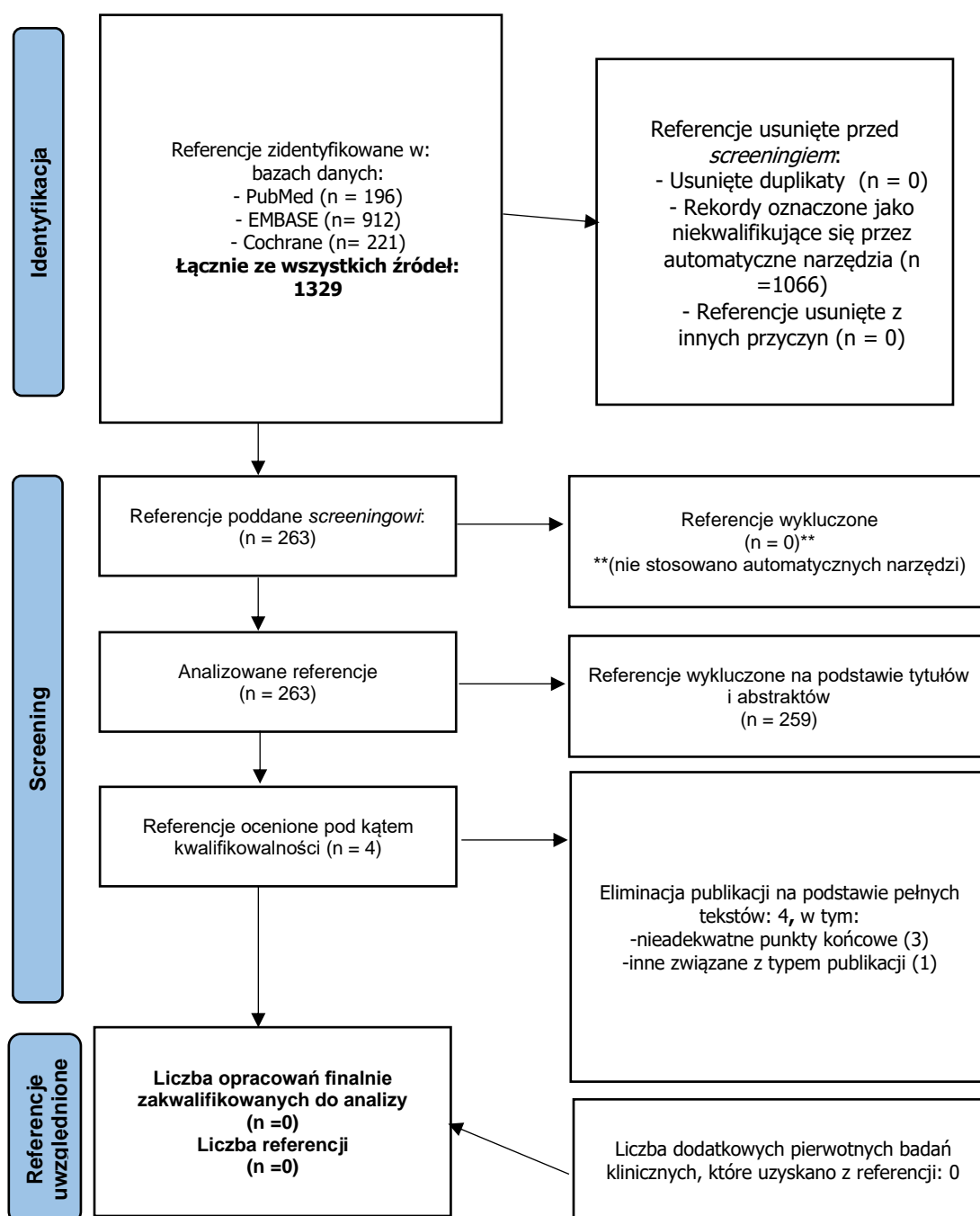


**Schemat 6. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA 2020) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) octanu glatirameru w leczeniu pacjentów ze stwardnieniem rozsianym.**

Po uwzględnieniu założonych kryteriów wyszukiwania i przeanalizowaniu tytułów oraz abstraktów pierwotnych badań klinicznych, odrzucono nieprzydatne pod względem tematycznym oraz powtarzające się referencje. Nie zidentyfikowano dodatkowych badań dotyczących skuteczności klinicznej i profilu

bezpieczeństwa octanu glatirameru, opublikowanych po dacie przeprowadzenia przeszukania w ramach przeglądu systematycznego Chen i wsp. 2022 [113] i Śladowska i wsp. 2022 [111], które spełniałyby kryteria włączenia do przeprowadzonej meta-analizy sieciowej w ramach ww. raportów.

Diagram PRISMA dotyczący wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych dotyczących zastosowania komparatora – peginterferonu beta-1a (umożliwiających wykonanie porównania pośredniego).



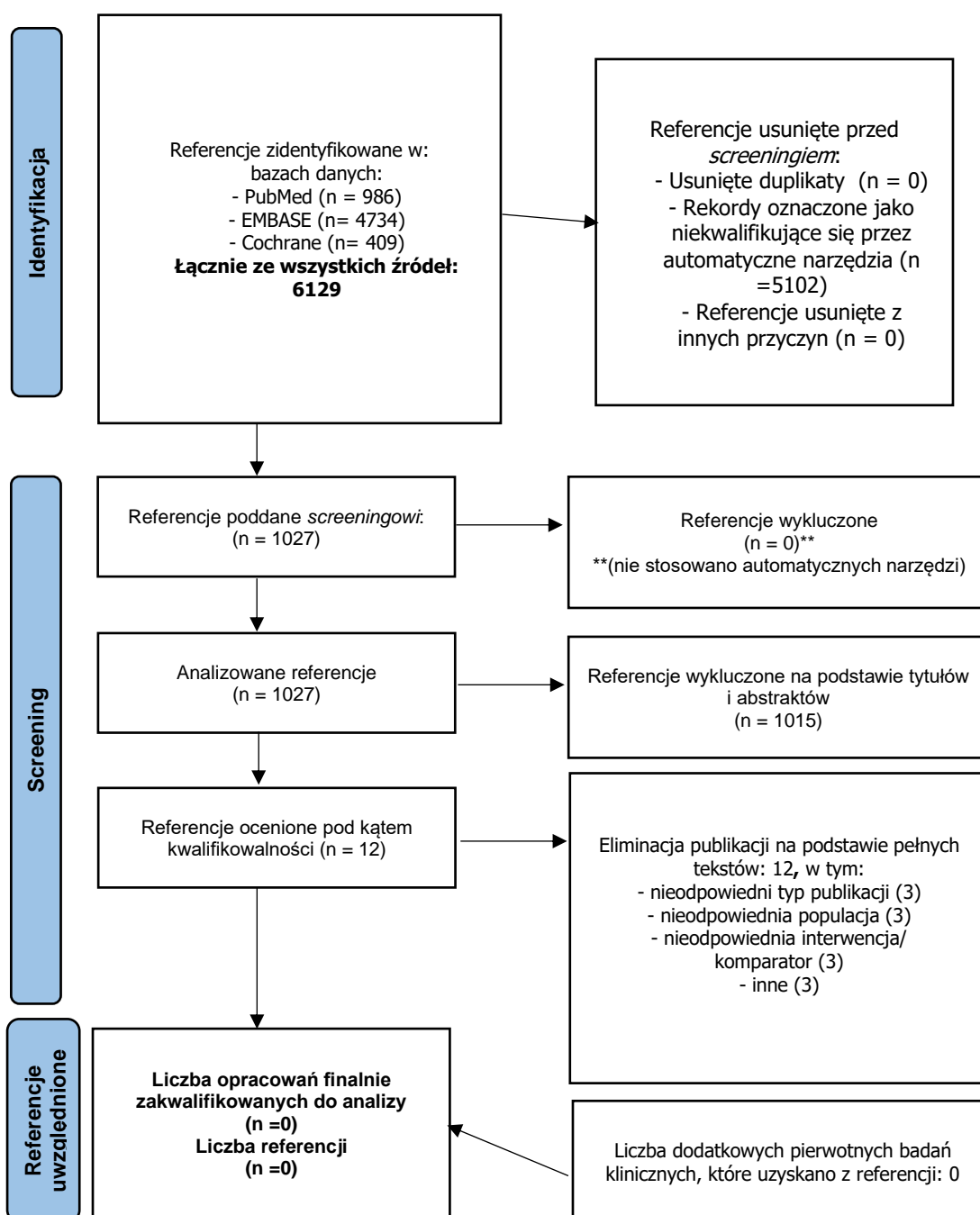
**Schemat 7. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA 2020) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) peginterferonu beta-1a w leczeniu pacjentów ze stwardnieniem rozsianym.**

Po uwzględnieniu założonych kryteriów wyszukiwania i przeanalizowaniu tytułów oraz abstraktów pierwotnych badań klinicznych, odrzucono nieprzydatne pod względem tematycznym oraz powtarzające się referencje. Nie zidentyfikowano dodatkowych badań dotyczących skuteczności klinicznej i profilu

bezpieczeństwa peginterferonu beta-1a, opublikowanych po dacie przeprowadzenia przeszukania w ramach przeglądu systematycznego Chen i wsp. 2022 [113] i Śladowska i wsp. 2022 [111], które spełniałyby kryteria włączenia do przeprowadzonej meta-analizy sieciowej w ramach ww. raportów.



Diagram PRISMA dotyczący wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych dotyczących zastosowania komparatora – fumaranu dimetylu (umożliwiających wykonanie porównania pośredniego).

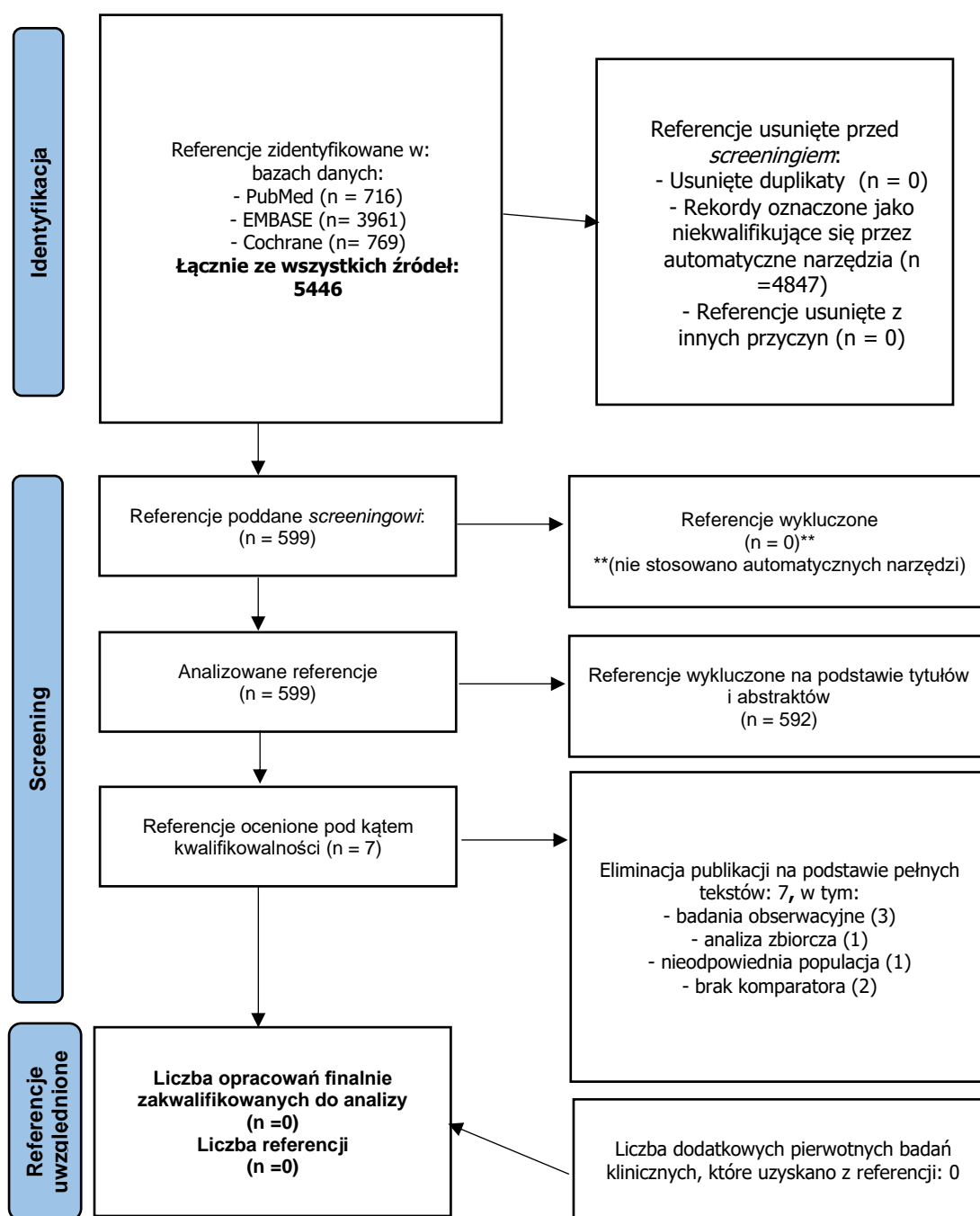


**Schemat 8. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA 2020) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) fumaranu dimetylu w leczeniu pacjentów ze stwardnieniem rozsianym.**

Po uwzględnieniu założonych kryteriów wyszukiwania i przeanalizowaniu tytułów oraz abstraktów pierwotnych badań klinicznych, odrzucono nieprzydatne pod względem tematycznym oraz powtarzające się referencje. Nie zidentyfikowano dodatkowych badań dotyczących skuteczności klinicznej i profilu

bezpieczeństwa fumaranu dimetylu, opublikowanych po dacie przeprowadzenia przeszukania w ramach przeglądu systematycznego Chen i wsp. 2022 [113] i Śladowska i wsp. 2022 [111], które spełniałyby kryteria włączenia do przeprowadzonej meta-analizy sieciowej w ramach ww. raportów.

Diagram PRISMA dotyczący wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych dotyczących zastosowania komparatora – teryflunomidu (umożliwiających wykonanie porównania pośredniego).

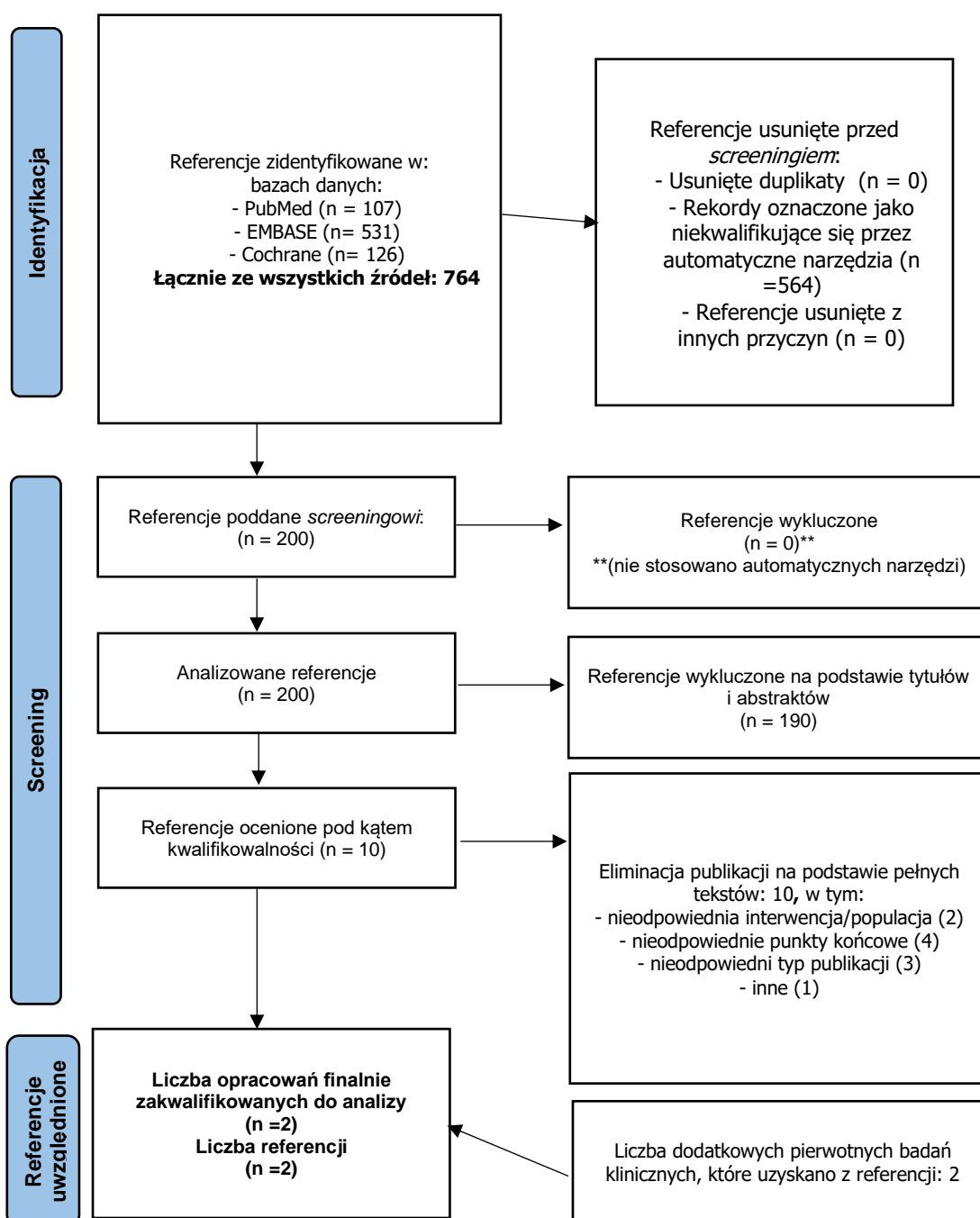


**Schemat 9. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA 2020) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) teryflunomidu w leczeniu pacjentów ze stwardnieniem rozsianym.**

Po uwzględnieniu założonych kryteriów wyszukiwania i przeanalizowaniu tytułów oraz abstraktów pierwotnych badań klinicznych, odrzucono nieprzydatne pod względem tematycznym oraz powtarzające się referencje. Nie zidentyfikowano dodatkowych badań dotyczących skuteczności klinicznej i profilu

bezpieczeństwa teryflunomidu, opublikowanych po dacie przeprowadzenia przeszukania w ramach przeglądu systematycznego Chen i wsp. 2022 [113] i Śladowska i wsp. 2022 [111], które spełniałyby kryteria włączenia do przeprowadzonej meta-analizy sieciowej w ramach ww. raportów.

Diagram PRISMA dotyczący wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych dotyczących zastosowania komparatora – ozanimodu (umożliwiających wykonanie porównania pośredniego).



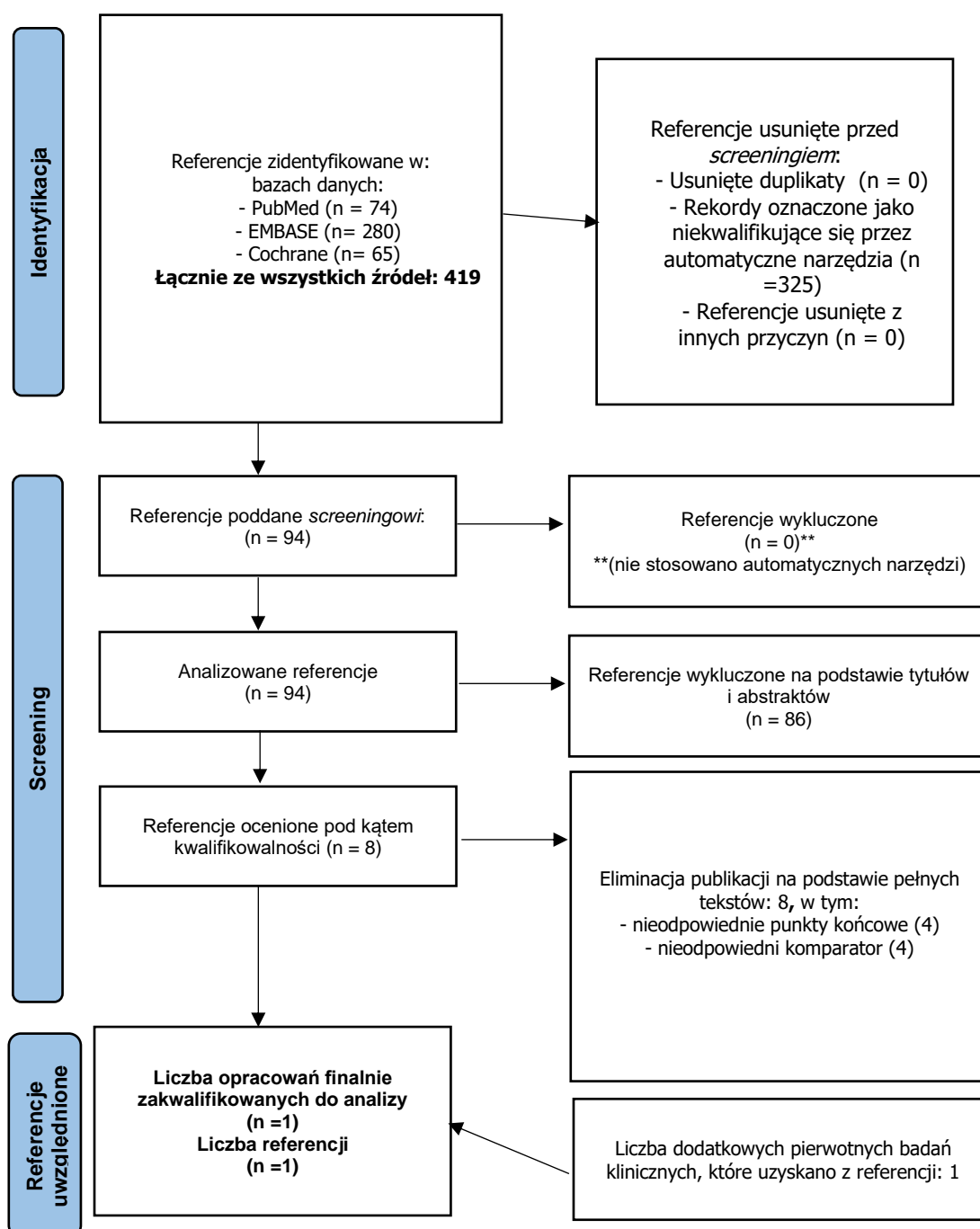
**Schemat 10. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA 2020) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) ozanimodu w leczeniu pacjentów ze stwardnieniem rozsianym.**

Po uwzględnieniu założonych kryteriów wyszukiwania i przeanalizowaniu tytułów oraz abstraktów pierwotnych badań klinicznych, odrzucono nieprzydatne pod względem tematycznym oraz powtarzające się referencje. Nie zidentyfikowano dodatkowych badań dotyczących skuteczności klinicznej i profilu

bezpieczeństwa ozanimodu opublikowanych po dacie przeprowadzenia przeszukania w ramach przeglądu systematycznego Chen i wsp. 2022 [113] i Śladowska i wsp. 2022 [111], które spełniałyby kryteria włączenia do przeprowadzonej meta-analizy sieciowej w ramach ww. raportów.

Powyższe opracowania zawierały jednakże badania RADIANCE [122] i SUNBEAM [123] (ozanimod vs interferon beta-1a), które zostały uwzględnione w aktualizacji opracowania Samjoo i wsp. 2020 [115].

Diagram PRISMA dotyczący wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych dotyczących zastosowania komparatora – ponesimodu (umożliwiających wykonanie porównania pośredniego).



**Schemat 11. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA 2020) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) ponesimodu w leczeniu pacjentów ze stwardnieniem rozsianym.**

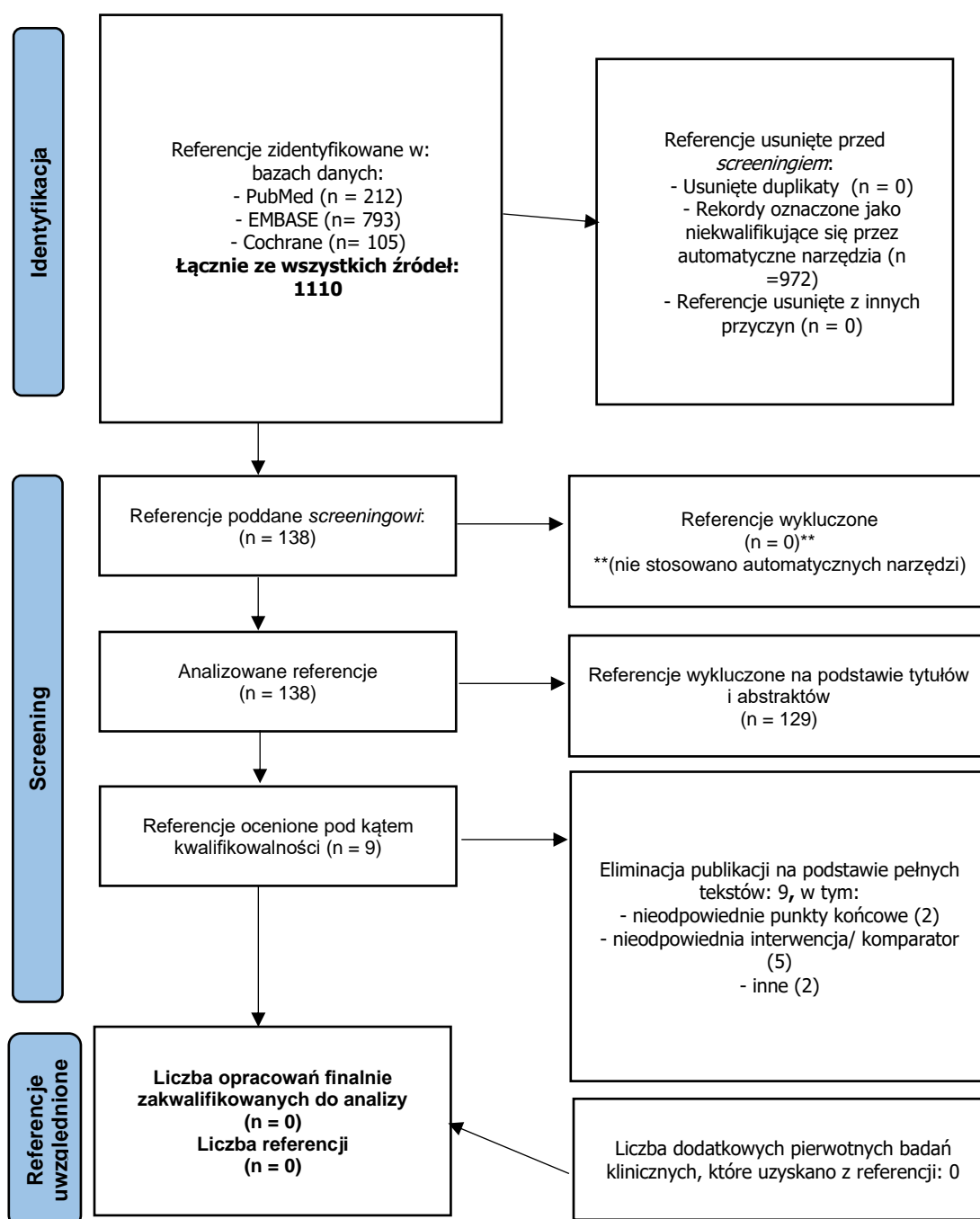
Po uwzględnieniu założonych kryteriów wyszukiwania i przeanalizowaniu tytułów oraz abstraktów pierwotnych badań klinicznych, odrzucono nieprzydatne pod względem tematycznym oraz powtarzające

się referencje. Nie zidentyfikowano dodatkowych badań dotyczących skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa ponesimodu, opublikowanych po dacie przeprowadzenia przeszukania w ramach przeglądu systematycznego Chen i wsp. 2022 [113] i Śladowska i wsp. 2022 [111], które spełniałyby kryteria włączenia do przeprowadzonej meta-analizy sieciowej w ramach ww. raportów.

Powyższe opracowania zawierały jednakże badanie OPTIMUM [121] (ponesimod vs teryflunomid), które zostało uwzględnione w aktualizacji opracowania Samjoo i wsp. 2020 [115].



Diagram PRISMA dotyczący wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych dotyczących zastosowania komparatora – ofatumumabu (umożliwiających wykonanie porównania pośredniego).

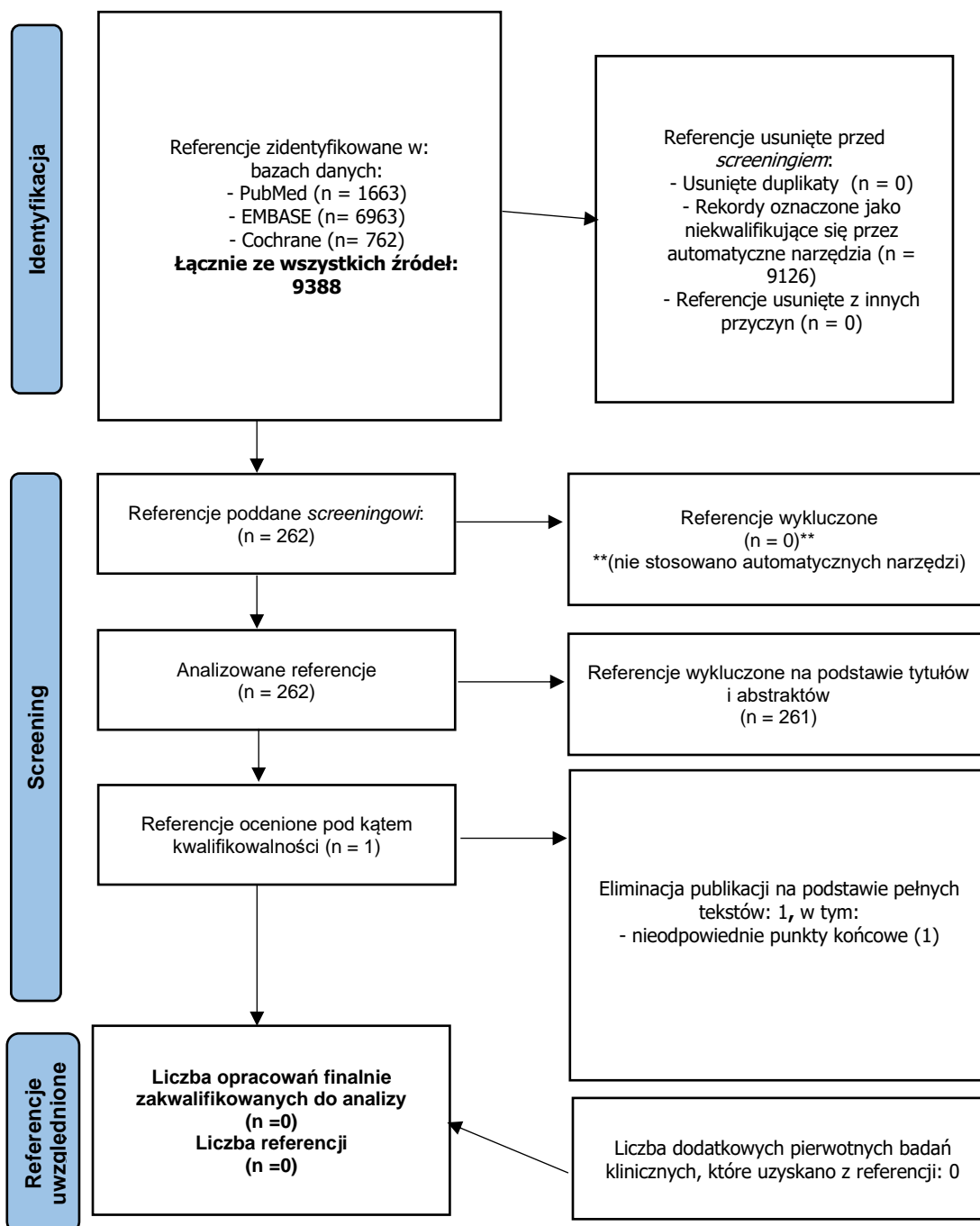


**Schemat 12. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA 2020) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) ofatumumabu w leczeniu pacjentów ze stwardnieniem rozsianym.**

Po uwzględnieniu założonych kryteriów wyszukiwania i przeanalizowaniu tytułów oraz abstraktów pierwotnych badań klinicznych, odrzucono nieprzydatne pod względem tematycznym oraz powtarzające się referencje. Nie zidentyfikowano dodatkowych badań dotyczących skuteczności klinicznej i profilu

bezpieczeństwa ofatumumabu, opublikowanych po dacie przeprowadzenia przeszukania w ramach przeglądu systematycznego Chen i wsp. 2022 [113] i Śladowska i wsp. 2022 [111], które spełniałyby kryteria włączenia do przeprowadzonej meta-analizy sieciowej w ramach ww. raportów.

Diagram PRISMA dotyczący wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych dotyczących zastosowania dodatkowych DMT uwzględnionych w opracowaniu Samjoo i wsp. 2020 (na podstawie tego opracowania przeprowadzono aktualizację i własną NMA) – alemtuzumabu, okrelizumabu, (umożliwiających wykonanie porównania pośredniego).



Schemat 13. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA 2020) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) alemtuzumabu, okrelizumabu, w leczeniu pacjentów ze stwardnieniem rozsianym.

Po uwzględnieniu założonych kryteriów wyszukiwania i przeanalizowaniu tytułów oraz abstraktów pierwotnych badań klinicznych, odrzucono nieprzydatne pod względem tematycznym oraz powtarzające się referencje. Nie zidentyfikowano dodatkowych badań dotyczących skuteczności klinicznej okrelizumabuczy alemtuzumabu, opublikowanych po dacie przeprowadzenia przeszukania w ramach przeglądu systematycznego Samjoo i wsp. 2020 [115], które spełniałyby kryteria włączenia do przeprowadzonej meta-analizy sieciowej w ramach ww. raportu.

## 14.2. TABELARYCZNE ZESTAWIENIE PUBLIKACJI WYKLUCZONYCH Z ANALIZY KLINICZNEJ

W analizie klinicznej uwzględniono wszystkie zidentyfikowane publikacje dotyczące zastosowania natalizumabu oraz jego komparatorów tj. głównych - fingolimodu, kladrybiny oraz dodatkowych - interferonu beta-1a, interferonu beta-1b, peginterferonu beta-1a, octanu glatirameru, fumaranu dimetylu, ofatumumabu, ponosimodu, ozanimodu oraz teryflunomidu w leczeniu pacjentów ze rzutowo-remisyjnym stwardnieniem rozsianym zgodnie z proponowanym programem lekowym B.29 dla natalizumabu, z wyjątkiem referencji:

- w których natalizumab lub jego komparatory podawano:
  - w leczeniu innych wskazań/ chorób niż analizowane;
  - w innej postaci stwardnienia rozsianego niż postać rzutowo-remisyjna (RRMS);
  - w połączeniu z innymi lekami;
  - w innej dawce niż zarejestrowana;
- które dotyczyły badań:
  - oceniających właściwości farmakokinetyczne lub farmakodynamiczne natalizumabu;
  - oceniających jedynie trzeciorzędowe punkty końcowe, nie mających istotnego znaczenia klinicznego; wykluczano badania odnoszące się jedynie do oceny przerwania terapii/czasu pozostania na terapii bez podania przyczyn przerwania terapii;
  - przeprowadzonych na zdrowych ochotnikach;
  - przeprowadzonych z zastosowaniem modeli zwierzęcych lub w warunkach *in vitro*;
  - oceniających efektywność kosztową;
- stanowiących kontynuację badań, subanalizy, analizy *post-hoc* i analizy dodatkowe dotyczące wybranych komparatorów;
- stanowiących materiały konferencyjne, abstrakty, wstępne analizy i dodatkowe referencje z rejestru badań klinicznych dotyczące interwencji wnioskowanej, w przypadku badań dla natalizumabu IV;
- stanowiących opracowania wtórne o charakterze artykułów poglądowych (spośród opracowań wtórnych wykluczono wszystkie publikacje, które nie miały formy: meta-analizy, raportu HTA lub przeglądu systematycznego).

Ponadto, w ramach weryfikacji aktualności przeglądów systematycznych Chen i wsp. 2022 [113] i Śladowska i wsp. 2022 [111], dokonano przeszukania medycznych baz danych zgodnie z kryteriami włączenia badań do meta-analiz przeprowadzonych w ramach tych przeglądów (od momentu ostatniego przeszukania baz w przeglądach tj. odpowiednio od czerwca 2021 roku i listopada 2021). Wykluczano badania dotyczące natalizumabu oraz jego komparatorów (fingolimodu, kladrybiny, interferonu beta-1a, interferonu beta-1b, peginterferonu beta-1a, fumaranu dimetylu, teryflunomidu, ofatumumabu,

ponesimodu, ozanimodu oraz octanu glatirameru) stosowanych w leczeniu pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnieniem rozsianym, które:

- dotyczyły innych leków niż interwencja wnioskowana i wybrane komparatory;
- dotyczyły dawek innych od dawek zarejestrowanych;
- nie dotyczyły pacjentów ze zdiagnozowaną postacią rzutowo-remisyjną stwardnienia rozsianego;
- dotyczyły krótkich okresów obserwacji;
- były nierandomizowane;
- stanowiły referencje/abstrakty do badań/ publikacji głównych uwzględnionych w omawianym przeglądzie systematycznym (kontynuacje badań, subanalizy, analizy post-hoc i analizy dodatkowe), w których przedstawiono dane dla punktów końcowych, w przypadku których przeprowadzenie meta-analizy było przeciwwskazane ze względu na różnice w sposobach oceny/ definicjach tych punktów końcowych, pomiędzy włączonymi do przeglądu badaniami;
- nie uwzględniały oceny zdefiniowanych punktów końcowych tj. rocznego wskaźnika rzutów, potwierdzonej progresji niepełnosprawności czy danych z zakresu bezpieczeństwa;
- były w języku innym niż angielski.

**Ponadto dokonano aktualizacji opracowania** oraz Samjoo i wsp. 2020 [115] zgodnie z kryteriami włączenia do NMA w tym opracowaniu (szczegóły: rozdział 14.6), dodatkowo z uwzględnieniem ponesimodu i ozanimodu: tj. badania randomizowane, dotyczące DMT posiadających aktualnie rejestrację FDA i EMA (natalizumab, ofatumumab, ponesimod, ozanimod, kladrybina, fingolimod, interferon beta-1a, interferon beta-1b, peginterferon, fumaran dimetylu, teryflunomid, octan glatirameru, alemtuzumab).

Z meta-analizy wykluczano badania jeżeli:

- > 25% pacjentów cierpiało na wtórnie postępujące stwardnienie rozsiane bez aktywności rzutowej, pierwotnie postępujące i/ lub postępująco-nawracające stwardnienie rozsiane;
- jedyne interwencje i komparatory były nieodpowiednie lub nieistotne (inne, niż DMT wymienione powyżej);
- jedynym komparatorem była najlepsza opieka wspomagająca;
- cele badania nie obejmowały bezpośredniego porównania skuteczności którejkolwiek z wyżej wymienionych interwencji z jakąkolwiek inną obejmującą DMT lub placebo;
- w badaniu nie raportowano żadnego z istotnych punktów końcowych (tj. 3 lub 6-miesięczna progresja niepełnosprawności);
- okres trwania badania był krótszy niż 48 tygodni;
- opublikowane jedynie w postaci abstraktów;
- przeprowadzone w populacji pediatrycznej;
- badania opublikwane w języku innym niż angielski.

W tabeli poniżej przedstawiono jedynie publikacje wykluczone po analizie pełnej treści artykułów.

**Tabela 212. Przyczyny wykluczenia z analizy klinicznej publikacji dotyczących zastosowania natalizumabu i jego komparatorów w leczeniu pacjentów ze stwardnieniem rozsianym.**

Przyczyna wykluczenia publikacji z analizy klinicznej	Uwagi	Referencje
<b>Wyszukiwanie dla opracowań wtórnych</b>		
<b>Typ publikacji</b>	Opracowanie wtórne, niebędące przeglądem systematycznym/meta-analizą	Shirani 2017 [183], Singer 2017 [184], Wingerchuk 2016 [185], Ghandi 2016, [186], Outteryck 2016 [187], Delbue 2017 [188], Castro-Borrero 2012 [189], Cree 2006 [190], Mangas 2010 [191], Melzer 2014 [192], Knier 2014 [193], Meuth 2012 [194], Rosenzweig 2010 [195], Straus Farber 2016 [196], Deiß 2013 [197], McGinley 2017 [198], Li 2018 [199], Gross 2019 [200], Li 2018 [201], Almouzaïn 2020 [202], Almouzaïn 2020 [203], Al Jumah 2021 [204], Mohn 2020 [205], Goodin 2008 [206], Freedman 2008 [207], Johnson 2007 [208], Iaffaldano 2021 [209], Freeman 2022 [243], Bridge 2023 [244], Bayas 2023 [245]
	Protokół do przygotowywanego przeglądu systematycznego; brak danych dotyczących skuteczności analizowanej interwencji; abstrakt bez danych dla natalizumabu; porównanie z brakiem leczenia	Filippini 2016 [210], Tramacere 2016 [211], Sarmiento 2020 [212], Lopez-Leon 2020 [213]
	Opracowanie farmakoeconomiczne; opracowanie dotyczące innego problemu decyzyjnego; przegląd meta-analiz	Gani 2008 [214], Edwards 2017 [215], Nishikawa 2013 [216], Navarro 2020 [217], Clafin 2019 [218]
<b>Populacja</b>	Połączone wyniki dla populacji SOT oraz RES; pacjenci, u których wystąpiły pierwsze objawy sugerujące SM; choroba Crohna; strategie po leczeniu natalizumabem;	Filippini 2017 [219], Nixon 2018 [220], Sellner 2019 [221]
<b>Interwencja/komparatory</b>	Nieadekwatny komparator w meta-analizach: placebo, alemtuzumab,; wyniki dla DMT przedstawione łącznie	Pucci 2011 [222], Nikfar 2010 [223], Merkel 2017 [224], Hayes Inc 2009 [225], Clar 2008 [226], Mendes 2016 [227], Eagle 2017 [228], Lingohr-Smith 2021 [229]
<b>Punkty końcowe</b>	-	Nair 2017 [230], Lanza 2017 [231], Azimi 2020 [232], Lebrun 2018 [233], Khankhel 2020 [234], Ciotti 2020 [235], Landmeyer 2020 [236]
<b>Inne</b>	Przeglądy systematyczne z meta-analizą sieciową opublikowane ponad 6 lat wstecz (tj. przed 2016 rokiem)	Filippini 2013 [237], Hutchnison 2014 [238], Tramacere 2015 [239]
	Przegląd systematyczny, o charakterze opisowym, bez meta-analizy i porównania natalizumabu z komparatorami	Morrow 2022 [241]
	Przegląd systematyczny z meta-analizą, ale brak wyodrębnienia wyników dla natalizumabu	Zhang 2020 [242]
	Przegląd opublikowany jedynie w postaci abstraktu	Sultanov 2018 [240]
<b>Szerokie wyszukiwanie dla natalizumabu</b>		
<b>Populacja</b>	Piorunujące SM (Choroba Marburga); agresywna, nawracająca postać SM; wyniki wspólne dla RRMS i SPMS; SM i CD; populacja pediatryczna – brak wyodrębnienia wyników dla poszczególnych leków	Nakamura 2017 [249], Miravalle 2011 [256], Panzara 2007 [259]; Woodworth 2013 [267], Abdel-Mannan 2019 [280]

Przyczyna wykluczenia publikacji z analizy klinicznej	Uwagi	Referencje
	Publikacje do badania AFFIRM, nie zawierające danych wyodrębnionych dla subpopulacji RES	Lublin 2014 [285], Balcer 2012 [286], Calabresi 2007 [287], Rudick 2007 [288], Balcer 2007 [289], Weinstock-Guttman 2012 [290]
	Ocena wyników pacjentów którzy przerwali leczenia natalizumabem z różnych powodów (głównie z uwagi na ryzyko PML- 70%), i zaczęli stosowanie innych DMT (głównie fingolimodu i okrelizumabu)	Coerver 2021 [291]
	Badanie jednoramienne, brak porównania z komparatorami, wyniki podane ogólnie, większość pacjentów wcześniej leczona, ale brak danych jakimi lekami, wyniki podane łącznie dla leczonych i nieleczonych	Prosperini 2011 [292]
	Nieodpowiedni projekt badania/różne populacje w grupie badanej i kontrolnej, pacjenci niestabilni na DMT (głównie INF) przechodzący na natalizumab vs pacjenci stabilni na interferonie vs zdrowi pacjenci, ocena głównie punktów końcowych związanych ze zdolnościami poznawczymi	Sundgrena [300]
	Brak jednoznacznego stwierdzenie, czy pacjenci stosujący natalizumab byli wcześniej leżeni czy nie), znaczne, istotne statystycznie dysproporcje w charakterystyce pomiędzy grupą natalizumabu a pozostałymi	Rinaldi 2012 [312], Rinaldi 2011 [313]
	Badanie uwzględniające porównanie natalizumabu z interferonem, ale każdy z leków był stosowany w nieco innej subpopulacji pacjentów (w zależności od wyjściowej aktywności choroby - natalizumab zapewne u bardziej obciążonych); stąd porównanie nie cechuje się wiarygodnością, niejasne informacja na temat liczby pacjentów wcześniej nieleczonych/leczonych	Portaccio 2013 [301]
	Różnice pomiędzy linią leczenia w grupie badanej a kontrolnej - w grupie pół-kontrolnej (quasi-Control) byli pacjenci stabilni na innych DMT	Rorsman 2018 [310]
	Badania obserwacyjne, ale nieodpowiednia populacja – pacjenci wcześniej leżeni, przedstawieni z leczenia natalizumabem na interferon beta lub na fumaran dimetylu, badania jednoramienne	Villaverde-Gonzalez 2017 [318], Cohan 2018 [319], Calabrese 2017 [320], Butzkueven 2021 [321]
	Do badania włączano również pacjentów z zespołem izolowanym klinicznie, ocena nieodpowiednich punktów końcowych	Krysok 2018 [335]
<b>Interwencja/ komparator</b>	Leczenie skojarzone z interferonem beta lub octanem glatirameru	Rudick 2006 [246], Goodman 2009 [260]
	Zastosowanie nieadekwatnych dawek; podanie pojedynczej dawki; zmiana schematu dawkowania, porównanie dwóch schematów podania natalizumabu (standardowy vs z wydłużonymi odstępami między dawkami)	Miller 2003 [247], O'Connor 2004 [249], Chisari 2020 [266], van Kempen 2020 [273], Clerico 2020 [274], Costa-Frossard 2020 [275], Toorop 2020 [276], van Kempen 2019 [295]
	Brak wyników dla natalizumabu (abstrakt); przebieg choroby po przerwaniu terapii natalizumabem; wczesne vs późne rozpoczęcie leczenia	Edwards 2017 [258], Fiander 2019 [263], Kerbat 2011 [306], Manouchehrinia 2018 [281]



Przyczyna wykluczenia publikacji z analizy klinicznej	Uwagi	Referencje
	Brak porównania z odpowiednim komparatorem, grupa quasi-kontrolna niedopasowana pod względem nasilenia choroby, a tylko wieku czy edukacji	Mattioli 2011 [299]
	Subanaliza badania RCT; porównanie z placebo	Bates 2012 [248]
	Porównanie octanu glatirameru z brakiem DMT po przerwaniu natalizumabu	Havla 2011 [257]
	Brak możliwości porównania natalizumabu z teryflunomidem	Cohan 2019 [261]
	Brak możliwości porównania natalizumabu z interferonem beta	Kalincik 2017 [262], Bachelet 2016 [268], Lorscheider 2018 [279],
	Pacjenci nieleczeni wcześniej natalizumabem vs pacjenci leczeni natalizumabem w badaniu II fazy, nieodpowiedni komparator, nieodpowiedni typ SM - część pacjentów miała SPMS lub nie był zanany typ SM (<25%), spośród osób wcześniej leczonych	Ykokyama 2017 [307], Yokoyama 2019 [308]
	Wyniki przedstawiono łącznie dla DMT	Kalincik 2021 [265], Kobelt 2019 [366]
	W badaniu dokonano porównania parami pomiędzy natalizumabem a rytuksymabem oraz między fumaranem dimetylu vs fingolimodem, brak porównania NAT vs fingolimod	Hou 2021 [367]
	Brak wyników porównania natalizumabu z komparatorami	Rodrigues 2021 [368]
	W badaniu dokonano porównania parami pomiędzy rytuksymabem a fingolimodem, natalizumabem i fumaranem dimetylu, brak formalnego porównania natalizumabu z komparatorami	Vollmer 2020[369]
	Brak formalnego porównania natalizumabu z komparatorami	Hernández-Preciado 2022 [370]
	Brak porównania natalizumabu z odpowiednim komparatorem (ocena porównawcza różnych terapii po natalizumabie)	[371]-[373]
	Nieodpowiedni moment zbierania wyników - porównanie efektów po przerwaniu terapii natalizumabem i fingolimodem	[374]
	Brak porównania natalizumabu z odpowiednim komparatorem	Dobson 2022 [334]
<b>Punkty końcowe</b>	Ocena nieodpowiednich punktów końcowych i/lub brak wyników dla natalizumabu	Raffel 2017 [252], Cree 2012 [254], O'Connor 2011 [255], Gudesblatt 2018 [264], Oreja-Guevara 2012 [269], van Rossum 2019 [270], Petersen 2019 [271], Novotna 2019 [272], Foley 2019 [277], Button 2017 [282], Wiebenga 2015 [304], Kalincik 2017 [309], Duquette 2019 [324], Bonafede 2013 [325], Baroncini 2018 [336], Rodrigues 2021 [337], Al-Hussain 2017 [311]
	Natalizumab SC - tylko ocena kosztów, czasu podania i zużycia zasobów, brak danych z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa	[377]-[381]
	Nieodpowiedni projekt badania i/lub punkty końcowe	William 2019 [305], [375]-[376]
<b>Typ publikacji</b>	Subanaliza badania włączonego do dodatkowej oceny bezpieczeństwa [100]-[101]	Saida 2017 [251]

Przyczyna wykluczenia publikacji z analizy klinicznej	Uwagi	Referencje
	Pełny tekst w języku francuskim	Ciron 2016 [253]
	Abstrakt/poster/materiały konferencyjne dotyczące postaci natalizumabu IV	Guger 2016 [302], Butzkueven 2016 [314], Prosperini 2015 [315], Spelman 2017 [316], Spelman 2016 [317]
	Badania jednoramiennie	Capra 2021 [293], Yildiz 2013 [298], Perumal 2019 [322], Perumal 2021 [323], O'Connor 2014 [326], Putzki 2009 [327], Bechalew 2011 [328], Algahtani 2018 [329], Ghezzi 2010 [330], Prosperini 2016 [331], [339]-[365]
	Badania jednoramiennie typu switch z natalizumabu IV/(lub brak danych na temat drogi podania) na fingolimod	[382]-[396]
<b>Inne przyczyny</b>	Badanie przedwcześnie zakończone, szcążkowe wyniki jedynie dla dwóch pacjentów	NCT02142192 [283]-[284]
	Badanie dotyczące reakcji związanych z infuzją podczas terapii natalizumabem, większość pacjentów wcześniej leczona innymi DMT, brak wyników z zakresu skuteczności, brak porównania z komparatorem	Sacco 2020 [294]
	Wyniki oparte na stworzonym modelu Markova, na podstawie wyników innych badań pierwotnych, brak danych na temat liczby rzutów, zmian GD+	Bargiela 2017 [296]
	Pierwotne badanie jednoramiennie, brak danych na temat liczby rzutów, wcześniej stosowanych terapii, brak porównania z komparatorami	Ontaneda 2014 [297]
	Badania w toku, przedwcześnie zakończone	[332], [333]
	Nieodpowiedni projekt badania – do oceny korzyści ze stosowania natalizumabu i komparatorów sporządzono model symulacyjny	Campbell 2013 [303]
	<b>Szerokie wyszukiwanie dla komparatora - fingolimodu</b>	
-		
<b>Szerokie wyszukiwanie dla komparatora - kladrybiny</b>		
<b>Typ publikacji</b>	Badanie jednoramiennie typu switch z natalizumabu (IV) na kladrybinę	Zanghi 2021 [397], Mohn 2019 [398]
<b>Szerokie wyszukiwanie dla komparatora: interferon beta-1a/beta-1b</b>		
<b>Populacja</b>	Pacjenci z wtórnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego; populacja mieszana pacjentów RRMS i klinicznie izolowanym zespołem (CIS)	Kuhle 2016 [400], Brown 2016 [401]
<b>Interwencja/komparator</b>	Publikacje dotyczące przedłużonych faz badań głównych, w ramach których nie przeprowadzono porównania z komparatorem, nieodpowiednia populacja (CIS)	Comi 2017 [402]
	Wyniki raportowane łącznie dla obu dawek interferonu beta-1a	Saida 2016 [399]
<b>Punkty końcowe</b>	Analiza w subpopulacjach pacjentów z badania PRISMS, brak danych które mogłyby być wykorzystane w meta-analizie w Giovannoni 2020 [103]	Nelson 2017 [403]
<b>Szerokie wyszukiwanie dla komparatora: peginterferon beta-1a</b>		

Przyczyna wykluczenia publikacji z analizy klinicznej	Uwagi	Referencje
<b>Punkty końcowe</b>	Dodatkowe publikacje do badania ADVANCE uwzględnionego w przeglądzie Giovannoni 2020 [103], w danej publikacji referencyjnej brak analiz w zakresie punktów końcowych umożliwiających włączenie do MTC	Hang 2016 [405], Scott 2016 [406], Newsome 2016 [404]
<b>Inne</b>	Dopasowane porównanie peginterferonu beta z teryflunomidem, badanie nierandomizowane	Newsome 2020 [407]
<b>Szerokie wyszukiwanie dla komparatora: octan glatirameru</b>		
<b>Typ publikacji</b>	Abstrakt; brak pełnego tekstu; analiza zbiorcza	Boyko 2016 [408], Boyko 2017 [410], Bovis 2021 [411]
<b>Inne</b>	Zbyt krótki okres obserwacji w badaniu, w porównaniu do pozostałych badań uwzględnionych w przeglądach systematycznych	Popova 2017 [409]
<b>Szerokie wyszukiwanie dla komparatora: fumaran dimetylu</b>		
<b>Typ publikacji</b>	Badanie nierandomizowane, abstrakt	Sattarnehzad 2017 [415]
	Badania retrospektywne, kohortowe niekwalifikujące się do włączenia do meta-analizy sieciowej	Kalinick 2019 [418], Braune 2018 [419]
<b>Interwencja/ komparator</b>	Publikacje dotyczące przedłużonych faz badań głównych, w ramach których nie przeprowadzono porównania z komparatorem	Gold 2017 [416], Pozzilli 2017 [417]
	Porównanie fumaranu dimetylu z niezarejestrowanym lekiem, część pacjentów miała zespół izolowany klinicznie	Svenningsson i wsp. 2022 [423]
<b>Populacja</b>	Porównanie fumaranu dimetylu z fingolimodem, który nie stanowi komparatora, niewielka populacja pacjentów uwzględnionych w badaniu (po 30 w grupie), tylko osoby nowo zdiagnozowane, wcześniej nieleczone, brak oceny odpowiednich punktów końcowych	Masjedi 2021 [420]
	Pacjenci wcześniej nieleczeni, populacja japońska, tylko wstępne wyniki badania	Mori 2019 [421]
	Tylko populacja pediatryczna	Vermersch 2021 [422]
<b>Inne</b>	Zbyt krótki okres obserwacji w fazie RCT w badaniu APEX, w porównaniu do pozostałych badań uwzględnionych w Giovannoni 2020 [103], publikacje z wyniami nierandomizowanej fazy przedłużonej do badania APEX	Saida 2019 [412], Ochi 2018 [413], Kondo 2017 [414]
<b>Szerokie wyszukiwanie dla komparatora: teryflunomid</b>		
<b>Typ publikacji</b>	Badania obserwacyjne, kohortowe, niekwalifikujące się do włączenia do meta-analizy	Ontaneda 2019 [425], Boz 2019 [426], Laplaud 2019 [428]
	Analiza zbiorcza	Comi 2020 [427]
<b>Populacja</b>	Tylko populacja pediatryczna	Chitnis 2021 [430]
<b>Interwencja/ komparator</b>	Publikacja dotycząca przedłużonej fazy badania głównego, w ramach którego nie przeprowadzono porównania z komparatorem	O'Connor 2016 [424]

Przyczyna wykluczenia publikacji z analizy klinicznej	Uwagi	Referencje
	Porównanie teryflunomidu z nieodpowiednim komparatorem (ówcześnie niezarejestrowaną terapią)	Steinmann i wsp. 2022 [431]
<b>Szerokie wyszukiwanie dla komparatora: ozanimod</b>		
<b>Populacja</b>	Nieodpowiednia populacja	Feagen 2022 [433]
<b>Interwencja/komparator</b>	Nieodpowiednia interwencja, nieodpowiedni komparator dla porównania	Tran 2018 [438]
<b>Punkty końcowe</b>	Nieodpowiednie punkty końcowe	Harris 2021 [432], Briggs 2021 [435], Harris 2020 [436], Tran 2018 [439]
<b>Typ publikacji</b>	Przegląd	Liu 2022 [441], Zhang 2021 [440]
	Badanie nierandomizowane, porównanie MAIC	Swallow 2020 [437]
<b>Inne</b>	Dodatkowa publikacja do uwzględnionego badania SUMBEAM, brak oceny odpowiednich punktów końcowych	DeLuca 2021 [434]
<b>Szerokie wyszukiwanie dla komparatora: ponesimod</b>		
<b>Interwencja/komparator</b>	Nieodpowiednia interwencja, nieodpowiedni komparator dla porównania	Venezuela 2022 [442], Juif 2017 [445], Hoch 2015 [447], Hoch 2014 [449]
<b>Punkty końcowe</b>	Nieodpowiednie punkty końcowe	Freedman 2022 [443], Gisleskog 2021 [444], Juif 2015 [446], D'Ambrosio 2015 [448]
<b>Szerokie wyszukiwanie dla komparatora: ofatumumab</b>		
<b>Interwencja/komparator</b>	Nieodpowiednia interwencja, nieodpowiedni komparator dla porównania	Kira 2022 [452], Samjoo 2021 [454], Sorens 2014 [456], Lane 2007 [457], Redmont 2000 [458]
<b>Punkty końcowe</b>	Nieodpowiednie punkty końcowe	Bar-Or 2022 [453], Bar-Or 2018 [455]
<b>Inne</b>	Dodatkowe publikacje i analizy post-hoc do włączonych do meta-analiz badań ASCLEPIOS	Gartner 2022 [450], Hauser 2022 [451]
<b>Wyszukiwanie badań dla pozostałych DMT w ramach aktualizacji opracowania Samjoo i wsp. 2020</b>		
<b>Punkty końcowe</b>	Brak oceny odpowiednich punktów końcowych, porównanie dwóch form podania leku	Hartung i wsp. [459]

### 14.3. CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

Charakterystyka Produktu Leczniczego Tysabri® (natalizumab 150 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce) została szczegółowo przedstawiona w Analizie Problemu Decyzyjnego (APD) opracowanej przez Centrum HTA Sp. z o.o. [137].

#### 14.4. CHARAKTERYSTYKI BADAŃ KLINICZNYCH WŁĄCZONYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ (ANG. *CRITICAL APPRISAL*) ORAZ CHARAKTERYSTYKI WYJŚCIOWE POPULACJI PACJENTÓW BIORĄCYCH UDZIAŁ W TYCH BADANIACH

Tabela 213. Charakterystyka badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania natalizumabu.

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie kończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
<b>Badania randomizowane dla natalizumabu SC</b>						
<b>Badanie REFINE [1]-[4]</b>	<p>Badanie eksperymentalne II fazy, wieloośrodkowe (64 ośrodki kliniczne w Europie), randomizowane, przeprowadzone w układzie grup równoległych (brak informacji o metodach randomizacji), podwójnie zamaskowane (pacjenci i badacze nie znali stosowanej dawki i częstości podawania natalizumabu, ale nie byli zaślepieni pod względem formy administracji leku), typu IIA<sup>^</sup> (brak informacji o zastosowanym podejściu do testowanej hipotezy: <i>superiority</i> czy <i>non-inferiority</i>).</p> <p><u>Badanie opublikowane.</u></p> <p>Czas trwania badania - rekrutacja pacjentów: grudzień 2010 – październik 2014.</p> <p>Sponsor: Biogen.</p> <p>Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego: niejasne.</p>	<p>Pacjenci z RRMS w wieku 18-55 lat, leczeni wcześniej natalizumabem przez co najmniej 12 miesięcy, bez rzutów choroby w ostatnim roku; N=290.</p> <p>W badaniu analizowano 6 różnych schematów i dawek natalizumabu. W niniejszym opracowaniu uwzględniono jedynie grupy w których zastosowano dawkowanie zgodne z ChPL Tysabri czyli 300 mg co 4 tygodnie.</p> <p><u>Grupa badana:</u> natalizumab SC; N=45</p> <p><u>Grupa kontrolna:</u> natalizumab IV; N=54</p> <p><u>Schemat leczenia:</u> Natalizumab podawano w dawce 300 mg co 4 tygodnie</p> <p>Pacjenci mogli otrzymać leczenie doraźne dużymi dawkami kortykosteroidów lub Natalizumab (bez zamaskowania), według uznania badacza, jeśli wystąpił którykolwiek z poniższych Kryteriów do rozpoczęcia leczenia ratunkowego:</p>	<p><u>Okres leczenia/ obserwacji:</u> 72 tygodnie, w tym 60 tygodni okresu randomizowanej, zaślepionej fazy leczenia oraz 12 tygodni okresu dalszej obserwacji, w której wszyscy pacjenci otrzymywali <u>natalizumab IV w dawce 300 mg co 4 tygodnie.</u></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- z 45 pacjentów z grupy badanej udział w randomizowanej fazie badania ukończyło 35 pacjentów (10 nie ukończyło udziału w fazie RCT: 3 z powodu zdarzeń niepożądanych, 2 wycofało zgodę na udział w badaniu, 2 zakończyło udział w wyniku decyzji badacza, 1 rozpoczął leczenie ratunkowe natalizumabem IV, a 2 pacjentów przerwało udział w badaniu z innych przyczyn).</li> <li>- z 54 pacjentów z grupy kontrolnej, udział w randomizowanej fazie badania ukończyło 43 pacjentów (11 nie ukończyło udziału w fazie RCT: 3 z powodu zdarzeń niepożądanych, 6 wycofało zgodę na udział w badaniu, 2 chorych przerwało udział w badaniu z innych przyczyn).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- łączna liczba unikalnych aktywnych zmian w obrazie MRI (suma liczby nowych zmian po wzmocnieniu gadolinem oraz nowych lub nowo powiększonych zmian hiperintensywnych w obrazach T2-zależnych) <u>[pierwszorzędowy punkt końcowy]</u>,</li> <li>- roczny wskaźnik rzutów, -odsetek pacjentów z nawrotem,</li> <li>- profil farmakokinetyczny (stężenie natalizumabu w surowicy oznaczone testem immunoenzymatycznym),</li> <li>- profil farmakodynamiczny (nasylenie receptora integryny α4),</li> <li>- immunogenność (obecność przeciwciał anty-natalizumab),</li> <li>- profil bezpieczeństwa.</li> </ul>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- potwierdzenie rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego,</li> <li>- wiek 18-55 lat włącznie w momencie wyrażenia zgody na udział w badaniu,</li> <li>- brak nawrotu w ciągu 12 miesięcy przed randomizacją,</li> <li>- otrzymanie wcześniej co najmniej 11 dawek natalizumabu w czasie 12 miesięcy przed randomizacją, bez pominięcia żadnej dawki leku w ciągu ostatnich 3 miesięcy przed randomizacją,</li> <li>- wystąpienie: co najmniej 2 udokumentowanych nawrotów choroby lub 1 nawrót i co najmniej 1 zmiana GD+ widoczna w obrazie MRI, niezwiązana z nawrotem, w okresie 12 miesięcy przed rozpoczęciem podawania natalizumabu,</li> <li>- pisemna zgoda na udział w badaniu.</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- zakażenie wirusem HIV lub wirusem zapalenia wątroby typu C lub B,</li> <li>- obecność przeciwciał anty-natalizumab na etapie skryningu do badania,</li> <li>- obecność zmian po wzmocnieniu gadolinem (GD+) w obrazie MRI w momencie rekrutacji do badania,</li> </ul>

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie kończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
		<p>- wystąpienie jednej nowej zmiany po wzmocnieniu gadolinem o wielkości &gt; 0,8 cm<sup>3</sup> lub ≥2 zmiany po wzmocnieniu gadolinem o dowolnej wielkości;</p> <p>- wystąpienie jednej nowej lub powiększającej się zmiany w obrazach T2 o wielkości &gt; 0,8 cm<sup>3</sup> lub ≥2 nowych lub powiększających się zmian w obrazie T2 dowolnego rozmiaru w porównaniu z poprzednim skanem wykonanym w ramach tego badania;</p> <p>- wystąpienie nawrotu klinicznego;</p> <p>- potwierdzona progresja w EDSS, zdefiniowana jako wzrost wyniku EDSS o ≥1,5 punktu od wyjściowego wyniku 0,0 lub o ≥1,0 punktu od wyjściowego wyniku 1,0–5,5 lub o ≥0,5 punktu od wyjściowego wyniku ≥6,0, potwierdzona co najmniej 12 tygodni po początkowym wzroście.</p> <p>Pacjenci, którzy otrzymywali tylko kortykosteroidy, mogli kontynuować leczenie w randomizowanej fazie badania, podczas gdy pacjenci, którzy otrzymali leczenie natalizumabem bez zamaskowania, odbywali wizytę kontrolną w 60. tygodniu badania.</p>				<ul style="list-style-type: none"> <li>- przeciwwskazania do badania MRI (m.in. rozrusznik serca lub inne metalowe implanty),</li> <li>- ryzyko działań niepożądanych po gadolinie lub klaustrofobia niemożliwa do opanowania za pomocą leczenia,</li> <li>- występowanie istotnych klinicznie chorób w wywiadzie (w ocenie badacza), które uniemożliwiłyby udział w badaniu klinicznym,             <ul style="list-style-type: none"> <li>- występowanie chorób nowotworowych, w tym guzów litych i nowotworów hematologicznych (z wyjątkiem wyleczonych raków podstawnokomórkowych i płaskonabłonkowych skóry) w wywiadzie,</li> <li>- pacjenci po przeszczepie lub jakiegokolwiek terapii zapobiegającej odrzuceniu przeszczepu,</li> <li>- występowanie ciężkich reakcji alergicznych lub anafilaktycznych lub nadwrażliwości na jakikolwiek lek w wywiadzie,</li> <li>- przebycie klinicznie istotnej choroby zakaźnej w ciągu 30 dni przed badaniem przesiewowym (m.in.: zapalenia tkanki łącznej, ropnia, zapalenia płuc, posocznicy) lub postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia (PML) lub inne zakażenia oportunistyczne w dowolnym momencie przed włączeniem do badania,</li> <li>- występowanie oznak lub objawów wskazujących na jakąkolwiek poważną infekcję, na podstawie wywiadu medycznego, badania przedmiotowego lub badań laboratoryjnych,</li> <li>- wcześniejsze napromieniowanie całego układu limfoidalnego,</li> <li>- wcześniejsze leczeniu za pomocą: kładrybiny, mitoksantronu,</li> </ul> </li> </ul>

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie kończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
						<p>ingolimodu, szczepionek z komórek T i receptorami komórek T, cyklofosfamidu, cyklosporyny, azatiopryny, metotreksatu, mykofenolanu mofetylu lub jakichkolwiek preparatów z przeciwciałami monoklonalnymi innymi niż natalizumab w okresie 2 lat przed randomizacją,</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- wcześniejsze leczenie za pomocą dożylnie podawanych immunoglobulin, plazmaferezy lub cytaferazy w okresie 12 miesięcy przed randomizacją,</li> <li>- leczenie kortykosteroidami podawanymi dożylnie lub doustnie lub podobnymi preparatami w okresie 3 miesięcy przed randomizacją (dozwolone było stosowanie miejscowych kortykosteroidów),</li> <li>- planowanie ciąży w czasie trwania badania,</li> <li>- ciążę lub okres karmienia piersią,</li> <li>- nadużywanie alkoholu lub leków w czasie 2 lat przed rozpoczęciem badania.</li> </ul>
<b>Badanie DELIVER [5]-[6]</b>	<p>Badanie eksperymentalne I fazy, wieloośrodkowe (10 ośrodków klinicznych w Stanach Zjednoczonych), randomizowane, otwarte, przeprowadzone w układzie grup równoległych (randomizacja centralna; za pomocą interaktywnego systemu odpowiedzi głosowych, przeprowadzona w stosunku 1:1 [w przypadku pacjentów z RRMS]), typu IIA<sup>^</sup> (nie podano informacji o zastosowanym podejściu do testowanej hipotezy: <i>superiority</i> czy <i>non-inferiority</i>, jednak badanie</p>	<p>Pacjenci z RRMS lub SPMS, w wieku <math>\geq 18-65</math> lat, nieleczeni wcześniej natalizumabu (N=76, z czego 24 pacjentów z RRMS).</p> <p><u>W niniejszym opracowaniu przedstawiono jedynie wyniki dla subpopulacji pacjentów z RRMS.</u></p> <p><u>Grupa badana:</u> natalizumab SC 300 mg; N=12 <u>Grupa kontrolna:</u> natalizumab IV 300 mg; N=12</p> <p><u>Schemat leczenia:</u> Natalizumab w dawce 300 mg co 4 tygodnie podawany</p>	<p><u>Okres leczenia:</u> W przypadku RRMS – 32 tygodnie: - I faza [pojedyncza dawka natalizumabu, analiza PK i PD] – 8 tygodni; - II faza – 24 tygodnie.</p>	<p>W przypadku subpopulacji pacjentów z RRMS: - w grupie badanej (natalizumab SC): 3/12 pacjentów przerwało udział w badaniu; - w grupie kontrolnej (natalizumab IV) 2/12 pacjentów przerwało udział w badaniu.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- profil farmakokinetyczny,</li> <li>- profil farmakodynamiczny,</li> <li>- stopień niepełnosprawności oceniany w skali EDSS oraz MSFC,</li> <li>- nieadjustowany roczny wskaźnik rzutów,</li> <li>- obecność nowych zmian po wzmocnieniu gadolinem,</li> <li>- zaburzenia funkcji poznawczych oceniane za pomocą testu SDMT,</li> <li>- zaburzenia widzenia oceniane za pomocą testu VFT,</li> <li>- ogólne samopoczucie oceniane za pomocą skali VAS,</li> </ul>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- pacjenci w wieku 18-65 lat z zdiagnozowanym RRMS lub SPMS, ze stopniem niepełnosprawności ocenionym w skali EDSS na odpowiednio 0,0,- 6,5 lub 2,5-6,5;</li> <li>- pacjenci z wskaźnikiem masy ciała pomiędzy 18 a 35 kg/m<sup>2</sup>;</li> <li>- pacjenci nieleczeni wcześniej natalizumabem,</li> <li>- pacjenci u których w obrazie MRI widoczne zmiany charakterystyczne dla stwardnienia rozsianego.</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- pacjenci, u których zdiagnozowano inne choroby autoimmunologiczne,</li> </ul>

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie kończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	nie zostało zaprojektowane w celu wykazania różnic pod względem skuteczności klinicznej pomiędzy analizowanymi grupami). <u>Badanie opublikowane.</u>  Czas trwania badania - Październik 2007 - listopad 2011.  Sponsor: Biogen.  Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego: niejasne.	dożylnie (koncentrat rozcieńczono w 100 ml soli fizjologicznej i podawano w infuzji przez 60 minut), Natalizumab w dawce 300 mg co 4 tygodnie, podskórnie (podawany w 2 wstrzyknięciach 1 ml po 150 mg każdy).			- immunogenność, - profil bezpieczeństwa.	pacjenci z obniżoną odpornością lub niezdolni do przeprowadzenia oceny skuteczności leczenia, - pacjenci z nieprawidłowymi wynikami badań krwi (gdy jakiegokolwiek parametr dotyczący białych krwinek znajdował się poza laboratoryjnym zakresem referencyjnym lub liczba płytek krwi lub erytrocytów nie mieściła się w granicach $\pm 10\%$ laboratoryjnego zakresu referencyjnego), - pacjenci leczeni lekami immunosupresyjnymi w ciągu 3 miesięcy, kortykosteroidami w ciągu 50 dni lub lekami immunomodulującymi w ciągu 2 tygodni przed randomizacją.
<b><u>Badania nierandomizowane dla natalizumabu SC</u></b>						
<b>Badanie o akronimie TONIC Mills i wsp. 2022 [8]</b>	Badanie obserwacyjne (ankietowe, wielośrodkowe, jednoramienne (18 szpitali w Wielkiej Brytanii), typu IVC^  Czas trwania badania: dane zbierane do maja 2022 roku.  Sponsor: Biogen oraz grant (do badania TONIC) z NIHR, MND, Walton Neuroscience Charity, Biogen, Novartis, Roche, Teva.  Badanie częściowo opublikowane (jedynie w postaci abstraktu).  Ocena w skali NICE: 4 punkty.	Pacjenci z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego, N=95, w tym 9 przestawionych na natalizumab w formie SC.  Schemat leczenia: Natalizumab podawany dożylnie co 4 tygodnie (50%) lub co 6 tygodni (44%), możliwa zmiana na formę podawania podskórnego.	<u>Okres leczenia:</u> średni czas leczenia natalizumabem podawanym dożylnie: 9 miesięcy	Brak danych.	- ocena satysfakcji z leczenia i aspektów związanych z drogą podania leku (za pomocą Kwestionariusza Preferencji Pacjenta; PPQ).	<u>Kryteria włączenia:</u> -pacjenci ze stwardnieniem rozsianym leczeni natalizumabem w ośrodkach w Wielkiej Brytanii.  <u>Kryteria wykluczenia:</u> - brak danych.



Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie kończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
<p><b>Badanie NEXT-MS, Toorop i wsp. 2023 [10]</b></p>	<p>Badanie nierandomizowane, kohortowe, wielośrodkowe, prospektywne, (nie podano informacji o zastosowanym podejściu do testowanej hipotezy), typu IIC^</p> <p>Czas trwania badania: dane zbierane do grudnia 2022 roku.</p> <p>Sponsor: Dutch MS Research Foundation (18-1030), the Brain Foundation Netherlands HA2015.01.05) oraz Innovation Funds Healthcare insurers</p> <p>Badanie opublikowane, ale jeszcze będące w toku.</p>	<p>Pacjenci z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego, N=328, w tym 15 osób przestawionych na natalizumab SC.</p> <p>Schemat leczenia: Kohorta 1: pacjenci leczeni natalizumabem w standardowym dawkowaniu, 300 mg co 4 tygodnie; Kohorta II: pacjenci leczeni natalizumabem w dawce 300 mg podawanym w odstępach czasu dłuższych niż 4-tygodniowe, u których docelowy poziom leku we krwi wynosił 10 µg/ml; - Kohorta III: pacjenci leczeni natalizumabem w dawce 300 mg podawanym w odstępach czasu dłuższych niż 4-tygodniowe, u których</p>	<p><u>Okres leczenia i obserwacji:</u> Mediana czasu obserwacji po przejściu na natalizumab SC do ostatniego pobrania krwi lub ostatniego dostępnego rezonansu magnetycznego wyniosła 6,9 miesiąca (IQR 5,0–10,4 miesiąca).</p>	<p>Brak danych.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ocena poziomu leku we krwi;</li> <li>- odsetek pacjentów z kliniczną i radiologiczną aktywnością choroby;</li> <li>- odsetek pacjentów z przeciwciałami przeciwko natalizumabowi.</li> </ul>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> - pacjenci ze stwardnieniem rozsianym, leczeni natalizumabem.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> - brak danych.</p>

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie kończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	Ocena w skali NOS: odstąpiono od oceny, ponieważ w referencji przedstawiono łącznie dane wyłącznie dla pacjentów leczonych natalizumabem SC, po zmianie protokołu badania.	<p>docelowy poziom leku we krwi wynosił 10 µg/ml.</p> <p>Odstępy pomiędzy kolejnymi dawkami skracano, gdy minimalne stężenie leku wynosiło &lt;2 µg/ml.</p> <p>W czerwcu 2021 r. zatwierdzono poprawkę do protokołu badania umożliwiającą uczestnikom przejście na natalizumab SC (300 mg) w bieżącym odstępie między dawkami, z pomiarami minimalnego stężenia natalizumabu przed każdym wstrzyknięciem i przeciwciałami przeciw natalizumabowi (ADA) po zmianie z podawania dożylnego na SC. Natalizumab SC był podawany przez przeszkolonych pracowników służby zdrowia w szpitalach uczestniczących w badaniu NEXT-MS. Podawanie zostało odnotowane w elektronicznej dokumentacji pacjenta. Wszyscy uczestnicy, którzy przeszli na natalizumab SC do grudnia 2022 r. z co najmniej jedną dostępną kontrolną próbką krwi po zmianie, zostali opisani w referencji.</p>				
<b>Edwards i wsp. 2022 [11]</b>	<p>Badanie kwestionariuszowe, jednoramienne, jednoośrodkowe, typu IVC^</p> <p>Czas trwania badania: dane zbierane czerwca 2021 do grudnia 2021 roku.</p> <p>Sponsor: brak danych.</p>	<p>Pacjenci ze stwardnieniem rozsianym, N=78.</p> <p>Schemat leczenia: Pacjenci przedstawieni z terapią natalizumabem IV na terapię natalizumabem SC (N=64) lub rozpoczynający</p>	<u>Okres leczenia i obserwacji:</u> brak danych.	Brak danych. 50/78 pacjentów wypełniło kwestionariusze.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ocena wygody stosowania natalizumabu oraz czasu poświęconego na jego podania i obserwację po podaniu;</li> <li>- profil bezpieczeństwa.</li> </ul>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> -pacjenci ze stwardnieniem rozsianym, leczeni natalizumabem w ośrodku w Swansea, w Wielkiej Brytanii.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> - brak danych.</p>

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie kończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	Badanie opublikowane jedynie w postaci abstraktu konferencyjnego.  Ocena w skali NICE: 2 punkty	leczenia natalizumabem SC (brak danych na temat dawkowania)				
<b>Badania randomizowane dla natalizumabu IV</b>						
<b>Mazdeh 2018 [12]</b>	Badanie z randomizacją, bez zamaskowania, jednoośrodkowe, (brak informacji o podejściu do testowanej hipotezy, ale prawdopodobnie <i>superiority</i> ), typu IIA <sup>^</sup>  Czas trwania badania: 2015-2016.  Sponsor: grant z <i>Hamadan University of Medical Sciences</i> .  Badanie opublikowane.  Ocena w skali Cochrane: wysokie/niejasne ryzyko wystąpienia błędu systematycznego.	Pacjenci z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego.  Schemat leczenia: <u>Grupa badana:</u> natalizumab w dawce 300 mg w infuzji dożylny co 4 tygodnie, N=20; <u>Grupa kontrolna:</u> interferon beta-1a w dawce 20 µg/3x tydzień domięśniowo, N=30.	<u>Okres leczenia:</u> 12 miesięcy.	Z badania wycofanych zostało 5 pacjentów (wycofanie zgody na udział w badaniu).	- wskaźnik rzutów, - zmiany stopnia niepełnosprawności według skali EDSS.	<u>Kryteria włączenia:</u> - wiek 18-50 lat, - rozpoznanie rzutowo-remisyjnej postaci SM, - wystąpienie 2 potwierdzonych nawrotów w czasie poprzedniego roku mimo leczenia interferonem beta, - prawidłowa odpowiedź na pulsacyjną, wysokodawkową terapię kortykosteroidami, - nasilenie niepełnosprawności <6,0 w skali EDSS.  <u>Kryteria wykluczenia:</u> - rozpoznanie pierwotnie lub wtórnie postępującej postaci SM, - inne przewlekłe choroby w wywiadzie, - nowotwór, - ciąża, - wcześniejsze stosowanie cyklofosfamid, mitoksantronu, przeciwciał monoklonalnych, - przewlekłe schorzenia wątroby, - wzrost aktywności enzymów wątrobowych, bilirubiny, fosfatazy alkalicznej, kreatyniny, - ilość białych krwinek < 3500 lub limfocytów < 800.
<b>SURPASS (NCT NCT01058005) [13]</b>	Badanie randomizowane, III fazy, otwarte, wieloośrodkowe, w układzie grup równoległych (brak informacji na temat podejścia do testowanej hipotezy), typu IIA <sup>^</sup> .	Pacjenci z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego, wcześniej leczeni octanem glatirameru lub interferonem beta-1a.	Okres obserwacji - do 108 tygodni. Okres leczenia – do 96 tygodni.	Żaden z pacjentów planowo nie ukończył badania, z uwagi na jedno przedwczesne przerwanie decyzją sponsora (głównie z uwagi na wolno przebiegającą rekrutację).	- profil bezpieczeństwa (ocena zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie terapii [TEAE], w tym ciężkich)	<u>Kryteria włączenia:</u> - pacjenci z wieku 18-60 lat, ze zdiagnozowanym rzutowo-remisyjnym stwardnieniem rozsianym na podstawie zrewidowanych kryteriów McDonald (Polman 2005);

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie kończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	<p>Badanie częściowo opublikowane (wyniki na stronie rejestru badań klinicznych)</p> <p>Czas zbierania danych: marzec 2010-kwiecień 2012.</p> <p>Sponsor: Biogen.</p> <p>Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego: wysokie.</p>	<p>Grupa badana: natalizumab (Tysabri®) 300 mg dożylnie, co 4 tygodnie, N=38</p> <p>Grupa kontrolna I: interferon beta-1a (Rebif®), 44 mg podskórnym, 3x w tygodniu, N=25</p> <p>Grupa kontrolna II: octan glatirameru (Copaxone®) 20 mg podskórnym, 1x dobę, N=21.</p>		<p>Nie podano danych na temat pacjentów, którzy zostali utraceni z okresu obserwacji.</p>		<ul style="list-style-type: none"> <li>- pacjenci leczenia octanem glatirameru (20 mg, podskórnym 1x dobę) lub interferonem beta-1a (44 mg, podskórnym, 3x w tygodniu), w ramach terapii I linii przez 6-18 miesięcy przed randomizacją (dozwolone leczenie inną terapią na SM przez łącznie ≤30 dni);</li> <li>- aktywność choroby w ciągu 12 miesięcy przed fazą skryningową, w czasie terapii ww. lekami; aktywność choroby musiała być obserwowana przez minimum 6 miesięcy stosowania terapii; aktywność choroby definiowano jako ≥1 rzut kliniczny LUB ≥2 nowe zmiany w MRI (GD+ i/lub w obrazach T2);</li> <li>- pacjenci niestosujący wcześniej natalizumabu,</li> <li>- udokumentowany wynik w skali EDSS pomiędzy 0 a 5,5.</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- rozpoznanie pierwotnie postępującego, wtórnie postępującego lub postępującego nawracającego stwardnienia rozsianego (zgodnie z kryteriami Lublina i Reinholda, 1996) – ciągłe, kliniczne pogarszanie się choroby przez okres co najmniej 3 miesięcy. Pacjenci z tymi stanami mogą również mieć nakładające się nawroty, ale różnią się od pacjentów z rzutami i remisjami brakiem klinicznie stabilnych okresów lub okresów poprawy klinicznej;</li> <li>- znana nietolerancja, przeciwwskazania lub nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących stosowania octanu glatirameru lub interferonu beta-1a;</li> <li>- zaostrzenie SM (rzut) w ciągu 30 dni przed randomizacją ORAZ/LUB stan pacjenta po poprzednim nawrocie, w opinii badacza, nie</li> </ul>

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie kończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
						<p>ustabilizował się przed randomizacją;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- obniżona odporność na podstawie historii choroby, badania fizykalnego, badań laboratoryjnych lub z powodu wcześniejszego leczenia immunosupresyjnego lub immunomodulującego, w opinii badacza;</li> <li>- pacjenci z przeciwwskazaniami do wykonania MRI, tj. wszczepiony rozruszniki serca lub inne przeciwwskazane wszczepione metalowe urządzenia, cierpiący lub zagrożeni działaniami niepożądanymi gadolinu (Gd) lub mający klaustrofobię, której nie można leczyć medycznie;</li> <li>- historia jakichkolwiek klinicznie istotnych (zgodnie z ustaleniami badacza) chorób serca, endokrynologicznych, hematologicznych, hepatologicznych, immunologicznych, metabolicznych, urologicznych, płucnych, neurologicznych, dermatologicznych, psychiatrycznych, nefrologicznych lub innych poważnych schorzeń, które wykluczałyby udział w badaniu klinicznym;</li> <li>- historia choroby nowotworowej, w tym guzów litych i nowotworów hematologicznych (z wyjątkiem raka podstawnokomórkowego i płaskonabłonkowego skóry, które zostały całkowicie wycięte i uznane za wyleczone);</li> <li>- zakażenie wirusem niedoboru odporności (HIV);</li> <li>- dodatni wynik testu na wirusa zapalenia wątroby typu C (test na przeciwciała przeciwko wirusowi zapalenia wątroby typu C [HCVAb]) lub wirusa zapalenia wątroby typu B (test na antygen powierzchniowy wirusa zapalenia wątroby typu B</li> </ul>

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie kończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
						[HBsAg] i/lub przeciwciała rdzeniowe wirusa zapalenia wątroby typu B [HBcAb]); - w przeszłości przeszczep lub jakkolwiek terapia zapobiegająca jego odrzuceniu; - w przeszłości PML.
<b>Gobbi 2013, Zecca 2014 [14]-[15]</b>	<p>Randomizowane, częściowo zaślepienie (neurolog oceniający wynik w skali EDSS, rzuty MS, wyniki MRI), jednośrodkowe, badanie kliniczne w układzie grup równoległych; typu IIA<sup>^</sup>, IV fazy; brak danych dotyczących podejścia do testowanej hipotezy.</p> <p>Czas trwania badania: rekrutacja w latach 2010-2011.</p> <p>Sponsor: brak zewnętrznego sponsora; autorzy badania otrzymywali pensje z instytucji, w których byli zatrudnieni.</p> <p>Badanie opublikowane.</p> <p>Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego: niskie.</p>	<p>Pacjenci (18-60 lat) z nawracająco-ustępującą postacią stwardnienia rozsianego leczeni natalizumabem.</p> <p>Schemat leczenia: <u>Grupa kontrolna:</u> zaprzestanie terapii natalizumabem, rozpoczęcie terapii interferonem beta-1b (250 µg podskórnym, co drugi dzień) w ciągu 30 dni po ostatniej dawce natalizumabu, N=9; w przypadku nietolerancji interferonu beta-1b pacjenci mogli zmienić terapię na octan glatirameru (20 mg, podskórnym, codziennie).</p> <p><u>Grupa badana:</u> natalizumab (300 mg dożylnie, co miesiąc), N=10.</p>	<u>Okres leczenia/obserwacji:</u> 12 miesięcy.	<p>17/19 pacjentów (89%) ukończyło badanie (1 pacjentka z grupy leczonej interferonem beta-1b wycofał zgodę na udział w badaniu z powodu nieprzestrzegania procedur; 1 pacjent z grupy leczonej natalizumabem wybrał terapię doustną).</p> <p>Żaden z pacjentów nie został utracony z okresu obserwacji.</p>	<p>- czas do pierwszego rzutu MS; - liczba rzutów MS; - nasilenie rzutów MS; - odsetek pacjentów bez rzutów MS; - potwierdzona progresja niepełnosprawności po 3 miesiącach; - liczba nowych hiperintensywnych zmian w obrazach T2-zależnych; - liczba nowych zmian po wzmocnieniu gadolinem; - profil bezpieczeństwa.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> - pacjenci (mężczyźni i kobiety) w wieku 18-60 lat, z nawracająco-ustępującą postacią stwardnienia rozsianego (zgodnie z kryteriami McDonald'a z 2005 roku), leczeni natalizumabem przez ≥12 miesięcy i obawiający się lub będący w grupie wysokiego ryzyka rozwoju postępującej, wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML); za wysokie ryzyko PML przyjmowano czas trwania terapii natalizumabem równy lub dłuższy niż 12 miesięcy; - brak aktywności MS w czasie terapii natalizumabem (brak rzutów lub progresji niepełnosprawności przez ostatnie 6 miesięcy i brak nowych zmian po wzmocnieniu gadolinem w momencie wykonania MRI przed włączeniem do badania); - pisemna zgoda na udział w badaniu.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> - ciąża lub karmienie piersią; - istotne neurologiczne, internistyczne lub psychiatryczne schorzenia; - terapia steroidami w ciągu ostatniego miesiąca przed włączeniem do badania; - terapia innym lekiem immunomodulującym lub immunosupresyjnym (innym niż steroidy, hormon adrenokortykotropowy [ACTH] lub natalizumab), w ciągu ostatniego roku;</p>

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie kończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
						<ul style="list-style-type: none"> <li>- niezdolność do wyrażenia zgody na udział w badaniu lub przestrzegania procedur związanych z udziałem w badaniu;</li> <li>- jednoczesne uczestnictwo w innych badaniach klinicznych.</li> </ul>
<b>Fox 2014 [16]</b>	<p>Randomizowane, podwójnie zaślepienie (pacjenci, personel medyczny), częściowo kontrolowane placebo, wieloośrodkowe, badanie kliniczne w układzie grup równoległych; typu IIA<sup>^</sup>, IV fazy; brak danych dot. podejścia do testowanej hipotezy (prawdopodobnie <i>superiority</i> względem placebo).</p> <p>Czas trwania badania: marzec 2010 – listopad 2011.</p> <p>Sponsor: Biogen Idec Inc.</p> <p>Badanie opublikowane.</p> <p>Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego: niejasne (wysokie)</p>	<p>Pacjenci (18-60 lat) z nawracającą postacią stwardnienia rozsianego leczeni natalizumabem.</p> <p>Schemat leczenia:  <u>Grupa kontrolna:</u> placebo (infuzje co 4 tygodnie), N=42;  <u>Grupa badana I:</u> interferon beta-1a (Avonex; brak danych dot. dawkowania), N=17;  <u>Grupa badana II:</u> octan glatirameru (Copaxone; brak danych dot. dawkowania), N=17;  <u>Grupa badana III:</u> metyloprednizolon (infuzje co 4 tygodnie, począwszy od 12. tygodnia od randomizacji), N=54;  <u>Grupa badana IV:</u> natalizumab (Tysabri, 300 mg w postaci infuzji, co 4 tygodnie), N=45.</p> <p>W przypadku wystąpienia rzutu choroby w randomizowanej fazie badania, lekarz badający miał możliwość zastosowania u pacjenta kortykosteroidów lub rozpoczęcia na nowo infuzji natalizumabu.</p>	<p><u>Okres leczenia/obserwacji:</u>                  24-28 tygodni fazy randomizowanej + 24 tygodnie fazy otwartej.</p> <p>W 28. tygodniu pacjenci wznowili stosowanie natalizumabu (niezaślepiena faza badania) i zaprzestali stosowania placebo lub innych terapii. Uczestnicy byli obserwowani przez kolejne 24 tygodnie.</p> <p>Łączny czas obserwacji (faza randomizowana+faza otwarta) wynosił 52 tygodnie.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 43/45 (96%) pacjentów z grupy otrzymującej natalizumab ukończyło badanie;</li> <li>- 35/42 pacjentów (83%) z grupy placebo ukończyło badanie;</li> <li>73/88 pacjentów (83%) otrzymujących inne terapie ukończyło badanie.</li> </ul> <p>Przyczyny nieukończenia badania obejmowały: wycofanie zgody na udział w badaniu, odmowę uczestniczenia w wizytach kontrolnych, naruszenie kryteriów włączenia/wykluczenia.</p> <p>Z przedstawionych przyczyn nieukończenia badania wynika, że żaden z pacjentów nie został utracony z okresu obserwacji.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ocena radiologiczna i kliniczna aktywności choroby;</li> <li>- czas do rzutu choroby; (nawrót choroby definiowano jako (1) 1 zmiana Gd+ o objętości &gt;0,8 cm<sup>3</sup>; (2) 2 lub więcej zmian Gd+ o dowolnej objętości, raportowanych przez centralny komitet oceniający wyniki MRI; (3) rzut definiowany jako nowy lub nawracający neurologiczny objaw choroby, niezwiązany z gorączką lub infekcją, trwający co najmniej 24 godziny i związany ze: wzrostem o <math>\geq 1</math> stopień w <math>\geq 2</math> skalach funkcjonalnych EDSS; wzrost o <math>\geq 2</math> stopnie w jednej skali funkcjonalnej EDSS; wzrost o <math>\geq 1,0</math> punktu w całkowitym wyniku w skali EDSS w przypadku, gdy wcześniejszy wynik mieścił się w przedziale 0,0-5,5 punktu; lub wzrost o 0,5 punktu, gdy wcześniejszy wynik wynosił &gt;5,5 punktu),</li> <li>- odstępek pacjentów z rzutem MS;</li> <li>- ocena jakości życia;</li> <li>- ocena zdolności poznawczych;</li> <li>- ocena sprawności ruchowej w skali EDSS;</li> <li>- profil bezpieczeństwa.</li> </ul>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- pacjenci w wieku 18-60 lat, z nawracającą postacią stwardnienia rozsianego, leczeni natalizumabem przez co najmniej 12 miesięcy przed włączeniem do badania;</li> <li>- brak rzutów MS w ciągu 12 miesięcy przed włączeniem do badania;</li> <li>- pisemna zgoda na udział w badaniu.</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- obecność zmian po wzmocnieniu gadolinem w momencie wykonania MRI w czasie wizyt kwalifikujących do udziału w badaniu;</li> <li>- obecność przeciwciał skierowanych przeciwko natalizumabowi;</li> <li>- istotne infekcje lub schorzenia inne niż MS w wywiadzie;</li> <li>- brak możliwości wykonania comiesięcznych skanów MRI w czasie 6 miesięcy;</li> <li>- stosowanie leków immunosupresyjnych w ciągu 24 miesięcy przed włączeniem do badania;</li> <li>- stosowanie dożylnych immunoglobulin, plazmaferezy lub cytaferazy w ciągu 12 miesięcy przed włączeniem do badania;</li> <li>- stosowanie ogólnoustrojowych kortykosteroidów w ciągu 3 miesięcy przed randomizacją.</li> </ul>

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie kończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
<b>Butzkueven i wsp., 2020 [17]</b>	<p>Badanie randomizowane, IV fazy, pojedynczo zaślepienie (sponsor i osoby oceniające wystąpienie punktów końcowych) wielośrodkowe, w układzie grup równoległych (brak informacji na temat podejścia do testowanej hipotezy; badanie przedwcześnie zakończone), typu IIA<sup>^</sup>.</p> <p>Badanie opublikowane.</p> <p>Czas trwania badania: październik 2014-maj 2016.</p> <p>Sponsor: Biogen.</p> <p>Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego: wysokie.</p>	<p>Pacjenci z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego, wcześniej nieleczeni lub leczeni octanem glatirameru lub interferonem beta-1a.</p> <p>Grupa badana: natalizumab 300 mg dożylnie, co 4 tygodnie, N=56 Grupa kontrolna: fingolimod 0,5 mg raz na dobę, doustnie, N=55.</p>	<p>Okres obserwacji - do 64 tygodni. Okres leczenia – do 52 tygodni.</p> <p>Finalnie jednak badania zostało przedwcześnie przerwane decyzją sponsora, z uwagi na zbyt powolną rekrutację. Zaledwie 3,7% pacjentów w grupie badanej i 1,9% w grupie kontrolnej ukończyło 52 tygodnie terapii ocenianymi lekami.</p> <p>Mediana (zakres) czasu obserwacji wynosiła 40,1 (7,1–64,7) tygodni dla natalizumabu i 36,7 (7,0–64,1) tygodni dla fingolimodu.</p>	<p>W grupie badanej, leczonej natalizumabem:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 2 pacjentów nie otrzymało przypisanej terapii;</li> <li>- 90,7% pacjentów przerwało przedwcześnie udział w badaniu decyzją sponsora;</li> <li>- 3,7% pacjentów zostało utraconych z okresu obserwacji;</li> <li>- 1,9% pacjentów przerwało leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych;</li> <li>- 1,9% pacjentów wycofało zgodę na udział w badaniu.</li> </ul> <p>W grupie kontrolnej, leczonej fingolimodem:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 1 pacjent nie otrzymał przypisanej terapii;</li> <li>- 79,6% pacjentów przerwało przedwcześnie udział w badaniu decyzją sponsora;</li> <li>- 1,9% pacjentów zostało utraconych z okresu obserwacji;</li> <li>- 5,6% pacjentów przerwało leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych;</li> <li>- 5,6% pacjentów przerwało udział w badaniu decyzją badacza;</li> <li>- 1,9% pacjentów przerwało udział w badaniu z innych przyczyn.</li> </ul> <p>W analizie bezpieczeństwa uwzględniono pacjentów, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę przypisaną terapii a w analizie skuteczności uwzględniono pacjentów, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę przypisaną terapii i przeszli</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- przekształcenie zmian GD+ w trwałe „czarne dziury” w 52 tygodniu badania;</li> <li>- zmiana liczby nowych zmian Gd+ oraz odsetek pacjentów ze zmianami GD+;</li> <li>- zmiana liczby nowych/nowo powiększonych zmian w sekwencji T2 oraz odsetek pacjentów ze zmianami w sekwencji T2;</li> <li>- ARR;</li> <li>- skumulowane prawdopodobieństwo rzutu;</li> <li>- profil bezpieczeństwa.</li> </ul>	<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- pacjenci z wieku 18-60 lat, z aktywnym rzutowo-remisyjnym stwardnieniem rozsianym, nieleczeni wcześniej natalizumabem, fingolimodem lub immunosupresantami, z co najmniej 1 nową zmianą GD+ w ciągu 6 miesięcy przed fazą przesiewową lub co najmniej 2 nowymi zmianami w sekwencji T2 w badaniu MRI w ciągu 6 miesięcy przed fazą przesiewową (w porównaniu z wynikiem badania MRI na 18 miesięcy przed fazą przesiewową);</li> <li>- wynik w skali EDSS <math>\leq 5,5</math>;</li> <li>- pacjenci mogli być wcześniej leczeni octanem glatirameru lub interferonem beta przez <math>\geq 6</math> miesięcy, jeśli mieli <math>\geq 9</math> hiperintensywnych zmian T2-zależnych w badaniu MRI mózgu i doświadczyli <math>\geq 1</math> rzutu podczas leczenia, w ciągu 6 miesięcy poprzedzających badanie przesiewowe. Pacjenci ze stwardnieniem rozsianym wcześniej nieleczeni i pacjenci, którzy byli wcześniej leczeni przez <math>&lt; 6</math> miesięcy octanem glatirameru lub preparatem interferonu beta, zostali włączeni tylko wtedy, gdy mieli <math>\geq 2</math> rzuty powodujące niesprawność w ciągu 12 miesięcy przed badaniem przesiewowym;</li> <li>- pisemna, świadoma zgoda na udział w badaniu.</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- pacjenci z postępującą postacią stwardnienia rozsianego.</li> </ul>



Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie kończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
				co najmniej jedna ocenę skuteczności (N=54 w grupie badanej i N=54 w grupie kontrolnej).		
<b>Badanie AFFIRM [57]-[61]</b>	<p>Randomizowane, zaślepione, wieloośrodkowe, badanie kliniczne w układzie grup równoległych; typu IIA<sup>^</sup>, III fazy, podejście do testowanej hipotezy: <i>superiority</i> (dla porównania względem placebo).</p> <p>Czas trwania badania: rekrutacja w latach 6.11.2001 – 31.01.2005.</p> <p>Sponsor: Biogen.</p> <p>Badanie opublikowane.</p> <p>Ocena w skali Cochrane: niskie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego.</p>	<p>Pacjenci (18-50 lat) z nawracającą postacią stwardnienia rozsianego.</p> <p><b>Badanie uwzględniła subpopulację pacjentów z RES.</b></p> <p>Schemat leczenia:</p> <p><u>Grupa badana:</u> natalizumab (300 mg dożylnie, co 4 tygodnie, do 116 tygodni), N=627.</p> <p><u>Grupa kontrolna:</u> placebo, N=315.</p>	<p><u>Okres leczenia/obserwacji:</u> 2 lata (116 tygodni).</p>	<p>854/942 pacjentów (91%) ukończyło badanie; 83 pacjentów (łącznie 9%, w tym 8% w grupie natalizumabu i 10% w grupie placebo) wycofało się z badania;</p> <p>- wśród 52 pacjentów z grupy natalizumabu, którzy wycofali się z badania: 15 miało zdarzenia niepożądane, 12 zażądało wycofania, 7 utracono z okresu obserwacji, 4 nie przestrzegano zaleceń, 2 zmarło, 12 miało inny powód;</p> <p>- wśród 31 pacjentów z grupy kontrolnej: 6 miało zdarzenia niepożądane, 13 zażądało wycofania, 5 utracono z okresu obserwacji, a 7 miało inny powód.</p> <p>39 pacjentów przerwało terapię, ale ukończyło badanie (łącznie 4%, w tym 4% pacjentów w grupie natalizumabu i 5% w grupie placebo); 3 pacjentów przydzielonych do grupy placebo, nigdy nie było leczonych, zostali oni uwzględnieni w analizie skuteczności w analizie ITT, ale zostali wykluczeni z analizy bezpieczeństwa.</p>	<p>- liczba rzutów SM (główny punkt końcowy); rzuty definiowano jako nowe lub nawracające objawy neurologiczne niezwiązane z gorączką lub infekcją, które trwały co najmniej 24 godz. i którym towarzyszyły nowe zdiagnozowane przez neurologa;</p> <p>- roczny wskaźnik rzutów (ARR);</p> <p>- potwierdzona 3-miesięczna progresja niepełnosprawności;</p> <p>- nowe lub powiększające się hiperintensywne zmiany T2 w MRI;</p> <p>- liczba zmian wzmocnionych gadolinem;</p> <p>- objętość zmian w T2 MRI;</p> <p>- liczba nowych hipointensywnych zmian wykrytych przez niewzmocnione T1 MRI;</p> <p>- proporcja pacjentów bez nawrotów;</p> <p>- EDSS po 2 latach;</p> <p>- profil bezpieczeństwa.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- pacjenci (mężczyźni i kobiety) w wieku 18-50 lat, z nawracającą (rzutową) postacią stwardnienia rozsianego (zgodnie z kryteriami McDonald'a z 2001 roku);</li> <li>- wynik od 0 do 5,0 w skali EDSS, której ocena waha się od 0 do 10, przy czym wyższe wyniki wskazują na cięższą chorobę;</li> <li>- wykonane badanie MRI pokazujące zmiany wskazujące na SM;</li> <li>- co najmniej jeden medycznie udokumentowany nawrót choroby (rzut) w ciągu 12 miesięcy przed rozpoczęciem badania.</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- pacjenci z chorobą zaklasyfikowaną jako pierwotnie postępująca, wtórnie postępująca lub postępująco-nawracająca;</li> <li>- rzut choroby w ciągu 50 dni przed podaniem pierwszej dawki badanego leku;</li> <li>- leczenie cyklofosfamidem lub mitoksantronem w poprzednim roku lub leczenie interferonem beta, octanem glatirameru, cyklosporyną, azatiopryną, metotreksatem lub dożylną immunoglobuliną w ciągu ostatnich 6 miesięcy;</li> <li>- leczenie interferonem beta, octanem glatirameru lub obydwojma lekami przez ponad 6 miesięcy.</li> </ul>
<b>Badania bez randomizacji/ badania obserwacyjne dla natalizumabu IV</b>						

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie kończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
<b>Lanzillo 2012 [18]</b>	<p>Badanie nierandomizowane, wieloośrodkowe, kohortowe, retrospektywne, z grupą kontrolną, (brak informacji na temat podejścia do testowanej hipotezy), typu IIID<sup>^</sup>.</p> <p>Czas trwania badania: nie podano.</p> <p>Sponsor: brak sponsora.</p> <p>Badanie opublikowane.</p> <p>Ocena w skali NOS: wysoka.</p>	<p>Pacjenci z nawracająco-ustępującą postacią stwardnienia rozsianego.</p> <p>Schemat leczenia: <u>Grupa badana:</u> natalizumab (brak danych dot. dawkowania), N=42.</p> <p><u>Grupa kontrolna:</u> interferon beta-1a (Rebif, 44 µg, podskórnym); N=42.</p>	<u>Okres leczenia/obserwacji:</u> 12-24 miesięcy.	<p>- w grupie otrzymującej natalizumab: po 24 miesiącach wyniki dostępne dla 25/42 (57%) pacjentów: 2 chore przerwały terapię z powodu ciąży; 1 pacjent zmienił ośrodek prowadzący i został utracony z okresu obserwacji; 1 pacjent nie przestrzegał zaleceń; 6 pacjentów przerwało leczenie z powodu zaleceń neurologów a 7 kontynuowało terapię, ale nie zdążyło ukończyć planowanego 24 mies. okresu obserwacji w momencie analizy wyników;</p> <p>- w grupie otrzymującej interferon po 24 miesiącach wyniki dostępne były dla 37/42 pacjentów (88%); 2 pacjentów utraconych z powodu zmiany ośrodka prowadzącego terapię, a 3 kontynuowało terapię, ale nie zdążyło ukończyć planowanego 24 mies. okresu obserwacji w momencie analizy wyników.</p>	<p>- roczny wskaźnik rzutów;</p> <p>- odsetek pacjentów bez rzutów SM;</p> <p>- odsetek pacjentów z potwierdzoną progresją niepełnosprawności;</p> <p>- wynik w skali EDSS;</p> <p>- liczba zmian po podaniu kontrastu.</p>	<p>Dane zbierane retrospektywnie z dwóch baz danych pacjentów ze stwardnieniem rozsianym: University of Naples Federico II i Second University of Naples.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- potwierdzona diagnoza nawracająco-ustępującej postaci stwardnienia rozsianego na podstawie kryteriów Posera 1983 lub McDonald'a 2001;</li> <li>- stosowanie przez co najmniej 12 miesięcy natalizumabu lub interferonu beta-1a podskórnym (44 µg, Rebif);</li> <li>- z uwagi na retrospektywny charakter badania, pisemna zgoda na udział nie była wymagana.</li> </ul> <p>Grupy pacjentów były dopasowywane pod względem płci, wieku, częstości rzutów SM, czasu trwania choroby i wyniku w skali EDSS w momencie rozpoczęcia leczenia.</p>
<b>Spelman 2015 [19]</b>	<p>Wieloośrodkowe, międzynarodowe, retrospektywne badanie z kohortą kontrolną, (brak informacji na temat podejścia do testowanej hipotezy), typu IIID<sup>^</sup>.</p> <p>Czas badania: nie dotyczy.</p> <p>Sponsor: <i>NHMRC, MSBase Foundation; Biogen.</i></p> <p>Badanie opublikowane.</p>	<p>Pacjenci z ustępująco-nawracającą postacią stwardnienia rozsianego, którzy doświadczyli nawrotu choroby w czasie 12 miesięcy przed zmianą terapii (ang. <i>switch</i>).</p> <p>Schemat leczenia: <u>Grupa badana:</u> natalizumab (Tysabri, pacjenci uczestniczący w badaniu o akronimie TOP [341]; N=869.</p> <p><u>Grupa kontrolna:</u> interferon/ octan glatirameru (pacjenci z</p>	<u>Okres leczenia/ obserwacji:</u> rok przed oraz co najmniej 2 lata po zmianie terapii.	Nie dotyczy.	<p>- roczny wskaźnik nawrotów,</p> <p>- przerwanie leczenia,</p> <p>- utrwalona progresja niepełnosprawności,</p> <p>- ocena stopnia niepełnosprawności w skali EDSS.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- pacjenci z ustępująco-nawracającą postacią stwardnienia rozsianego z badania obserwacyjnego TOP lub rejestru MSBase, którzy doświadczyli nawrotu w czasie 12 miesięcy przed zmianą terapii (ang. <i>switch</i>) na natalizumab (TOP) lub interferon beta/ octan glatirameru (MSBase) i rozpoczęli nową terapię w okresie ≤6 miesięcy po przerwaniu leczenia I rzutu.</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <p>-nie dotyczy.</p>

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie kończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	Ocena w skali NOS: wysoka.	rejstru MSBase dopasowani do chorych z kohorty badanej metodą ang. <i>propensity matched</i> ; N=869.				
<b>Prosperini 2012 [20]</b>	<p>Wieloośrodkowe (2 ośrodki kliniczne we Włoszech), prospektywne badanie obserwacyjne z grupą kontrolną, (brak informacji na temat podejścia do testowanej hipotezy), typu IIIB<sup>^</sup>.</p> <p>Czas badania: nie podano.</p> <p>Sponsor: brak sponsora.</p> <p>Badanie opublikowane.</p> <p>Ocena w skali NOS: wysoka.</p>	<p>Pacjenci z ustępująco-nawracającą postacią stwardnienia rozsianego, leczeni II rzutem terapii.</p> <p>Schemat leczenia: <u>Grupa badana:</u> natalizumab (nie podano dawkowania) przez okres do 24 miesięcy; N=114. <u>Grupa kontrolna:</u> zmiana leczenia na inny lek immunomodulacyjny lub zmiana jego dawkowania (zamiana interferonu beta na octan glatirameru lub odwrotnie; zwiększenie dawki lub częstotści podań interferonu beta), przez okres do 24 miesięcy; N=171.</p>	<u>Okres leczenia/ obserwacji:</u> do 24 miesięcy.	Badania nie ukończyło 8/114 (7%) pacjentów z grupy natalizumabu oraz 10/171 (6%) chorych z grupy kontrolnej (głównie z powodu słabej tolerancji lub działań/zdarzeń niepożądanych).	<ul style="list-style-type: none"> <li>- brak aktywności choroby po 12 i 24 miesiącach (brak nawrotu, progresji i aktywności choroby ocenianej w badaniu MRI),</li> <li>-brak nawrotu,</li> <li>- brak progresji (utrwalony wzrost wyniku w skali EDSS o co najmniej 1 punkt od wartości początkowej wynoszącej &lt;5,5 punktu lub o 0,5 punktu od wartości początkowej wynoszącej ≥5,5 punktu, potwierdzony w podczas dwóch wizyt w odstępie czasu wynoszącym 6 miesięcy),</li> <li>- brak aktywności choroby ocenianej w badaniu MRI brak nowych lub powiększenia zmian w obrazie T2-zależnym i brak zmian po wzmocnieniu gadolinem).</li> </ul>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-pacjenci z ustępująco-nawracającą postacią stwardnienia rozsianego rozpoznaną na podstawie kryteriów McDonald'a,</li> <li>-niepowodzenie co najmniej rocznego leczenia I linii z udziałem interferonu beta lub octanu glatirameru (definiowane jako wystąpienie ≥2 nawrotów lub jednego nawrotu związanego z utrwalonym pogorszeniem sprawności o ≥ 1 punkt w skali EDSS).</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-wcześniejsze leczenie immunosupresyjne lub eksperymentalne,</li> <li>-zmiana leczenia na inny immunomodulator z przyczyn innych niż przełom choroby.</li> </ul>

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie kończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
<b>Castillo-Triviano 2011 [21]</b>	Jednoośrodkowe (1 ośrodek kliniczny w Stanach Zjednoczonych), retrospektywne badanie obserwacyjne z równoczesową grupą kontrolną, (brak informacji na temat podejścia do testowanej hipotezy), typu IIID <sup>^</sup> .  Czas badania: listopad 2005-listopad 2008.  Sponsor: <i>Partners MS Center and by the Foundation ILUNDAIN Fundazioa</i> .  Badanie opublikowane.  Ocena w skali NOS: wysoka.	Pacjenci z ustępująco-nawracającą lub wtórnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego, leczeni II rzutu terapii.  <u>Schemat leczenia:</u> <u>Grupa I:</u> natalizumab (4 dawki); N=60; <u>Grupa II:</u> immunosupresanty (nie podano dawkowania) przez co najmniej 3 miesiące; N=22; <u>Grupa III:</u> pacjenci, którzy odmówili leczenia II linii natalizumabem; N=13.	<u>Okres leczenia/ obserwacji:</u> co najmniej 3 miesiące.	Badanie retrospektywne – nie podano informacji o utracie pacjentów.	- roczny wskaźnik nawrotów (ARR), nawrót definiowano jako nowo występujący objaw lub reaktywacja wcześniejszego deficytu przez minimum 24 godziny (przy braku gorączki i objawów infekcji), występujące co najmniej 30 dni po poprzednim epizodzie, - odsetek pacjentów z rzutem choroby; - analiza czynników wpływających na zmniejszenie wskaźnika nawrotów podczas terapii II linii.	<u>Kryteria włączenia:</u> -pacjenci z ustępująco-nawracającą lub wtórnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego, -zalecenie do rozpoczęcia terapii II linii z powodu przełomu choroby pomimo co najmniej 6-miesięcznego leczenia I linii; - co najmniej 3-miesięczna obserwacja po zmianie terapii.  <u>Kryteria wykluczenia:</u> -pacjenci rozpoczynający leczenie II linii z powodu nietolerancji terapii I rzutu, -brak istotnych danych koniecznych do oceny aktywności choroby.
<b>Johnson 2015 [22]</b>	Retrospektywne kohortowe badanie obserwacyjne, oparte na danych z rejestru osób objętych ubezpieczeniem zdrowotnym w USA, (brak informacji na temat podejścia do testowanej hipotezy), typu IIID <sup>^</sup> .  Czas trwania badania/ zbierania danych: styczeń 2009 – kwiecień 2012.  Sponsor: Biogen.  Badanie opublikowane.  Ocena w skali NOS: wysoka.	Dorośli pacjenci z rozpoznaniem stwardnienia rozsianego poddani standardowej terapii interferonem beta/ octanem glatirameru (N=6605) lub otrzymujący natalizumab (N=897). Po dostosowaniu grup liczba pacjentów wynosiła 882 w każdej.  Brak danych odnośnie dawkowania ww. DMT.	<u>Okres obserwacji:</u> 12 miesięcy.	Nie dotyczy.	- ryzyko nawrotu, - czas bez nawrotu - hospitalizacja z powodów związanych z przebiegiem SM, - długość hospitalizacji, - konieczność zastosowania jakichkolwiek, w tym dożylnych lub/ i doustnych kortykosteroidów.	<u>Kryteria włączenia:</u> - rozpoznanie stwardnienia rozsianego, - historia leczenia i realizowanych recept w bazie danych w czasie 12 miesięcy przed i po rozpoczęciu badania.  <u>Kryteria wykluczenia:</u> - ciąża lub okres karmienia piersią, - stosowanie innych leków niż interferon beta/ octan glatirameru lub natalizumab w czasie 12 miesięcy przed i po rozpoczęciu badania
<b>Prosperini 2017 [23]</b>	Retrospektywne kohortowe badanie obserwacyjne,	(Subpopulacja A) Pacjenci z rzutowo-remisyjną postacią		Nie dotyczy.	- brak objawów aktywności choroby (NEDA-3),	<u>Kryteria włączenia dla populacji A:</u>

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie kończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	<p>wieloośrodkowe (8 ośrodków klinicznych we Włoszech), (brak informacji na temat podejścia do testowanej hipotezy), typu IIID<sup>+</sup>.</p> <p>Czas trwania badania/ zbierania danych; brak informacji.</p> <p>Sponsor: brak.</p> <p>Badanie opublikowane.</p> <p>Ocena w skali NOS: wysoka.</p>	<p>stwardnienia rozsianego, którzy nie odpowiadali na interferon beta (N=352) lub octan glatirameru (N=215), po co najmniej 12 miesiącach ciągłego leczenia; z grupy tej:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 215 chorych rozpoczęło terapię natalizumabem,</li> <li>- 202 chorych rozpoczęło stosowanie fingolimodu,</li> <li>- 150 chorych zmieniło stosowany preparat w formie do wstrzyknięcia na inny (interferon beta na octan glatirameru i odwrotnie).</li> </ul> <p>Brak danych odnośnie dawkowania ww. DMT.</p> <p>(Subpopulacja B) Pacjenci z wysoko aktywnym stwardnieniem rozsianym, wcześniej nieleczeni; uwzględniono łącznie 216 pacjentów z wysoko aktywnym RRMS, którzy rozpoczęli terapię I linii z zastosowaniem: interferonu beta-1b (w dawce 250 µg, co drugi dzień, n=42), interferon beta-1a (44 µg trzy razy w tygodniu, n=51), fingolimodu (n=63) lub natalizumabu (n=60).</p>	<p><u>Okres obserwacji:</u> 24 miesiące.</p>		<ul style="list-style-type: none"> <li>- wystąpienie nawrotu,</li> <li>- czas do wystąpienia nawrotu,</li> <li>- progresja niepełnosprawności w skali EDSS,</li> <li>- radiologiczna aktywność choroby,</li> <li>- redukcja stopnia nasilenia niepełnosprawności w skali EDSS.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- wystąpienie <math>\geq 2</math> nawrotów lub 1 nawrotu wraz z progresją niepełnosprawności według EDSS o <math>\geq 2,0</math> punkty względem stanu w czasie wcześniejszej, rocznej terapii I linii interferonem beta lub octanem glatirameru.</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia dla populacji A:</u> -wcześniejsze stosowanie leków immunosupresyjnych.</p> <p><u>Kryteria włączenia dla populacji B:</u> - pacjenci z wysoko aktywną rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego, wcześniej nieleczeni lekami modyfikującymi przebieg choroby, u których wystąpiły <math>\geq 2</math> rzuty w poprzednim roku i <math>\geq 1</math> zmiana GD+ w badaniu MRI mózgu lub rdzenia kręgowego; - pacjenci kwalifikujący się do leczenia natalizumabem lub fingolimodem zgodnie z kryteriami obowiązującymi we Włoszech oraz pacjenci spełniający te same kryteria, ale którzy z uwagi na brak dostępności lub własne preferencje rozpoczęli terapię preparatami w formie do wstrzyknięcia (interferonami beta).</p> <p><u>Kryteria wykluczenia dla populacji B:</u> - nie podano.</p>
<p><b>Kapica-Topczewska 2019 [24]</b></p>	<p>Prospektywne kohortowe badanie obserwacyjne, wieloośrodkowe (128 oraz 59 ośrodków klinicznych w Polsce realizujących programy lekowe dla chorych na SM, odpowiednio leczenia I oraz II linii), (brak informacji na temat podejścia do</p>	<p>Pacjenci z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego otrzymujący interferon beta lub octan glatirameru w I linii leczenia (N=10 764) lub natalizumab lub fingolimod w II linii leczenia (N= 1 042) w ramach programów lekowych.</p>	<p><u>Okres obserwacji:</u> 4 lata.</p>	<p>Nie dotyczy.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- czas do wystąpienia rzutu,</li> <li>- odsetek pacjentów bez nawrotu lub progresji niepełnosprawności,</li> <li>- czas do progresji niepełnosprawności według EDSS,</li> <li>- czas do wystąpienia aktywności radiologicznej choroby</li> </ul>	<p><u>Kryteria włączenia/ wykluczenia:</u> zgodnie z obowiązującymi programami lekowymi realizowanymi w Polsce.</p>

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie kończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	<p>testowanej hipotezy), typu IIIB<sup>^</sup>.</p> <p>Czas trwania badania/ zbierania danych: 2014-2018.</p> <p>Sponsor: brak.</p> <p>Badanie opublikowane.</p> <p>Ocena w skali NOS: wysoka.</p>				<p>- czas bez objawów aktywności choroby (NEDA-3).</p>	
<b>Spelman 2016 [26]</b>	<p>Badanie nierandomizowane, obserwacyjne, prawdopodobnie wielośrodkowe, retrospektywne, z grupą kontrolną, (brak informacji na temat podejścia do testowanej hipotezy), typu IIID<sup>^</sup>.</p> <p>Czas trwania badania: nie podano.</p> <p>Sponsor: NHMRC Career Development Award (Clinical), NHMRC Early Career Fellowship, NHMRC Project Grants, NHMRC Center for Research Excellence, SMBase Foundation (organizacja non-profit, otrzymująca wsparcie finansowe od Merck Serono, Biogen, Novartis Pharma, Bayer-Schering, Sanofi-Aventis, BioCSL). Program obserwacyjny dla Tysabri jest w pełni finansowany przez Biogen; granty Czeskiego Ministerstwa Edukacji.</p>	<p>Pacjenci z nawracająco-ustępującą postacią stwardnienia rozsianego nie stosujący wcześniej leków modyfikujących przebieg choroby.</p> <p>Schemat leczenia: <u>Grupa badana:</u> natalizumab (Tysabri, brak danych dot. dawkowania); N=430, po dopasowaniu: N=366.</p> <p><u>Grupa kontrolna:</u> komparatory - interferon beta-1b (Betaferon/ Betaseron, Extavia), interferon beta-1a (Rebif, Avonex) lub octan glatirameru (Copaxone) – brak danych dot. dawkowania; N=2120; po dopasowaniu: N=366.</p>	<p><u>Okres leczenia/obserwacji:</u> średni czas leczenia i obserwacji wyniósł 3,1 (SD±2,7) roku w grupie chorych stosujących komparatory w porównaniu do 2,0 (SD±1,4) lat w przypadku stosowania natalizumabu.</p>	<p>Nie dotyczy.</p>	<p>- częstość występowania rzutów SM; - odsetek pacjentów, którzy przerwali leczenie; - roczny wskaźnik rzutów; - czas do wystąpienia pierwszego rzutu SM; - potwierdzona progresja niepełnosprawności trwająca 3 miesiące; - pole powierzchni pod krzywą zależności niepełnosprawności od czasu; - wynik w skali EDSS.</p>	<p>Dane dotyczące pacjentów poddanych leczeniu natalizumabem lub komparatorami zostały wyekstrahowane z odpowiednio: badania obserwacyjnego TOP oraz rejestru MSBase.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <p>- pacjenci z ustępująco-nawracającą postacią stwardnienia rozsianego w stanie aktywnym (definiowanym jako ≥1 rzut w czasie ostatnich 12 miesięcy lub ≥1 zmiana po wzmocnieniu gadolinem w momencie rozpoczęcia badania (definiowany jako czas rozpoczęcia terapii DMT);</p> <p>- pacjenci nie stosujący wcześniej leków modyfikujących przebieg choroby.</p> <p>Porównania wykonywane były między dobranymi/ dostosowanymi parami pacjentów, którzy stosowali natalizumab i chorymi, którzy stosowali wybrane komparatory w ramach I linii leczenia modyfikującego przebieg choroby.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <p>- pacjenci z danymi tylko dla mniej niż 3 miesięcy obserwacji lub brakiem badania mózgu metodą MRI</p>

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie kończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	Badanie opublikowane.  Ocena w skali NOS: wysoka.					w czasie 6 miesięcy przed rozpoczęciem terapii DMT byli wykluczeni z analizy.
<b>Zivadinov 2012 [29]</b>	<p>Prospektywne badanie kliniczno-kontrolne, otwarte, jednośrodkowe, (brak informacji na temat podejścia do testowanej hipotezy), typu III<sup>E</sup>.</p> <p>Okres, w którym rekrutowano chorych: wrzesień 2006 – wrzesień 2007.</p> <p>Sponsor: Biogen Idec.</p> <p>Badanie opublikowane.</p> <p>Ocena w skali NOS: wysoka.</p>	<p>Pacjenci ze stwardnieniem rozsianym, postacią rzutowo-remisyjną lub rzutową, wtórnie postępującą, leczeni natalizumabem lub interferonem beta w monoterapii.</p> <p><u>Schemat leczenia:</u> Kohorta badana: natalizumab w dawce 300 mg dożylnie co 4 tygodnie, N=77. Kohorta kontrolna 1.: interferon beta-1a domięśniowo w dawce 30 µg na tydzień, N=26. Kohorta kontrolna 2.: zdrowe osoby, N=22.</p>	<u>Okres leczenia/ obserwacji:</u> 2 lata.	<p>Spośród 125 chorych, 110 ukończyło 1. rok leczenia (81% oraz 100%, odpowiednio w kohorcie badanej oraz kontrolnej 1.) oraz 60 pacjentów ukończyło 2. rok leczenia (odpowiednio: 52% i 31%).</p>	<p>-zmiany demielinizacyjne i remielinizacyjne w istocie białej mózgu, -objętość zmian T1, T2 I Gd+, - nawrót choroby, - progresja niepełnosprawności w skali EDSS.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> - wiek 18-65 lat, - rozpoznanie stwardnienia rozsianego zgodnie z kryteriami Polmana; postaci rzutowo-remisyjnej lub rzutowej, wtórnie postępującej, - nasilenie niepełnosprawności ≤6,5 punktu w skali EDSS, - czas trwania choroby &gt;30 lat, - prawidłowa funkcja nerek, - rozpoczęcie leczenia natalizumabem lub interferonem beta-1a.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> - klinicznie istotne choroby infekcyjne w czasie 30 dni przed rozpoczęciem badania, - jakiegokolwiek poważne choroby będące przeciwwskazaniem do stosowania natalizumabu, - nieprawidłowe wyniki badania krwi, - znana nadwrażliwość na lek, - stosowanie DMT w czasie 2 tygodni przed skryningiem do badania, - stosowanie leków immunosupresyjnych w czasie poprzednich 3 miesięcy, - ciąża i okres karmienia piersią, - planowanie ciąży przypadającej na czas trwania badania.</p>
<b>Vollmer 2019 [25]</b>	<p>Retrospektywne kohortowe badanie obserwacyjne, jednośrodkowe, (brak informacji na temat podejścia do testowanej hipotezy), typu III<sup>D</sup>.</p> <p>Czas trwania badania/ zbierania danych: styczeń 2010 - 1 październik 2013.</p>	<p>Pacjenci ze stwardnieniem rozsianym leczeni natalizumabem (N=451), fingolimodem (N=271) lub fumaranem dimetylu (N=342).</p> <p>Brak danych odnośnie dawkowania ww. DMT.</p>	<u>Okres leczenia/ obserwacji:</u> 2 lata.	Nie dotyczy.	<p>-złożony punkt końcowy: kliniczny nawrót/ nowe zmiany w T2, zmiany Gd+, - przerwanie leczenia, - czas do przerwania leczenia, - zakażenie wirusem JC, - profil bezpieczeństwa, - utrata z okresu obserwacji.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> - rozpoznanie SM, - negatywny wynik testu na obecność przeciwciał anti-JC (tylko w przypadku leczenia natalizumabem).</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> - nie podano.</p>

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie kończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	Sponsor: brak. Badanie opublikowane. Ocena w skali NOS: wysoka.					
<b>De Masi 2021 [27]</b>	Retrospektywne kohortowe badanie obserwacyjne, przekrojowe, wielośrodkowe (3 ośrodki kliniczne we Włoszech), (brak informacji na temat podejścia do testowanej hipotezy), typu IIID^. Czas trwania badania: maj 2017 – maj 2020. Sponsor: brak danych. Badanie opublikowane. Ocena w skali NOS: wysoka.	Pacjenci ze stwardnieniem rozsianym, którzy ukończyli co najmniej 3 miesiące leczenia natalizumabem (N=94) lub fumaranem dimetylu (N=173).  Brak danych z zakresu dawkowania ww. DMT.	<u>Okres obserwacji:</u> 36,0 miesiący (zakres: 24,0–36,0).	Nie dotyczy.	- zależność niepełnosprawności ruchowej od wieku pacjentów, wieku, w którym wystąpiła choroba, czasu trwania choroby, -odsetek chorych z pogorszeniem niesprawności w subpopulacji pacjentów z wyjściowym EDSS $\geq 3,5$ punktu.	<u>Kryteria włączenia:</u> - rozpoznanie SM zgodnie z kryteriami McDonlada/ Polmana bez względu na czas trwania choroby, - wiek od 20 do 70 lat, - nasilenie niepełnosprawności: 1,0-7,0 w skali EDSS, - wyniki badania MRI mózgu i rdzenia kręgowego w okresie $\leq 3$ miesięcy przed włączeniem do badania, - regularne badania neurologiczne.  <u>Kryteria wykluczenia:</u> -współistniejące choroby metaboliczne, - choroby neuro-mięśniowe.
<b>Sacca 2018 [28]</b>	Retrospektywne kohortowe badanie obserwacyjne, wielośrodkowe (24 ośrodki we Włoszech), (brak informacji na temat podejścia do testowanej hipotezy), typu IIID^. Czas trwania badania/ zbierania danych: styczeń 2010 – czerwiec 2017. Sponsor: brak (autorzy zaznaczyli, że Novartis Pharma nie była zaangażowana w projekt i nie miała dostępu do danych). Badanie opublikowane.	Pacjenci ze stwardnieniem rozsianym leczeni różnymi terapiami w ramach I linii leczenia (w tym natalizumabem, komparatorami), lub innymi lekami, N=2954  Pacjenci stosujący: natalizumab, (N=195), interferon (N=1575), octan glatirameru (N=548), fumaran dimetylu (N=314), teryflunomid (N=109),  Brak danych odnośnie dawkowania natalizumabu i pozostałych DMT.	<u>Okres leczenia/ obserwacji:</u> mediana 6,1 roku (zakres 0,1-7,3 roku) dla pacjentów zdiagnozowanych w 2010 roku i 0,13 roku (zakres 0-0,4) dla pacjentów zdiagnozowanych w 2017 roku.	Nie dotyczy.	-zmiana terapii na inny lek z powodu braku skuteczności lub bezpieczeństwa/tolerancji.	<u>Kryteria włączenia:</u> - pacjenci w wieku $>16$ lat, z diagnozą RRMS (zgodnie z <i>International Panel Diagnostic Criteria</i> 2001, zrewidowanych w 2010 roku) - pisemna zgoda na udział w badaniu; - pacjenci, którzy rozpoczęli terapię lekami modyfikującymi przebieg choroby [I linii] między styczniem 2010 roku a czerwcem 2017 roku.  <u>Kryteria wykluczenia:</u> - brak.



Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie kończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	Ocena w skali NOS: wysoka.					
<b>Silva Julian i wsp. 2020 [30]</b>	Retrospektywne kohortowe badanie obserwacyjne, (brazylijska baza danych), (brak informacji na temat podejścia do testowanej hipotezy), typu IIID <sup>^</sup> .  Czas trwania badania/ zbierania danych: analiza danych w grudniu 2018 (dane zbierane od 1 stycznia 2013 roku do 31 grudnia 2017 roku).  Sponsor: Biogen Brazil.  Badanie opublikowane.  Ocena w skali NOS: średnia.	Pacjenci z RRMS leczeni w Brazylii, N=2876.  W badaniu wyodrębniono dwie kohorty pacjentów: - kohortę I – obejmującą wszystkich chorych z RRMS, którzy mieli jedno zgłoszenie (roszczenie) związane z leczeniem stwardnienia rozsianego, w bazie danych DATASUS prowadzonej przez brazylijskie Ministerstwo Zdrowia, N=2876. - kohortę II – obejmującą pacjentów z kohorty I, stosujących natalizumab (N=540) lub fingolimod (N=465) w ramach leczenia II linii.  Brak danych odnośnie dawkowania natalizumabu i fingolimodu.	<u>Okres leczenia/ obserwacji:</u> Co najmniej 12 miesięcy;- dla fingolimodu: mediana – 14,01 miesiąca (zakres: 0,95-33,09); - natalizumab: mediana – 16,02 miesiąca (zakres: 0-66,09)	Nie dotyczy.	-ocena wzorców leczenia DMT, w tym stopnia wykorzystania poszczególnych leków w różnych liniach leczenia; - ocena wskaźnika hospitalizacji, czasu hospitalizacji oraz przyczyn hospitalizacji.	<u>Kryteria włączenia:</u> - pacjenci, w przypadku których zarejestrowano co najmniej jedno roszczenie w bazie danych DATASUS, związane z leczeniem stwardnienia rozsianego (pomiędzy styczniem 2013 roku a grudniem 2017 roku).  Kryteria włączenia do kohorty I: - pacjenci rozpoczynający leczenie jakimkolwiek lekiem związanym z leczeniem rozpoznania G.35; - wiek ≥18 roku życia; - okres obserwacji wynoszący co najmniej 12 miesięcy od pierwszego zgłoszenia związanego z leczeniem G.35; - stosowanie co najmniej dwóch linii leczenia.  Kryteria włączenia do kohorty II: analogiczne jak do kohorty I oraz: - pacjenci leczeni natalizumabem lub fingolimodem w drugiej linii leczenia, po niepowodzeniu stosowania leków platformowych; - pacjenci dopasowani z zastosowaniem metody dopasowania wskaźnika skłonności (ang. <i>propensity score matching</i> ).  <u>Kryteria wykluczenia:</u> - brak.
<b>Hillert i wsp. 2021 [31]</b>	Badanie kohortowe, obserwacyjne, (dane z 5 baz danych), (brak informacji na temat podejścia do testowanej hipotezy), typu IIIC lub IIID <sup>^</sup> .	Pacjenci z RRMS leczeni DMT, N=110 326.  Kohorta I: interferon beta - 116 551 epizodów leczenia (epizod leczenia definiowano jako czas od rozpoczęcia stosowania DMT	<u>Okres leczenia/ obserwacji:</u> Okres obserwacji dla wszystkich leczonych pacjentów od 1 stycznia 1996 do 31 grudnia 2016 roku; średni czas trwania leczenia w populacji ogólnej – 2,23 roku.	Ogółem 68,2% pacjentów przerwało jakąkolwiek ze stosowanych terapii.	- ocena częstości przerwania terapii poszczególnymi DMT wraz z przyczynami; - ocena wytrwałości w leczeniu (persistence).	<u>Kryteria włączenia:</u> - pacjenci, których dane figurowały w 5 europejskich bazach danych: we włoskim rejestrze stwardnienia rozsianego, francuskim OFSEP, rejestrów duńskich i szwedzkich i międzynarodowej bazie MSBase od 1

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie kończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	<p>Czas trwania badania/ zbierania danych: od 1 stycznia 1996 do 31 grudnia 2016 roku.</p> <p>Sponsor: Biogen.</p> <p>Badanie opublikowane.</p> <p>Ocena w skali NOS: średnia.</p>	<p>odnotowanego przez klinicystę do przerwania leczenia).</p> <p>Kohorta II: natalizumab (33 974 epizody leczenia);</p> <p>Kohorta III: octan glatirameru (32 324 epizody leczenia)</p> <p>Kohorta IV: fingolimod (19 675 epizodów leczenia).</p> <p>Brak danych odnośnie dawkowania natalizumabu i fingolimodu.</p>				<p>stycznia 1996 do 31 grudnia 2016 roku;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- pacjenci ze stwardnieniem rozsianym rozpoznany zgodnie z kryteriami Posera lub McDonalda, którzy rozpoczęli leczenie co najmniej jednym DMT z powodu rzutowo-remisyjnej postaci choroby; rozpoczęcie leczenia definiowano jako co najmniej jedna iniekcja/infuzja (lub co najmniej jedno doustne przyjęcie) leku;</li> <li>- wymagane było aby pacjenci przed datą zaindeksowania ciągłość ubezpieczenia zdrowotnego przez co najmniej 6 miesięcy.</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- pacjenci bez zdiagnozowanego RRMS lub pacjenci z RRMS, którzy nie rozpoczęli stosowania DMT.</li> </ul>
<p><b>Meca-Lallana 2020 [32]</b></p>	<p>Badanie nierandomizowane, wielośrodkowe, retrospektywne, obserwacyjne, kohortowe, z grupą kontrolną, (brak informacji na temat podejścia do testowanej hipotezy), typu IIID<sup>^</sup>.</p> <p>Analiza wyników od pacjentów leczonych od listopada 2011 roku do kwietnia 2013 roku.</p> <p><u>Sponsor:</u> Novartis Farmacéutica, SA.</p> <p><u>Badanie opublikowane.</u></p> <p><u>Ocena w skali NOS:</u> wysoka.</p>	<p>Pacjenci z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego.</p> <p><u>Grupa badana:</u> fingolimod (brak danych dot. dawkowania), N=183.</p> <p><u>Grupa kontrolna:</u> natalizumab (brak danych dot. dawkowania), N=130.</p>	<p><u>Okres leczenia/obserwacji:</u> 12-36 miesięcy.</p>	<p>W pierwszym roku terapii drugiej linii 1,1% pacjentów stosujących fingolimod przerwało leczenie na stałe a 5,4% czasowo; natomiast w grupie stosującej natalizumab - 1,4% na stałe a 2,3% czasowo.</p> <p>Zdarzenia niepożądane były najczęstszymi przyczynami czasowych przerw w leczeniu (u 5,4% pacjentów stosujących fingolimod i 1,5% pacjentów stosujących natalizumab). Najczęstszymi przyczynami trwałych przerw w leczeniu był brak skuteczności leczenia i decyzja pacjentów w grupie leczonej fingolimodem (po 1,1% z każdej przyczyny) oraz dodatni wynik badań serologicznych w kierunku wirusa Johna Cunninghama</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- roczny wskaźnik rzutów (ARR);</li> <li>- liczba nawrotów;</li> <li>- czas do pierwszego nawrotu;</li> <li>- odsetek pacjentów bez nawrotów;</li> <li>- odsetek pacjentów z potwierdzoną progresją niepełnosprawności;</li> <li>- liczba zmian T1 ulegających wzmocnieniu po podaniu kontrastu;</li> <li>- odsetek pacjentów wolnych od zmian T1 ulegających wzmocnieniu po podaniu kontrastu;</li> <li>- odsetek pacjentów bez nowych lub powiększających się hiperintensywnych zmiany T2-zależnych;</li> <li>- odsetek pacjentów bez aktywności radiologicznej/klinicznej/ wolnych od choroby;</li> </ul>	<p>Dane zbierane retrospektywnie z dokumentacji medycznej w 33 szpitalnych poradniach neurologicznych prowadzących działalność medyczną dedykowaną pacjentom z RRMS.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- wiek od 18 do 55 lat;</li> <li>- potwierdzona diagnoza rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego na podstawie kryteriów McDonalda z 2010 roku;</li> <li>- stosowanie fingolimodu lub natalizumabu w okresie od listopada 2011 roku do kwietnia 2013 roku, z co najmniej 12. miesięczną obserwacją;</li> <li>- z uwagi na retrospektywny charakter badania, pisemna zgoda na udział nie była wymagana.</li> </ul> <p>Grupy pacjentów były dopasowywane pod względem wieku, wyniku w skali EDSS, liczby</p>

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie kończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
				w grupie stosującej natalizumab (1,5%).	- profil bezpieczeństwa.	zmian w obrazach T1-zależnych wzmacniających się po podaniu kontrastu, liczby zmian w obrazach T2-zależnych przy rozpoczynaniu terapii drugiego rzutu, ARR i czasu jaki upłynął od postawienia diagnozy RRMS.  <u>Kryteria wykluczenia:</u> - inny przebieg kliniczny choroby niż postać rzutowo-remisyjna; - wcześniejsze leczenie fingolimodem, natalizumabem, immunoglobulinami, cyklofosfamidem, kladrybiną, mitoksantronem i/lub przeciwciałami monoklonalnymi w dowolnym momencie oraz leczenie lekami immunosupresyjnymi lub eksperymentalnym DMT w ciągu 12. miesiący przed rozpoczęciem leczenia fingolimodem lub natalizumabem; - nieleczeni wcześniej pacjenci, u których pierwszym DMT był fingolimod lub natalizumab z powodu szybko rozwijającej się ciężkiej postaci RRMS.
<b>Guger 2017</b> <b>[33]</b>	Badanie nierandomizowane, wielośrodkowe, prospektywne, obserwacyjne, kohortowe, z grupą kontrolną, (brak informacji na temat podejścia do testowanej hipotezy), typu IIIB <sup>^</sup> .  Analiza wyników od pacjentów leczonych natalizumabem lub fingolimodem od 2011 roku.  <u>Sponsor:</u> brak danych.  Badanie opublikowane.	Pacjenci z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego.  <u>Grupa badana:</u> fingolimod (brak danych dot. dawkowania), N=332.  <u>Grupa kontrolna:</u> natalizumab (brak danych dot. dawkowania), N=246.	<u>Okres leczenia/obserwacji:</u> 12-24 miesiący.	Przyczyną przerwania leczenia natalizumabem była głównie obecność przeciwciał przeciwko wirusowi Johna Cunninghama (JCV) i czas trwania leczenia dłuższy niż 2 lata (n=47), a inne rzadkie przyczyny to przerwanie leczenia na życzenie pacjenta (n=41), progresja choroby (n=12) i zdarzenia niepożądane (n=14).  Głównymi powodami przerwania stosowania fingolimodu były zdarzenia	- roczny wskaźnik rzutów (ARR) w ciągu 24. miesiący od rozpoczęcia leczenia; - liczba nawrotów; - progresja lub regresja wyniku EDSS potwierdzona po 3. i 6. miesiącach; - zmiana wyniku EDSS w ciągu 24. miesiący.	Dane zbierane prospektywnie z dokumentacji medycznej austriackiego rejestru Leczenia Stwardnienia Rozsianego (AMSTR).  <u>Kryteria włączenia:</u> - pacjenci rozpoczynający leczenie fingolimodem lub natalizumabem udokumentowane w AMSTR od 2011 roku z kontynuacją leczenia przez co najmniej 24 miesiące; - pacjenci leczeni natalizumabem lub fingolimodem musieli mieć co najmniej jeden nawrót w ciągu ostatnich 12. miesiący pomimo leczenia interferonem beta lub octanem glatirameru i co najmniej 9 zmian T2-zależnych lub co najmniej

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie kończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	Ocena w skali NOS: wysoka.			niepożądane (n=33), następnie progresja choroby (n=22) i życzenie pacjenta (n=16).		<p>jedną zmianę ulegającą wzmocnieniu po podaniu kontrastu w niedawnym rezonansie magnetycznym mózgu („wskazanie A”) lub dwa lub więcej ciężkich nawrotów w ciągu ostatnich 12. miesięcy, u osób wcześniej nieleczonych i jedna lub więcej zmian ulegających wzmocnieniu po podaniu kontrastu w badaniu MRI mózgu lub znaczny wzrost liczby zmian w obrazach T2-zależnych w porównaniu z wcześniejszym niedawnym badaniem MRI („wskazanie B”).</p> <p>Grupy pacjentów były dopasowywane pod względem wieku, czasu trwania choroby, liczby nawrotów w czasie 12. miesięcy przed punktem wyjściowym, wyniku EDSS, obecności co najmniej 9 zmian T2-zależnych w obrazie MRI i co najmniej jednej zmiany T1 w obrazie MRI wzmocnionej po podaniu kontrastu.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> brak danych.</p>
<b>Koch-Henriksen 2016 [34]</b>	<p>Badanie nierandomizowane, wielośrodkowe, prospektywne, obserwacyjne, kohortowe, z grupą kontrolną, (brak informacji na temat podejścia do testowanej hipotezy), typu IIIB<sup>^</sup>.</p> <p>Analiza wyników od pacjentów leczonych natalizumabem lub fingolimodem od lipca 2011 roku do marca 2015 roku.</p> <p><u>Sponsor:</u> brak sponsora.</p>	<p>Pacjenci z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego.</p> <p><u>Grupa badana:</u> fingolimod (brak danych dot. dawkowania), N=464.</p> <p><u>Grupa kontrolna:</u> natalizumab (brak danych dot. dawkowania), N=464.</p>	<u>Okres leczenia/obserwacji:</u> 12-24 miesięcy.	Siedemdziesięciu pacjentów zrezygnowało z leczenia przed pierwszą wizytą kontrolną, a 381 nie spełniało kryteriów dopasowania. W ramieniu natalizumabu najczęstszymi przyczynami przerwania leczenia przed pierwszą wizytą kontrolną były zdarzenia niepożądane (n=13), przeciwciała przeciwko natalizumabowi (n=7), ciąża (n=3), decyzja pacjenta (n=2), niepowodzenie leczenia (n=1) i inne powody (n=4).	<ul style="list-style-type: none"> <li>- roczny wskaźnik rzutów (ARR);</li> <li>- liczba nawrotów;</li> <li>- częstość nawrotów;</li> <li>- częstość nawrotów podczas leczenia sterydami;</li> <li>- odsetek pacjentów bez nawrotów;</li> <li>- czas do pierwszego nawrotu;</li> <li>- odsetek pacjentów, u których EDSS poprawił się, pogorszył się lub był bez zmian podczas leczenia.</li> </ul>	<p>Dane zbierane prospektywnie z dokumentacji medycznej duńskiego Rejestru Leczenia Stwardnienia Rozsianego.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- pacjenci z RRMS rozpoczynający leczenie fingolimodem lub natalizumabem udokumentowane w duńskim Rejestrze Leczenia Stwardnienia Rozsianego od lipca 2011 roku do marca 2015 roku;</li> <li>- pacjenci z RRMS w ramach leczenia pierwszej linii interferonem-beta lub octanem glatirameru powinni mieć co najmniej jeden znaczący nawrót w ciągu roku;</li> </ul>

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie kończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	<p>Badanie opublikowane.</p> <p><u>Ocena w skali NOS:</u> wysoka.</p>			<p>Z kolei wśród pacjentów leczonych fingolimodem najczęstszymi przyczynami przerwania leczenia były zdarzenia niepożądane (n=29), decyzja pacjenta (n=4), niepowodzenie leczenia (n=2), ciąża (n=1) i inne powody (n=4).</p> <p>Żaden pacjent nie został utracony z obserwacji podczas leczenia modyfikującego przebieg choroby.</p>		<p>- dotychczas nieleczeni pacjenci mogli bezpośrednio rozpocząć leczenie drugiego rzutu, jeśli w ciągu roku wystąpiły u nich dwa poważne nawroty z objawami rezydualnymi i aktywnym zmianami w MRI tj. z obecnością zmian wzmocnionych po podaniu kontrastu lub istotnym zwiększeniem zmian T2-zależnych w porównaniu z wcześniejszymi skanami MRI.</p> <p>Grupy pacjentów były dopasowywane pod względem wieku, płci, wskaźnika ARR podczas wcześniejszego leczenia, braku wcześniejszego leczenia, wskaźnika ciężkości stwardnienia rozsianego, czasu trwania stwardnienia rozsianego.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> brak danych.</p>
<p><b>Baroncini 2016 [35]</b></p>	<p>Badanie nierandomizowane, wieloośrodkowe (dwa ośrodki we Włoszech), retrospektywne, obserwacyjne, kohortowe, (brak informacji na temat podejścia do testowanej hipotezy), typu IIID<sup>+</sup>.</p> <p>Analiza wyników od pacjentów leczonych od czerwca 2011 roku do lutego 2014 roku.</p> <p><u>Sponsor:</u> brak sponsora.</p> <p>Badanie opublikowane.</p> <p><u>Ocena w skali NOS:</u> wysoka.</p>	<p>Pacjenci z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego.</p> <p><u>Grupa badana:</u> fingolimod (brak danych dot. dawkowania), N=102.</p> <p><u>Grupa kontrolna:</u> natalizumab (brak danych dot. dawkowania), N=102.</p>	<p><u>Okres leczenia/obserwacji:</u> 12-24 miesięcy.</p>	<p>Po przeprowadzeniu dopasowania wskaźnika skłonności, 7 pacjentów z grupy leczonej natalizumabem i 4 leczonych fingolimodem utracono z okresu obserwacji.</p> <p>W czasie 12. miesięcy badania, 11 pacjentów leczonych natalizumabem przerwało leczenie: z powodu obecności przeciwciał przeciwko natalizumabowi (n=4), obawy przed rozwojem postępującej wieloogniskowej encefalopatii (n=3), zdarzeń niepożądanych (n=2), braku</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- czas do pierwszego nawrotu;</li> <li>- ARR po 12. i 24. miesiącach;</li> <li>- EDSS po 12. i 24. miesiącach;</li> <li>- czas do pogorszenia niepełnosprawności;</li> <li>- czas do poprawy niepełnosprawności;</li> <li>- odsetek pacjentów z aktywnością choroby w obrazie MRI, definiowaną jako obecność <math>\geq 1</math> nowej/powiększającej się zmiany T2 w stosunku do poprzedniego obrazowania MRI i/lub obecność <math>\geq 1</math> zmiany Gd+ po 12. i 24. miesiącach;</li> <li>- czas do wystąpienia pierwszych objawów</li> </ul>	<p>Dane zbierane retrospektywnie z dokumentacji medycznej z dwóch ośrodków prowadzących działalność medyczną dedykowaną pacjentom ze stwardnieniem rozsianym.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- wiek od 18 lat;</li> <li>- stosowanie fingolimodu lub natalizumabu w okresie od czerwca 2011 roku do lutego 2014 roku, w odpowiedzi na niepowodzenie leczenia pierwszego rzutu (interferon lub octan glatirameru).</li> </ul> <p>Grupy pacjentów były dopasowywane pod względem wieku, wyniku w skali EDSS, liczby zmian w obrazach T1-zależnych wzmacniających się po podaniu kontrastu, liczby zmian w obrazach T2-zależnych przy rozpoczynaniu</p>

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie kończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
				<p>skuteczności leczenia (n=1) i ciąży (n=1).</p> <p>W czasie 24. miesięcy badania, 14 pacjentów leczonych natalizumabem przerwało leczenie: z powodu obawy przed rozwojem postępującej wieloogniskowej encefalopatii (n=9), zdarzeń niepożądanych (n=1), braku skuteczności</p> <p>leczenia (n=1) i ciąży (n=3). Z grupy leczonej fingolimodem, 7 pacjentów przerwało leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych (n=4), braku skuteczności leczenia (n=2) i ciąży (n=1).</p>	<p>aktywności choroby zgodnie z brakiem dowodów na aktywność choroby (NEDA-3);</p> <p>- profil bezpieczeństwa.</p>	<p>terapii drugiego rzutu, ARR i czasu jaki upłynął od postawienia diagnozy RRMS.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- wiek &lt;18 lat;</li> <li>- leczenie lekami immunosupresyjnymi w roku poprzedzającym badanie;</li> <li>- postępujący przebieg stwardnienia rozsianego;</li> <li>- wcześniejsze leczenie fingolimodem lub natalizumabem.</li> </ul>
<b>Cohen 2020 [36]</b>	<p>Badanie nierandomizowane, wieloośrodkowe, prospektywne, obserwacyjne, kohortowe, z grupą kontrolną, (brak informacji na temat podejścia do testowanej hipotezy, prawdopodobnie superiority względem fingolimodu), typu IIIB^.</p> <p>Analiza wyników od pacjentów leczonych natalizumabem lub fingolimodem od stycznia 2013 roku do stycznia 2015 roku.</p> <p><u>Sponsor:</u> 7PR Health Innovation-1 w 2012 r. pod numerem referencyjnym 305477.</p> <p>Badanie opublikowane.</p>	<p>Pacjenci z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego.</p> <p><u>Grupa badana:</u> natalizumab (brak danych dot. dawkowania), N=94.</p> <p><u>Grupa kontrolna:</u> fingolimod (brak danych dot. dawkowania), N=92.</p>	<p><u>Okres leczenia/obserwacji:</u> 12 miesięcy.</p>	<p>Z grupy przyjmującej fingolimod leczenie przerwało 22 pacjentów: 10 z powodu zdarzeń niepożądanych, 5 z powodu braku skuteczności leczenia i 7 z innych przyczyn.</p> <p>Z grupy leczonej natalizumabem leczenie przerwało 9 pacjentów: 2 z powodu zdarzeń niepożądanych, 3 z powodu braku skuteczności i 4 z innych powodów.</p>	<p>- odsetek pacjentów, którzy osiągnęli NEDA po 12. miesiącach, który zdefiniowano jako połączenie czterech kryteriów: (1) brak nawrotu, (2) stabilny lub poprawiony wynik w skali EDSS, (3) brak nowych zmian T2-zależnych i (4) brak zmian GD+;</p> <p>- roczny wskaźnik rzutów (ARR) podczas leczenia;</p> <p>- jakość życia związana ze zdrowiem;</p> <p>- liczba nowych zmian w obrazach T2-zależnych;</p> <p>- liczba zmian ulegających wzmocnieniu po podaniu kontrastu.</p>	<p>Dane zbierane prospektywnie z ośrodków zajmujących się leczeniem stwardnienia rozsianego.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- pacjenci rozpoczynający leczenie fingolimodem lub natalizumabem od stycznia 2013 roku do stycznia 2015 roku;</li> <li>- pacjenci byli leczeni zgodnie ze wskazaniami określonymi przez francuskie władze ds. zdrowia: (1) wystąpienie co najmniej jednego nawrotu w ciągu ostatnich 12. miesięcy, w ramach dobrze prowadzonej terapii pierwszego rzutu z rezonansem magnetycznym mózgu (MRI) wykazujące co najmniej dziewięć hiperintensywnych zmian w obrazach T2-zależnych lub (2) wystąpienie dwóch nawrotów bez całkowitego wyzdrowienia neurologicznego w ciągu ostatnich 12. miesięcy, związane z co najmniej</li> </ul>

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie kończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	<u>Ocena w skali NOS</u> : wysoka.					<p>jedną zmianą GD+ lub udokumentowanym zwiększeniem liczby zmian w obrazach T2-zależnych w dwóch kolejnych badaniach.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia</u>: brak danych.</p>
<b>Boz 2023 [37]</b>	<p>Badanie nierandomizowane, wieloośrodkowe (16 ośrodków), retrospektywne, obserwacyjne, kohortowe, (brak informacji na temat podejścia do testowanej hipotezy), typu IIID<sup>^</sup>.</p> <p>Analiza wyników od pacjentów leczonych od stycznia 2014 roku do czerwca 2021 roku.</p> <p><u>Sponsor</u>: brak danych.</p> <p>Badanie opublikowane.</p> <p><u>Ocena w skali NOS</u>: wysoka.</p>	<p>Pacjenci z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego.</p> <p><u>Grupa badana I</u>: fingolimod (brak danych dot. dawkowania), N=736.</p> <p><u>Grupa badana II</u>: natalizumab (brak danych dot. dawkowania), N=370.</p>	<u>Okres leczenia/obserwacji</u> : 12-24 miesiące.	Brak informacji o osobach utraconych z okresu leczenia i obserwacji.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ARR po 12. miesiącach;</li> <li>- czas do pierwszego nawrotu;</li> <li>- czas do pogorszenia niepełnosprawności;</li> <li>- odsetek pacjentów z aktywnością choroby obrazie MRI, definiowaną jako obecność <math>\geq 1</math> nowej/powiększającej się zmiany T2 w stosunku do poprzedniego obrazowania MRI i/lub obecność <math>\geq 1</math> zmiany Gd+ w czasie 12. miesiący.</li> </ul>	<p>Dane zbierane retrospektywnie z portalu Imed, w którym umieszczono wyniki pacjentów regularnie leczonych w 16 ośrodkach dedykowanych pacjentom ze stwardnieniem rozsianym.</p> <p><u>Kryteria włączenia</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- wiek od 18 lat;</li> <li>- rozpoznanie rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego, zgodnie z kryteriami McDonald'a z 2017 roku;</li> <li>- ciągła ekspozycja na fingolimod, natalizumab lub okrelizumab od stycznia 2014 roku do czerwca 2021 roku przez <math>\geq 3</math> miesiące;</li> <li>- pisemna świadoma zgoda była wymagana od wszystkich uczestniczących pacjentów w każdym ośrodku.</li> </ul> <p>Dla wszystkich pacjentów wymagane były dane dla następujących zmiennych: płeć, wiek, data wystąpienia pierwszego objawu stwardnienia rozsianego, daty nawrotów klinicznych oraz stopień niepełnosprawności w skali EDSS na początku leczenia oraz co najmniej dwie oceny niepełnosprawności odnotowane po rozpoczęciu jednego z leków.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- wiek &lt;18 lat;</li> </ul>

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie kończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
						- leczenie lekami immunosupresyjnymi w roku poprzedzającym badanie (kladrybiną, alemtuzumabem, mitoksantronem, cyklofosfamidem); - postępujący przebieg stwardnienia rozsianego.
<b>Sharim 2021 [38]</b>	<p>Badanie nierandomizowane, wieloośrodkowe (dane pochodzące z międzynarodowego rejestru MSBase, OFSEP oraz Duńskiego Rejestru Stwardnienia Rozsianego), retrospektywne, obserwacyjne, kohortowe, (rodzaj testowanej hipotezy: potwierdzenie superiority względem fingolimodu), typu IIID<sup>+</sup>.</p> <p>Analiza wyników od pacjentów leczonych po raz pierwszy w dniu 1 stycznia 2011 roku lub później.</p> <p><b>Sponsor:</b> The National Health and Medical Research Council (Grant numbers 1140766, 1129789, and 1157717).</p> <p>Badanie opublikowane.</p> <p><u>Ocena w skali NOS:</u> wysoka.</p>	<p>Pacjenci z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego.</p> <p><b>Grupa badana:</b> natalizumab (brak danych dot. dawkowania), N=1989.</p> <p><b>Grupa kontrolna:</b> fingolimod (brak danych dot. dawkowania), N=3159.</p>	<p><u>Okres leczenia/obserwacji:</u> 6-12 miesięcy.</p> <p>Mediana (kwartyle) czasu obserwacji po leczeniu wyniosła 24 (15–38) i 26 (15–43) miesięcy, odpowiednio dla pacjentów leczonych natalizumabem i fingolimodem.</p>	<p>Po włączeniu do analizy pacjentów ze wszystkich trzech rejestrów leczonych dłużej niż 3 miesiące, wykluczono 1162 pacjentów z powodu diagnozy stwardnienia rozsianego w postaci innej niż rzutowo-remisyjna, 319 pacjentów z powodu wcześniejszego włączenia do badania randomizowanego obejmującego podawanie leków modyfikujących przebieg choroby oraz 2768 pacjentów z powodu nieprzeprowadzenia wizyty przed wizytą początkową badania.</p> <p>Po przeprowadzeniu co najmniej jednej wizyty w trakcie leczenia i dwóch wizyt kontrolnych w odstępie 180 dni, z dalszej analizy wykluczono 9 pacjentów z powodu błędnych danych.</p>	<p>- czas do pierwszego nawrotu i liczba nawrotów w trakcie leczenia; - czas do pierwszego i wielu potwierdzonych zdarzeń progresji niepełnosprawności w czasie 6. miesięcy; - czas do pierwszego i wielu potwierdzonych zdarzeń poprawy niepełnosprawności w czasie 6. miesięcy.</p>	<p>Dane zbierane retrospektywnie z trzech międzynarodowych rejestrów.</p> <p><b>Kryteria włączenia:</b> - rozpoznanie rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego; - rozpoczęcie leczenia fingolimodem lub natalizumabem po raz pierwszy w dniu 1 stycznia 2011 roku lub później i kontynuacja leczenia przez co najmniej 3 miesiące; - pisemna świadoma zgoda na udział w badaniu.</p> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b> - pacjenci, którzy przeszli leczenie hematopoetycznymi komórkami macierzystymi; - pacjenci, którzy uczestniczyli w badaniach randomizowanych z zastosowaniem fingolimodu lub natalizumabu lub byli leczeni cyklofosfamidem, kladrybiną, mitoksantronem, daklizumabem, rytuksymabem, okrelizumabem lub alemtuzumabem przed rozpoczęciem badania.</p>
<b>Preziosa 2020 [39]</b>	<p>Badanie nierandomizowane, jednoośrodkowe, prospektywne, obserwacyjne, przedłużone, kohortowe, z grupą kontrolną, (brak informacji na temat podejścia do testowanej hipotezy), typu IIIB<sup>+</sup>.</p>	<p>Pacjenci z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego.</p> <p><b>Grupa badana:</b> fingolimod (brak danych dot. dawkowania), N=25.</p>	<p><u>Okres leczenia/obserwacji:</u> 24 miesięcy.</p>	<p>Po okresie rozpoczęcia leczenia zgodnie z kryteriami AIFA, z grupy stosującej fingolimod wykluczono 19 pacjentów: - wiek <math>\leq 18</math> i <math>\geq 60</math> lat (n=5); - wynik EDSS <math>\geq 6,0</math> (n=2); - stabilne leczenie objawowe przez <math>&lt; 3</math> miesiące (n=4);</p>	<p>- roczny wskaźnik rzutów (ARR); - odsetek pacjentów doświadczających nawrotów pomiędzy początkiem a 24. miesiącem; - zmiana wyniku w skali EDSS;</p>	<p><b>Kryteria włączenia:</b> - pacjenci leczeni między wrześniem 2011 roku a lipcem 2016 roku, zgodnie z kryteriami Włoskiej Agencji Leków (Agenzia Italiana del Farmaco): a) dla fingolimodu: - pacjenci poddani wcześniejszemu leczeniu immunomodulującym</p>



Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie kończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	<p><u>Czas trwania badania:</u> pomiędzy wrześniem 2011 roku a lipcem 2016 roku.</p> <p><u>Sponsor:</u> Brak sponsora.</p> <p>Badanie opublikowane.</p> <p><u>Ocena w skali NOS:</u> wysoka.</p>	<p><u>Grupa kontrolna:</u> natalizumab (brak danych dot. dawkowania), N=30.</p> <p><u>Grupa kontrolna II:</u> zdrowi ochotnicy nieeksponowani na żadne leczenie.</p>		<ul style="list-style-type: none"> <li>- przeciwskazania do wykonania MRI (n=1);</li> <li>- choroby współistniejące (n=5);</li> <li>- historia uzależnienia od narkotyków lub alkoholu (n=2).</li> </ul> <p>Z grupy leczonej natalizumabem wykluczono 22 pacjentów:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- wiek <math>\leq 18</math> i <math>\geq 60</math> lat (n=6);</li> <li>- wynik EDSS <math>\geq 6,0</math> (n=3);</li> <li>- stabilne leczenie objawowe przez <math>&lt; 3</math> miesiące (n=5);</li> <li>- choroby współistniejące (n=7);</li> <li>- ciąża lub karmienie piersią (n=1).</li> </ul> <p>Wśród pacjentów wstępnie zakwalifikowanych do badania, przez przystąpieniem do analizy wykluczono 6 pacjentów z grupy przyjmującej fingolimod z powodu uzyskania zgody na przejście na emeryturę (n=4), zdarzeń niepożądanych prowadzących do ostawienia leczenia (n=1) i utraty podczas okresu obserwacji (n=1). Natomiast z grupy włączonej wstępnie do leczenia natalizumabem, wykluczono 2 pacjentów: odstawienie leku z powodu obecności przeciwciał przeciwko natalizumabowi (n=1) i utraty z okresu obserwacji (n=1).</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- odsetek pacjentów z potwierdzoną 3-miesięczną progresją niepełnosprawności;</li> <li>- liczba nowych zmian w obrazach T2-zależnych;</li> <li>- odsetek pacjentów z nowymi zmianami T2-zależnymi;</li> <li>- liczba zmian ulegających wzmocnieniu po podaniu kontrastu;</li> <li>- odsetek pacjentów ze zmianami ulegającymi wzmocnieniu po podaniu kontrastu;</li> <li>- zmiana objętości zmian hiperintensywnych w obrazach T2-zależnych;</li> <li>- procentowa zmiana objętości mózgu.</li> </ul>	<p>przez <math>\geq 12</math> miesięcy, u których wystąpił <math>\geq 1</math> nawrót w ciągu ostatniego roku z <math>\geq 9</math> hiperintensywnymi zmianami w obrazach T2-zależnych w badaniu MRI, zwiększonym obciążeniem zmianami chorobowymi lub <math>\geq 1</math> zmianą ulegającą wzmocnieniu po podaniu kontrastu;</p> <p>- pacjenci z szybko rozwijającą się postacią stwardnienia rozsianego, nawet wcześniej nieleczeni lekami immunomodulującymi (<math>\geq 2</math> nawroty z akumulacją niesprawności w ciągu ostatniego roku, nowe hiperintensywne T2-zależne zmiany lub zmiany wzmacniające się po podaniu kontrastu w MRI w ciągu ostatnich 12 miesięcy);</p> <p>b) dla natalizumabu:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- pacjenci leczeni lekami immunomodulującymi przez <math>\geq 12</math> miesięcy z <math>\geq 2</math> nawrotami w ciągu ostatniego roku lub pojedynczym nawrotem powodującym trwałą progresję niesprawności (EDSS <math>\geq 2,0</math>), z <math>\geq 9</math> hiperintensywnymi zmianami T2-zależnymi w MRI lub zwiększonym obciążeniem zmianami lub <math>\geq 1</math> zmianami wzmocnionymi po podaniu kontrastu;</li> <li>- pacjenci z szybko rozwijającą się postacią stwardnienia rozsianego, nawet wcześniej nieleczeni lekami immunomodulującymi (<math>\geq 2</math> nawroty ze powodujące trwałą progresję niepełnosprawności w ciągu ostatniego roku (EDSS <math>\geq 2,0</math>), z nowymi hiperintensywnymi T2-zależnymi zmianami lub zmianami wzmacniającymi się po podaniu kontrastu w MRI w ciągu ostatnich 12 miesięcy;</li> <li>- świadoma zgoda na udział w badaniu.</li> </ul>

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie kończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
						<u>Kryteria wykluczenia:</u> brak danych.
<b>Curti 2019</b> <b>[40]</b>	<p>Badanie nierandomizowane, wieloośrodkowe (trzy ośrodki w Panamie, Modenie i Ferrara), retrospektywne, obserwacyjne, kohortowe, (brak informacji na temat podejścia do testowanej hipotezy), typu IIID<sup>+</sup>.</p> <p>Analiza wyników od pacjentów leczonych od momentu rejestracji leku we Włoszech do października 2014 roku.</p> <p><u>Sponsor:</u> brak sponsora.</p> <p>Badanie opublikowane.</p> <p><u>Ocena w skali NOS:</u> wysoka.</p>	<p>Pacjenci z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego.</p> <p><u>Grupa badana I:</u> natalizumab (brak danych dot. dawkowania), N=102.</p> <p><u>Grupa badana II:</u> fingolimod (brak danych dot. dawkowania), N=102.</p>	<u>Okres leczenia/obserwacji:</u> 12-24 miesiące.	Przerwanie leczenia z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych odnotowano u 10 (9,8%) pacjentów leczonych natalizumabem i 6 (5,9%) pacjentów leczonych fingolimodem.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ARR w czasie 12. i 24. miesięcy;</li> <li>- czas do pierwszego nawrotu;</li> <li>- odsetek pacjentów z co najmniej jednym nawrotem w czasie 12. i 24. miesięcy;</li> <li>- odsetek pacjentów z progresją niepełnosprawności w czasie 12. i 24. miesięcy;</li> <li>- odsetek pacjentów z poprawą niepełnosprawności w czasie 12. i 24. miesięcy;</li> <li>- średnia liczba nowych/powiększających się zmian T2 i Gd+ w czasie 12. i 24. miesięcy;</li> <li>- odsetek pacjentów z <math>\geq 1</math> nową/powiększającą się zmianą T2 i/lub Gd+ w czasie 12. i 24. miesięcy (ang. <i>Combined Unique Activity, CUA</i>);</li> <li>- odsetek pacjentów doświadczających NEDA-3 w czasie 12. i 24. miesięcy;</li> <li>- profil bezpieczeństwa.</li> </ul>	<p>Dane zbierane retrospektywnie z trzech ośrodków we Włoszech.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- rozpoznanie rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego na podstawie kryteriów McDonalda z lat 2005-2010;</li> <li>- pacjenci leczeni co najmniej jedną dawką natalizumabu lub fingolimodu od momentu rejestracji leku do października 2014 roku, zgodnie z kryteriami kwalifikacyjnymi wydanymi przez Europejską Agencję Leków (EMA):</li> <li>a) natalizumab lub fingolimod powinny być przepisywane pacjentom z wysoce aktywną RRMS, definiowaną jako chorzy z niezmiennym lub zwiększonym odsetkiem nawrotów lub utrzymującymi się ciężkimi nawrotami w porównaniu z poprzednim rokiem pomimo leczenia co najmniej jednym lekiem modyfikującym przebieg choroby;</li> <li>b) pacjenci z szybko rozwijającym się ciężkim przebiegiem, zdefiniowanym jako dwa lub więcej nawrotów powodujących niesprawność w ciągu ostatniego roku i jedna lub więcej zmian GD+ w badaniu MRI lub znaczny wzrost liczby zmian w obrazach T2-zależnych w porównaniu z poprzednim badaniem MRI;</li> <li>- świadoma zgoda na udział w badaniu.</li> </ul> <p>Pacjentów dopasowano pod względem płci, wieku, czasu trwania choroby, wyniku EDSS na początku badania, liczby nawrotów, obecności</p>

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie kończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
						<p>zmian Gd+ w MRI w roku poprzedzającym badanie, kryteriów EMA (czy pacjenci byli wcześniej leczeni, czy nie) i przynależności do ośrodka leczącego stwardnienie rozsiane.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> - pacjenci z niepełnymi danymi.</p>
<b>Borealm 2019 [41]</b>	<p>Badanie nierandomizowane, wieloośrodkowe (cztery ośrodki w Szwecji), retrospektywne, obserwacyjne, kohortowe, (brak informacji na temat podejścia do testowanej hipotezy), typu IIID^.</p> <p>Analiza wyników od pacjentów leczonych od 1 stycznia 2011 roku do 21 grudnia 2015 roku.</p> <p><u>Sponsor:</u> Foundation of Swedish MS Research, Neuro Sweden, the Research Fund for Clinical Neuroscience at Umea University Hospital.</p> <p>Badanie opublikowane.</p> <p><u>Ocena w skali NOS:</u> wysoka.</p>	<p>Pacjenci z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego.</p> <p><u>Grupa badana:</u> natalizumab (brak danych dot. dawkowania), N=105.</p> <p><u>Grupa kontrolna:</u> fingolimod (brak danych dot. dawkowania), N=88.</p>	<p><u>Okres leczenia/obserwacji:</u> 12 miesięcy.</p>	<p>W sumie 82 pacjentów przerwało terapię: 47 (44,8%) pacjentów w grupie leczonej natalizumabem i 35 (39,8%) w grupie leczonej fingolimodem.</p> <p>W grupie leczonej natalizumabem, powody przerwania leczenia obejmowały przełom w chorobie (n=4, 8,5%), zdarzenia niepożądane (n=3, 6,4%), JCV+ (n=33, 70,2%), ciążę (n=5, 10,6%) i inne powody (n=2, 4,3%).</p> <p>W grupie leczonej fingolimodem powody przerwania leczenia wiązały się z przełomem w chorobie (n=23, 65,7%), zdarzeniami niepożądanymi (n=6, 17,1%) i ciążą (n=6, 17,1%).</p>	<p>- zmiany Gd+ w obrazie MRI; - częstość zmian w obrazie MRI na pacjenta na rok; - nawroty występujące ≥3 miesiące po pierwszej dawce leczenia; - odsetek pacjentów wolnych od nawrotów; - profil bezpieczeństwa.</p>	<p>Dane zbierane retrospektywnie ze szwedzkiego rejestru stwardnienia rozsianego ze zgodą na udział w badaniach w czterech ośrodkach zajmujących się leczeniem stwardnienia rozsianego.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> - rozpoznanie rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego; - pacjenci zmieniający leczenie pierwszymu rzutu (octan glatirameru lub interferon) na natalizumab, rytuksymab lub fingolimod powodu przełomowej aktywności choroby w okresie od 1 stycznia 2011 roku do 31 grudnia 2015 roku.</p> <p>Pacjentów dopasowano pod względem wieku, płci, przynależności do ośrodka badawczego, czasu trwania choroby, wyniku EDSS na początku badania, czasu ostatniego przyjętego leku modyfikującego przebieg choroby przed zmianą i czasu od aktywności choroby do zmiany.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> - brak lub niepełne dane pacjenta powodujące niepewność co do kryteriów włączenia; - niepewność co do ostrzeżenia leczenia, jeżeli zostało to wyraźnie wyrażone w dokumentacji medycznej pacjenta przez lekarza prowadzącego;</p>

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie kończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
						- udział w badaniach klinicznych z nieznanym przydziałem do leczenia; -pacjenci z wysokim stężeniem przeciwciał neutralizujących.
<b>Lorschneider 2018 [42]</b>	<p>Badanie nierandomizowane, wieloośrodkowe (rejestr Szwajcarskiej Federacji ds. Powszechnych Zadań Ubezpieczeń Zdrowotnych), prawdopodobnie prospektywne, obserwacyjne, kohortowe, (brak informacji na temat podejścia do testowanej hipotezy), typu IIIB<sup>^</sup>.</p> <p>Analiza wyników od pacjentów leczonych od 1 lipca 2011 roku.</p> <p><u>Sponsor:</u> Brak sponsora.</p> <p><u>Badanie opublikowane.</u></p> <p><u>Ocena w skali NOS:</u> wysoka.</p>	<p>Pacjenci z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego.</p> <p><u>Grupa badana I:</u> natalizumab (brak danych dot. dawkowania), N=221 (po dopasowaniu N=179).</p> <p><u>Grupa badana II:</u> fingolimod (brak danych dot. dawkowania), N=326 (po dopasowaniu n=179).</p>	<p><u>Okres leczenia/obserwacji:</u> 12-24 miesiące.</p> <p>Mediana obserwacji wynosiła 1,8 roku (IQR: 0,9-2,9).</p>	<p>Podczas zmiany leczenia z interferonu lub octanu glatirameru na natalizumab lub fingolimod z analizy wykluczono 2 101 pacjentów: z powodu niekompletnych danych (n=579), wcześniejszego przyjmowania natalizumabu lub fingolimodu (n=146), braku nawrotów podczas roku poprzedzającego zmianę leczenia (n=507), niewystarczająco długiej obserwacji (n=266), rozpoczęcia stosowania natalizumabu zanim fingolimod był dostępny do wyboru przez lekarza (n=603).</p>	<p>- czas do pierwszego nawrotu; - ARR w czasie 12. i 24. miesięcy; - odsetek pacjentów doświadczających progresji niepełnosprawności; - odsetek pacjentów doświadczających poprawy niepełnosprawności.</p>	<p>Dane z rejestru Szwajcarskiej Federacji ds. Powszechnych Zadań Ubezpieczeń Zdrowotnych, która kontroluje zwrot kosztów za leczenie modyfikujące przebieg choroby w Szwajcarii.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- rozpoznanie rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego;</li> <li>- pacjenci zmieniający leczenie pierwszego rzutu (octan glatirameru lub interferon) na natalizumab lub fingolimod w okresie od 1 lipca 2011 roku, po co najmniej jednym udokumentowanym nawrocie podczas leczenia w roku poprzedzającym zmianę leczenia.</li> </ul> <p>Pacjentów dopasowano pod względem wieku, płci, czasu trwania choroby, wyjściowej punktacji EDSS, wyjściowej punktacji FS, zmiany EDSS w poprzednim roku, liczby wcześniej stosowanych leków modyfikujących przebieg choroby (DMT), czasu stosowania DMT pierwszego rzutu, czasu od ostatniej wizyty, czasu od ostatniego nawrotu, liczby nawrotów w roku przed zmianą leczenia i regionu w Szwajcarii.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> brak danych.</p>
<b>Lanzillo 2016 [43]</b>	<p>Badanie nierandomizowane, jednoośrodkowe, retrospektywne, obserwacyjne, kohortowe, (brak informacji na temat</p>	<p>Pacjenci z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego.</p>	<p><u>Okres leczenia/obserwacji:</u> 24 miesiące.</p>	<p>Brak informacji o osobach utraconych z okresu leczenia i obserwacji.</p>	<p>- czas do pierwszego nawrotu; - ARR w czasie 24. miesięcy;</p>	<p>Dane zbierane z ośrodka zajmującego się leczeniem stwardnienia rozsianego Uniwersytetu Federico II w Neapolu we Włoszech.</p>

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie kończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	<p>podejścia do testowanej hipotezy), typu IIID<sup>^</sup>.</p> <p>Analiza wyników od pacjentów leczonych od 2007 roku.</p> <p><b>Sponsor:</b> Brak danych.</p> <p>Badanie opublikowane.</p> <p><b>Ocena w skali NOS:</b> wysoka.</p>	<p><b>Grupa badana I:</b> natalizumab (brak danych dot. dawkowania), N=108.</p> <p><b>Grupa badana II:</b> fingolimod (brak danych dot. dawkowania), N=71.</p>			<ul style="list-style-type: none"> <li>- różnica w ARR podczas leczenia w stosunku do okresu przed leczeniem;</li> <li>- zmiana EDSS w czasie 24. miesiący;</li> <li>- różnica w EDSS podczas leczenia w stosunku do okresu przed leczeniem.</li> </ul>	<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- rozpoznanie rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego;</li> <li>- pacjenci zmieniający leczenie na terapię przez co najmniej 24 miesiące fingolimodem lub natalizumabem, od 2007 roku.</li> </ul> <p>Pacjentów dopasowywano pod względem płci, nieleczenia wcześniej żadną terapią, wyjściowego wyniku EDSS, czasu trwania choroby, wieku rozpoczęcia leczenia, wieku zachorowania, nawrotów w czasie 12. i 24. miesiący, ARR przed terapią.</p> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- pacjenci, którzy byli wcześniej leczeni innym zatwierdzonym lekiem drugiego rzutu (natalizumabem lub fingolimodem).</li> </ul>
<b>Barbin 2016 [44]</b>	<p>Badanie nierandomizowane, wieloośrodkowe (27 ośrodków we Francji), retrospektywne, obserwacyjne, kohortowe, (brak informacji na temat podejścia do testowanej hipotezy), typu IIID<sup>^</sup>.</p> <p>Analiza wyników od pacjentów leczonych od stycznia 2011 roku do stycznia 2013 roku.</p> <p><b>Sponsor:</b> French Observatoire of Multiple Sclerosis (OFSEP), wspierane przez dotację „Agence Nationale de la Recherche” w ramach „Inwestycji dla przyszłości”, pod numerem</p>	<p>Pacjenci z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego.</p> <p><b>Grupa badana:</b> natalizumab (brak danych dot. dawkowania), N=130.</p> <p><b>Grupa kontrolna:</b> fingolimod (brak danych dot. dawkowania), N=183.</p>	<u>Okres leczenia/obserwacji:</u> 12-24 miesiące.	Brak informacji o osobach utraconych z okresu leczenia i obserwacji.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- odsetek pacjentów z co najmniej jednym nawrotem choroby w ciągu pierwszego roku leczenia;</li> <li>- odsetek pacjentów z co najmniej jednym nawrotem w ciągu 2 lat leczenia;</li> <li>- odsetek pacjentów z progresją niepełnosprawności;</li> <li>- odsetek pacjentów z co najmniej jedną zmianą ulegającą wzmocnieniu po podaniu kontrastu;</li> <li>- odsetek pacjentów z co najmniej jedną nową zmianą w obrazach T2-zależnych w MRI wykonanych po 12. i 24. miesiącach leczenia.</li> </ul>	<p>Dane zbierane retrospektywnie z dokumentacji medycznej z 27 szpitali uniwersyteckich zaangażowanych w program OFSEP (ang. <i>The Observatoire of Multiple Sclerosis</i>), przy użyciu europejskiej bazy danych dla oprogramowania stwardnienia rozsianego (EDMUS).</p> <p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- wiek od 18 do 65 lat;</li> <li>- potwierdzona diagnoza rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego;</li> <li>- wynik EDSS w zakresie od 0 do 5,5;</li> <li>- stosowanie fingolimodu lub natalizumabu w okresie od 1 stycznia 2011 roku do 1 stycznia 2013 roku;</li> <li>- pacjenci z dostępnymi wynikami badania MRI i oceną EDSS w ciągu roku przez rozpoczęciem leczenia;</li> </ul>

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie kończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	<p>referencyjnym ANR-10-COHO-002.</p> <p>Badanie opublikowane.</p> <p><u>Ocena w skali NOS:</u> wysoka.</p>					<p>- pisemna zgoda na udział w badaniu.</p> <p>Grupy pacjentów były dopasowywane pod względem danych demograficznych, czasu trwania choroby do rozpoczęcia leczenia fingolimodem lub natalizumabem, stosowania wcześniejszego leczenia modyfikującego przebieg choroby, poziomu EDSS, liczby nawrotów w poprzednim roku do rozpoczęcia leczenia fingolimodem lub natalizumabem oraz obecności zmian wzmacniających się po podaniu kontrastu w podstawowym badaniu MRI.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <p>- wcześniejsza terapia drugiego rzutu za pomocą natalizumabu, fingolimodu, cyklofosfamid, mitoksantronu, alemtuzumabu lub rytuksymabu.</p>
<b>Frisell 2015 [45]</b>	<p>Badanie nierandomizowane, wieloośrodkowe (dane z ogólnokrajowego internetowego rejestru stwardnienia rozsianego w Szwecji - IMSE), obserwacyjne, kohortowe, (brak informacji na temat podejścia do testowanej hipotezy), typu IIID<sup>^</sup>.</p> <p>Analiza wyników od pacjentów leczonych od 1 sierpnia 2011 roku do 31 października 2013 roku.</p> <p><u>Sponsor:</u> Sveriges Kommuner och Landsting (Swedish Municipality and County Council) i Socialstyrelsen</p>	<p>Pacjenci ze stwardnieniem rozsianym.</p> <p><u>Grupa badana I:</u> natalizumab (brak danych dot. dawkowania), N=640.</p> <p><u>Grupa badana II:</u> fingolimod (brak danych dot. dawkowania), N=874.</p> <p><u>Grupa badana III:</u> fingolimod po przejściu z leczenia natalizumabem (brak danych dot. dawkowania), N=383.</p> <p><u>Grupa badana IV:</u> fingolimod u pacjentów nieleczonych wcześniej żadnym z leków (brak danych dot., dawkowania), N=461.</p>	<p><u>Okres leczenia/obserwacji:</u> 12 miesięcy.</p>	<p>W kohorcie przyjmującej natalizumab, 21 pacjentów (3% wszystkich pacjentów) przerwało leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych (n=9 z powodu reakcji alergicznych, n=2 - zwiększonej aktywności enzymów wątrobowych, n=1 - opryszczki). Około połowa pacjentów przerwała leczenie (11/26) z powodu obecności przeciwciał przeciwko natalizumabowi, a w jednym przypadku rozwinęło się wtórnie postępujące stwardnienie rozsiane. Najczęstszym powodem odstawienia natalizumabu</p>	<p>- odsetek pacjentów stosujących leczenie po 12. miesiącach; - odsetek pacjentów przerywających leczenie; - profil bezpieczeństwa.</p>	<p>Dane zbierane ze szwedzkiego ogólnokrajowego internetowego rejestru dotyczącego stwardnienia rozsianego (<a href="http://www.neuroreg.se">www.neuroreg.se</a>).</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <p>- pacjenci rozpoczynający leczenie natalizumabem lub fingolimodem między 1 sierpnia 2011 roku a 31 października 2013 roku.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> brak danych.</p>

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie kończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	(Swedish National Board of Health and Welfare)  Badanie opublikowane.  <u>Ocena w skali NOS:</u> wysoka.			były „inne powody”, głównie związane z JCV+ (24/37).  W kohorcie przyjmującej fingolimod, 90 pacjentów (10% pacjentów; 52% wszystkich przypadków przerwania leczenia) przerwało leczenie z powodu działań niepożądanych. Obejmowało to odpowiednio siedem przypadków nieprawidłowości przewodzenia w sercu i infekcji, pięć przypadków niskiej liczby limfocytów, cztery przypadki zmęczenia, trzy przypadki obrzęku płamki żółtej i jeden przypadek ostrej białaczki. Nie zgłoszono żadnych zgonów. Odsetek osób przerywających leczenie z powodu braku efektu był podobny we wszystkich grupach, ale mechanizmy były różne.		
<b>Bergvall 2014 [49]</b>	Badanie nierandomizowane, wieloośrodkowe (z bazy danych US PharMetrics Plus w Stanach Zjednoczonych), retrospektywne, obserwacyjne, kohortowe, (brak informacji na temat podejścia do testowanej hipotezy), typu III <sup>D</sup> .  Analiza wyników od pacjentów leczonych od 1 października 2010 roku do 30 czerwca 2012 roku.  <u>Sponsor:</u> Novartis Pharma AG, Basel,	Pacjenci ze stwardnieniem rozsianym.  <u>Grupa badana:</u> fingolimod (brak danych dot. dawkowania), N=299 (po dopasowaniu N=185).  <u>Grupa kontrolna:</u> natalizumab (brak danych dot. dawkowania), N=324 (po dopasowaniu N=185).	<u>Okres leczenia/obserwacji:</u> 12 miesięcy po dacie indeksacji.	Spośród 3523 pacjentów z co najmniej jednym wnioskiem o receptę/podawanie fingolimodu lub natalizumabu w okresie od 1 października 2010 r. do 30 czerwca 2012 r. oraz 12. miesiący przed i po indeksie wykluczono 2900 pacjentów. Przyczyny wykluczenia obejmowały: brak dowodów na diagnozę stwardnienia rozsianego przed lub po indeksie (N=72), mniej niż 18 lat w momencie indeksowania	- wykorzystanie zasobów opieki zdrowotnej: odsetek pacjentów wymagających hospitalizacji lub wizyt na oddziale ratunkowym z powodu stwardnienia rozsianego oraz liczbę zgłoszeń dotyczących rezonansu magnetycznego lub zgłoszeń ambulatoryjnych związanych ze stwardnieniem rozsianym; - średnia i mediana liczby dni stosowania kortykosteroidów.	Dane zbierane retrospektywnie z bazy danych US PharMetrics Plus w Stanach Zjednoczonych, obejmującej dane o rozszczeniach dotyczących ponad 100 000 pacjentów ze stwardnieniem rozsianym w 2011 roku.  <u>Kryteria włączenia:</u> - wiek powyżej 18 lat; - pacjenci z rozpoznaniem stwardnienia rozsianego (ICD-9-CM, kod 340), którzy mieli co najmniej jedną receptę lub wniosek o podanie fingolimodu lub natalizumabu w okresie od 1 października 2010 roku

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie kończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	<p>Switzerland.</p> <p>Badanie opublikowane.</p> <p><u>Ocena w skali NOS:</u> wysoka.</p>			<p>(n=7), odbiór więcej niż jednego DMT w momencie zaindeksowania (n=3), otrzymanie recepty na DMT w okresie przed zaindeksowaniem (N=1375), problemy z jakością danych (N=7), brakujące dane (N=8), brak nawrotów opartych na roszczeniach przed zaindeksowaniem (n=1141), brak stosowania DMT przez zaindeksowaniem (n=287).</p> <p>Nie podano informacji na temat pacjentów utraconych z okresu leczenia i/lub obserwacji dla pacjentów włączonych do analizy.</p>		<p>do 30 czerwca 2012 roku (okres indeksacji);</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- pacjenci musieli spełniać wszystkie następujące kryteria: co najmniej 360 dni nieprzerwanej rejestracji do planu zdrowotnego przed datą indeksu; co najmniej 360 dni ciągłej rejestracji po dacie indeksu; co najmniej jeden kod diagnostyczny MS w okresie przed lub po indeksie; co najmniej 18 lat w dniu indeksowania;</li> <li>- aby zapewnić włączenie osób z aktywną chorobą, kwalifikującą się pacjenci musieli doświadczyć co najmniej jednego nawrotu związanego ze stwardnieniem rozsianym i stosować DMT w okresie przed indeksacją.</li> </ul> <p>Pacjenci byli dopasowani pod względem wieku, płci, specjalizacji lekarza przepisującego leczenie, wcześniejszego stosowania dalfamprydyny, obecności nawrotu przed zaindeksowaniem i w ciągu 90 dni od daty indeksu, obecności obrazowania metodą MRI oraz liczby roszczeń dotyczących pobierania kortykosteroidów.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- otrzymanie więcej niż jednego DMT w dniu indeksacji;</li> <li>- przyjmowanie fingolimodu lub natalizumabu w 360-dniowym okresie przedindeksacyjnym;</li> <li>- problemy z jakością danych (nieprawidłowa data rejestracji, niekompletne dane wniosków, brakujące/nieprawidłowe dane dotyczące wieku i/lub płci);</li> <li>- brakujące dane o roszczeniach w okresie po indeksacji dla terapii indeksowej.</li> </ul>



Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie kończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
<b>Gajofatto 2014 [50]</b>	<p>Badanie nierandomizowane, wieloośrodkowe (dwa ośrodki w Szpitalu Uniwersyteckim w Weronie we Włoszech), retrospektywne, obserwacyjne, kohortowe, z grupą kontrolną, (brak informacji na temat podejścia do testowanej hipotezy), typu IIID<sup>^</sup>.</p> <p>Analiza wyników od pacjentów leczonych od października 2007 roku do października 2012 roku.</p> <p><u>Sponsor:</u> brak danych.</p> <p>Badanie opublikowane.</p> <p><u>Ocena w skali NOS:</u> wysoka.</p>	<p>Pacjenci z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego.</p> <p><u>Grupa badana:</u> natalizumab (brak danych dot. dawkowania), N=57.</p> <p><u>Grupa kontrolna:</u> fingolimod (brak danych dot. dawkowania), N=30.</p>	<p><u>Okres leczenia/obserwacji:</u> 12-18 miesięcy.</p>	<p>Do października 2012 roku, 57 pacjentów z RRMS było leczonych natalizumabem, a 37 fingolimodem. Siedmiu pacjentów leczonych fingolimodem było wcześniej leczonych natalizumabem i dlatego zostali wykluczeni z analizy, aby uniknąć pomyłki co do uzyskanego efektu terapeutycznego.</p> <p>Podczas ostatniej wizyty kontrolnej leczenie przerwano u 30 osób (52,6%) w grupie natalizumabu i 8 (26,7%) w grupie fingolimodu.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- odsetek pacjentów z co najmniej jednym nawrotem w ciągu 12. miesięcy;</li> <li>- odsetek pacjentów wolnych od nawrotu w ciągu 12. miesięcy;</li> <li>- ilość nawrotów w ciągu 12. miesięcy;</li> <li>- wynik w skali EDSS;</li> <li>- zmiany Gd+ w obrazie MRI podczas okresu obserwacji;</li> <li>- nowe zmiany T2 w obrazie MRI podczas okresu obserwacji;</li> <li>- profil bezpieczeństwa.</li> </ul>	<p>Dane zbierane retrospektywnie z bazy danych US PharMetrics Plus w Stanach Zjednoczonych, obejmującej dane o roszczeniach dotyczących ponad 100 000 pacjentów ze stwardnieniem rozsianym w 2011 roku.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- pacjenci z rozpoznaniem rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego według kryteriów McDonald'a z 2005 roku, którzy rozpoczęli stosowanie natalizumabu lub fingolimodu między październikiem 2007 roku i październikiem 2012 roku;</li> <li>- stosowanie leczenia wymagało wcześniejszego niepowodzenia DMT pierwszego rzutu (z powodu nieskuteczności lub uciążliwych zdarzeń niepożądanych) lub aktywności choroby nieodpowiedniej do leczenia terapiami pierwszego rzutu u pacjentów nieleczonych wcześniej DMT;</li> <li>- przepisywanie leczenia musiało być także zgodne z wymaganiami Włoskiej Agencji Leków (AIFA):             <ul style="list-style-type: none"> <li>a) co najmniej jeden nawrót (z resztkową niepełnosprawnością dla natalizumabu, w przeciwnym razie wymagane są dwa nawroty) podczas pierwszej linii leczenia DMT (interferon beta wymagany dla leczenia fingolimodem) przez zdefiniowany okres czasu (zwykle jeden rok) i obecnością co najmniej 9 hiperintensywnych T2-zależnych lub co najmniej jedna zmiana GD+ w MRI mózgu;</li> <li>(b) ciężka, szybko rozwijająca się rzutowo-remisyjna postać stwardnienia rozsianego, zdefiniowana jako wystąpienie co najmniej dwóch nawrotów</li> </ul> </li> </ul>

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie kończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
						<p>powodujących niepełnosprawność w ciągu ostatniego roku i obecność co najmniej jednego nawrotu Gd+ lub nowe zmiany T2 w MRI mózgu;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- podpisanie pisemnej zgody na udział w badaniu przez pacjentów.</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> brak danych.</p>
<b>Boziki 2021 [52]</b>	<p>Badanie nierandomizowane, jednoośrodkowe (Centrum Stwardnienia Rozsianego II Kliniki Neurologii Uniwersytetu Arystotelesa w Salonikach w Szpitalu Uniwersyteckim AHEPA), retrospektywne, obserwacyjne, kohortowe, z grupą kontrolną, (brak informacji na temat podejścia do testowanej hipotezy), typu IIID<sup>^</sup>.</p> <p>Analiza wyników od pacjentów leczonych natalizumabem od maja 2007 roku lub fingolimodem od września 2011 roku.</p> <p><u>Sponsor:</u> brak danych.</p> <p>Badanie opublikowane.</p> <p><u>Ocena w skali NOS:</u> wysoka.</p>	<p>Pacjenci z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego.</p> <p><u>Grupa badana:</u> natalizumab (brak danych dot. dawkowania), N=84 (po dopasowaniu N=31).</p> <p><u>Grupa kontrolna:</u> fingolimod (brak danych dot. dawkowania), N=54 (po dopasowaniu N=31).</p>	<p><u>Okres leczenia/obserwacji:</u> 12-24 miesiące.</p> <p>Średni okres obserwacji pacjentów leczonych natalizumabem i fingolimodem wyniósł odpowiednio 4,43 (SD) ± 0,29 i 3,59 ± 0,32 roku.</p>	<p>Przerwanie leczenia nastąpiło u 29 pacjentów leczonych fingolimodem w porównaniu z 70 pacjentami otrzymującymi natalizumab. Przyczynami przerwania leczenia natalizumabem były głównie obawy przed PML u 29 pacjentów (34,52%), przebieg SPMS i/lub wzrost wyniku EDSS u 15 pacjentów (17,86%), wola pacjenta w 12 przypadkach (14,29%), nieskuteczność leczenia u 10 pacjentów (11,9%), planowanie ciąży w 2 przypadkach (2,4%) i kwestie ubezpieczenia w 1 przypadku (1,2%).</p> <p>W grupie leczonej fingolimodem przyczyną przerwania leczenia była nieskuteczność leczenia u 13 (24,07%) pacjentów, limfopenia u 12 (22,22%) pacjentów, przebieg SPMS i/lub wzrost wyniku EDSS u 3 (5,56%) pacjentów oraz planowanie ciąży u 1 (1,85%) pacjentki.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- zmiana EDSS po 12. miesiącach leczenia;</li> <li>- ARR w czasie 12. i 24. miesiący a także podczas całkowitego czasu trwania leczenia;</li> <li>- czas do pierwszego nawrotu;</li> <li>- czas do przerwania leczenia z powodu zwiększonej aktywności klinicznej choroby;</li> <li>- czas do poprawy lub pogorszenia niepełnosprawności;</li> <li>- liczba nowych/powiększonych zmian T2-zależnych lub zmian Gd+ w odniesieniu do wcześniejszego badania MRI;</li> <li>- czas do progresji radiologicznej/aktywności choroby w obrazie MRI;</li> <li>- czas do przerwania leczenia z powodu aktywności choroby w obrazie MRI.</li> </ul>	<p>Dane zbierane retrospektywnie z bazy Centrum Stwardnienia Rozsianego II Kliniki Neurologii Uniwersytetu Arystotelesa w Salonikach w Szpitalu Uniwersyteckim AHEPA, dla wszystkich pacjentów, którzy otrzymali leczenie drugiej linii za pomocą natalizumabu (od maja 2007 roku) lub fingolimodu (od września 2011 roku) i którzy albo przerwali leczenie, albo byli w trakcie leczenia (stan na sierpień 2020 roku).</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- wiek powyżej 18 lat;</li> <li>- pacjenci z rozpoznaniem rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego, którzy rozpoczęli stosowanie natalizumabu (od maja 2007 roku) lub fingolimodu (od września 2011 roku);</li> <li>- zgodnie z wytycznymi EMA, wszyscy pacjenci rozpoczęli leczenie II rzutu z powodu niepowodzenia leków pierwszego rzutu (interferonów i/lub octanu glatirameru) lub byli w stanie wcześniej nieleczonym z powodu wysoce aktywnego stwardnienia rozsianego w chwili rozpoznania;</li> <li>- minimalny czas trwania leczenia to 12 miesięcy;</li> <li>- pisemna zgoda na udział w badaniu.</li> </ul> <p>Pacjentów dopasowywano ze względu na płeć, wiek, czas trwania</p>

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie kończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
						<p>stwardnienia rozsianego, ARR w poprzednim roku, wyjściowy stopień aktywności choroby w obrazie MRI mózgu na początku badania (liczba nowych/powiększających się zmian T2 i Gd+) oraz początkowy wynik EDSS.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- leczenie lekami immunosupresyjnymi w ciągu roku poprzedzającego badanie;</li> <li>- postępujące stwardnienie rozsiane;</li> <li>- pacjenci utraceni z okresu obserwacji podczas leczenia natalizumabem/fingolimodem.</li> </ul>
<b>Jamroz-Wiśniewska 2021 [53]</b>	<p>Badanie nierandomizowane, wieloośrodkowe (10 ośrodków terapeutycznych w Polsce), prospektywne, obserwacyjne, kohortowe, (brak informacji na temat podejścia do testowanej hipotezy), typu IIIB<sup>^</sup>.</p> <p>Analiza wyników od pacjentów leczonych pomiędzy 2013 a 2017 rokiem.</p> <p><u>Sponsor:</u> brak sponsora.</p> <p>Badanie opublikowane.</p> <p><u>Ocena w skali NOS:</u> średnia.</p>	<p>Pacjenci z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego.</p> <p><u>Grupa badana I:</u> natalizumab (brak danych dot. dawkowania), N=135.</p> <p><u>Grupa badana II:</u> fingolimod (brak danych dot. dawkowania), N=201.</p>	<p><u>Okres leczenia/obserwacji:</u> 12 miesięcy.</p>	<p>Brak informacji na temat osób utraconych z okresu leczenia i obserwacji lub osób, które nie ukończyły badania.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- NEDA-3 dla pierwszego roku terapii w grupie pacjentów, którzy rozpoczęli leczenie fingolimodem lub natalizumabem;</li> <li>- NEDA-3 w pierwszym roku terapii lekami drugiego rzutu w zależności od zmodyfikowanego wskaźnika Rio (MR)S w ostatnim roku terapii pierwszej linii przed przejściem na terapię drugiej linii.</li> </ul>	<p>Dane zbierane prospektywnie z dziesięciu polskich ośrodków zajmujących się leczeniem stwardnienia rozsianego.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- wiek powyżej 18 lat;</li> <li>- pacjenci z rozpoznaniem rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego na podstawie kryteriów McDonald'a z 2010 roku, którzy rozpoczęli stosowanie natalizumabu lub fingolimodu, jako terapii drugiego rzutu, w latach 2013-2017;</li> <li>- pacjenci musieli być leczeni lekami pierwszego rzutu w ciągu co najmniej roku;</li> <li>- co najmniej dwa nawroty o umiarkowanym nasileniu wymagające leczenia sterydami (wzrost w skali EDSS o 1–2 punkty lub wzrost o 2 punkty w jednym lub dwóch układach funkcjonalnych lub wzrost o 1 punkt w co najmniej czterech układach funkcjonalnych) lub co najmniej jeden ciężki nawrót (ze wzrostem EDSS większym niż w definicji nawrotu umiarkowanego) w poprzednim roku leczenia oraz co najmniej 2 zmiany Gd+ lub co</li> </ul>

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie kończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
						najmniej trzy nowe zmiany T2- zależne w obrazie MRI.  <u>Kryteria wykluczenia:</u> - pacjenci z obecnością przeciwciał przeciwko wirusowi Johna Cunninghama w surowicy; - przebieg kliniczny inny niż RRMS i szybko rozwijające się lub ciężkie stwardnienie rozsiane u nieleczonych pacjentów, u których pierwszym DMT był fingolimod lub natalizumab.
<b>Molazadeh 2023 [54]</b>	Badanie nierandomizowane, jednoośrodkowe, badanie kwestionariuszowe, (brak informacji na temat podejścia do testowanej hipotezy), typu IIID^.  Analiza wyników od pacjentów wypełniających internetowy kwestionariusz Satysfakcji z Leczenia dla Leków (TSQM) w 2020 roku.  <u>Sponsor:</u> Brak sponsora.  Badanie opublikowane.  <u>Ocena w skali NOS:</u> niska.	Pacjenci ze stwardnieniem rozszianym.  <u>Grupa badana:</u> grupa łącząca wszystkich pacjentów przyjmujących leki modyfikujące przebieg choroby (brak danych dot. dawkowania), N=394.	<u>Okres leczenia/obserwacji:</u> brak możliwości określenia okresu leczenia/obserwacji.	Nie dotyczy.	- ocena poziomu zadowolenia z leczenia pod względem dostępności, skuteczności, zdarzeń niepożądanych i wygody; - poznanie związku między satysfakcją z leczenia a przestrzeganiem leczenia; - porównanie stopnia zadowolenia pacjentów ze stosowania różnych DMT i różnych dróg podania, w tym drogą iniekcji, infuzji i drogą doustną; - poznanie postrzegania przez pacjentów korzyści z leczenia; - ocena wpływu zdarzeń niepożądanych na ich fizyczny i psychiczny stan funkcjonalny.	Dane zostały zebrane za pomocą Kwestionariusza Satysfakcji z Leczenia dla Leków (TSQM) opublikowanego w mediach społecznościowych Irańskiego Towarzystwa Stwardnienia Rozsianego (ang. <i>Iranian Multiple Sclerosis Society, IMSS</i> ).  <u>Kryteria włączenia:</u> - pacjenci ze stwardnieniem rozszianym otrzymujący leczenie modyfikujące przebieg choroby; - pacjenci mający dostęp do strony IMSS i możliwość wypełnienia internetowej ankiety; - na początku ankiety pacjenci byli prośeni o udzielenie odpowiedzi na pytania tylko wtedy, gdy wyrazili zgodę na udział w tej ankiecie.  <u>Kryteria wykluczenia:</u> - brak danych.
<b>Kalincik 2015 [46]</b>	Badanie nierandomizowane, wieloośrodkowe (dane z 66 ośrodków w 26 krajach, z rejestru MSBase), prospektywne, obserwacyjne, kohortowe, (brak informacji na temat podejścia do testowanej hipotezy, prawdopodobnie	Pacjenci z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozszianego.  <u>Grupa badana I:</u> natalizumab (brak danych dot. dawkowania), N=560 (po dopasowaniu N=407).	<u>Okres leczenia/obserwacji:</u> 12-24 miesiące.  Mediana okresu obserwacji w trakcie badania wyniosła 21 miesięcy (kwartyle: 12–34) i 14 miesięcy (kwartyle: 8–20) po zmianie leczenia	Odsetek pacjentów przerywających terapię po 24. miesiącach sięgał odpowiednio 27% i 31% w grupach otrzymujących natalizumab i fingolimod.	- odsetek pacjentów wolnych od nawrotu choroby; - ARR w ciągu 12. miesięcy; - odsetek pacjentów wolnych od progresji niepełnosprawności; - odsetek pacjentów z poprawą	Dane zbierane z rejestru MSBase w grudniu 2013 roku. Wszystkie informacje zostały zarejestrowane w ramach rutynowej praktyki klinicznej z wprowadzaniem danych w czasie rzeczywistym lub zbliżonym do rzeczywistego w związku z wizytami klinicznymi. Portalem do wprowadzania danych był system

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie kończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	<p>superiority dla porównania z fingolimodem), typu IIIB<sup>^</sup>.</p> <p>Analiza wyników od pacjentów, których dane zostały wyodrębnione z rejestru MSBase w grudniu 2013 roku.</p> <p><u>Sponsor:</u> Multiple Sclerosis Research Australia Postdoctoral Fellowship, National Health and Medical Research Council (NHMRC) Early Career Fellowship (1071124,), NHMRC Career Development Award (628856), NHMRC Project Grant (1032484), NHMRC Centre for Research Excellence (1001216) i MSBase Foundation</p> <p>Badanie opublikowane.</p> <p><u>Ocena w skali NOS:</u> wysoka.</p>	<p><u>Grupa badana II:</u> fingolimod (brak danych dot. dawkowania), N=232 (po dopasowaniu N=171).</p>	<p>odpowiednio na natalizumab lub fingolimod.</p>		<p>niepełnosprawności potwierdzoną po 24. miesiącach;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- AUC po 12. miesiącach;</li> <li>- odsetek pacjentów wytrwałych w leczeniu;</li> <li>- odsetek pacjentów przerywających leczenie.</li> </ul>	<p>rejestracji pacjentów iMed lub internetowy system wprowadzania danych MSBase.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- pacjenci z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego, którzy zmienili terapię z interferonu beta lub octanu glatirameru na natalizumab lub fingolimod. (przerwa w leczeniu &lt;3 miesiące) po nawrocie w trakcie leczenia i/lub progresji niesprawności udokumentowanej w ciągu ostatnich 6. miesięcy (tj. przełomowa aktywność kliniczna);</li> <li>- wymagana co najmniej 3-miesięczna wytrwałość w leczeniu natalizumabem lub fingolimodem.</li> </ul> <p>Grupy pacjentów były dopasowywane pod względem danych demograficznych, czasu trwania choroby do rozpoczęcia leczenia fingolimodem lub natalizumabem, stosowania wcześniejszego leczenia modyfikującego przebieg choroby, poziomu EDSS, liczby nawrotów w poprzednim roku do rozpoczęcia leczenia fingolimodem lub natalizumabem oraz obecności zmian wzmacniających się po podaniu kontrastu w podstawowym badaniu MRI.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- pacjenci, którzy wcześniej uczestniczyli w randomizowanych badaniach z zastosowaniem badanych leków lub otrzymywali teryflunomid, fumaran dimetylu, fingolimod, kładrybinę, mitoksantron, natalizumab, rytuksymab lub alemtuzumab.</li> </ul>

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie kończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
<b>Carruthers 2014 [47]</b>	<p>Badanie nierandomizowane, jednośrodkowe (baza danych Oracle w Partners MS Center), retrospektywne, obserwacyjne, kohortowe, (brak informacji na temat podejścia do testowanej hipotezy), typu IIID<sup>^</sup>.</p> <p>Analiza wyników od pacjentów leczonych od stycznia 2011 roku do grudnia 2012 roku.</p> <p><u>Sponsor:</u> brak sponsora.</p> <p><u>Badanie opublikowane.</u></p> <p><u>Ocena w skali NOS:</u> wysoka.</p>	<p>Pacjenci z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego.</p> <p><u>Grupa badana I:</u> natalizumab (brak danych dot. dawkowania), N=69.</p> <p><u>Grupa kontrolna:</u> fingolimod (brak danych dot. dawkowania), N=36.</p>	<p><u>Okres leczenia/obserwacji:</u> średni okres obserwacji wynosił 1,5 roku.</p>	<p>Terapię przerwano u 25 z 69 pacjentów (36,2%) leczonych natalizumabem. Najczęstszymi przyczynami zaprzestania leczenia natalizumabem były serokonwersja JCV, obecność przeciwciał neutralizujących natalizumab oraz działania niepożądane (każda u n=6, 8,7%), w tym reakcja na wlew (n=4).</p> <p>Terapię przerwano u ośmiu z 36 pacjentów (22,2%) leczonych fingolimodem. Najczęstszą przyczyną przerwania leczenia fingolimodem były działania niepożądane (16,7%), w tym kołatanie serca (5,6%), zwiększona aktywność enzymów wątrobowych (2,8%), duszność (2,8%), wysypka (2,8%) i podwyższenie ciśnienia krwi (2,8%).</p>	<p>- czasu do nawrotu; - czas do następnego zdarzenia zapalnego (nawrotu lub nowej zmiany GD+) po ponad 30 dniach od rozpoczęcia leczenia; - profil bezpieczeństwa.</p>	<p>Retrospektywny przegląd prospektywnie zebranych danych z bazy danych Oracle w Partners MS Center.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- potwierdzona diagnoza rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego;</li> <li>- rozpoczęcie leczenia fingolimodem lub natalizumabem w okresie od stycznia 2011 roku do grudnia 2012 roku;</li> <li>- pacjenci, u których wystąpił wyraźny moment równowagi między terapią fingolimodem a natalizumabem oraz uwzględniono dane o serologii JCV do podjęcia decyzji o leczeniu.</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- wcześniejsze narażenie na więcej niż trzy dawki natalizumabu;</li> <li>- postać choroby inna niż RRMS;</li> <li>- decyzja o leczeniu oparta głównie na kwestiach ubezpieczeniowych;</li> <li>- choroby współistniejące wykluczające leczenie alternatywne;</li> <li>- brak obserwacji po rozpoczęciu leczenia.</li> </ul>
<b>Puthenparampil 2018 [48]</b>	<p>Badanie nierandomizowane, jednośrodkowe, retrospektywne, obserwacyjne, kohortowe, (brak informacji na temat podejścia do testowanej hipotezy), typu IIID<sup>^</sup>.</p> <p>Analiza wyników od pacjentów leczonych po 1 lipca 2012 roku.</p> <p><u>Sponsor:</u> brak sponsora.</p> <p>Badanie opublikowane.</p>	<p>Pacjenci z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego.</p> <p><u>Grupa badana I:</u> fingolimod (brak danych dot. dawkowania), N=43.</p> <p><u>Grupa badana II:</u> natalizumab (brak danych dot. dawkowania), N=43.</p>	<p><u>Okres leczenia/obserwacji:</u> 24 miesiące.</p>	<p>Brak danych o osobach utraconych z okresu leczenia i obserwacji.</p>	<p>- roczny wskaźnik rzutów (ARR); - odsetek pacjentów bez nawrotów; - zmiana wskaźnika EDSS; - odsetek pacjentów doświadczający stanu klinicznego NEDA, radiologicznego NEDA, NEDA-3 i NEDA-3 + CL.</p>	<p>Dane zbierane retrospektywnie z dokumentacji medycznej z 27 szpitali uniwersyteckich zaangażowanych w program OFSEP (ang. <i>The Observatoire of Multiple Sclerosis</i>), przy użyciu europejskiej bazy danych dla oprogramowania stwardnienia rozsianego (EDMUS).</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- potwierdzona diagnoza rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego według kryteriów McDonald'a;</li> </ul>

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie kończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	Ocena w skali NOS: wysoka.					<ul style="list-style-type: none"> <li>- stosowanie fingolimodu lub natalizumabu w okresie po 1 lipca 2012 roku;</li> <li>- pacjenci byli leczeni zgodnie z zasadami określonymi przez włoską agencję leków (AIFA). Spełniony musiał być jeden z tych dwóch warunków: (1) brak odpowiedzi klinicznej na terapię immunomodulującą pierwszego rzutu stosowaną przez 1 rok (kryterium A) lub (2) ciężka i szybko rozwijająca się choroba, zdefiniowana przez obecność przynajmniej dwóch nawrotów klinicznych w ciągu ostatniego roku związanych ze zmianami GD+ lub nowymi zmianami w istocie białej, nawet u pacjentów nieleczonych (kryterium B);</li> <li>- świadoma pisemna zgoda na udział w badaniu.</li> </ul> <p>Grupy pacjentów były dopasowywane pod względem płci, wieku, czasu od pierwszego objawu stwardnienia rozsianego (dalej określane jako czas trwania choroby), wskaźnika EDSS, liczby nawrotów w ciągu ostatnich 12 miesięcy oraz kryterium przepisywania leczenia (A lub B).</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> brak danych.</p>
<b>Braune 2013 [51]</b>	<p>Badanie nierandomizowane, obserwacyjne, wielośrodkowe, kohortowe, (brak informacji na temat podejścia do testowanej hipotezy), typu IIID<sup>^</sup>.</p> <p><u>Czas trwania badania:</u> brak danych.</p>	<p>Pacjenci z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego.</p> <p><u>Grupa badana:</u> fingolimod (brak danych dot. dawkowania), N=190.</p> <p><u>Grupa badana II:</u> natalizumab (brak danych dot. dawkowania), N=237.</p>	<u>Okres leczenia/obserwacji:</u> 12 miesięcy.	Brak informacji o osobach utraconych z okresu leczenia i obserwacji.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- progresja choroby, mierzona jako pogorszenie wyniku w skali EDSS w ciągu 12. miesięcy leczenia;</li> <li>- częstość nawrotów w ciągu 12. miesięcy leczenia;</li> <li>- odsetek pacjentów bez progresji, nowych nawrotów oraz odsetek pacjentów spełniających oba ww.,</li> </ul>	<p>Dane zdrowotne rutynowo zbierane w ambulatoryjnych gabinetach neurologicznych w całych Niemczech.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> - pacjenci z RRMS rozpoczynający leczenie fingolimodem lub natalizumabem między 1 lutego 2009 roku a 31 stycznia 2011 roku, którzy ukończyli co najmniej 12-</p>

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie kończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	<p><u>Sponsor:</u> Novartis Farmaceutica, SA</p> <p>Badanie opublikowane.</p> <p><u>Ocena w skali NOS:</u> wysoka.</p>				kryteria tj. brak nawrotu i progresji.	<p>miesięczne leczenie; oceniane leki były stosowane po niepowodzeniu terapii I linii, za zgodą neurologa i pacjenta, zgodnie z zarejestrowanymi w Niemczech wskazaniami.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> brak danych.</p>
<b>Kalincik i wsp. 2017 [55]</b>	<p>Kohortowe badanie obserwacyjne, międzynarodowe, wielośrodkowe - dane z bazy MSBase.</p> <p>Przeprowadzono analizę w parach z dopasowaniem wskaźnika skłonności (ang. <i>propensity score matched</i>), (brak informacji na temat podejścia do testowanej hipotezy), typu IIIC lub IIID<sup>^</sup>.</p> <p>Czas trwania badania/ zbierania danych: brak danych.</p> <p>Sponsor: National Health and Medical Research Council of Australia, baza MSBase z której pochodziły dane wspierana przez Merck, Biogen, Novartis, Roche, Bayer Schering, Sanofi Genzyme oraz Teva.</p> <p>Badanie opublikowane.</p> <p>Ocena w skali NOS: średnia.</p>	<p>Pacjenci z rzutowym stwardnieniem rozsianym leczeni różnymi terapiami w ramach (w tym natalizumabem, komparatorami), N=18 365.</p> <p>Kohorta I: kładrybina, 3,5 mg/kg, doustnie, leczenie wstępne składające się z dwóch kursów zakończonych w ciągu 2 tygodni (N=111, po dopasowaniu: N=37);</p> <p>Kohorta II: interferon beta-1a, 44 µg podskórnym, 3 razy w tygodniu (N=9286, po dopasowaniu: N=1940)</p> <p>Kohorta III: fingolimod, 0,5 mg/dobę, doustnie (N=4843, po dopasowaniu: N=1892)</p> <p>Kohorta IV: natalizumab, 300 µg dożylnie co 4 tygodnie (N=4125, po dopasowaniu: 1410)</p>	<p><u>Okres leczenia/ obserwacji:</u> co najmniej jeden rok leczenia ocenianymi terapiami (w grupie otrzymującej kładrybinę pacjentów uważano za leczonych przez 1 rok po ekspozycji na doustną kładrybinę)</p>	<p>Po dopasowaniu populacji z kohorty leczonej kładrybiną wykluczono:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 10 pacjentów z powodu ekspozycji na niedozwolone terapie;</li> <li>- 19 z powodu niewystarczająco długiego okresu obserwacji;</li> <li>- 38 z powodu braku danych na temat wyniku w skali EDSS;</li> <li>- 6 z powodu zbyt krótkiego okresu obserwacji przed leczeniem;</li> <li>- 1 z powodu diagnozy zespołu izolowanego klinicznie lub pierwotnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego.</li> </ul> <p>Po dopasowaniu populacji z kohorty leczonej interferonem beta wykluczono:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 197 pacjentów z powodu ekspozycji na niedozwolone terapie;</li> <li>- 2661 z powodu niewystarczająco długiego okresu obserwacji;</li> <li>- 3435 z powodu braku danych na temat wyniku w skali EDSS;</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- odsetek pacjentów wolnych od rzutów (rzut definiowano jako nowy objaw lub zaostrzenie istniejących objawów trwające przez co najmniej 24 godziny, bez gorączki/innej choroby współistniejącej, i odnotowane w ciągu co najmniej 30 dni od poprzedniego rzutu);</li> <li>- progresja niepełnosprawności w skali EDSS (definiowana jako wzrost punktacji w EDSS o 1 punkt (1,5 punktu w przypadku wyjściowego wyniku w skali EDSS wynoszącego 0 punktów, a 0,5 punktu w przypadku wyjściowego wyniku w skali EDSS wynoszącego 5,5 punktu) utrzymującego się przez co najmniej 6 miesięcy;</li> <li>- pacjenci z poprawą niepełnosprawności (definiowaną jako obniżenie wyniku w skali EDSS o 1 poziom (1,5 punktu w przypadku wyjściowego wyniku w skali EDSS wynoszącego 1,5 punktu lub 0,5 punktu w przypadku wyjściowego wyniku w skali</li> </ul>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- pacjenci z definitywną postacią rzutową stwardnienia rozsianego, eksponowani na oceniane terapie w sposób ciągły, przez co najmniej rok (w grupie otrzymującej kładrybinę pacjentów uważano za leczonych przez 1 rok po ekspozycji na doustną kładrybinę);</li> <li>- niestosowanie wcześniej alemtuzumabu, mitoksantronu, rytuksymabu lub przeszczepu hematopoetycznych komórek macierzystych;</li> <li>- minimalny wymagany okres obserwacji przed rozpoczęciem leczenia – 3 miesiące;</li> <li>- co najmniej dwa pomiary stopnia niepełnosprawności, w tym jeden podczas terapii ocenianymi lekami;</li> <li>- dostęp do danych pacjenta, w tym co najmniej płci, wieku, daty wystąpienia pierwszych objawów choroby, daty rzutów klinicznych, postaci stwardnienia rozsianego i wyniku związanego ze stopniem niepełnosprawności);</li> <li>- leczenie ocenianymi terapiami: kładrybiną, natalizumabem, fingolimodem, interferonem beta-1a.</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> - niewystarczająco długi okres obserwacji;</p>



Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie kończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
				<p>- 972 z powodu zbyt krótkiego okresu obserwacji przed leczeniem;                      - 81 z powodu diagnozy zespołu izolowanego klinicznie lub pierwotnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego.</p> <p>Po dopasowaniu populacji z kohorty leczzonej fingolimodem wykluczono:                      - 203 pacjentów z powodu ekspozycji na niedozwolone terapie;                      - 1466 z powodu niewystarczająco długiego okresu obserwacji;                      - 1007 z powodu braku danych na temat wyniku w skali EDSS;                      - 243 z powodu zbyt krótkiego okresu obserwacji przed leczeniem;                      - 32 z powodu diagnozy zespołu izolowanego klinicznie lub pierwotnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego.</p> <p>Po dopasowaniu populacji z kohorty leczzonej natalizumabem wykluczono:                      - 220 pacjentów z powodu ekspozycji na niedozwolone terapie;                      - 1082 z powodu niewystarczająco długiego okresu obserwacji;                      - 1067 z powodu braku danych na temat wyniku w skali EDSS;                      - 323 z powodu zbyt krótkiego okresu obserwacji przed leczeniem;</p>	<p>EDSS wynoszącego &gt;6 punktu), utrzymującą się przez co najmniej 6 miesięcy.</p>	<p>- pacjenci z zespołem izolowanym klinicznie lub pierwotnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego.</p>

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie kończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
				- 23 z powodu diagnozy zespołu izolowanego klinicznie lub pierwotnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego.		
<b>Signori i wsp. 2020 [56]</b>	<p>Kohortowe retrospektywne, badanie obserwacyjne, międzynarodowe, wieloośrodkowe (dane z badania CLARITY i bazy i-MuST).</p> <p>Przeprowadzono analizę w parach z dopasowaniem wskaźnika skłonności (ang. <i>propensity score matched</i>), (brak informacji na temat podejścia do testowanej hipotezy), typu IIIC<sup>^</sup>.</p> <p>Czas trwania badania/ zbierania danych: w bazie i-MuST pacjenci zdiagnozowani w latach 2010-2018.</p> <p>Sponsor: Merck Serono S.p.A.</p> <p>Badanie opublikowane.</p> <p>Ocena w skali NOS: wysoka.</p>	<p>Pacjenci z rzutowo-remisyjnym stwardnieniem rozsianym leczeni różnymi terapiami w ramach (w tym natalizumabem, komparatorami), N=4 332 (po dopasowaniu 2004 pacjentów z rejestru i-MuST i 945 pacjentów z badania CLARITY)</p> <p>Kohorta I: kładrybina, 3,5 mg/kg lub 5,25 mg/kg, doustnie, (N=1326 po dopasowaniu: N=945);</p> <p>Kohorta II: interferon beta-1a lub beta-1b, (po dopasowaniu: N=1168)</p> <p>Kohorta III: octan glatirameru (po dopasowaniu: N=402)</p> <p>Kohorta IV: fingolimod, (po dopasowaniu: N=113)</p> <p>Kohorta V: natalizumab (po dopasowaniu: N=149)</p> <p>Kohorta VI: fumaran dimetylu (po dopasowaniu: N=295)</p> <p>Kohorta VII: teryflunomid (po dopasowaniu: N=77)</p>	<p><u>Okres leczenia/ obserwacji:</u> co najmniej 2 lata.</p>	<p>Po dopasowaniu populacji z kohorty leczonej kładrybiną wykluczono:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 397 pacjentów wcześniej leczonych;</li> <li>- 2 z brakującymi danymi wyjściowymi.</li> </ul> <p>Po dopasowaniu populacji z kohorty leczonej pozostałymi DMT wykluczono:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 573 z powodu niespełnienia kryteriów włączenia;</li> <li>- 173 z powodu braku pełnych wymaganych danych wyjściowych;</li> <li>- 56 z powodu wcześniejszego stosowania DMT.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- roczny wskaźnik rzutów (rzut definiowano jako wzrost wyniku w skali EDSS o co najmniej 0,5 punktu, lub wzrost o 1 punkt w dwóch układach funkcjonalnych lub o 2 punkty w jednym układzie, z wyłączeniem pęcherza/jelit lub mózgowego układu funkcjonalnego);</li> <li>- czas do progresji niepełnosprawności w skali EDSS (definiowany jako wzrost punktacji w EDSS o <math>\geq 1,5</math> punktu w przypadku gdy wyjściowy wynik w skali EDSS wynosił 0, utrzymujący się przez co najmniej 12 tygodni lub wzrost wyniku w skali EDSS o <math>\geq 1</math> punkt, gdy wyjściowy wynik w skali EDSS wynosił 1,0-5,5 punktu, utrzymujący się przez co najmniej 24 tygodnie).</li> </ul>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- do badania CLARITY włączano pacjentów z RRMS zdiagnozowanym na podstawie kryteriów McDonalda z 2001 roku, ze zmianami w badaniu MRI typowymi dla stwardnienia rozsianego, którzy doświadczyli co najmniej jednego rzutu choroby w ciągu 12 miesięcy przed włączeniem do badania i uzyskali wynik w skali EDSS wynoszący <math>\leq 5,5</math>;</li> <li>- pacjenci włączani z włoskiej bazy danych i-MuST musieli spełnić analogiczne kryteria, jak do badania CLARITY – wiek wynoszący co najmniej 16 lat, RRMS zdiagnozowane na podstawie kryteriów z 2002 roku i zrewidowanych kryteriów z 2010 roku, rozpoczynający terapię DMT pomiędzy styczniem 2010 a czerwcem 2017 roku.</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- brak.</li> </ul> <p>Do analizy włączano jedynie pacjentów wcześniej nieleczonych DMT.</p>
<b>Badania uwzględnione w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa</b>						

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie kończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
<b>Ebrahimi 2015 [92]</b>	<p>Badanie prospektywne, wielośrodkowe, kohortowe, z grupą kontrolną; (brak informacji na temat podejścia do testowanej hipotezy), typu IIIB<sup>^</sup>.</p> <p>Czas trwania badania: rekrutacja pacjentek z ustępująco-nawracającą postacią stwardnienia rozsianego: 2006-2013; rekrutacja pacjentek z grup kontrolnych: 1997-2013; 1997-2012.</p> <p>Sponsor: częściowe finansowanie przez: Biogen Idec, Bayer, Novartis Teva, Merck, Sanofi, Duchesnay Inc., Novartis Inc. Switserland, Shoppers Drug, Mart Inc. Canada, Bayer Healthcare, Biogen Idec Germany, Teva, Sanofi Aventis, Genzyme, Novartis, Merck Serono.</p> <p>Badanie opublikowane.</p> <p>Ocena w skali NOS: wysoka.</p>	<p>Pacjentki w ciąży, z ustępująco-nawracającą postacią stwardnienia rozsianego stosujące natalizumab; pacjentki w ciąży z RRMS; zdrowe pacjentki w ciąży.</p> <p><u>Schemat leczenia:</u> - pacjentki stosujące natalizumab 8 tygodni przed ostatnią miesiączką i przypadkowo po tym okresie (brak danych dot. dawkowania), N=101; - pacjentki z SM nie stosujące natalizumabu, N=78; - zdrowe pacjentki – brak leczenia, N=97.</p>	<p><u>Okres leczenia/obserwacji:</u> nie podano/ do 6 miesięcy po porodzie.</p>	Brak danych.	- profil bezpieczeństwa.	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- pacjentki z nawracająco-ustępującą postacią stwardnienia rozsianego stosujące natalizumab 8 tygodni przed ostatnią miesiączką i przypadkowo po tym okresie; z niemieckiego rejestru dla kobiet w ciąży z SM;</li> <li>- zdrowe pacjentki w ciąży/ z RRMS, uczestniczące w programie Motherisk, szpitala dziecięcego w Toronto, Kanadzie.</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> - nie podano.</p>
<b>Friend 2016 [93]</b>	<p>Badanie prospektywne, obserwacyjne, wielośrodkowe, jednoramienne (rejestr pacjentów); typu IVC<sup>^</sup>.</p> <p>Czas trwania badania: luty 2007-kwiecień 2012; rekrutacja: luty 2007-kwiecień 2011.</p> <p>Sponsor: Biogen.</p>	<p>Pacjentki w ciąży ze stwardnieniem rozsianym lub chorobą Leśniowskiego-Crohna, stosujące natalizumab.</p> <p><u>Schemat leczenia:</u> stosowanie natalizumabu w dowolnym czasie w ciągu 3 miesięcy przed poczęciem lub w czasie ciąży (brak danych dot. dawkowania), N=376</p>	<p><u>Okres leczenia/obserwacji:</u> nie podano/w czasie ciąży i do 4 tygodni po porodzie (USA i inne kraje) i 8-12 tygodni po porodzie (USA).</p>	<p>355/376 pacjentek (94,4%) ukończyło badanie; - 6 pacjentek (1,6%) wycofało zgodę na udział w badaniu; - 15 pacjentek (4,0%) utracono z okresu obserwacji.</p>	- profil bezpieczeństwa.	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- pacjentki z stwardnieniem rozsianym lub chorobą Crohna, które były eksponowane na natalizumab w czasie 3 miesięcy przed poczęciem lub w czasie ciąży i dla których były znane i dostępne dane dotyczące ciąży w momencie rekrutacji do badania;</li> <li>- pacjentki, dla których było możliwe prospektywne zbieranie danych dot. przebiegu ciąży;</li> </ul>

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie kończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	Badanie opublikowane. Ocena w skali NICE: 7 punktów.	(318 z USA, 58 z innych krajów).				<ul style="list-style-type: none"> <li>- pacjentki uczestniczące we wcześniejszych badaniach obserwacyjnych (TYGRIS lub CD INFORM) lub które otrzymywały natalizumab w USA lub innych krajach;</li> <li>- pisemna zgoda na udział w badaniu.</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> - nie podano.</p>
<b>Giacoppo 2017 [94]</b>	<p>Badanie retrospektywne, wieloośrodkowe, jednoramienne; typu IVC<sup>^</sup>.</p> <p>Czas trwania badania: rekrutacja: styczeń 2012-luty 2015.</p> <p>Sponsor: nie podano.</p> <p>Badanie opublikowane.</p> <p>Ocena w skali NICE: 5 punktów.</p>	<p>Pacjenci z nawracająco-ustępującą postacią stwardnienia rozsianego stosujący natalizumab.</p> <p><u>Schemat leczenia:</u> natalizumab (co najmniej jedna dawka; 300 mg, dożylnie co 4 tygodnie), N=88.</p>	<p><u>Okres leczenia/obserwacji:</u> 5-75 dawek natalizumabu/nie sprecyzowano - co najmniej 6 miesięcy.</p>	Brak.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- roczny wskaźnik rzutów;</li> <li>- wynik w skali EDSS;</li> <li>- odsetek pacjentów z polepszeniem, pogorszeniem lub brakiem zmian w stanie zdrowia;</li> <li>- odsetek pacjentów JCV+;</li> <li>- profil bezpieczeństwa.</li> </ul>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- pacjenci z ustępująco-nawracającą postacią stwardnienia rozsianego, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę natalizumabu;</li> <li>- pacjenci z dwóch szpitali na Sycylii, zidentyfikowani retrospektywnie na podstawie danych medycznych.</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> - nie podano.</p>

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie kończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
<b>Krämer 2017 [95]</b>	<p>Badanie prospektywne, obserwacyjne, wielośrodkowe, jednoramienne; typu IVB<sup>^</sup>.</p> <p>Czas trwania badania: listopad 2011-sierpień 2014.</p> <p>Sponsor: Biogen Ismaning, Niemcy.</p> <p>Badanie opublikowane.</p> <p>Ocena w skali NICE: 8 punktów.</p>	<p>Pacjenci ze ustępująco-nawracającą postacią stwardnienia rozsianego leczeni natalizumabem.</p> <p><u>Schemat leczenia:</u> natalizumab (Tysabri; brak danych dot. dawkowania); N=699.</p> <p>W zależności od ryzyka wystąpienia PML pacjenci podzieleni na 5 grup: - A: JCV-, N=374; - B: JCV+, niestosowanie wcześniej immunosupresantów (IMS-), terapia natalizumabem przez ≤24 miesiące, N=162; - C: JCV+, IMS-, terapia natalizumabem przez &gt;24 miesiące, N=133; - D: JCV+, IMS+, terapia natalizumabem przez ≤24 miesiące, N=9; - E: JCV+, IMS+, terapia natalizumabem przez &gt;24 miesiące, N=21.</p> <p>Dodatkowo zabrano wyniki ankiety przeprowadzonej wśród 92 neurologów.</p>	<p><u>Okres leczenia/obserwacji:</u> nie podano/do 12 miesięcy (średnia 264,8±125,5 dni).</p>	<p>Nie sprecyzowano.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- przyczyny przerwania terapii natalizumabem;</li> <li>- ryzyko wystąpienia PML;</li> <li>- wynik w skali EDSS;</li> <li>- jakość życia;</li> <li>- ogólna ocena stanu zdrowia;</li> <li>- profil bezpieczeństwa.</li> </ul>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> - pacjenci z nawracająco-ustępującą postacią stwardnienia rozsianego, w wieku ≥18 lat, leczeni lub zakwalifikowani do leczenia natalizumabem zgodnie z wytycznymi niemieckimi;</p> <p>- pisemna zgoda na udział w badaniu.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> - zgodne z przeciwwskazaniami do stosowania natalizumabu zawartymi w ChPL.</p>
<b>Oshima 2019 [96]</b>	<p>Badanie retrospektywne, obserwacyjne oparte na danych z bazy danych FAERS prowadzonej przez agencję FDA, (brak informacji na temat podejścia do testowanej hipotezy), typu IIID<sup>^</sup>.</p> <p>Czas zbierania danych: lipiec 2015 – czerwiec 2017</p> <p>Sponsor: brak danych.</p>	<p>Pacjenci ze stwardnieniem rozsianym leczeni natalizumabem, interferonem beta, octanem glatirameru, fumaranem dimetylu, fingolimodem, rytuksymabem lub dalfamprydyną, u których wystąpiła postępująca, wieloogniskowa leukoencefalopatia (PML); łącznie N=100921 chorych leczonych w USA oraz Japonii.</p>	<p>Nie określono.</p>	<p>Nie dotyczy.</p>	<p>- ryzyko rozwoju PML.</p>	<p>Kryteria włączenia: - nie podano.</p> <p>Kryteria wykluczenia: - nie podano</p>

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie kończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	Badanie opublikowane.  Ocena w skali NOS: wysoka.	Brak dawkowania odnośnie ww. leków.				
<b>Dolladille 2021 [97]</b>	Retrospektywne, międzynarodowe badanie obserwacyjne, przekrojowe kohortowe (dane z bazy danych WHO - VigiBase®), (brak informacji na temat podejścia do testowanej hipotezy), typu IIID^.  Czas trwania badania: dane zbierane od stycznia 2020 do 1 września 2019 roku.  Sponsor: brak, ale badanie dofinansowano z Caen Normandy University Hospital (CHU Caen Normandie) oraz z Normandy University (Universite de Caen Normandie) we Francji.  Badanie opublikowane.  Ocena w skali NOS: średnia.	Pacjenci z SM, N=240 933, w tym 15 966 przypadków pacjentów z rakiem ( <i>cancer</i> ) i 225 027 przypadków bez nowotworu, leczonych lekami modyfikującymi przebieg choroby.  Pacjenci leczeni: - alemtuzumabem: N=7555; - fumaranem dimetylu, N=25 264; - fingolimodem: N=35 678; - octanem glatirameru: N=23 611; - interferonem beta: N=106 572; - natalizumabem: N=37 194; - okrelizumabem: N=3 548; - teryflunomidem: N=11 575.  Dawkowanie: - fumaran dimetylu: 240 mg/2x dobę, - fingolimod: 0,5 mg/dobę; - interferon beta: 30 µg/tydzień; - natalizumab: 300 mg/co miesiąc.	<u>Okres leczenia:</u> brak dokładnych danych.	Nie dotyczy.	- ocena związku zastosowania poszczególnych leków modyfikujących przebieg choroby z wystąpieniem nowotworu złośliwego (ang. <i>cancer</i> ) – obliczono raportowany iloraz szans (rOR);  <u>- czas do wystąpienia nowotworu złośliwego.</u>	<u>Kryteria włączenia:</u> - pacjenci z SM, leczeni lekami modyfikującymi przebieg choroby (alemtuzumabem, fumaranem dimetylu, fingolimodem, octanem glatirameru, interferonem beta, natalizumabem, okrelizumabem lub teryflunomidem, dla których do bazy WHO zgłoszono działania niepożądane związane z tymi lekami, w tym raka (ang. <i>cancer</i> ).  <u>Kryteria wykluczenia:</u> - pacjenci leczeni innymi DMT: azatiopryną, kładrybiną, cyklofosfamidem, mitoksantronem, mykofenolanem mofetylu, rytuksymabem, (w tym pacjentów leczonych wcześniej tymi lekami); - uwzględniano jedynie raporty dotyczące ciężkich zdarzeń niepożądanych i wykluczano raporty dotyczące leków nieprzepisywanych z powodu SM, leków przeciwnowotworowych czy nieciężkich zdarzeń/działań niepożądanych.
<b>Vukusic 2020 [98]</b>	Badanie wielośrodkowe, obserwacyjne oparte na danych z francuskiego rejestru chorych na stwardnienie rozsiane - OFSEP ( <i>Observatoire Francais de la Sclerose en Plaques</i> ), typu IVC^.  Czas zbierania danych: 15 kwietnia 2007 – 31 grudnia 2016.	Pacjenci ze stwardnieniem rozsianym leczeni natalizumabem, u których wystąpiła postępująca, wieloogniskowa leukoencefalopatia (PML), N=6318 chorych eksponowanych; N=45 chorych z PML.	Nie określono. Leczenie natalizumabem od kwietnia 2007 roku.	Nie dotyczy.	- ryzyko rozwoju PML, - wystąpienie ciężkich zdarzeń niepożądanych.	<u>Kryteria włączenia:</u> - rozpoznanie stwardnienia rozsianego zgodnie z obowiązującymi kryteriami, bez względu na wiek chorych.  <u>Kryteria wykluczenia:</u> - stosowanie natalizumabu w ramach badań klinicznych przez kwiecień 2007 roku.

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie kończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	<p>Sponsor: grant z <i>French, EDMUS Foundation Against Multiple Sclerosis</i> oraz <i>ARSEP Foundation</i>.</p> <p>Badanie opublikowane.</p> <p>Ocena w skali NICE: 6 punktów.</p>	Brak danych odnośnie dawkowania natalizumabu.				
<b>Luna 2020 [99]</b>	<p>Badanie prospektywne, obserwacyjne, kohortowe oparte na danych z narodowego rejestru uwzględniającego chorych na stwardnienie rozsiane w Szwecji, typu IVC<sup>^</sup>.</p> <p>Czas zbierania danych: 1 styczeń 2011 – grudzień 2017.</p> <p>Sponsor: <i>Swedish Foundation for MS Research</i> oraz grant z <i>Patient-Centered Outcomes Research Institute</i>.</p> <p>Badanie opublikowane.</p> <p>Ocena w skali NICE: wysoka.</p>	<p>Pacjenci z rzutowo-remisyjną postacią stwardnieniem rozsianym, którzy rozpoczęli leczenie natalizumabem (N=1588), interferonem beta/ octanem glatirameru (N=2217), fingolimodem (N=1535) lub rytuksymabem (N=3260).</p> <p>Brak informacji dotyczących dawkowania ww. DMT.</p>	<p>Nie określono: Okres obserwacji trwał do: 90 dni od zarejestrowania przerwania terapii, zgonu, emigracji ze Szwecji, do zakończenia badania w grudniu 2017 roku.</p>	Nie dotyczy.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- wystąpienie infekcji,</li> <li>- wystąpienie ciężkich infekcji wymagających hospitalizacji,</li> <li>- konieczność antybiotykoterapii lub stosowania leków przeciwwirusowych na zakażenie wirusem <i>Herpes</i></li> <li>- hospitalizacja z powodu zakażenia wirusem opryszczki / półpaśca,</li> <li>- hospitalizacja z powodu rozwoju PML.</li> </ul>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> - nie podano.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> - nie podano</p>
<b>Analizy zbiorcze uwzględnione w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa</b>						
<b>Bloomgren 2012 [78]</b>	<p>Analiza zbiorcza wyników z badań i rejestrów, której celem było określenie ryzyka wystąpienia PML związanego z terapią natalizumabem oraz czynników zwiększających to ryzyko.</p> <p>Czas zbierania danych: do 29 lutego 2012.</p>	<p>Pacjenci ze stwardnieniem rozsianym stosujący natalizumab.</p> <p><u>Schemat leczenia:</u> natalizumab (brak danych dot. dawkowania), N=99 571; pacjenci ze zdiagnozowanym PML: 212.</p>	<p><u>Okres leczenia/ obserwacji:</u> do 72 miesięcy; łączny czas ekspozycji na natalizumab 209 123 pacjento-lat.</p>	Nie dotyczy.	<p>- profil bezpieczeństwa: ryzyko wystąpienia PML.</p>	<p><u>Kryteria włączenia/metodyka:</u> - dane dotyczące pacjentów ze stwardnieniem rozsianym leczonych natalizumabem z różnych źródeł: postmarketingowe dane z globalnej bazy danych Biogenu dot. bezpieczeństwa i badań klinicznych, w tym AFFIRM, TYGRIS, STRATIFY-1 (zbierane do 29 lutego 2012); - dane z badań klinicznych oraz spontanicznych raportów;</p>

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie kończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	<p><u>Sponsor:</u> brak danych ale Autorzy opracowania byli zatrudnieni i posiadali udziały w firmie Biogen Idec.</p> <p>Ocena wiarygodności: nie dotyczy.</p>					<p>- pisemna zgoda na udział w badaniach, w których pierwotnie uczestniczyli pacjenci; zgoda na wykorzystanie danych do niniejszej analizy nie była wymagana.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> - nie podano.</p>
<b>Ho 2017 [79]</b>	<p>Analiza zbiorcza wyników z dużych badań obserwacyjnych. Celem analizy było określenie ryzyka wystąpienia PML związanego z terapią natalizumabem oraz czynników zwiększających to ryzyko.</p> <p>Czas zbierania danych: przeszukanie bazy danych do lipca 2017.</p> <p><u>Sponsor:</u> brak danych ale Autorzy opracowania byli zatrudnieni i/lub posiadali udziały w firmie Biogen Idec.</p> <p>Ocena w skali AMSTAR: 4 punkty.</p>	<p>Pacjenci ze stwardnieniem rozsianym leczeni natalizumabem.</p> <p><u>Schemat leczenia:</u> natalizumab (infuzje co 4 tygodnie); łącznie: N=37 249.</p>	<p><u>Okres leczenia/obserwacji:</u> do 72 miesięcy.</p>	<p>Nie dotyczy.</p>	<p>- profil bezpieczeństwa: ryzyko wystąpienia PML.</p>	<p><u>Kryteria włączenia/metodyka:</u> - pacjenci ze stwardnieniem rozsianym leczeni natalizumabem uczestniczący w badaniach zidentyfikowanych w czasie przeszukania bazy PUBMED (styczeń 1950-lipiec 2017); - pacjenci uczestniczący w dużych, otwartych badaniach obserwacyjnych (STRATA - NCT00306592, NCT00297232, STRATIFY-1 - NCT01070836; TOP - NCT00493298; TYGRIS - NCT00477113, NCT00483847; AFFIRM - NCT00027300, STRATIFY-1 - NCT01070823); - pacjenci z badań postmarketingowych, w dane ze spontanicznych raportów; - pisemna zgoda na udział w badaniach, w których pierwotnie uczestniczyli pacjenci.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> - nie podano.</p>
<b>Badania randomizowane uwzględnione w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa</b>						
<b>Saida 2017 [100]</b>	<p>Randomizowane, podwójnie zaślepienie (pacjenci, personel medyczny), wielośrodkowe badanie kliniczne w układzie grup równoległych; typu IIA<sup>^</sup>, II fazy; rodzaj testowanej hipotezy - <i>superiority</i> względem placebo.</p>	<p>Pacjenci (18-65 lat) z nawracająco-ustępującą postacią stwardnienia rozsianego.</p> <p>Badanie złożone z dwóch etapów: - fazy otwartej, oceniającej farmakokinetykę, tolerancję i bezpieczeństwo stosowania natalizumabu; pacjenci otrzymywali</p>	<p><u>Okres leczenia/obserwacji:</u> faza otwarta – 24 tygodnie; faza randomizowana – 24 tygodnie.</p>	<p>Fazę randomizowaną badania ukończyło 89/94 pacjentów (95%); 43/47 w grupie kontrolnej (3 pacjentów wycofało zgodę na udział w badaniu, 1 pacjentka zaszła w ciążę) i 46/47 w grupie otrzymującej natalizumab (1 pacjent wycofał zgodę na udział w badaniu).</p>	<p>- roczny wskaźnik rzutów SM; - rzuty SM; - zmiana wyniku w skali EDSS; - liczba zmian w mózgu (hiperintensywnych zmian w obrazach T2-zależnych, zmian po wzmocnieniu gadolinem) oceniana w badaniu radiologicznym;</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> - Japończycy w wieku 18-65 lat z nawracająco-ustępującą postacią stwardnienia rozsianego, zgodnie z kryteriami McDonald'a 2005; - co najmniej jeden potwierdzony klinicznie rzut (zaostrzenie) SM w ciągu ostatniego roku i wynik w skali EDSS w granicach 0,0-6,0 punktu dla fazy otwartej badania oraz 0,0-</p>



Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie kończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	<p>Czas trwania badania: kwiecień 2010-sierpień 2012.</p> <p>Sponsor: Biogen.</p> <p>Badanie opublikowane.</p> <p>Ocena w skali Cochrane: niskie ryzyko wystąpienia błędów systematycznego.</p>	<p>natalizumab (300 mg, dożylnie, co 4 tygodnie, przed 24 tygodnie); N=12; - fazy randomizowanej podwójnie zaślepionej, N=94.</p> <p><u>Schemat leczenia w fazie randomizowanej:</u> Grupa badana: natalizumab (300 mg, dożylnie, co 4 tygodnie), N=47. Grupa kontrolna: <u>placebo</u>, N=47.</p>			<ul style="list-style-type: none"> <li>- ocena ogólnego samopoczucia;</li> <li>- profil bezpieczeństwa;</li> <li>- farmakokinetyka.</li> </ul>	<p>5,5 punktu dla fazy randomizowanej badania;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- pisemna zgoda na udział w badaniu.</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- diagnoza innych niż RRMS schorzeń neurologicznych, w tym pierwotnie lub wtórnie postępującego SM, zespołu Devica (NMO) lub spektrum zaburzeń zespołu Devica (NMOSD);</li> <li>- pacjenci ze zmianami w obrębie rdzenia kręgowego (3 lub więcej kręgów) na podstawie badania MRI w przeszłości lub pozytywny test na obecność przeciwciał AQP4;</li> <li>- wcześniejsze stosowanie natalizumabu lub immunosupresantów; leków immunomodulujących (np. interferonu beta lub octanu glatirameru) w ciągu 2 tygodni poprzedzających rekrutację do badania;</li> <li>- stosowanie kortykosteroidów w ciągu 30 dni przed rekrutacją do badania lub w trakcie badania, za wyjątkiem krótkich cykli stosowanych w celu łagodzenia rzutów choroby;</li> <li>- wynik w skali EDSS powyżej 6 punktów dla fazy otwartej badania; powyżej 5,5 punktu dla fazy randomizowanej badania.</li> </ul>
<b>Saida 2017 [101]</b>	<p>Prospektywne, jednoramiennie, wielośrodkowe, otwarte badanie kliniczne (faza przedłużona badania Saida 2017 [100]); typu IID<sup>+</sup>, II fazy.</p> <p>Czas trwania badania: nie podano.</p>	<p>Pacjenci (18-65 lat) z nawracająco-ustępującą postacią stwardnienia rozsianego.</p> <p>Pacjenci uczestniczący wcześniej w badaniu Saida 2017 [100], którzy ukończyli 24-tygodniową randomizowaną fazę badania</p>	<p><u>Okres leczenia/obserwacji:</u> 2 lata.</p>	<p>39/97 pacjentów (40%) pacjentów ukończyło badanie (16 z grupy otrzymującej wcześniej placebo i 23 stosujących wcześniej natalizumab); 58 chorych przerwało terapię – 33 wycofało zgodę na udział w badaniu; 8 decyzją lekarza nadzorującego, 8 z powodu działań/zdarzeń</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- wskaźnik rzutów SM;</li> <li>-roczny wskaźnik rzutów SM;</li> <li>- odsetek pacjentów bez rzutów SM;</li> <li>- zmiana wyniku w skali EDSS;</li> <li>- obecność przeciwciał JCV+;</li> <li>- profil bezpieczeństwa.</li> </ul>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-uczestnictwo i ukończenie fazy otwartej i randomizowanej badania Saida 2017;</li> <li>- Japończycy w wieku 18-65 lat z nawracająco-ustępującą postacią stwardnienia rozsianego, zgodnie z kryteriami McDonald'a 2005;</li> <li>- co najmniej jeden potwierdzony klinicznie rzut (zaostrezenie) SM w ciągu ostatniego roku i wynik w skali</li> </ul>

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie kończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	Sponsor: Biogen. Badanie opublikowane. Ocena w skali NICE: 7 punktów.	(54 leczonych natalizumabem i 43 z grupy placebo)  <u>Schemat leczenia:</u> natalizumab (300 mg, dożylnie, co 4 tygodnie), N=97.		niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia.		EDSS w granicach 0,0-6,0 punktu dla fazy otwartej badania Saida 2017 oraz 0,0-5,5 punktu dla fazy randomizowanej badania Saida 2017; - pisemna zgoda na udział w badaniu.  <u>Kryteria wykluczenia:</u> - wcześniejsze stosowanie leków immunosupresyjnych, leków immunomodulujących (np. interferonu beta lub długo-działających ogólnoustrojowych kortykosteroidów) w czasie uczestnictwa w badaniu Saida 2017 [100] i fazy przedłużonej (stosowanie kortykosteroidów dozwolone tylko w celu łagodzenia rzutów choroby).

^ podtyp badania zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii; na podstawie: Undertaking systemic reviews of research on effectiveness: CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews. ARR – roczny wskaźnik nawrotów (ang. *annualized relapse rate*); EDSS - Rozszerzona Skala NiepełnosprawnościKurtzkiego (ang. *Kurtzke's Expanded Disability Status Scale*); MRI – rezonans magnetyczny (ang. *magnetic resonance imaging*); T25FWT – ang. *Timed 25-Foot Walk Test*; T100MWT – ang. *Timed 100-Metre Walk Test*. ASMTR – austriacki Rejestr Leczenia Stwardnienia Rozsianego (ang. *Austrian MS Treatment Registry*); NEDA - brak dowodów na aktywność choroby (ang. *No Evidence of Disease Activity*); AIFA - Włoska Agencja Leków (it. *Agenzia Italiana Farmaco*); CUA – połączona wyjątkowa aktywność (ang. *Combined Unique Activity*); MRI - obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego (ang. *Magnetic Resonance Imaging*); EMA – Europejska Agencja Leków (ang. *European Medicines Agency*); JCV+ - pozytywny wynik na obecność przeciwciał przeciwko wirusowi Johna Cunninghama (ang. *John Cunningham Virus*); AUC – obszar pod krzywą EDSS w czasie (ang. *Area Under the EDSS-Time Curve*); MRS – zmodyfikowana ocena Rio (ang. *Modified Rio Score*); TSQM - Kwestionariusz Satysfakcji z Leczenia dla Leków (ang. *Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication*); IMSS - Irańskie Towarzystwo Stwardnienia Rozsianego (ang. *Iranian Multiple Sclerosis Society*).

**Tabela 214. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania REFINE [1]-[4], [7] (przedstawiono tylko dane dla natalizumabu podawanego w dawce zgodnej z ChPL Tysabri® – 300 mg co 4 tygodnie).**

Cecha	Grupa badana Natalizumab SC 300 mg co 4 tygodnie N=45	Grupa kontrolna Natalizumab IV 300 mg co 4 tygodnie N=54
<b>Wiek [lata]; średnia (SD)</b>	36,3 (8,92)	38,4 (7,84)
<b>Płeć żeńska; n (%)</b>	29 (64,4)	39 (72,2)
<b>Masa ciała [kg]</b>	<b>N</b>	45
	<b>Średnia (SD)</b>	70,82 (14,809)
	<b>Mediana (zakres)</b>	68,3 (50,0; 115,0)
<b>Stopień niepełnosprawności w skali EDSS</b>	<b>Średnia (SD)</b>	2,54 (1,369)
		2,99 (1,326)

Cecha		Grupa badana	Grupa kontrolna
		Natalizumab SC 300 mg co 4 tygodnie N=45	Natalizumab IV 300 mg co 4 tygodnie N=54
	<b>Mediana (zakres)</b>	2,5 (0,0; 6,0)	3,0 (0,0; 6,5)
<b>Czas od zdiagnozowania SM [lata]</b>	<b>Średnia (SD)</b>	9,0 (6,08)	9,7 (5,20)
	<b>Mediana (zakres)</b>	8 (1; 24)	9 (3; 28)
<b>Czas od rozpoczęcia leczenia natalizumabem [lata]</b>	<b>Średnia (SD)</b>	2,7 (1,34)	3,2 (1,50)
	<b>Mediana (zakres)</b>	2 (1; 6)	3 (1; 6)
<b>Liczba infuzji natalizumabu przed randomizacją</b>	<b>Średnia (SD)</b>	31,0 (16,01)	36,2 (15,14)
	<b>Mediana (zakres)</b>	25 (11; 67)	33 (13; 66)
<b>Liczba zmian GD+</b>	<b>Średnia (SD)</b>	0 (0)	0 (0)
<b>Objętość zmian T2 [cm<sup>3</sup>]</b>	<b>Średnia (SD)</b>	8,7 (8,4)	11,3 (11,3)
<b>Objętość zmian T1 nie-GD+ [cm<sup>3</sup>]</b>	<b>Średnia (SD)</b>	3,3 (4,9)	4,7 (6,2)

SD-odchylenie standardowe

**Tabela 215. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania DELIVER [5]-[6], [7] (przedstawiono tylko dane dla subpopulacji pacjentów z RRMS).**

Cecha	Grupa badana	Grupa kontrolna
	Natalizumab SC 300 mg co 4 tygodnie N=12	Natalizumab IV 300 mg co 4 tygodnie N=11
<b>Wiek [lata]; średnia (SD)</b>	40,6 (8,5)	48,1 (7,1)
<b>Płeć żeńska; n (%)</b>	7*(58)	9* (82)
<b>Wskaźnik masy ciała (BMI); średnia (SD)</b>	26,4 (4,3)	26,1 (4,2)
<b>Czas od wystąpienia objawów [lata]; średnia (SD)</b>	8,6 (9,57)	10,4 (4,0)
<b>Pacjenci wcześniej leczeni z powodu MS; n (%)</b>	10* (83)	11* (100)
<b>Stopień niepełnosprawności w skali EDSS; średnia (SD)</b>	3,2 (1,4)	4,0 (1,5)
<b>Liczba rzutów w ciągu ostatnich 3 lat; średnia (SD)</b>	2,1 (1,1)	1,6 (1,3)
<b>Czas od ostatniego nawrotu [miesiące]; średnia (SD)</b>	14,7 (19,8)	27,9 (34,4)
<b>Liczba zmian po wzmocnieniu gadolinem; średnia (SD)</b>	2,1 (3,89)	1,2 (2,25)

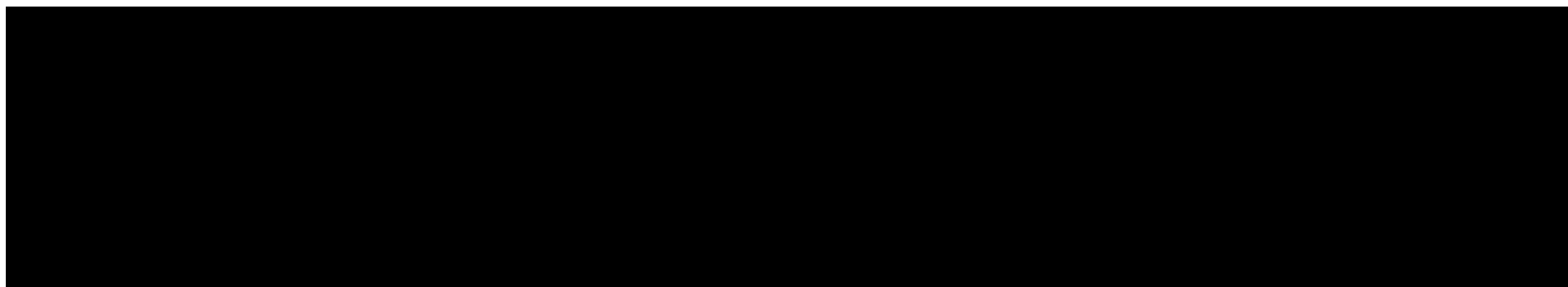
\*obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

**Tabela 216. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania TONiC Mills i wsp. 2022 [8].**

Cecha*	Grupa badana Natalizumab IV lub SC N=95*
<b>Średni wiek [lata]</b>	49
<b>Kobiety, %</b>	85%
<b>Wynik w skali EDSS ≤6,5 punkty, %</b>	97%
<b>Średni czas terapii natalizumabem podawanym dożylnie [lata]</b>	9
<b>Pacjenci nieleczeni przed natalizumabem innymi lekami modyfikującymi przebieg choroby, %</b>	52%

Cecha*	Grupa badana Natalizumab IV lub SC N=95*
<b>Odsetek pacjentów przestawionych na natalizumabu IV na natalizumab SC, n (%)</b>	9 (10%)

\*w badaniu pozostaje niejasne czy charakterystyka wyjściowa dotyczy wszystkich pacjentów, czy pacjentów przestawionych na terapię natalizumabem SC.



**Tabela 218. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania NEXT-MS, Toorop i wsp. 2023 [10].**

Pacjent	BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	Czas leczenia natalizumabem IV [miesiące]	Czas uczestnictwa w badaniu [miesiące]	Kohorta	Czas stosowania natalizumabu SC [miesiące]	Okres obserwacji pod względem zmian radiologicznych [miesiące]	Poziom ADA podczas stosowania natalizumabu IV	Poziom ADA podczas stosowania natalizumabu SC
1	33,1	30,1	20,2	EID5	11,3	9,9	<11	<11
2	27,4	40,1	16,0	EID5	10,6	8,0	<11	<11
3	27,2	17,7	8,9	EID5	7,4	6,9	<11	<11
4	30,3	84,1	2,1	EID10	13,2	13,2	<11	<11
5	38,1	20,6	2,8	EID10	10,1	10,1	<11	<11
6	25,6	11,0	2,7	EID10	11,8	7,1	<11	<11
7	32,4	56,7	4,7	EID10	6,9	5,2	<11	<11
8	41,6	63,9	16,8	EID10	5,5	-	<11	<11
9	33,8	76,4	10,1	EID10	5,5	1,1	<11	<11
10	28,3	90,3	20,1	SID	9,2	5,1	<11	<11
11	25,0	101,1	17,2	EID10	5,5	5,5	<11	<11
12	20,4	91,7	10,3	EID10	4,6	-	<11	<11
13	27,4	15,2	6,0	EID10	3,6	-	<11	<11
14	24,2	120,7	12,9	EID10	4,2	4,2	<11	<11
15	37,3	72,1	13,8	EID10	2,3	-	<11	<11

BMI – wskaźnik masy ciała; ADA – przeciwciała skierowane przeciwko natalizumabowi. SID – standardowe odstępstwa pomiędzy dawkami natalizumabu, EID5 – wydłużone odstępstwa pomiędzy dawkami natalizumabu, z docelowym stężeniem leku we krwi >5 mg/ml; EID10 – wydłużone odstępstwa pomiędzy dawkami natalizumabu, z docelowym stężeniem leku we krwi >10 mg/ml.

### W badaniu Edwards i wsp. 2022 [11] nie przedstawiono charakterystyki wyjściowej pacjentów.

Tabela 219. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania Mazdeh 2018 [12].

Cecha	Natalizumab N=20	Interferon beta-1a N=30
Wiek; średnia ± SD [lata]	33 ± 6,03	36,83 ± 7,24
Płeć żeńska/ płeć męska; n	24/6	16/4
Czas trwania choroby; średnia ± SD [lata]	9,1 ± 4,79	8,77 ± 2,5

Tabela 220. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania SURPASS (NCT NCT01058005) [13] (dla pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę przydzielonego leku).

Cecha	Grupa badana: natalizumab, N=36	Grupa kontrolna I: interferon beta-1a, N=22	Grupa kontrolna II: octan glatirameru, N=17
Wiek, średnia (SD) [lata]	35,8 (9,51)	39,0 (10,0)	37,6 (13,16)
Płeć żeńska, n (%)	30 (83,3%)	16 (72,7%)	13 (76,5%)

Tabela 221. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania Gobbi 2013 [14], Zecca 2014 [15].

Cecha	Grupa badana Natalizumab (300 mg) N=10	Grupa kontrolna Interferon beta-1b (250 µg) N=9	p	
Płeć żeńska; n (%)*	6 (60%)	3 (33%)	0,370	
Wiek; mediana (zakres) [lata] ^	43 (20-60)	39 (24-48)	0,460	
Czas trwania choroby; mediana (zakres) [lata] ^	10 (5-17)	12 (2-23)	0,712	
Liczba infuzji natalizumabu w momencie włączenia do badania; mediana (zakres) ^	25,5 (13-45)	21 (12-49)	0,661	
Roczny wskaźnik rzutów MS w czasie 2 lat przed włączeniem leczenia natalizumabem; mediana (zakres) ^	1,3 (0,5-2,5)	1 (0,5-2,5)	0,661	
Roczny wskaźnik rzutów MS podczas leczenia natalizumabem; mediana (zakres) ^	0 (0-1,3)	0 (0)	0,497	
Nasilenie niepełnosprawności w skali EDSS w czasie 2 lat przed włączeniem leczenia natalizumabem; mediana (zakres) ^	2,5 (1-3,5)	2 (1,5-3,5)	0,616	
Wynik w skali EDSS w momencie randomizacji; mediana (zakres)^	3 (1,5-3,5)	3 (1,5-3,5)	0,714	
Terapia przed leczeniem natalizumabem; n (%)*	Brak leczenia	2 (20%)	1 (11%)	1,000
	Octan glatirameru	2 (20%)	1 (11%)	1,000
	Interferon beta-1a (domięśniowo)	2 (20%)	1 (11%)	1,000

Cecha	Grupa badana Natalizumab (300 mg) N=10	Grupa kontrolna Interferon beta-1b (250 µg) N=9	p
Interferon beta-1a (podskórnie)	3 (30%)	2 (22%)	1,000
Interferon beta-1b	1 (10%)	4 (44%)	0,141
<b>Komentarz</b>	Grupy porównywalne pod względem ocenianych cech.		

\* porównanie za pomocą dwukierunkowego, dokładnego testu Fishera; ^ porównanie za pomocą testu U-Mann-Whitney.

**Tabela 222. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania Fox 2014 [16].**

Cecha	Natalizumab 300 mg N=45	Placebo N=42	Interferon beta-1a N=17	Octan glatirameru N=17	Metylprednizolon N=54	
<b>Płeć żeńska; %</b>	82%	74%	82%	82%	72%	
<b>Wiek; średnia±SD [lata]</b>	41,2±9,7	40,0±10,4	54,1±9,9	44,1±7,9	40,1±10,0	
<b>Rasa biała; %</b>	82%	93%	100%	100%	93%	
<b>Nasilenie niepełnosprawności w skali EDSS w momencie włączenia do badania; średnia±SD*</b>	3,0±1,8	3,3±1,8	2,8±1,6	4,5±2,1	3,0±1,4	
<b>Wysoka aktywność choroby przed rozpoczęciem leczenia natalizumabem^; %</b>	42%	45%	24%	47%	35%	
<b>Czas trwania choroby, średnia±SD [lata]</b>	10,1±5,9	10,1±7,2	10,4±4,5	7,8±4,9	8,9±6,7	
<b>Liczba wcześniejszych infuzji natalizumabu; mediana (zakres)</b>	29 (12-49)	31 (13-51)	25 (12-46)	25 (13-45)	28 (13-50)	
<b>Wcześniejsze terapie; n (%)</b>	<b>Interferon beta-1a</b>	35 (78%)	30 (71%)	12 (71%)	11 (65%)	39 (72%)
	<b>Octan glatirameru</b>	18 (40%)	18 (43%)	6 (35%)	8 (47%)	15 (28%)
	<b>Interferon beta-1b</b>	13 (29%)	11 (26%)	6 (35%)	5 (29%)	22 (41%)
	<b>Kortykosteroidy</b>	6 (13%)	7 (17%)	2 (12%)	2 (12%)	2 (4%)
	<b>Mitoksantron</b>	6 (13%)	4 (10%)	0 (0%)	1 (6%)	3 (6%)
	<b>Metotreksat</b>	1 (2%)	4 (10%)	1 (6%)	0 (0%)	3 (6%)
<b>Komentarz</b>	Charakterystyki wyjściowe pacjentów dobrze zbalansowane pod względem cech (p>0,05), za wyjątkiem wyjściowego wyniku w skali EDSS (p=0,016).					

^ Chorobę o wysokiej aktywności definiowano jako ≥2 rzuty w ciągu 12 miesięcy przez rozpoczęciem terapii natalizumabem; \*p=0,016.

**Tabela 223. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania REVEAL - Butzkueven i wsp., 2020 [17].**

Cecha	Grupa badana, natalizumab IV, N=54	Grupa kontrolna, fingolimod, N=54
<b>Wiek, średnia (SD), mediana (zakres) [lata]</b>	38,2 (8,8), mediana: 40 (zakres: 21-55)	34,9 (8,7), mediana: 35 (zakres: 19-55)
<b>Płeć żeńska, n (%)</b>	37 (68,5%)	38 (70,4%)

Cecha	Grupa badana, natalizumab IV, N=54	Grupa kontrolna, fingolimod, N=54
<b>Wynik w skali EDSS, średnia (SD), mediana (zakres)</b>	2,5 (1,3), mediana: 2,0 (zakres: 0,0-6,0)	2,6 (1,3), mediana: 2,5 (zakres: 0,0-5,5)
<b>Czas od wystąpienia pierwszych objawów stwardnienia rozsianego, średnia (SD) [lata]</b>	8,1 (7,7)	6,8 (7,0)
<b>Czas od diagnozy stwardnienia rozsianego, średnia (SD) [lata]</b>	5,0 (5,8)	4,5 (5,8)
<b>Wcześniejsza terapia stwardnienia rozsianego, n (%)*</b>	26 (48,1%)	28 (51,9%)
<b>Czas od ostatniego rzutu, średnia (SD) [dni]</b>	86,8 (58,8)	91,2 (91,4)
<b>Liczba rzutów w poprzednim roku, średnia (SD)</b>	1,9 (0,7)	1,9 (0,6)
<b>Liczba zmian Gd+, średnia (SD), mediana (zakres)</b>	2,4 (3,7), mediana: 1 (zakres: 0-14)	2,5 (4,9), mediana: 1 (zakres: 0-28)
<b>Objętość zmian w sekwencji T2, średnia (SD), mediana (zakres) [ml]</b>	11,9 (9,4), mediana: 8,5 (zakres: 0,7-40,1)	10,9 (10,4); mediana: 7,7 (zakres: 0,1-43,2)
<b>Objętość niewzmocnionych zmian w sekwencji T2, średnia (SD), mediana (zakres) [ml]</b>	2,3 (2,4), mediana: 1,3 (zakres: 0-8,6)	2,4 (3,4), mediana: 1,1 (zakres: 0-15,3)
<b>Komentarz</b>	Grupy porównywalne pod względem ocenianych cech.	

\* Najczęściej stosowane DMT: octan glatirameru (natalizumab, n=7; fingolimod, n=9) i interferon beta podskórnie (SC) (interferon beta-1a: natalizumab, n=10; fingolimod, n=6; interferon beta-1a domięśniowo: natalizumab, n=4; fingolimod, n=10; SC interferon beta-1b: natalizumab, n=1, fingolimod, n=5; SC interferon beta-1b: natalizumab, n=1, fingolimod, n=2).

**Tabela 100. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania AFFIRM [57]-[61], na podstawie danych z publikacji głównej [58] (populacja ogólna wszystkich pacjentów włączonych do badania).**

Charakterystyka		Grupa badana Natalizumab N=627	Grupa kontrolna Placebo N=315	Ogółem N=942	Wartość p
<b>Wiek [lata]</b>	<b>Średnia</b>	35,6±8,5	36,7±7,8	36,0±8,3	0,056
	<b>Zakres</b>	18-50	19-50	18-50	
<b>Płeć n (%)</b>	<b>Mężczyźni</b>	178 (28)	104 (33)	282 (30)	0,144
	<b>Kobiety</b>	449 (72)	211 (67)	660 (70)	
<b>Rasa n (%)†</b>	<b>Biała</b>	603 (96)	296 (94)	899 (95)	0,126
	<b>Inna</b>	24 (4)	19 (6)	43 (5)	
<b>Kryteria McDonald'a n (%)‡</b>	<b>1 (≥ 2 ataków, ≥ 2 zmian)</b>	528 (84)	261 (83)	789 (84)	0,938
	<b>2 (≥ 2 ataków, 1 zmiana)</b>	72 (11)	40 (13)	112 (12)	
	<b>3 (1 atak, ≥ 2 zmian)</b>	18 (3)	10 (3)	28 (3)	
	<b>4 (1 atak, 1 zmiana)</b>	9 (1)	4 (1)	13 (1)	
<b>Czas trwania choroby [lata]</b>	<b>Mediana</b>	5,0	6,0	5,0	0,511
	<b>Zakres</b>	0-34	0-33	0-34	
<b>Liczba rzutów w minionym roku, n (%)</b>	<b>0</b>	6 (<1)	6 (2)	12 (1)	

Charakterystyka	Grupa badana Natalizumab N=627	Grupa kontrolna Placebo N=315	Ogółem N=942	Wartość p	
	<b>1</b>	368 (59)	180 (57)	548 (58)	
	<b>2</b>	197 (31)	102 (32)	299 (32)	
	<b>≥3</b>	56 (9)	27 (9)	83 (9)	
	<b>Średnia</b>	1,53 ± 0,91	1,50±0,77	1,52±0,86	0,640
	<b>Zakres</b>	0-12	0-5	0-12	
<b>Wynik w skali EDSS, n (%)</b>	<b>0</b>	31 (5)	18 (6)	49 (5)	
	<b>1,0-1,5</b>	179 (29)	94 (30)	273 (29)	
	<b>2,0-2,5</b>	208 (33)	103 (33)	311 (33)	
	<b>3,0-3,5</b>	130 (21)	63 (20)	193 (20)	
	<b>4,0-4,5</b>	60 (10)	28 (9)	88 (9)	
	<b>5,0</b>	17 (3)	7 (2)	24 (3)	
	<b>≥5,5</b>	2 (<1)	2 (<1)	4 (<1)	
	<b>Średnia</b>	2,3±1,2	2,3±1,2	2,3±1,2	0,784
<b>Liczba zmian po wzmocnieniu gadolinem MRI; n (%)</b>	<b>0</b>	307 (49)	170 (54)	477 (51)	
	<b>1</b>	115 (18)	55 (17)	170 (18)	
	<b>2</b>	66 (11)	24 (8)	90 (10)	
	<b>3</b>	38 (6)	18 (6)	56 (6)	
	<b>≥4</b>	100 (16)	46 (15)	146 (15)	
	<b>Brak danych</b>	1 (<1)	2 (<1)	3 (<1)	
	<b>Średnia</b>	2,2±4,7	2,0±4,8	2,2±4,7	0,511
	<b>Zakres</b>	0-36	0-39	0-39	
<b>Liczba zmian w T2 MRI; n (%)</b>	<b>&lt;9</b>	29 (5)	15 (5)	44 (5)	0,921
	<b>≥9</b>	597 (95)	299 (95)	896 (95)	
	<b>Brak danych</b>	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	

Procenty mogą nie sumować się do 100 ze względu na zaokrąglenia.

† Rasa została określona w momencie rejestracji przez badacza prowadzącego leczenie.

‡ Kryteria wg McDonald i wsp. z 2001 r.



**Tabela 224. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania Lanzillo 2012 [18].**

Cecha	Grupa badana Natalizumab N=42	Grupa kontrolna Interferon beta-1a N=42	χ <sup>2</sup>
Płeć żeńska; n (%)	35* (83,3%)	35* (83,3%)	P=1,0000
Brak wcześniejszych terapii SM; n (%)	6* (14,3%)	22* (52,4%)	<b>p=0,0005</b> (Test t-Studenta)
Wiek; średnia±SD [lata]	34,0±7,6	32,1±7,8	p=0,27 (Test Mann-Withney U)
Czas trwania choroby; średnia±SD [lata]	8,2±6,0	7,5±5,7	p=0,70
Łączna liczba rzutów choroby średnia±SD	7,8±6,5	5,5±3,7	p=0,08
Roczny wskaźnik rzutów (12 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia); średnia±SD	1,5±1,3	1,1±0,8	p=0,24
Liczba zmian wzmocnionych po podaniu kontrastu; średnia±SD	2,4±5,1	1,1±1,7	p=0,18
Nasilenie niepełnosprawności w skali EDSS; mediana (zakres)	3,5 (1,5-5,5)	3,5 (1,5-5,5)	P=0,70
<b>Komentarz</b>	Grupy dobrze zbalansowane pod względem wyjściowej charakterystyki, za wyjątkiem odsetka pacjentów otrzymujących wcześniejsze terapie SM (p=0,0005).		

\*wartości obliczone przez Autorów analizy, na podstawie danych z publikacji referencyjnej.

**Tabela 225. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania Spelman 2015 (po dostosowaniu kohort; ang. *propensity score-matched patients*) [19].**

Cechy	Natalizumab N=869	Komparatory: interferon beta-1a, interferon beta-1b, octan glatirameru N=869	Wartość p
Wiek; mediana (IQR) [lata]	38 (31 - 45)	37 (31 - 45)	0,518
Płeć żeńska; %	77,2%	78,9%	0,412
Czas trwania choroby; mediana (IQR) [lata]	6,8 (3,4 - 12,0)	6,2 (3,0 - 11,6)	0,340
Nasilenie niepełnosprawności w skali EDSS; mediana (IQR)	3 (2 - 4)	3 (2 - 4)	0,138
Liczba terapii DMT; średnia (SD)	1,4 (0,7)	1,4 (0,7)	0,178
Liczba rozpoczętych terapii DMT/czas trwania choroby; średnia (SD)	0,4 (0,6)	0,4 (0,4)	0,533
Nawroty w czasie poprzedniego roku; średnia (SD)	1,6 (0,7)	1,6 (0,9)	0,670
Nawroty w czasie poprzednich 2 lat; średnia (SD)	2,4 (1,2)	2,4 (1,3)	0,407
Nawroty leczone steroidami w czasie poprzedniego roku; średnia (SD)	0,9 (0,8)	1,0 (0,9)	0,090
Nawroty leczone steroidami w czasie w czasie poprzednich 2 lat; średnia (SD)	1,3 (1,1)	1,4 (1,2)	0,198

**Tabela 226. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania Prosperini i wsp. 2012 [20].**

Cecha	Badanie Prosperini i wsp. 2012			
	Pacjenci leczeni natalizumabem w II linii; N=106	Zmiana leczenia na inny lub zmiana schematu dawkowania leku immunomodulującego; N=161	Ogółem; N=267	wartość p
Płeć męska; n %	42 (39,6)	49 (30,4)	91 (34,1)	0,19
Wiek; średnia±SD [lata]	35,1 ± 8,2	35,4 ± 8,5	35,3 ± 8,3	0,73
Czas trwania choroby; średnia±SD [lata]	8,7 ± 5,3	8,9 ± 6,2	8,8 ± 5,8	0,74
Liczba nawrotów w poprzedzającym roku; średnia±SD	1,80 ± 0,71	1,61 ± 0,65	1,68 ± 0,68	0,020
Nasilenie niepełnosprawności w skali EDSS; średnia±SD	2,8 ± 1,1	2,5 ± 1,1	2,6 ± 1,1	0,012
Obecność zmian wzmacnionych po podaniu kontrastu; n (%)	76 (71,7)	96 (59,6)	172 (64,4)	0,08
Czas trwania I linii leczenia modyfikującego przebieg choroby; średnia±SD [lata]	3,8 ± 2,6	2,9 ± 1,9	3,2 ± 2,2	0,005
I linia leczenia modyfikującego przebieg choroby; n (%)	niska dawka interferonu beta	16 (15,1)	119 (73,9)	0,0001
	wysoka dawka interferonu beta	83 (78,3)	36 (22,4)	
	octan glatirameru	7 (6,6)	6 (3,7)	

**Tabela 227. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania Castillo-Trivino i wsp. 2011 [21].**

Cecha	Badanie Castillo-Trivino i wsp. 2011			
	Pacjenci nieleczeni w ramach II linii; N=13	Zmiana leczenia na natalizumab; N=60	Zmiana leczenia na lek immunosupresyjny; N=22	wartość p
Wiek; średnia±SD [lata]	37,2 ± 10,8	40,5 ± 10	41,7 ± 10,4	0,44
Płeć żeńska; % (n)	53,8 (7)	66,7 (40)	63,6 (14)	0,68
Rasa kaukaska; % (n)	69,2 (9)	73,3 (44)	77,3 (17)	0,84
Choroba wtórnie postępująca (SPMS) w momencie zmiany leczenia; % (n)	15,4 (2)	20 (12)	52,4 (11)	0,014
Czas trwania choroby; średnia±SD [lata]	8,9 ± 7,9	11 ± 6,5	11,5 ± 6,4	0,5
Liczba terapii modyfikujących przebieg choroby przed zmianą leczenia; mediana (zakres)	2 (1–3)	2 (1–3)	1 (1–3)	0,07
Czas leczenia I linią terapii modyfikującej przebieg choroby przed zmianą leczenia; średnia±SD [lata]	3,4 ± 1,9	5,3 ± 3,3	4,1 ± 2,8	0,08
Czas okresu obserwacji po zmianie leczenia; średnia±SD [lata]	1,1 ± 0,6	1,1 ± 0,6	3,3 ± 2,4	<0,001
Nasilenie niepełnosprawności w skali EDSS w momencie zmiany leczenia; mediana (zakres)	2,5 (0–7,0)	3,0 (1,0–7,0)	4,0 (2,5–7,0)	0,01
Roczny wskaźnik nawrotów (ARR) w ostatnim roku terapii DMT; średnia±SD (zakres)	1,30 ± 0,9 (0–3)	1,32 ± 0,9 (0–5)	1,00 ± 0,9 (0–3)	0,4

Cecha	Badanie Castillo-Trivino i wsp. 2011			
	Pacjenci nieleczeni w ramach II linii; N=13	Zmiana leczenia na natalizumab; N=60	Zmiana leczenia na lek immunosupresyjny; N=22	wartość p
<b>Surowy, roczny wskaźnik nawrotów (ARR) podczas całego okresu poprzedniej terapii modyfikującej przebieg choroby; średnia±SD (zakres)</b>	1,14 ± 0,6 (0,37–2,34)	1,04 ± 0,7 (0–3,23)	0,95 ± 0,6 (0–2,4)	0,7
<b>Surowy, roczny wskaźnik nawrotów (ARR) po zmianie leczenia; średnia±SD (zakres)</b>	0,61 ± 0,9 (0–2,72)	0,38 ± 0,8 (0–4,01)	0,62 ± 0,9 (0–3,44)	0,4

SPMS – ang. *secondary progressive multiple sclerosis*.

**Tabela 228. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania Johnson i wsp., 2015 (po dopasowaniu grup) [22].**

Cecha	Grupa badana Natalizumab N=882	Grupa kontrolna Interferon beta*/ octan glatirameru N= 882
<b>Wiek; średnia ± SD [lata]</b>	45,4 ± 10,0	45,3 ± 10,5
<b>Płeć żeńska; n (%)</b>	611 (69,3%)	618 (70,1%)
<b>Schorzenia współistniejące; n (%)*</b>	<b>Dysfunkcja pęcherza</b>	140 (15,9%)
	<b>Depresja</b>	132 (15,0%)
	<b>Zmęczenie</b>	127 (14,4%)
	<b>Choroby/ objawy żołądkowo-jelitowe</b>	98 (11,1%)
	<b>Ból głowy</b>	234 (26,5%)
	<b>Wysokie ciśnienie tętnicze krwi</b>	161 (18,3%)
	<b>Ból neuropatyczny</b>	72 (8,2%)
	<b>Inny przewlekły ból</b>	312 (35,4%)
<b>Infekcje dróg moczowych</b>	114 (12,9%)	115 (13,0%)
<b>Stosowanie leków immunosupresyjnych; n (%)</b>	17 (1,9%)	21 (2,4%)
<b>Wyjściowe nasilenie objawów; średnia ± SD</b>	0,7 ± 1,6	0,7 ± 1,7
<b>Wcześniejszy nawrót choroby; n (%)</b>	328 (37,2%)	358 (40,6%)

IFNb-1a: Avonex®, Rebif®; IFNb-1b: Betaseron®, Extavia®,

**Tabela 229. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania Prosperini i wsp., 2017 [23] (po dopasowaniu grup, subpopulacja A – pacjenci wcześniej leczeni).**

Cecha	Natalizumab N=110	Interferon beta/ octan glatirameru N=110	Fingolimod, N=110
<b>Wiek; średnia (SD) [lata]</b>	37,2 (9,4)	36,7 (8,8)	36,1 (9,2)
<b>Płeć męska; n (%)</b>	27 (24,5%)	33 (30,0%)	35 (31,8%)
<b>Czas od wystąpienia pierwszych objawów choroby; średnia (SD) [lata]</b>	8,5 (5,8)	8,5 (6,3)	7,8 (5,8)

Cecha	Natalizumab N=110	Interferon beta/ octan glatirameru N=110	Fingolimod, N=110
Stopień niepełnosprawności w skali EDSS; średnia (SD)	2,7 (1,1)	2,7 (1,3)	2,6 (1,1)
Liczba nawrotów w czasie poprzedniego roku; średnia (SD)	1,4 (0,5)	1,4 (0,5)	1,4 (0,6)
Zmiany GD+; n (%)	67 (60,9%)	69 (62,7%)	66 (60,0%)

Tabela 230. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania Prosperini i wsp., 2017 [23] (po dopasowaniu grup, subpopulacja B - pacjentów wcześniej nieleczeni, z wysoce aktywną chorobą).

Cecha	Natalizumab N=40	Interferon beta1a lub 1b N=40	Fingolimod, N=40
Wiek; średnia (SD) [lata]	30,4 (7,8)	32,2 (8,9)	32,1 (9,3)
Płeć męska; n (%)	16 (35%)	13 (32,5%)	15 (37,5%)
Czas od wystąpienia pierwszych objawów choroby; średnia (SD) [lata]	2,2 (2,2)	2,1 (1,7)	2,3 (2,9)
Stopień niepełnosprawności w skali EDSS; średnia (SD)	2,1 (0,9)	2,1 (0,8)	2,1 (0,9)
Liczba nawrotów w czasie poprzedniego roku; średnia (SD)	2,1 (0,7)	2,1 (0,5)	2,1 (0,6)

Tabela 231. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania Kapica-Topczewska i wsp., 2019 [24].

Cecha	Badanie Kapica-Topczewska i wsp. 2019			
	Natalizumab; N=358	Interferon beta; N=8464	Octan glatirameru; N= 2422	Fingolimod; N=682
Współczynnik płéć żeńska/ płéć męska	2,25	2,37	2,53	1,77
Wiek w momencie rozpoczęcia leczenia za pomocą DMT [lata]	33,00	35,00	37,00	35,00
Nasilenie niepełnosprawności w skali EDSS; mediana	3,5	1,5	2,0	3,0
Czas od wystąpienia pierwszych objawów do rozpoznania SM; mediana [miesiące]	5,5	7,2	8,2	5,0

Tabela 232. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania Spelman 2016 (po dostosowaniu kohort; ang. *propensity score-matched patients*) [26].

Cecha	Natalizumab N=366	Komparatory: interferon beta-1a, interferon beta-1b, octan glatirameru, N=366	p
Wiek; średnia (IQR) [lata]	34 (23 – 42)	35 (29 – 43)	0,415
Płeć żeńska; %	69%	70%	0,673
Czas trwania choroby; średnia (SD) [lata]	4,7 (4,3)	5,6 (4,1)	0,329
Nasilenie niepełnosprawności w skali EDSS; mediana (IQR)	3,0 (2,0 – 4,0)	3,0 (2,0 – 4,0)	0,338
Nawroty w czasie poprzedniego roku; średnia (SD)	1,9 (0,8)	1,9 (1,0)	0,272
Nawroty w czasie poprzednich 2 lat; średnia (SD)	2,3 (1,0)	2,3 (1,2)	0,591

Cecha	Natalizumab N=366	Komparatory: interferon beta-1a, interferon beta-1b, octan glatirameru, N=366	p
Nawroty leczone steroidami w czasie poprzedniego roku; średnia (SD)	1,3 (0,8)	1,3 (0,9)	0,810
Nawroty leczone steroidami w czasie w czasie poprzednich 2 lat; średnia (SD)	1,4 (0,9)	1,5 (1,1)	0,669

Tabela 233. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania Zivadinov i wsp., 2012 [29].

Cecha	Natalizumab N=77	Interferon beta-1a N=26
Wiek; średnia (SD) [lata]	44,2 (9,4)	42,5 (10,5)
Płeć żeńska; n (%)	62 (80,5%)	21 (80,8%)
Postać rzutowo-remisyjna stwardnienia rozsianego; n (%)	56 (72,7%)	17 (65,4%)
Wiek, w którym rozwinęła się choroba; średnia (SD) [lata]	29,8 (8,5)	31,5 (11,3)
Czas trwania choroby; średnia (SD) [lata]	13,9 (8,3)	12,8 (9,2)
Stopień niepełnosprawności w skali EDSS; średnia (SD)	4,0 (2,0)	3,6 (1,9)
Wskaźnik rzutów w czasie 12 miesięcy przed rozpoczęciem badania; średnia (SD)	1,0 (1,0)	0,7 (0,9)
Liczba zmian Gd+; średnia (SD)	1,8 (5,3)	1,0 (1,7)
Objętość zmian Gd+; średnia (SD) [mm <sup>3</sup> ]	341,9 (1980,6)	104,4 (175,8)
Objętość zmian T2; średnia (SD) [mm <sup>3</sup> ]	19,759,6 (21,761,6)	14,428,3 (16,626,3)
Objętość zmian T1; średnia (SD) [mm <sup>3</sup> ]	6241 (8229,8)	3796,1 (6296,1)

Tabela 234. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania Vollmer i wsp., 2019 [25].

Cecha	Natalizumab N=451	Fumaran dimetylu N=342	Wartość p dla porównania Natalizumab vs fumaran dimetylu	Fingolimod, N=271	Wartość p dla porównania Natalizumab vs fingolimod
Wiek; średnia (SD) [lata]	39,8 (12,1)	45,8 (12,2)	<0,001	42,5 (11,4)	<0,003
Czas trwania choroby; średnia (SD) [lata]	11,4 (7,5)	11,1 (7,4)	0,303	11,5 (7,6)	0,666
Płeć żeńska; n (%)	346 (76,7%)	238 (69,6%)	0,024	195 (72,0%)	0,153
Postać stwardnienia rozsianego; n (%)	Nawracająco-ustępująca (RRMS)	382 (84,7%)	0,005	244 (90,0%)	0,129
	Wtórnie postępująca	58 (12,9%)		23 (8,5%)	
	Pierwotnie postępująca	11 (2,4%)		4 (1,5%)	
Wcześniejsza terapia modyfikująca przebieg choroby*; n (%)	Interferony	107 (23,7%)	<0,001	36 (13,3%)	<0,001
	Octan glatirameru	152 (33,7%)		49 (18,1%)	
	Natalizumab	0 (0,0%)		65 (19,0%)	
	Rytuksymab	1 (0,2%)		9 (2,6%)	
	Fingolimod	8 (1,8%)		24 (7,0%)	
	Fumaran dimetylu	2 (0,4%)		0 (0,0%)	
	Brak	170 (37,7%)		84 (24,6%)	

Cecha	Natalizumab N=451	Fumaran dimetylu N=342	Wartość p dla porównania Natalizumab vs fumaran dimetylu	Fingolimod, N=271	Wartość p dla porównania Natalizumab vs fingolimod
Inne	11 (2,4%)	5 (1,5%)		3 (1,1%)	
<b>Zmiany GD+ w obrazie MRI<sup>^</sup></b>	123 (33,1%)	44 (14,6%)	<0,001	57 (24,6%)	0,026

\*w okresie 6 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia w ramach badania. ^ w populacji chorych z wyjściowymi wynikami badania MRI: natalizumab, N=372; fumaran dimetylu, N=302, fingolimod, N=232.

**Tabela 235. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania De Masi i wsp., 2021 [27].**

Cecha	Natalizumab N=94	Fumaran dimetylu N=173	Wartość p
Wiek; średnia ± SD (95% CI) [lata]	40,0 ± 11,1 (37,8–42,5)	39,2 ± 9,3 (38,0–40,0)	0,482
Wiek w momencie rozpoznania choroby; średnia ± SD (95% CI) [lata]	28,4 ± 11,2 (26,1–30,7)	29,1 ± 8,9 (28,1–30,0)	0,413
Czas trwania choroby; średnia ± SD (95% CI) [lata]	13,7 ± 11,8 (10,0–13,6)	11,4 ± 7,6 (9,1–10,7)	0,095
Stopień nasilenia niepełnosprawności w skali EDSS; średnia ± SD (95% CI)	3,5 ± 1,6 (3,2–3,9)	2,5 ± 1,7 (2,3–2,6)	<0,001
Roczny wskaźnik rzutów; średnia ± SD (95% CI)	0,19 ± 0,02 (0,16–0,21)	0,21 ± 0,01 (0,19–0,23)	0,123

**Tabela 236. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania Sacca 2018 [28] (supplement) .**

Cecha	Interferon, N=1575	Octan glatirameru, N=548	Natalizumab, N=195	Fumaran dimetylu, N=314	Teryflunomid, N=109	Wartość p
Wiek; średnia (SD) [lata]	34,6 (11)	39,8 (11,7)	31,2 (10,3)	35,9 (11,1)	46,4 (13)	<0,001
Płeć żeńska; n (%)	1039 (66%)	389 (71%)	121 (62,1%)	196 (62,4%)	57 (52,3%)	0,001
Wynik w skali EDSS, średnia (zakres)	2 (0-7)	1,5 (0-7,5)	2,5 (0-7)	1,5 (0-5)	2 (0-6,5)	<0,001
<b>Rok diagnozy</b>						
2010	267 (17%)	68 (12,4%)	19 (1,7%)	1 (0,3%)	5 (4,6%)	<0,001
2011	297 (18,9%)	55 (10,0%)	39 (20%)	1 (0,3%)	2 (1,8%)	
2012	254 (16,1%)	59 (10,8%)	23 (11,8%)	6 (1,9%)	3 (2,8%)	
2013	240 (15,2%)	84 (15,3%)	26 (13,3%)	5 (1,6%)	5 (4,6%)	
2014	239 (15,1%)	86 (15,7%)	31 (15,9%)	28 (8,9%)	20 (18,4%)	
2015	170 (10,8%)	98 (17,9%)	34 (17,5%)	133 (42,4%)	37 (33,9%)	
2016-2017	108 (6,9%)	98 (17,9%)	23 (11,8%)	140 (44,6%)	37 (33,9%)	
Czas od wystąpienia objawów choroby, średnia (SD), mediana (SE) [lata]	2,7 (4,7), 0,74 (0-41,8)	4,1 (6,5), 1,3 (0-35,9)	2 (3,6), 0,5 (0,02-22)	2,4 (4,2), 0,6 (0,01-24,2)	6,2 (8,6), 2,3 (0,02-44,1)	<0,001
Czas od diagnozy do pierwszej terapii, średnia (SD), mediana (SE) [lata]	3,3 (8), 1,2 (0-73,8)	4,3 (9), 1,6 (0-74,3)	4,2 (7,6), 1,8 (0-59)	4 (8,4), 1,4 (0-70,4)	7,1 (13,8), 2,7 (0-83,4)	<0,001
Okres obserwacji od momentu diagnozy, mediana (zakres) [lata]	3,4 (0,1-7,3)	2,3 (0,1-7,1)	2,6 (0,1-7,2)	1,1 (0,1-6,4)	1,3 (0,1-7,3)	<0,001

Cecha	Interferon, N=1575	Octan glatirameru, N=548	Natalizumab, N=195	Fumarany dimetylu, N=314	Teryflunomid, N=109	Wartość p
Rzuty w ciągu roku przed <i>baseline</i> , mediana (zakres)	1 (0-4)	1 (0-3)	1 (0-4)	1 (0-3)	1 (0-3)	<0,001
Aktywne zmiany, n/N (%)	547/1348 (42,6%)	210/491 (42,8%)	117 /167 (70,1%)	157/286 (54,9%)	40/92 (43,5%)	<0,001
Zmiany w rdzeniu kręgowym, n/N (%)	801/1174 (68,2%)	299/465 (64,3%)	112/127 (88,2%)	201/266 (75,6%)	65/87 (74,7%)	<0,001
Liczba zmian w obrazach T2 >9, n/N (%)	948/1385 (71,1%)	331/476 (69,5%)	138/176 (78,4%)	218/285 (76,5%)	72/95 (75,8%)	0,098
Wyjściowo występowanie chorób współistniejących, n/N (%)	298/1207 (24,7%)	190/478 (39,8%)	40/130 (30,8%)	112/275 (40,7%)	39/83 (47%)	<0,001

Tabela 237. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania Silva Julian i wsp. 2020 [30] (przed i po dostosowaniu kohort).

Cecha	Kohorty przed dopasowaniem			Kohorty po dopasowaniu wskaźnika skłonności (ang. <i>propensity score matched</i> )			Odwrotne ważenie prawdopodobieństwa (ang. <i>Inverse Probability Weighting</i> )		
	Fingolimod, N=465	Natalizumab, N=540	Wartość p*	Fingolimod, N=375	Natalizumab, N=375	Wartość p*	Fingolimod, N=465	Natalizumab, N=540	Wartość p*
Wiek w momencie pierwszego zgłoszenia stwardnienia rozsianego, średnia (SD) [lata]	34,2 (10,0)	34,6 (10,4)	0,56	34,04 (9,9)	34,6 (10,4)	0,46	34,5 (10,0)	34,6 (10,3)	0,96
Płeć żeńska; n (%)	331 (71,2%)	375 (69,4%)	0,55	265 (70,7%)	262 (69,9%)	0,81	327 (70,3%)	382 (70,5%)	0,99
<b>Region kraju, n (%)</b>									
Południowo-zachodni	52 (11,2%)	39 (7,2%)	<0,0001	38 (10,1%)	37 (9,9%)	0,96	43 (9,2%)	49 (9,1%)	0,99
Północno-zachodni	52 (11,2%)	85 (15,7%)		47 (12,5%)	50 (13,3%)		61 (13,2%)	72 (13,3%)	
Północny	3 (0,7%)	9 (1,7%)		3 (0,8%)	4 (1,1%)		6 (1,3%)	7 (1,2%)	
Północno-wschodni	257 (55,3%)	365 (67,6%)		239 (63,7%)	242 (64,5%)		288 (62,1%)	336 (62,0%)	
Południowy	101 (27,7%)	42 (7,8%)		48 (12,8%)	42 (11,2%)		66 (14,3%)	79 (14,5%)	
Czas od pierwszego zgłoszenia/roszczenia z tytułu choroby do rozpoczęcia leczenia, średnia (SD) [miesiące]	21,4 (114,9)	24,5 (121,1)	0,68	19,8 (103,4)	29,9 (141,7)	0,27	30,3 (146,7)	26,3 (126,5)	0,64
Czas stosowania leczenia pierwszej linii, średnia (SD) [lata]	1,8 (1,2)	1,4 (1,1)	<0,0001	1,6 (1,0)	1,6 (1,2)	0,92	1,6 (1,1)	1,6 (1,2)	0,93
<b>Leki stosowane w pierwszej linii leczenia, n (%)</b>									
Interferon beta-1a domięśniowo	131 (28,2%)	139 (25,7%)	0,29	102 (27,2%)	103 (27,5%)	0,85	126 (27,2%)	147 (27,2%)	0,99
Interferon beta-1b podskórnie	60 (12,9%)	84 (15,6%)		54 (14,4%)	47 (12,5%)		65 (14,0%)	79 (14,6%)	
Octan glatirameru	154 (33,1%)	160 (29,6%)		118 (31,5%)	118 (31,5%)		146 (31,4%)	168 (31,0%)	
Interferon beta-1a podskórnie	120 (25,8%)	157 (29,1%)		101 (26,9%)	109 (29,1%)		127 (27,4%)	148 (27,3%)	

\*określona za pomocą testu t-Studenta.

**Tabela 238. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania Hillert i wsp. 2021 [31] (dane dla wszystkich pacjentów, niezależnie od stosowanej terapii).**

Cecha	Kategoria	Dania	Szwecja	OFSEP	Włochy	MSBase	Łącznie
Liczba pacjentów	-	7990	15 983	24 985	26 985	34 752	110 326
Płeć, n (%)	Kobiety	5485 (68,7%)	11 245 (70,4%)	18 333 (74,5%)	18 315 (69,7%)	24 891 (71,6%)	78 269 (70,9%)
	Mężczyźni	2505 (31,4%)	4738 (29,6%)	6 283 (25,5%)	8 670 (32,1%)	9 861 (28,4%)	32 057 (29,1%)
Wiek w momencie wystąpienia objawów choroby, średnia (SD) [lata]	-	32,8 (9,9)	34,4 (12,8)	31,1 (9,5)	29,6 (9,7)	30,5 (9,9)	30,9 (10,3)
Wiek w momencie rozpoczęcia terapii pierwszym DMT, średnia (SD) [lata]	-	38,3 (12,8)	40,7 (12,4)	36,3 (10,3)	35,8 (10,7)	35,5 (9,9)	36,6 (11,0)
<b>Charakterystyka stosowanych terapii</b>							
Liczba stosowanych terapii, n	-	14252	38 229	65 535	79 816	71 990	269 822
Odsetek przerwanych terapii, n (%)	-	8936 (62,7%)	24 704 (64,6%)	45 966 (70,1%)	59 590 (74,7%)	44 817 (62,3%)	180 013 (68,2%)
Czas leczenia, średnia (SD) [lata]	-	2,82 (2,38)	2,31 (2,24)	2,18 (2,18)	2,06 (2,12)	2,29 (2,20)	2,23 (2,20)

**Tabela 239. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania Meca-Lallana 2020 w momencie przystąpienia do leczenia drugiego rzutu [32]\*.**

Cecha	Grupa badana, Fingolimod, N=184	Grupa kontrolna Natalizumab, N=130	Wartość p
Płeć żeńska, n (%)	130 (70,6%)	88 (67,7%)	0,5750
Wiek, średnia ± SD [lata]	37,8 ± 7,8	38,4 ± 7,7	0,4421
Czas od pierwszego objawu stwardnienia rozsianego do rozpoznania RRMS, średnia ± SD [miesiące]	22,2 ± 33,3	19,0 ± 26,7	0,4623
Czas od rozpoznania RRMS do leczenia drugiej linii, średnia ± SD [lata]	7,06 ± 5,56	7,01 ± 5,17	0,8110
Czas od rozpoznania RRMS do ostatniego nawrotu przed leczeniem drugiego rzutu, średnia ± SD [lata]	6,67 ± 5,55	6,67 ± 5,17	0,7305
Liczba nawrotów w ciągu roku poprzedzającego leczenie drugiego rzutu, średnia ± SD	1,64 ± 0,91	1,56 ± 0,77	0,4898
Liczba terapii modyfikujących przebieg choroby przed leczeniem drugiego rzutu, średnia ± SD	1,47 ± 0,66	1,42 ± 0,64	0,4124
Pacjenci z chorobami współistniejącymi w momencie rozpoczęcia leczenia drugiego rzutu, n (%)	42 (22,8%)	32 (24,6%)	0,7224



Cecha	Grupa badana, Fingolimod, N=184	Grupa kontrolna Natalizumab, N=130	Wartość p	
ARR w roku poprzedzającym leczenie drugiego rzutu, średnia ± SD	1,67 ± 0,98	1,71 ± 1,37	0,7129	
EDSS, średnia ± SD	2,65 ± 1,42	3,08 ± 1,56	0,014	
Liczba zmian T1 wzmacniających się po podaniu kontrastu, średnia ± SD <sup>a</sup>	1,45 ± 3,30	1,37 ± 2,20	0,4574	
Liczba pacjentów, n (%) <sup>b</sup>	<9 zmian T2	1 (0,8%)	2 (1,8%)	0,3471
	9-20 zmian T2	55 (44,0%)	58 (52,7%)	-
	>20 zmian T2	68 (54,4%)	48 (43,6%)	-
	Niedostępne	1 (0,8%)	2 (1,8%)	-
Komentarz	Charakterystyka kliniczna i demograficzna obu grup na początku leczenia drugiego rzutu była podobna, stwierdzono jedynie istotną statystycznie różnicę w średnim wyniku EDSS (2,65 ± 1,42 w grupie badanej vs 3,08 ± 1,56 w grupie kontrolnej, p=0,0147).			

\*wartość pochodząca z publikacji referencyjnej; <sup>a</sup> tylko u pacjentów z dostępnym MRI. Dla tej zmiennej liczba pacjentów kwalifikujących się do oceny n=121 dla grupy stosującej fingolimod i n=106 dla grupy stosującej natalizumab; <sup>b</sup> tylko u pacjentów z dostępnym MRI. Dla tej zmiennej liczba pacjentów podlegających ocenie n=125 dla grupy stosującej fingolimod i n=110 dla grupy stosującej natalizumab; RRMS - rzutowo-remisyjna postać stwardnienia rozsianego (ang. *Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis*); ARR - roczny wskaźnik nawrotów (ang. *Annualized Relapse Rate*); EDSS - rozszerzona skala niepełnosprawności (ang. *Expanded Disability Status Scale*).

Tabela 240. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania Guger 2017 [33]\*.

Cecha	Natalizumab, N=246	Fingolimod, N=332	Łączna populacja pacjentów, N=578
Płeć żeńska, n (%)	174 (70,7%)	226 (68,1%)	400 (69,2%)
Wiek, średnia ± SD [lata] <sup>^</sup>	34,1 ± 10,3	39,3 ± 9,8	37,1 ± 10,3
Czas trwania stwardnienia rozsianego na początku leczenia, średnia ± SD [lata]	6,6 ± 5,7	9,9 ± 7,2	8,5 ± 6,8
EDSS w momencie rozpoczęcia terapii fingolimodem lub natalizumabem, średnia ± SD	2,5 ± 1,6	2,7 ± 1,5	2,6 ± 1,6
Wskaźnik nawrotów (ARR) w ciągu 12 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia, średnia ± SD	2,0 ± 1,1	1,5 ± 0,9	1,8 ± 1,0
Wcześniejsze leczenie, n (%)	212 (86,2%)	297 (89,5%)	509 (88,1%)
Wskazanie, n (%) <sup>#</sup>	„A”	180 (73,2%)	398 (68,9%)
	„B”	66 (26,8%)	180 (31,1%)
Czas obserwacji, średnia ± SD [miesiące]	23,5 ± 1,0	23,4 ± 1,1	23,4 ± 1,0
Szacowany wynik skłonności, średnia ± SD <sup>^</sup>	0,504 ± 0,168	0,627 ± 0,158	0,574 ± 0,174
Komentarz	Dane wyjściowe 578 pacjentów wykazują pewną nierównowagę dla niektórych zmiennych wyjściowych.		

\*wartość pochodząca z publikacji referencyjnej; ^ porównanie przy użyciu testu U Manna-Whitneya wykazało wartość  $p < 0,05$ ; # wskazanie „A” = co najmniej 1 nawrót choroby w ciągu ostatnich 12 miesięcy pomimo leczenia interferonem beta lub octanem glatirameru a wskazanie „B” = co najmniej dwa ciężkie nawroty w ciągu ostatnich 12 miesięcy u pacjentów nieleczonych wcześniej; ARR – roczny wskaźnik rzutów choroby (ang. *Annualized Relapse Rate*); EDSS - rozszerzona skala niepełnosprawności (ang. *Expanded Disability Status Scale*).

**Tabela 241. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania Koch-Henriksen 2016 [34]\*, wybranych przez dopasowanie wyniku skłonności (ang. *propensity score matching*).**

Cecha	Natalizumab, N=464 N=520	Fingolimod, N=464 N=789	Łączna populacja pacjentów, N=928 N=1309	Wartość p	
<b>Osobolota podczas obserwacji (średni czas obserwacji w latach)</b>	835,5 (1,80) 913,7 (1,76)	835,0 (1,80) 1446,5 (1,83)	1670,5 (1,80) 2360,2 (1,80)	0,84 0,20	
<b>Płeć żeńska, %</b>	70,5% 71,3%	70,5% 67,9%	70,5% 68,1%	bd	
<b>Wiek w momencie rozpoczęcia leczenia, średnia ± SD [lata]</b>	38,7 ± 10,1 38,5	39,3 ± 10,1 39,6	39,0 ± 10,1 39,2	0,36 0,052	
<b>Czas trwania stwardnienia rozsianego na początku leczenia, średnia ± SD [lata]</b>	7,78 ± 6,2 7,23	7,69 ± 6,3 8,52	7,73 ± 6,5 8,01	0,91 <0,001	
<b>Średnia częstość nawrotów podczas poprzedniego leczenia, średnia ± SD</b>	1,06 ± 0,95 1,07	1,05 ± 1,1 0,93	1,06 ± 1,0 1,0	0,59 <0,001	
<b>EDSS w momencie rozpoczęcia terapii, średnia ± SD</b>	3,15 ± 1,6 3,16	3,08 ± 1,5 2,83	3,11 ± 1,6 2,96	0,78 0,001	
<b>MSSS w momencie rozpoczęcia terapii, średnia ± SD</b>	4,90 ± 2,4 5,05	4,90 ± 2,3 4,26	4,90 ± 2,4 4,58	0,95 <0,001	
<b>Wcześniejsze leczenie, n (%)</b>	<b>Wcześniej nieleczony</b>	27 (5,8%) 69 (13,3%)	27 (5,8%) 35 (4,4%)	54 (5,8%) 104 (8,0%)	bd <0,001
	<b>IFN-beta 1b SC</b>	20 (4,3%) 21 (4,1%)	26 (5,6%) 43 (5,5%)	46 (5,0%) 64 (4,9%)	-
	<b>IFN-beta 1a i.m.</b>	193 (41,8%) 194 (37,5%)	195 (42,0%) 333 (42,3%)	388 (41,9%) 527 (40,4%)	-
	<b>IFN-beta 1a s.c.</b>	100 (20,6%) 103 (19,9%)	88 (19,0%) 163 (20,7%)	188 (20,3%) 266 (20,4%)	-
	<b>Octan glatirameru</b>	100 (21,6%) 107 (20,7%)	108 (22,4%) 181 (23,0%)	208 (21,6%) 288 (22,1%)	-
	<b>Mitoksantron</b>	8 (1,7%) 8 (1,5%)	6 (1,2%) 9 (1,1%)	14 (1,5%) 17 (1,3%)	-

Cecha	Natalizumab, N=464 N=520	Fingolimod, N=464 N=789	Łączna populacja pacjentów, N=928 N=1309	Wartość p
	16 (3,4%) 18 (3,5%)	15 (3,2%) 25 (3,2%)	31 (3,3%) 38 (2,9%)	-
<b>Inne</b>				
<b>Komentarz</b>	Zmienne wyjściowe 1309 pacjentów przed usunięciem niepasujących przypadków są pokazane kursywą i wskazują na pewną nierównowagę ze statystycznie istotnymi różnicami dla większości zmiennych wyjściowych.			

\*wartość pochodząca z publikacji referencyjnej; EDSS - rozszerzona skala niepełnosprawności (ang. *Expanded Disability Status Scale*); MSSS - wskaźnik ciężkości stwardnienia rozsianego (ang. *Multiple Sclerosis Severity Score*); IFN i.m. - interferon domięśniowo; IFN SC - interferon podskórnie.

**Tabela 242. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania Baroncini 2016 [35]\*.**

Cecha	Niedopasowane kohorty pacjentów			Dopasowane kohorty pacjentów		
	Fingolimod, N=140	Natalizumab, N=126	Wartość p	Fingolimod, N=102	Natalizumab, N=102	Wartość p
<b>Ośrodek badawczy Gallarate/San Raffaele, n</b>	41/99	55/71	0,015	41/61	45/57	0,571
<b>Płeć żeńska/męska, n</b>	104/36	90/36	0,601	77/25	73/29	0,526
<b>Wiek, średnia ± SD (zakres) [lata]</b>	39,3 ± 9,5 (18-60)	37,7 ± 9,3 (18-60)	0,156	38,1 ± 9,3 (19-57)	37,7 ± 9,3 (18-60)	0,755
<b>Czas trwania choroby, średnia ± SD (zakres) [lata]</b>	11,3 ± 7,6 (1-33)	10,7 ± 6,5 (1-29)	0,821	11,2 ± 7,8 (1-33)	10,3 ± 6,2 (2-28)	0,636
<b>Odsetek pacjentów wcześniej leczonych lekami immunosupresyjnymi, n (%)</b>	23 (16,0%)	12 (9,0%)	0,091	10 (10,0%)	10 (10,0%)	1,000
<b>Czas trwania wcześniejszego leczenia modyfikującego przebieg choroby, średnia ± SD (zakres) [lata]</b>	5,7 ± 4,2 (1-28)	5,9 ± 3,8 (1-15)	0,950	5,9 ± 4,5 (1-28)	5,9 ± 3,9 (1-15)	0,740
<b>Rodzaj przyjmowanego wcześniej leczenia modyfikującego przebieg choroby (interferon/octan glatirameru/oba), n</b>	63/26/51	57/22/47	0,970	51/17/34	46/16/40	0,679
<b>Okres wymywania, średnia ± SD (zakres) [miesiące]</b>	1,0 ± 1,6 (0-8)	1,4 ± 2,0 (0-9)	0,038	1,2 ± 1,7 (0-8)	1,3 ± 1,7 (0-7)	0,469
<b>ARR w ciągu roku poprzedzającego badanie, średnia ± SD (zakres)</b>	1,1 ± 0,5 (0-3)	1,3 ± 0,8 (0-4)	0,089	1,2 ± 0,5 (0-3)	1,2 ± 0,7 (0-4)	0,550
<b>Odsetek pacjentów z aktywnością choroby w obrazowaniu MRI, n (%)</b>	109 (78,0%)	89 (71,0%)	0,144	78 (76,0%)	71 (70,0%)	0,269
<b>Nowe/wzmocnione zmiany T2-zależne, średnia ± SD (zakres)</b>	1,6 ± 1,4 (0-6)	1,6 ± 1,6 (0-10)	0,630	1,5 ± 1,4 (0-6)	1,5 ± 1,6 (0-10)	0,648

Cecha	Niedopasowane kohorty pacjentów			Dopasowane kohorty pacjentów		
	Fingolimod, N=140	Natalizumab, N=126	Wartość p	Fingolimod, N=102	Natalizumab, N=102	Wartość p
Zmiany Gd+, średnia ± SD (zakres)	0,7 ± 1,1 (0-5)	0,9 ± 1,2 (0-5)	0,314	0,9 ± 1,2 (0-5)	0,7 ± 0,9 (0-3)	0,323
EDSS, mediana (IQR)	2,0 (1,5-3,0)	2,0 (1,5-3,5)	0,862	2,0 (1,5-3,0)	2,0 (1,5-2,5)	0,488
Odsetek pacjentów z pogorszeniem wyniku EDSS o >1 punkt w roku poprzedzającym badanie, n (%)	41 (29,0%)	47 (37,0%)	0,331	35 (34,0%)	39 (38,0%)	0,560
<b>Komentarz</b>	Obie grupy terapeutyczne były dobrze zrównoważone na początku badania pod względem cech demograficznych i aktywności choroby.					

\*wartość pochodząca z publikacji referencyjnej; EDSS - rozszerzona skala niepełnosprawności (ang. *Expanded Disability Status Scale*); ARR – roczny wskaźnik rzutów choroby (ang. *Annualized Relapse Rate*); IQR – zakres międzykwartylowy (ang. *Interquartile Range*); MRI – obrazowanie za pomocą rezonansu magnetycznego (ang. *Magnetic Resonance Imaging*).

Tabela 243. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania Cohen 2020 [36]\*.

Cecha	Całkowita populacja pacjentów, N=223	Natalizumab, N=114	Fingolimod, N=109	Wartość d' Cohena <sup>a</sup>	Wartość p	
Wiek, średnia (minimum, maximum)	38,2 (18 – 66)	38,6 (20 – 66)	37,8 (18 – 61)	0,08	-	
Płeć żeńska/męska, współczynnik	3,2	3,23	3,18	-	0,5	
Mediana EDSS na początku leczenia (minimum, maximum)	2,5 (0 – 7,5)	2,6 (0 – 7,5)	2,3 (0 – 6,5)	0,2	-	
Liczba nawrotów w ciągu 12. miesięcy przed rozpoczęciem leczenia, średnia ± SD	1,57 ± 0,98	1,7 ± 1,2	1,5 ± 0,74	0,2	-	
Liczba zmian wzmacniających się po podaniu kontrastu w wyjściowym obrazie MRI, średnia ± SD	1,78 ± 3,6	1,64 ± 4,4	1,49 ± 2,7	0,2	-	
Komponent fizyczny HRQoL / 100, średnia ± SD	51,6 ± 20,8	55,9 ± 21,4	47,4 ± 19,5	0,4	-	
Komponent mentalny HRQoL / 100, średnia ± SD	60,8 ± 24,4	63,2 ± 23,9	58,3 ± 24,8	0,2	-	
Wcześniejsze leczenie, %	Wcześniej nieleczeni	27	33,6	21,3	-	-
	IFN-beta 1b SC	43,2	40	46,7	-	-
	Octan glatirameru	17,6	16,4	18,8	-	-
	Kombinacja interferonu i octanu glatirameru	12,2	10	13,2	-	-
<b>Komentarz</b>	Obie grupy terapeutyczne były dobrze zrównoważone na początku badania pod względem cech demograficznych i aktywności choroby.					

\*wartość pochodząca z publikacji referencyjnej; <sup>a</sup> wartość d Cohena jest pokazana dla zmiennych ciągłych, a wartość p dla testu chi-kwadrat dla zmiennych kategoryalnych; EDSS - rozszerzona skala niepełnosprawności (ang. *Expanded Disability Status Scale*); HRQoL – jakość życia związana ze stanem zdrowia (ang. *Health Related Quality of Life*).

**Tabela 244. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania Boz 2023 [37]\*. Z uwagi na cel niniejszej analizy, przedstawiono wyjściową charakterystykę demograficzną i kliniczną jedynie pacjentów z grupy leczonej natalizumabem i fingolimodem, po dopasowaniu.**

Cecha		Fingolimod, N=736	Natalizumab, N=370	Wartość 'd' Cohen'a
Płeć żeńska, n (%)		533 (72,4%)	266 (71,9%)	-
Wiek, średnia ± SD [lata]		40,1 ± 9,7	39,7 ± 10,2	0,04
Wiek w momencie zachorowania, średnia ± SD [lata]		25,9 ± 8,0	26,5 ± 8,5	0,07
Liczba nawrotów w ciągu 12. miesięcy przed rozpoczęciem leczenia, średnia ± SD		1,1 ± 1,0	1,1 ± 0,9	0,04
Wynik EDSS, mediana (IQR)		3,0 (2,0 – 4,5)	3,0 (2,0 – 4,0)	0,01
Czas trwania stwardnienia rozsianego, średnia ± SD [lata]		9,1 ± 6,6	9,1 ± 6,4	0,03
Okres obserwacji, mediana (IQR) [lata]		2,1 (1,1 – 3,6)	1,5 (0,7 – 2,6)	0,33
Liczba zmian w T2 podczas obrazowania MRI, n (%)	Brak danych	420 (57,1%)	211 (57,0%)	-
	1-8 zmian	10 (3,2%)	4 (2,5%)	-
	≥9 zmian	306 (96,8%)	155 (97,5%)	-
Liczba zmian Gd+ podczas obrazowania MRI, n (%)	Brak danych	434 (59,0%)	195 (52,7%)	-
	0 zmian	182 (60,3%)	88 (50,3%)	-
	≥1 zmiana	120 (39,7%)	87 (49,7%)	-
Wcześniejsze leczenie, n (%)	Wcześniej nieleczeni	39 (5,3%)	23 (6,2%)	-
	IFN-beta	419 (56,9%)	121 (32,7%)	-
	Octan glatirameru	180 (24,5%)	55 (14,9%)	-
	Teryflunomid	30 (4,1%)	28 (7,6%)	-
	Fumaran dimetylu	16 (2,2%)	21 (5,7%)	-
	Fingolimod	-	107 (28,9%)	-
	Natalizumab	24 (3,3%)	-	-
Okrelizumab	1 (0,1%)	5 (1,4%)	-	

Cecha		Fingolimod, N=736	Natalizumab, N=370	Wartość 'd' Cohen'a
	Inne	27 (3,7%)	10 (2,7%)	-
<b>Komentarz</b>		Charakterystyka wyjściowa trzech grup terapeutycznych różniła się przed dopasowaniem. Po dopasowaniu pacjenci leczeni fingolimodem byli w podobnym wieku i mieli podobny wyjściowy ARR i wyjściowe wartości EDSS w stosunku do leczonych natalizumabem.		

\*wartość pochodząca z publikacji referencyjnej; ^ wartość d Cohena >0,02 uważa się za wskaźnik istotnej nierównowagi; EDSS - rozszerzona skala niepełnosprawności (ang. *Expanded Disability Status Scale*); MRI - obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego (ang. *Magnetic Resonance Imaging*).

**Tabela 245. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania Sharim 2021 [38] z podziałem na podgrupy w próbie ważonej\*.**

Cecha	Grupa badana, natalizumab Płeć żeńska, %	Wiek, średnia ± SD	Czas trwania choroby, mediana (IQR)	Punkcja EDSS, mediana (IQR)	Grupa kontrolna, fingolimod Płeć żeńska, %	Wiek, średnia ± SD	Czas trwania choroby, mediana (IQR)	Punkcja EDSS, mediana (IQR)
<b>Z podziałem na płeć</b>								
<b>Mężczyźni</b>	-	37 ± 10,7	6,2 (2,5 – 12,2)	2,5 (2,0 – 3,5)	-	37 ± 9,7	6,3 (3,0 – 11,6)	2,5 (1,5 – 3,5)
<b>Kobiety</b>	-	38 ± 10,6	7,3 (2,9 – 13,2)	2,5 (1,5 – 3,5)	-	38 ± 9,9	7,3 (3,4 – 12,9)	2,5 (1,5 – 3,5)
<b>Z podziałem na wiek [lata]</b>								
<b>≤38 lat</b>	70,0%	-	5,0 (2,0 – 8,9)	2,0 (1,5 – 3,0)	70,0%	-	4,9 (2,4 – 8,9)	2,0 (1,5 – 3,0)
<b>&gt;38 lat</b>	73,0%	-	10,0 (4,5 – 16,6)	3,0 (2,0 – 4,0)	74,0%	-	9,9 (2,4 – 8,9)	3,0 (2,0 – 4,0)
<b>Z podziałem na czas trwania choroby [lata]</b>								
<b>≤7 lat</b>	69,0%	34 ± 10,6	-	2,0 (1,5 – 3,0)	69,0%	34 ± 9,7	-	2,0 (1,5 – 3,0)
<b>&gt;7 lat</b>	74,0%	41 ± 9,0	-	3,0 (2,0 – 4,0)	74,0%	41 ± 8,7	-	3,0 (2,0 – 4,0)
<b>Z podziałem na punktację EDSS</b>								
<b>&lt;4 punkty</b>	71,0%	36 ± 10,4	6,1 (3,3 – 11,6)	-	72,0%	36 ± 9,6	6,0 (2,7 – 10,9)	-
<b>4 – 5,5 punktów</b>	73,0%	42 ± 10,2	10,5 (5,3 – 16,8)	-	73,0%	42 ± 9,8	10,1 (6,1 – 16,2)	-
<b>&lt;6 punktów</b>	71,0%	37 ± 10,5	6,7 (2,6 – 12,5)	-	72,0%	37 ± 9,7	6,8 (3,1 – 12,0)	-
<b>≥6 punktów</b>	75,0%	43 ± 10,8	11,0 (6,2 – 18,1)	-	75,0%	44 ± 10,3	12,3 (5,9 – 18,1)	-

Cecha	Grupa badana, natalizumab Płeć żeńska, %	Wiek, średnia ± SD	Czas trwania choroby, mediana (IQR)	Punktacja EDSS, mediana (IQR)	Grupa kontrolna, fingolimod Płeć żeńska, %	Wiek, średnia ± SD	Czas trwania choroby, mediana (IQR)	Punktacja EDSS, mediana (IQR)
<b>Z podziałem na aktywność choroby w ciągu 12. miesięcy przed przystąpieniem do badania</b>								
<b>Nawrót z lub bez pogorszenia niesprawności</b>	72,0%	37 ± 10,6	6,7 (2,5 – 12,3)	2,5 (1,5 – 3,5)	72,0%	37 ± 9,7	6,4 (2,8 – 12,1)	2,5 (1,5 – 3,5)
<b>Pogarszanie się niepełnosprawności bez nawrotów</b>	68,0%	39 ± 10,1	7,9 (3,8 – 14,4)	3,0 (2,0 – 4,0)	69,0%	39 ± 9,5	8,2 (4,4 – 13,7)	3,0 (2,0 – 4,0)
<b>Brak zmian</b>	71,0%	41 ± 11,1	8,1 (3,7 – 15,5)	2,5 (1,5 – 3,5)	73,0%	39 ± 10,0	7,9 (4,0 – 13,1)	2,0 (1,5 – 3,5)
<b>Z podziałem na aktywność choroby w obrazowaniu MRI zgłaszanej w ciągu 12. miesięcy przed przystąpieniem do badania</b>								
<b>Brak śladów nowej lub aktywnej zmiany</b>	84,0%	39 ± 10,1	9,2 (5,1 – 15,2)	4,0 (2,0 – 5,0)	73,0%	39 ± 9,8	8,8 (4,9 – 12,77)	2,5 (1,5 – 4,0)
<b>≥1 nowa hiperintensywna zmiana T2 lub zmiana T1 po wzmocnieniu Gd+</b>	72,0%	36 ± 11,1	5,0 (1,8 – 9,6)	2,0 (1,5 – 3,0)	74,0%	35 ± 9,6	4,6 (2,2 – 9,3)	2,0 (1,5 – 3,5)
<b>Komentarz</b>	Standaryzowane średnie różnice obliczono w celu porównania równowagi w charakterystyce wyjściowej między obiema leczonymi grupami. Pięć z siedmiu współzmiennych zastosowanych w uogólnionym liniowym modelu mieszonym do oszacowania wyniku skłonności miało znormalizowaną średnią różnicę przekraczającą 10%, co wskazuje na brak równowagi w tych współzmiennych między grupami leczenia. Największe różnice zaobserwowano dla liczby nawrotów w roku poprzedzającym wizytę wyjściową (36,8%) oraz punktacji EDSS na początku badania (32,0%). Ważenie odwrotnym prawdopodobieństwem leczenia znacznie poprawiło równowagę między grupami. Największa wystandaryzowana różnica w próbie ważonej wyniosła 4,5% (dla wyjściowego wyniku EDSS).							

\*wartość pochodząca z publikacji referencyjnej; EDSS - rozszerzona skala niepełnosprawności (ang. *Expanded Disability Status Scale*); MRI – obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego (ang. *Magnetic Resonance Imaging*); IQR – zakres międzykwartylowy (ang. *Interquartile Range*).

Tabela 246. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania Preziosa 2020 [39]\*.

Cecha	Fingolimod, N=25	Natalizumab, N=30	Wartość p	
<b>Płeć żeńska/męska, n (%)</b>	15 (60,0%)/10 (40,0%)	18 (60,0%)/12 (40,0%)	0,99 <sup>a</sup>	
<b>Wiek, średnia ± SD [lata]</b>	37,5 ± 8,7	36,8 ± 10,2	0,71 <sup>b</sup>	
<b>Czas trwania stwardnienia rozsianego</b>	<b>Średnia ± SD</b>	11,1 ± 6,6	9,5 ± 6,8	0,30 <sup>b</sup>
	<b>Mediana (IQR)</b>	10 {5,4; 15,5}	8 (4; 14,8)	-
<b>Wcześniejsze leczenie, n (%)<sup>c</sup></b>	<b>Brak</b>	0 (0,0%)	4 (13,0%)	0,66 <sup>d</sup>

Cecha		Fingolimod, N=25	Natalizumab, N=30	Wartość p
	<b>I linia leczenia</b>	18 (72,0%)	23 (77,0%)	
	<b>II linia leczenia</b>	7 (28,0%)	3 (10,0%)	
<b>EDSS</b>	<b>Średnia ± SD</b>	2,63 ± 1,46	2,36 ± 1,26	0,45 <sup>b</sup>
	<b>Mediana (IQR)</b>	2,0 (1,5; 3,0)	2,0 (1,5; 4,0)	-
<b>Wskaźnik nawrotów (ARR) w ciągu 12 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia, średnia ± SD</b>		1,0 ± 0,82	1,2 ± 0,81	0,28 <sup>b</sup>
<b>Objętość zmian T2-hiperintensywnych, średnia ± SD [ml]</b>		9,2 ± 8,9	9,4 ± 11,4	0,55 <sup>b</sup>
<b>Ilość zmian wzmocnionych po podaniu kontrastu</b>	<b>Średnia ± SD</b>	0,28 ± 0,68	0,37 ± 0,67	0,42 <sup>b</sup>
	<b>Mediana (IQR)</b>	0 (0; 0)	0 (0; 1)	-
<b>Odsetek pacjentów ze zmianami wzmocnionymi po podaniu kontrastu, n (%)</b>		4 (16,0%)	8 (27,0%)	0,51 <sup>d</sup>
<b>Znormalizowana objętość mózgu, średnia ± SD [ml]</b>		1515 (98,0%)	8 (27,05)	0,39 <sup>b</sup>
<b>Komentarz</b>		Wyniki demograficzne, kliniczne i konwencjonalnego rezonansu magnetycznego nie różniły się między pacjentami leczonymi fingolimodem i natalizumabem.		

\*wartość pochodząca z publikacji referencyjnej; <sup>a</sup> test chi-kwadrat; <sup>b</sup> test Manna-Whitneya; <sup>c</sup> I linia leczenia = leki immunomodulujące, II linia leczenia = leki immunosupresyjne, fingolimod lub natalizumab (dla grupy fingolimodu: sześciu pacjentów przeniesionych z natalizumabu, jeden z cyklofosfamidu; dla grupy natalizumabu: dwóch pacjentów przeniesionych z fingolimodu, jeden z cyklofosfamidu); <sup>d</sup> dokładny test Fishera.

Tabela 247. Charakterystyka wyjściowa pacjentów przed i po dopasowaniu wskaźnika skłonności włączonych do badania Curti 2019 [40]\*.

Cecha	Niedopasowane kohorty			Dopasowane kohorty		
	Natalizumab, N=157	Fingolimod, N=124	Wartość p	Natalizumab, N=102	Fingolimod, N=102	Wartość p
<b>Płeć żeńska, %</b>	75,2%	68,5%	0,23 <sup>b</sup>	70,6%	70,6%	1,00 <sup>b</sup>
<b>Wiek w momencie rozpoczęcia leczenia, średnia ± SD [lata]</b>	33,6 ± 8,98	38,9 ± 8,72	<0,001 <sup>a</sup>	36,3 ± 8,59	38,2 ± 9,06	0,12 <sup>a</sup>
<b>Odsetek pacjentów przynależących do ośrodka Parma/Modena/Ferrara, %</b>	32,5%/33,1%/34,4%	34,7%/28,2%/37,0%	0,68 <sup>b</sup>	32,4%/27,5%/40,2%	34,3%/28,4%/37,3%	0,91 <sup>b</sup>
<b>Wyjściowe zmiany po Gd+ (≥1 zmiana po Gd+ w roku poprzedzającym leczenie), %</b>	31,8%	18,5%	0,01 <sup>b</sup>	22,5%	22,5%	1,00 <sup>b</sup>
<b>Kryterium EMA<sup>c</sup>, odsetek pacjentów przydzielonych do leczenia na podstawie spełnienia kryterium „A”, %</b>	80,9%	91,9%	0,01 <sup>b</sup>	81,4%	90,2%	0,11 <sup>b</sup>
<b>Liczba nawrotów w roku poprzedzającym leczenie, średnia ± SD</b>	1,66 ± 1,09	1,10 ± 0,91	<0,001 <sup>a</sup>	1,35 ± 0,93	1,23 ± 0,91	0,32 <sup>a</sup>



Cecha	Niedopasowane kohorty			Dopasowane kohorty		
	Natalizumab, N=157	Fingolimod, N=124	Wartość p	Natalizumab, N=102	Fingolimod, N=102	Wartość p
<b>Wynik EDSS na początku badania, średnia ± SD</b>	3,3 ± 1,37	3,1 ± 1,59	0,18 <sup>a</sup>	3,1 ± 1,35	3,2 ± 1,58	0,81 <sup>a</sup>
<b>Czas trwania choroby, średnia ± SD [miesiące]</b>	85,0 ± 78,68	122,0 ± 81,09	<0,001 <sup>a</sup>	91,5 ± 90,07	115,9 ± 81,33	0,04 <sup>a</sup>
<b>Komentarz</b>	Po zastosowaniu dopasowania wskaźnika skłonności, do analizy włączono po 102 pacjentów dla każdego z ramienia terapeutycznego, z porównywalnymi wyjściowymi cechami demograficznymi i klinicznymi.					

\*wartość pochodząca z publikacji referencyjnej; EMA – Europejska Agencja Leków (ang. *European Medicines Agency*); EDSS - rozszerzona skala niepełnosprawności (ang. *Expanded Disability Status Scale*); <sup>a</sup> test t-studenta; <sup>b</sup> test chi-kwadrat; <sup>c</sup> kryterium EMA „A”: pacjenci z wysoce aktywną z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego, zdefiniowani jako pacjenci z niezmienną lub zwiększoną częstością nawrotów lub trwającymi ciężkimi nawrotami w porównaniu z poprzednim rokiem, pomimo leczenia co najmniej jednym lekiem modyfikującym przebieg choroby oraz kryterium „B”: pacjenci z szybko rozwijającym się ciężkim przebiegiem, zdefiniowanym jako dwa lub więcej nawrotów powodujących niesprawność w ciągu ostatniego roku i jedna lub więcej zmian ulegających wzmocnieniu po podaniu gadolinu w obrazowaniu metodą rezonansu magnetycznego lub zwiększenie liczby zmian T2 w porównaniu z poprzednim obrazowaniu metodą rezonansu magnetycznego.

**Tabela 248. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania Borealm 2019 [41]\*, przechodzących na wysoce skuteczną terapię modyfikującą przebieg choroby z powodu przełomu choroby, podczas stosowania w pierwszej linii leczenia DMT w postaci iniekcji.**

Cecha		Natalizumab, N=105	Fingolimod, N=88
<b>Płeć żeńska, n (%)</b>		79 (75,2%)	58 (65,9%)
<b>Wiek, mediana (IQR)</b>		34,9 (28,9–42,0)	37,1 (30,9–44,7)
<b>Czas trwania stwardnienia rozsianego, mediana (IQR) [lata]</b>		5,6 (2,1-10,6)	6,6 (2,9-13,5)
<b>EDSS na początku leczenia, mediana (IQR)</b>		2,5 (1,5-3,1)	2,0 (1,0-3,0)
<b>Wcześniejsze leczenie przed zmianą, n (%)</b>	<b>Interferon beta</b>	87 (82,9%)	69 (78,4%)
	<b>Octan glatirameru</b>	18 (17,1%)	19 (21,6%)
<b>Czas ostatniego leczenia modyfikującego przebieg choroby przez zmianą, mediana (IQR) [lata]</b>		1,4 (0,8–5,0)	2,9 (1,3–6,1)
<b>Czas od aktywowania się choroby do zmiany leczenia, mediana (IQR) [dni]<sup>a</sup></b>		77 (43-129)	117 (77-171)
<b>Zmiany ujawniające się po wzmocnieniu kontrastem w wyjściowym obrazowaniu MRI w ciągu 6 miesięcy przed zmianą leczenia, n (%)</b>		54 (56,8%)	48 (64,95)
<b>Czas obserwacji, mediana (IQR) [lata]</b>		2,8 (1,9-4,5)	2,6 (1,7-3,8)
<b>Przynależność do ośrodka terapeutycznego,</b>	<b>Umea</b>	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	<b>Karolinska</b>	42 (40,0%)	36 (40,9%)

Cecha		Natalizumab, N=105	Fingolimod, N=88
n (%)	Danderyd	14 (13,3%)	5 (5,7%)
	Gothenburg	49 (46,7%)	47 (53,4%)
Komentarz		Pacjenci leczeni natalizumabem byli nieco młodsi w momencie zmiany leczenia, mieli krótszy czas trwania choroby, wyższy wyjściowy wynik EDSS i krótszą medianę czasu przyjmowania leczenia pierwszego rzutu przed zmianą w porównaniu z pacjentami leczonymi fingolimodem.	

\*wartość pochodząca z publikacji referencyjnej. Brakujące dane w grupie natalizumabu: wyjściowa ocena w rozszerzonej skali niepełnosprawności (EDSS), trzech pacjentów; ważny wyjściowy rezonans magnetyczny (MRI) w ciągu 6 miesięcy przed zmianą, 10 pacjentów. Brakujące dane w grupie fingolimodu: wyjściowy wynik EDSS, dwóch pacjentów; ważny wyjściowy MRI w ciągu 6 miesięcy przed zmianą, 14 pacjentów. <sup>a</sup> aktywność choroby zdefiniowana jako zmiany wzmocnione po podaniu kontrastu w MRI lub nawrót choroby; EDSS - rozszerzona skala niepełnosprawności (ang. *Expanded Disability Status Scale*).

Tabela 249. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania Lorscheider 2018 [42]\*.

Cecha	Niedopasowane kohorty pacjentów			Dopasowane kohorty pacjentów			
	Natalizumab, N=221	Fingolimod, N=326	SMD	Natalizumab, N=179	Fingolimod, N=179	SMD	
Płeć żeńska, n (%)	166 (75,0%)	231 (70,0%)	0,10	131 (73,0%)	125 (70,0%)	0,07	
Wiek, średnia ± SD [lata]	38,2 ± 11,2	39,5 ± 9,8	0,13	38,1 ± 11,2	38,4 ± 9,8	0,03	
Czas trwania choroby, średnia ± SD [lata]	7,7 ± 6,9	8,7 ± 6,9	0,15	7,4 ± 6,6	8,0 ± 6,3	0,08	
Odsetek pacjentów wcześniej leczonych lekami immunosupresyjnymi, n (%)	23 (16,0%)	12 (9,0%)	0,091	10 (10,0%)	10 (10,0%)	1,000	
EDSS, mediana (IQR)	3,0 (2,0-4,0)	2,5 (2,0-3,0)	0,41	3,0 (2,0-3,5)	2,5 (2,0-3,5)	0,07	
Zmiana EDSS w roku poprzedzającym badanie, średnia ± SD	+0,7 ± 1,2	+0,3 ± 1,0	0,37	+0,5 ± 1,1	+0,5 ± 1,0	0,005	
Wcześniejsze leczenie, n (%)	Interferon beta 1a i.m.	56 (26,0%)	85 (26,0%)	-	46 (26,0%)	44 (25,0%)	-
	Interferon beta 1a SC	70 (32,0%)	104 (32,0%)	-	59 (33,0%)	67 (38,0%)	-
	Interferon beta 1b SC	54 (24,0%)	71 (22,0%)	-	40 (22,0%)	32 (18,0%)	-
	Octan glatirameru	41 (18,0%)	66 (20,0%)	-	34 (19,0%)	36 (20,0%)	-
Czas trwania wcześniejszego leczenia za pomocą DMT, średnia ± SD [lata]	4,0 ± 3,7	4,2 ± 3,6	0,06	3,9 ± 3,7	4,2 ± 3,7	0,08	
Liczba nawrotów w roku przed punktem wyjściowym, średnia ± SD	2,9 ± 2,1	2,3 ± 2,7	0,26	2,8 ± 2,0	2,7 ± 3,1	0,05	
Czas trwania okresu obserwacji, mediana (IQR) [lata]	2,7 (1,6-4,0)	3,6 (1,8-4,8)	-	1,8 (0,9-2,9)^	1,8 (0,9-2,9)^	-	

Cecha	Niedopasowane kohorty pacjentów			Dopasowane kohorty pacjentów		
	Natalizumab, N=221	Fingolimod, N=326	SMD	Natalizumab, N=179	Fingolimod, N=179	SMD
<b>Komentarz</b>	Kilka wskaźników ciężkości choroby różniło się między niedopasowanymi grupami pacjentów. Procedura dopasowywania znacznie poprawiła ogólną równowagę, na co wskazuje rozkład ocen skłonności.					

\*wartość pochodząca z publikacji referencyjnej; ^ po cenzurowaniu parami; EDSS - rozszerzona skala niepełnosprawności (ang. *Expanded Disability Status Scale*); IQR – zakres międzykwartyłowy (ang. *Interquartile Range*); DMT - leki modyfikujące przebieg choroby (ang. *Disease Modifying Therapy*).

**Tabela 250. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania Lanzillo 2016 [43]\*.**

Cecha		Natalizumab, N=108	Fingolimod, N=71	Wartość p*
<b>Wiek na początku badania</b>	<b>Średnia ± SD</b>	33,89 ± 10,046	40,70 ± 10,728	<0,001 <sup>a</sup>
	<b>Minimum-Maksimum</b>	(9,25 – 58,97)	(18,09 – 62,83)	-
<b>Wiek w momencie zachorowania</b>	<b>Średnia ± SD</b>	26,13 ± 9,057	28,88 ± 9,026	0,048 <sup>a</sup>
	<b>Minimum-Maksimum</b>	(6,42 – 53,63)	(12,95 – 51,82)	-
<b>Pacjenci wcześniej nieleczeni, n (%)</b>		48 (44,4%)	15 (21,1%)	0,001 <sup>b</sup>
<b>Czas trwania choroby [miesiące]</b>	<b>Średnia ± SD</b>	92,9 ± 78,22	141,5 ± 104,67	<0,001 <sup>a</sup>
	<b>Minimum-Maksimum</b>	(0,0 – 349,0)	(9 – 537)	-
<b>Wynik EDSS, średnia ± SD</b>		3,3 ± 1,03	3,5 ± 1,09	0,232 <sup>a</sup>
<b>Nawroty podczas roku poprzedzającego leczenie, średnia ± SD</b>		1,40 ± 1,196	0,85 ± 0,920	0,001 <sup>a</sup>
<b>Nawroty podczas dwóch lat poprzedzających leczenie, średnia ± SD</b>		2,31 ± 1,738	1,45 ± 1,296	<0,001 <sup>a</sup>
<b>Całkowita liczba nawrotów, średnia ± SD</b>		6,20 ± 5,573	6,20 ± 3,905	0,993 <sup>a</sup>
<b>Liczba nawrotów ogółem, średnia ± SD</b>		1,90 ± 3,186	0,66 ± 0,675	0,002 <sup>a</sup>
<b>Komentarz</b>		Analizując wyjściową charakterystykę, pacjenci z natalizumabem byli młodszy, mieli krótszy czas trwania choroby i większą aktywność choroby oraz częściej nie byli wcześniej poddani żadnemu leczeniu stwardnienia rozsianego w porównaniu z pacjentami z fingolimodem.		

\*wartość pochodząca z publikacji referencyjnej; <sup>a</sup> test t-studenta; <sup>b</sup> test chi-kwadrat; EDSS - rozszerzona skala niepełnosprawności (ang. *Expanded Disability Status Scale*).

Tabela 251. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania Barbin 2016 [44]\*.

Cecha	Łączna populacja pacjentów, N=629	Fingolimod, N=303	Natalizumab, N=326	Wartość p	
Płeć żeńska, n (%)	479 (76,2%)	225 (74,3%)	254 (77,9%)	0,3036	
Wiek w momencie rozpoczęcia leczenia, średnia ± SD [lata]	37,0 ± 9,6	37,2 ± 9,2	36,8 ± 9,9	0,6487	
Czas trwania stwardnienia rozsianego na początku leczenia, średnia ± SD [lata]	8,5 ± 6,4	9,0 ± 6,8	8,0 ± 6,1	0,0514	
EDSS, średnia ± SD	2,6 ± 1,3	2,4 ± 1,3	2,8 ± 1,3	0,0002	
EDSS w zakresie od 0 do 5,5, n (%)	288 (45,8%)	122 (40,3%)	166 (50,9%)	0,0082	
Wcześniejsze leczenie immunomodulujące, n (%) ^	556 (88,4%)	263 (86,8%)	293 (89,2%)	0,2625	
Nawrót w roku poprzedzającym leczenie, n (%)	≥1	526 (83,6%)	233 (76,9%)	293 (89,9%)	<0,0001
	≥2	264 (42,0%)	92 (30,4%)	172 (52,8%)	<0,0001
Zmiany w obrazie MRI wzmocnione po podaniu kontrastu na początku leczenia, n (%)	311 (49,4%)	126 (41,6%)	185 (56,8%)	0,0002	
Opóźnienie między wyjściowym badaniem MRI a rozpoczęciem badania, mediana (dolne, górne kwartyle) [dni]	-79 (-132; 37)	-91 (-161; -43,5)	-63,5 (-107; -33)	<0,0001	
Opóźnienie między wyjściowym wynikiem EDSS a rozpoczęciem badania, mediana (dolne, górne kwartyle) [dni]	-12 (-64; 0)	-31 (-89; 0)	0 (-36,7; 0)	<0,0001	
Komentarz	Charakterystyka kliniczna i demograficzna obu grup na początku leczenia drugiego rzutu była podobna. Było więcej pacjentów leczonych natalizumabem niż fingolimodem z co najmniej 1 lub 2 nawrotami w poprzednim roku leczenia (p<0,0001) i co najmniej jedną aktywną zmianą w wyjściowym obrazie MRI (p=0,0002).				

\*wartość pochodząca z publikacji referencyjnej; ^ leczenie pierwszego rzutu interferonem-B-1a, interferonem-B-1b lub octanem glatirameru; EDSS - rozszerzona skala niepełnosprawności (ang. *Expanded Disability Status Scale*).

Tabela 252. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania Frisell 2015 [45]\*.

Cecha	Natalizumab, N=640	Fingolimod, N=876	Fingolimod po wcześniejszym leczeniu natalizumabem, N=383	Fingolimod u pacjentów wcześniej nieleczonych, N=461	
Rok rozpoczęcia leczenia, n (%)	2011 (od 1 sierpnia)	126 (20,0%)	117 (13,0%)	40 (10,0%)	72 (16,0%)
	2012	275 (43,0%)	361 (41,0%)	170 (44,0%)	176 (38,0%)
	2013 (do 1 października)	239 (37,0%)	398 (45,0%)	173 (45,0%)	213 (46,0%)
Płeć męska, n (%)	151 (24,0%)	281 (32,0%)	127 (33,0%)	148 (32,0%)	

Cecha	Natalizumab, N=640	Fingolimod, N=876	Fingolimod po wcześniejszym leczeniu natalizumabem, N=383	Fingolimod u pacjentów wcześniej nieleczonych, N=461
<b>Wiek, średnia ± SD [lata]</b>	36 ± 10	38 ± 10	39 ± 9	38 ± 10
<b>Odsetek pacjentów urodzonych w Szwecji, n 9%)</b>	365 (90,0%)	506 (88,0%)	252 (87,0%)	243 (90,0%)
<b>Wykształcenie, n (%)</b>	<b>Szkoła podstawowa</b>	34 (8,0%)	42 (7,0%)	18 (6,0%)
	<b>Szkoła średnia</b>	156 (39,0%)	242 (42,0%)	133 (46,0%)
	<b>Szkoła wyższa</b>	215 (53,0%)	290 (51,0%)	140 (48,0%)
<b>BMI, średnia ± SD</b>	24,5 ± 4,8	24,6 ± 4,5	24,6 ± 4,9	24,5 ± 4,1
<b>Historia palenia, n (%)</b>	<b>Niepalący</b>	181 (44,0%)	262 (46,0%)	137 (47,0%)
	<b>Palący ale nieregularnie</b>	57 (14,0%)	69 (12,0%)	34 (12,0%)
	<b>Palący regularnie</b>	170 (42,0%)	244 (42,0%)	120 (41,0%)
<b>Diagnoza stwardnienia rozsianego, n (%)</b>	<b>RRMS</b>	564 (95,0%)	758 (94,0%)	333 (92,0%)
	<b>SPMS</b>	12 (2,0%)	34 (4,0%)	19 (5,0%)
	<b>PRMS</b>	10 (2,0%)	15 (2,0%)	9 (2,0%)
	<b>PPMS</b>	6 (1,0%)	2 (0,0%)	1 (0,0%)
<b>Czas trwania choroby, średnia ± SD [lata]</b>	7,0 ± 6,6	9,8 ± 6,7	10,9 ± 6,1	8,9 ± 7,1
<b>Czas do czasu postawienia diagnozy, średnia ± SD [lata]</b>	4,3 ± 4,9	7,2 ± 5,2	8,3 ± 4,6	6,1 ± 5,3
<b>Liczba wcześniejszych DMT, średnia ± SD</b>	1,6 ± 1,5	2,5 ± 1,8	3,4 ± 2,0	1,8 ± 1,3
<b>Wynik EDSS, średnia ± SD</b>	2,4 ± 1,7	2,5 ± 1,7	2,7 ± 1,9	2,4 ± 1,6
<b>Wynik MSSS, średnia ± SD</b>	4,0 ± 2,8	3,5 ± 2,4	3,4 ± 2,5	3,5 ± 2,5
<b>Wynik SDMT, średnia ± SD</b>	50 ± 12	54 ± 15	57 ± 17	51 ± 12
<b>Średni wynik dla pozycji psychologicznych w MSIS-29, średnia ± SD</b>	2,1 ± 0,9	2,0 ± 0,9	2,1 ± 1,0	1,8 ± 0,8
<b>Średni wynik dla pozycji fizycznych w MSIS-29, średnia ± SD</b>	2,5 ± 1,0	2,3 ± 1,0	2,3 ± 1,0	2,2 ± 0,9
<b>Odsetek pacjentów będących na leczeniu po 12. miesiącach, n (%)</b>	542 (87,0%)	690 (80,0%)	289 (76,0%)	376 (83,0%)
<b>Przerwanie leczenia po 12. miesiącach, n (%)</b>	<b>Z powodu zdarzeń niepożądanych</b>	21 (3,0%)	90 (10,0%)	47 (12,0%)
	<b>Z powodu braku skuteczności leczenia</b>	26 (4,0%)	55 (6,0%)	31 (8,0%)
	<b>Z powodu innych przyczyn</b>	37 (6,0%)	28 (3,0%)	14 (4,0%)

Cecha	Natalizumab, N=640	Fingolimod, N=876	Fingolimod po wcześniejszym leczeniu natalizumabem, N=383	Fingolimod u pacjentów wcześniej leczonych, N=461
<b>Ocenzurowane</b>	14 (2,0%)	11 (1,0%)	2 (1,0%)	9 (2,0%)
<b>Komentarz</b>	Informacje były kompletne dla płci i wieku, a około 90% pacjentów miało informacje na temat przebiegu choroby, wcześniejszego leczenia i wyniku w skali MSIS-29.			

\*wartość pochodząca z publikacji referencyjnej; BMI – wskaźnik masy ciała (ang. *Body Mass Index*); RRMS – rzutowo-remisyjna postać stwardnienia rozsianego (ang. *Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis*); SPMS – wtórne postępujące stwardnienie rozsiane (ang. *Secondary Progressive Multiple Sclerosis*); PRMS – postępująco-nawracające stwardnienie rozsiane (ang. *Progressive-Relapsing Multiple Sclerosis*); PPMS – pierwotne postępujące stwardnienie rozsiane (ang. *Primary Progressive Multiple Sclerosis*); DMT – leki modyfikujące przebieg choroby (ang. *Disease Modifying Drug*); EDSS - rozszerzona skala niepełnosprawności (ang. *Expanded Disability Status Scale*); SDMT – test modalności symboli cyfrowych (ang. *Symbol Digit Modalities Test*); MSIS-29 – skala wpływu stwardnienia rozsianego (ang. *Multiple Sclerosis Impact Scale*).

**Tabela 253. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania Kalincik 2015 [46]\*.**

Cecha	Niedopasowane kohorty pacjentów			Dopasowane kohorty pacjentów			
	Natalizumab, N=560	Fingolimod, N=232	d <sup>a</sup>	Natalizumab, N=407	Fingolimod, N=171	d <sup>a</sup>	
<b>Płeć żeńska, %</b>	73,0%	74,0%	-	74,0%	74,0%	-	
<b>Wiek, średnia ± SD [lata]</b>	37 ± 9	38 ± 10	0,14	37 ± 9	38 ± 10	0,11	
<b>Czas trwania choroby, średnia ± SD [lata]</b>	9,2 ± 6,4	9,3 ± 7,7	0,03	9,4 ± 6,2	9,5 ± 8,0	0,04	
<b>Nawroty w czasie 6. miesięcy przed przystąpieniem do badania, średnio ± SD</b>	1,06 ± 0,76	0,77 ± 0,62	0,39	0,98 ± 0,73	0,84 ± 0,60	0,17	
<b>Nawroty w czasie 12. miesięcy przed przystąpieniem do badania, średnio ± SD</b>	1,68 ± 1,09	1,20 ± 0,85	0,42	1,53 ± 1,04	1,29 ± 0,86	0,17	
<b>Pacjenci z nawrotem w ciągu 12 miesięcy przed punktem wyjściowym, n (%)</b>	504 (90,0%)	188 (81,0%)	-	356 (87,0%)	143 (84,0%)	-	
<b>EDSS</b>	<b>Średnia ± SD</b>	3,5 ± 1,6	3,0 ± 1,7	0,38	3,4 ± 1,5	3,1 ± 1,7	0,11
	<b>Mediana (IQR)</b>	3,5 (2-4,5)	2,5 (1,5-4)	-	3,5 (2-4)	3 (2-4)	-
<b>Kraje pochodzenia, n</b>	13	9	-	8	8	-	
<b>Czas przyjmowania natalizumabu/fingolimodu<sup>b</sup>, [miesiące]</b>	<b>Średnia ± SD</b>	24 ± 15	16 ± 12	0,39	12 ± 7	12 ± 7	0,00
	<b>Mediana (IQR)</b>	21 (12-34)	14 (8-20)	-	11 (6-17)	11 (6-17)	-
<b>Zmiany T2-hiperintensywne w obrazie MRI, n (%)</b>	<b>Brak danych</b>	280 (50,0%)	151 (65,0%)	-	189 (46,0%)	114 (67,0%)	-
	<b>1-8 zmian</b>	150 (27,0%)	13 (6,0%)	-	128 (31,0%)	9 (5,0%)	-
	<b>≥9 zmian</b>	130 (23,0%)	68 (29,0%)	-	90 (22,0%)	48 (28,0%)	-

Cecha		Niedopasowane kohorty pacjentów			Dopasowane kohorty pacjentów		
		Natalizumab, N=560	Fingolimod, N=232	d <sup>a</sup>	Natalizumab, N=407	Fingolimod, N=171	d <sup>a</sup>
Zmiany Gd+ w obrazie MRI, n (%)	Brak danych	302 (54,0%)	181 (78,05)	-	210 (52,0%)	133 (78,0%)	-
	Nieobecne	171 (31,0%)	28 (12,0%)	-	134 (33,0%)	22 (13,0%)	-
	Obecne	87 (16,0%)	23 (10,0%)	-	63 (15,0%)	16 (9,0%)	-
Płyn mózgowo-rdzeniowy, n (%)	Brak danych	393 (70,0%)	133 (57,0%)	-	269 (66,0%)	107 (63,0%)	-
	Nieprawidłowości	148 (26,0%)	80 (34,0%)	-	128 (31,0%)	50 (29,0%)	-
	Normalny	19 (3,0%)	19 (8,0%)	-	14 (3,0%)	14 (8,0%)	-
Komentarz		Kilka markerów ciężkości choroby różniło się istotnie między niedopasowanymi grupami pacjentów. Procedura dopasowywania znacznie poprawiła ogólne dopasowanie, na co wskazuje spadek średniej różnicy w wynikach skłonności z 0,39 do 0,01 (97%). Znalazło to odzwierciedlenie w lepszym dopasowaniu do indywidualnych determinant przydziału leczenia, w tym wieku pacjenta, niepełnosprawności i liczby wcześniej zarejestrowanych nawrotów.					

\*wartość pochodząca z publikacji referencyjnej; EDSS - rozszerzona skala niepełnosprawności (ang. *Expanded Disability Status Scale*); IQR – zakres międzykwartylowy (ang. *Interquartile Range*); <sup>a</sup> standardowa różnica (Cohen d) jest pokazana dla zmiennych ciągłych; <sup>b</sup> dla dopasowanych pacjentów pokazano obserwację w trakcie badania ocenianą parami.

Tabela 254. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania Carruthers 2014 [47]\*.

Cecha		Fingolimod, N=36	Natalizumab, N=69	Wartość p
Płeć żeńska, %		61,1%	72,5%	0,27
Wiek, średnia ± SD [lata]		39,6 ± 9,7	38,4 ± 10,1	0,57
Biała rasa, %		83,3%	91,3%	0,51
Pochodzenie hiszpańskie, %		11,1%	7,2%	0,49
Czas trwania stwardnienia rozsianego, średnia ± SD		7,9 ± 7,0	8,4 ± 6,6	0,71
EDSS, mediana (zakres)		1,75 (0-8)	1,5 (0-6)	0,42
Liczba rzutów w roku poprzedzającym badanie, średnia ± SD		0,92 ± 0,91	0,8 ± 1,05	0,38
Liczba zmian Gd+ w roku poprzedzającym badanie, średnia ± SD		1,56 ± 2,57	1,39 ± 1,83	0,78
Powód zmiany leczenia, %	Związane z przestrzeganiem zaleceń	5,6%	14,5%	-
	Aktywność choroby <sup>a</sup>	55,6%	62,3%	-
	Preferencje pacjenta	19,4%	7,3%	-
	Zdarzenia niepożądane	19,4%	15,9%	-
Wcześniejsze leczenie, %	Interferon beta-1a (Avonex)	13,9%	10,1%	-

Cecha	Fingolimod, N=36	Natalizumab, N=69	Wartość p	
<b>Interferon beta-1b (Betaseron)</b>	8,3%	4,3%	-	
	<b>Interferon beta-1a (Rebif)</b>	2,8%	27,5%	-
	<b>Octan glatirameru (Copaxone)</b>	52,8%	36,2%	-
	<b>Inne</b>	2,8%	8,7%	-
	<b>Pacjenci nieleczeni</b>	19,4%	13,0%	-
<b>Obserwacja po rozpoczęciu leczenia, średnia ± SD [lata]</b>	1,5 ± 0,7	1,5 ± 0,6	0,79	
<b>Liczba MRI po rozpoczęciu leczenia, średnia ± SD</b>	2,4 ± 1,7	2,1 ± 1,8	0,32	
<b>Komentarz</b>	Nie zaobserwowano istotnych różnic między grupami pod względem charakterystyki demograficznej i klinicznej. Pod względem przyczyny zmiany leczenia nie zaobserwowano istotnej różnicy między grupami.			

\*wartość pochodząca z publikacji referencyjnej; EDSS - rozszerzona skala niepełnosprawności (ang. *Expanded Disability Status Scale*); MRI - obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego (ang. *Magnetic Resonance Imaging*).

Tabela 255. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania Puthenparampil 2018 [48]\*.

Cecha	Natalizumab	Fingolimod	Wartość p	
<b>Płeć żeńska/męska, n</b>	32/11	28/15	0,4	
<b>Wiek w momencie zachorowania, średnia ± SD [lata]</b>	27,7 ± 9,4	28,7 ± 9,8	0,7	
<b>Czas trwania stwardnienia rozsianego w chwili włączenia do badania, średnia ± SD [miesiące]</b>	114,0 ± 94,0	110,4 ± 98,4	0,9	
<b>Kryterium przepisania leczenia, wskazanie A/B, n</b>	32/11	36/7	0,3	
<b>Wskaźnik nawrotów (ARR) w ciągu 12 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia, średnia ± SD</b>	1,4 ± 0,8	1,2 ± 0,6	0,4	
<b>EDSS przy włączeniu do badania, średnia (zakres)</b>	2,0 (1,0; 6,5)	2,0 (1,0; 6,5)	1,0	
<b>Liczba poprzednich terapii, n (zakres)</b>	1 (0; 5)	1 (0; 6)	0,3	
<b>Wcześniejsze leczenie, n</b>	<b>Brak</b>	11	7	0,5
	<b>Octan glatirameru</b>	5	7	-
	<b>Interferon</b>	25	25	-
	<b>Cyklofosfamid</b>	1	3	-
	<b>Mitoksantron</b>	0	1	-
	<b>Azatiopryna</b>	1	0	-
<b>Komentarz</b>	Charakterystyka kliniczna i demograficzna obu grup była podobna.			



\*wartość pochodząca z publikacji referencyjnej; ^ leczenie pierwszego rzutu interferonem-B-1a, interferonem-B-1b lub octanem glatirameru; EDSS - rozszerzona skala niepełnosprawności (ang. *Expanded Disability Status Scale*).

**Tabela 256. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania Braune 2013 [51]\*.**

Cecha	Natalizumab, N=237	Fingolimod, N=190	Wartość p
<b>Płeć, odsetek kobiet/mężczyzn</b>	69,62/30,38	67,89/32,11	0,7028
<b>Wiek, średnia ± SD [lata]</b>	37,39 ± 9,6	40,47 ± 8,71	0,0007
<b>Czas trwania stwardnienia rozsianego, średnia ± SD [lata]</b>	9,15 ± 6,9	9,89 ± 6,9	0,3577
<b>EDSS przy włączeniu do badania, średnia ± SD</b>	3,3 ± 1,8	2,3 ± 1,6	<0,0001
<b>Roczny wskaźnik nawrotów, średnia ± SD</b>	0,42 ± 0,84	0,34 ± 0,69	0,3083
<b>Liczba nawrotów w ciągu 3 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia, średnia ± SD</b>	0,56 ± 0,8	0,25 ± 0,6	<0,0001
<b>Komentarz</b>	Pacjenci w grupie fingolimodu mieli istotnie niższy EDSS na początku badania i mniej nawrotów w ciągu trzech miesięcy poprzedzających leczenie niż w grupie stosującej natalizumab, podczas gdy roczny wskaźnik nawrotów nie różnił się istotnie między grupami.		

\*wartość pochodząca z publikacji referencyjnej; EDSS - rozszerzona skala niepełnosprawności (ang. *Expanded Disability Status Scale*).

**Tabela 257. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania Bergvall 2014 [49]\*.**

Cecha		Kohorty po dopasowaniu			Kohorty niedopasowane		
		Grupa badana, Fingolimod, N=185	Grupa kontrolna Natalizumab, N=185	Wartość p	Grupa badana, Fingolimod, N=299	Grupa kontrolna Natalizumab, N=324	Wartość p
<b>Wiek [lata]</b>	<b>Średnia ± SD</b>	44,0 ± 9,8	43,5 ± 9,9	-	44,4 ± 9,7	42,4 ± 9,8	-
	<b>Mediana</b>	44,0	44,0	0,7376	45,0	43,0	0,0176
<b>Płeć żeńska, n (%)</b>		140 (75,7%)	139 (75,1%)	0,9039	231 (77,3%)	229 (70,7%)	0,0620
<b>Wcześniejsze stosowanie dalfamprydyny, n (%)</b>		30 (16,2%)	33 (17,8%)	0,6782	50 (16,7%)	40 (12,3%)	0,1206
<b>Wcześniejsze stosowanie DMT przed indeksem, n (%)</b>	<b>Ogółem</b>	185 (100%)	185 (100%)	-	299 (100%)	324 (100%)	-
	<b>Octan glatirameru</b>	87 (47,0%)	76 (41,1%)	-	134 (44,8%)	142 (43,8%)	-
	<b>Interferon</b>	106 (57,3%)	124 (67,0%)	-	180 (60,2%)	210 (64,8%)	-
<b>Wynik wskaźnika Charlsona dotyczący chorób</b>	<b>0</b>	116 (62,7%)	135 (73,0%)	0,0426	190 (63,5%)	236 (72,8%)	0,0053
	<b>1</b>	30 (16,2%)	24 (13,0%)	-	51 (17,1%)	39 (12,0%)	-
	<b>2-3</b>	38 (20,5%)	22 (11,9%)	-	56 (18,7%)	40 (12,3%)	-

Cecha		Kohorty po dopasowaniu			Kohorty niedopasowane		
		Grupa badana, Fingolimod, N=185	Grupa kontrolna Natalizumab, N=185	Wartość p	Grupa badana, Fingolimod, N=299	Grupa kontrolna Natalizumab, N=324	Wartość p
<b>współistniejących, n (%)</b>	<b>≥4</b>	1 (0,5%)	4 (2,2%)	-	2 (0,7%)	9 (2,8%)	-
<b>Objawy dotyczące ≥10% pacjentów, n (%)</b>	<b>Zmęczenie</b>	71 (38,4%)	66 (35,7%)	0,5904	100 (33,3%)	117 (36,1%)	0,4853
	<b>Problemy z chodem, równowagą i koordynacją</b>	53 (28,6%)	46 (24,9%)	0,4111	66 (22,1%)	108 (33,3%)	0,0018
	<b>Drętwienie</b>	52 (28,1%)	55 (29,7%)	0,7308	74 (24,7%)	107 (33,0%)	0,0230
	<b>Ból głowy</b>	46 (24,9%)	51 (27,6%)	0,5545	76 (25,4%)	100 (30,9%)	0,1314
	<b>Objawy wzrokowe</b>	33 (17,8%)	28 (15,1%)	0,4836	56 (18,7%)	67 (20,7%)	0,5413
	<b>Oslabienie/skurcz mięśni/spastyczność</b>	30 (16,2%)	35 (18,9%)	0,4946	50 (16,7%)	62 (19,1)	0,4332
	<b>Dysfunkcja pęcherza</b>	27 (14,6%)	31 (16,8%)	0,5673	39 (13,0%)	61 (18,8%)	0,0494
	<b>Zawroty głowy</b>	26 (14,1%)	22 (11,9%)	0,5360	44 (14,7%)	52 (16,0%)	0,6451
	<b>Problemy z oddychaniem</b>	22 (11,9%)	22 (11,9%)	1,000	39 (13,0%)	32 (9,9%)	0,2140
	<b>Dysfunkcja jelit</b>	18 (9,7%)	26 (14,1%)	0,1988	30 (10,0%)	44 (13,6%)	0,1716
<b>Objawy dotyczące ≥5% pacjentów, n (%)</b>	<b>Dyslipidemia</b>	44 (23,8%)	36 (19,5%)	0,3124	75 (25,1%)	68 (21,0%)	0,2245
	<b>Depresja</b>	43 (23,2%)	44 (23,8%)	0,9024	67 (22,4%)	82 (25,3%)	0,3965
	<b>Używanie tytoniu (w tym związane z nim zaburzenia)</b>	18 (9,7%)	16 (8,6)	0,7189	30 (10,0%)	28 (8,6%)	0,5504
	<b>Cukrzyca</b>	14 (7,6%)	10 (5,4%)	0,3985	19 (6,4%)	20 (6,2%)	0,9255
	<b>Historia chorób układu krążenia</b>	12 (6,5%)	12 (6,5%)	1,000	24 (8,0%)	24 (7,4%)	0,7221
<b>Liczba nawrotów opartych na roszczeniach przed indeksem, średnia ± SD</b>		1,56 ± 0,93	1,52 ± 0,85	-	1,52 ± 0,91	1,65 ± 0,91	-
<b>Pacjenci, u których wystąpił nawrót choroby ambulatoryjnej w okresie przedindeksowym<sup>a</sup> n (%)</b>		171 (92,4%)	175 (94,6%)	0,3985	278 (93,0%)	307 (94,8%)	0,3546
<b>Pacjenci doświadczający nawrotu choroby w okresie przedindeksowym<sup>a</sup></b>		17 (9,2%)	16 (8,6%)	0,8553	28 (9,4%)	32 (9,9%)	0,8287

Cecha	Kohorty po dopasowaniu			Kohorty niedopasowane			
	Grupa badana, Fingolimod, N=185	Grupa kontrolna Natalizumab, N=185	Wartość p	Grupa badana, Fingolimod, N=299	Grupa kontrolna Natalizumab, N=324	Wartość p	
n (%)							
Koszty opieki zdrowotnej [USD]	Łącznie, średnia ± SD	44,158 ± 19,401	47,325 ± 28,072	-	42,128 ± 19,375	47,079 ± 25,618	-
	Mediana	42,753	45,293	0,3240	40,360	45,146	0,0067
Komentarz	Występowały istotne różnice między grupami niedopasowanymi pod względem mediana wieku, kosztów opieki zdrowotnej, chorób współistniejących oraz kilku objawów i chorób współistniejących, w tym drętwienia, chodzenia, równowagi i koordynacji oraz dysfunkcji pęcherza moczowego. Po przeprowadzeniu dopasowania, częstość objawów związanych ze stwardnieniem rozsianym i chorób współistniejących w okresie przed indeksem była podobna w obu grupach terapeutycznych.						

\*wartość pochodząca z publikacji referencyjnej; <sup>a</sup> wśród pacjentów, u których wystąpił nawrót choroby oparty na rozszczeniach; wartości procentowe nie sumują się do 100%, ponieważ niektórzy pacjenci korzystali zarówno z wizyt stacjonarnych, jak i ambulatoryjnych; DMT - leki modyfikujące przebieg choroby (ang. *Disease Modifying Therapy*).

Tabela 258. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania Gajofatto 2014 [50]\*.

	Wszyscy pacjenci, N=87	Grupa badana Natalizumab, N=57	Grupa kontrolna, fingolimod, N=30	Wartość p*	
Płeć żeńska, n (9%)	64 (73,6%)	43 (75,4%)	21 (70,05)	0,62 <sup>a</sup>	
Wiek, średnia ± SD [lata]	38,4 ± 8,8	38,0 ± 9,3	39,0 ± 7,8	0,62 <sup>b</sup>	
Czas trwania choroby, mediana (zakres) [lata]	9,4 (0,5-35,1)	8,4 (0,5-35,1)	11,1 (1,1-30,2)	0,13 <sup>b</sup>	
Liczba nawrotów w roku poprzedzającym badanie, mediana (zakres)	1 (0-4)	2 (0-4)	1 (0-2)	<0,001 <sup>b</sup>	
Wynik EDSS, mediana (zakres)	2,5 (0-8)	3 (2-8)	1 (0-2)	0,25 <sup>c</sup>	
Zmiany Gd+ w obrazie MRI mózgu, n (%)	Obecne	31 (35,6%)	23 (40,4%)	8 (26,7%)	-
	Nieobecne	56 (64,4%)	34 (59,6%)	22 (73,3%)	-
Poprzednie leczenie za pomocą DMT, n (%)	0	6 (7%)	5 (8,8%)	1 (3,3%)	-
	1	50 (57,5%)	30 (52,6%)	20 (66,7%)	-
	≥2	31 (35,6%)	33 (38,6%)	9 (30,0%)	-
Stosowanie DMT w roku poprzedzającym badanie, N (%)	Tak	81 (93,1%)	52 (91,2%)	29 (96,7%)	0,66 <sup>a</sup>
	Nie	6 (6,9%)	5 (8,8%)	1 (3,3%)	-
Komentarz	Pacjenci leczeni natalizumabem mieli bardziej aktywny przebieg choroby przed leczeniem w porównaniu z pacjentami leczonymi fingolimodem.				

\*wartość pochodząca z publikacji referencyjnej; <sup>a</sup> wartość p na podstawie testu Manna-Whitney'a; <sup>b</sup> wartość p na podstawie testu Fisher'a; <sup>c</sup> wartość p na podstawie testu chi-kwadrat; EDSS - rozszerzona skala niepełnosprawności (ang. *Expanded Disability Status Scale*); MRI - obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego (ang. *Magnetic Resonance Imaging*); DMT - leki modyfikujące przebieg choroby (ang. *Disease Modifying Therapy*).

Tabela 259. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania Boziki 2021 [52]\*.

Cecha	Kohorty niedopasowane				Kohorty dopasowane			
	Grupa badana, natalizumab, N=84	Grupa kontrolna fingolimod, N=54	MSD/V	Wartość p <sup>a</sup>	Grupa badana, natalizumab, N=31	Grupa kontrolna fingolimod, N=31	MSD/V	Wartość p
<b>Płeć (mężczyzna/kobieta), n</b>	23/61	12/42	5,8	-	5/26	8/23	11,9	-
<b>Wiek, średnia ± SD [lata]</b>	36,11 ± 1,07	34,07 ± 1,25	-21,24	-	36,23 ± 1,4	35,06 ± 1,52	-14,38	-
<b>Czas trwania choroby, średnia ± SD [lata]</b>	9,76 ± 0,62	9,28 ± 0,95	-7,76	-	10,9 ± 1,05	10,91 ± 1,32	0,15	-
<b>Czas trwania leczenia DMT pierwszego rzutu, średnia ± SD [lata]</b>	5,01 ± 0,41	4,64 ± 0,54	-9,73	-	5 ± 0,71	5,55 ± 0,73	13,59	-
<b>Ilość terapii DMT pierwszego rzutu, średnia ± SD</b>	1,24 ± 0,06	1,19 ± 0,09	-8,99	-	1,13 ± 0,1	1,26 ± 0,12	20,71	-
<b>Typ terapii DMT pierwszego rzutu (interferon/octan glatirameru/oba) n/n/n</b>	52/3/23	25/6/9	20,3	-	18/1/6	14/3/7	17,8	-
<b>Czas wolny od leczenia DMT przed przystąpieniem do badania, średnia ± SD [miesiące]</b>	5,74 ± 1,52	8,56 ± 3,12	15,74	-	6,14 ± 2,71	8,87 ± 4,14	14,11	-
<b>Wskaźnik ARR podczas roku przed przystąpieniem do badania, średnia ± SD</b>	1,58 ± 0,06	1,15 ± 0,09	-71,01	<b>&lt;0,001</b>	1,32 ± 0,1	1,42 ± 0,12	15,95	-
<b>Odsetek pacjentów z aktywnością choroby w obrazie MRI, n (%)</b>	49 (58,33%)	36 (66,66%)	8,4	-	18 (58,06%)	21 (67,74%)	0,1	-
<b>Liczba nowych/powiększających się zmian T2 w obrazie MRI, średnia ± SD</b>	1 ± 0,24	1,69 ± 0,35	28,23	-	1,06 ± 0,37	1,26 ± 0,44	8,58	-
<b>Liczba zmian Gd+ w obrazie MRI, średnia ± SD</b>	1,93 ± 0,35	1,63 ± 0,35	-10,04	-	1,65 ± 0,51	2 ± 0,55	12,05	-
<b>Wynik w skali EDSS, średnia ± SD</b>	3,81 ± 0,15	2,73 ± 0,17	-75,14	<b>&lt;0,001</b>	3,58 ± 0,24	3,21 ± 0,24	-26,95	-
<b>Komentarz</b>	Zmienne wyjściowe wykazywały pewien stopień nierównowagi w oparciu o wystandaryzowane różnice przed dopasowaniem, podczas gdy stopień nierównowagi został zmniejszony (<20%) z wyjątkiem liczby DMT pierwszej linii otrzymanych przed i wyniku EDSS po dopasowaniu.							

\*wartość pochodząca z publikacji referencyjnej; <sup>^</sup> po poprawce Bonferroniego dla porównań wielokrotnych; „-” oznacza nieistotne. Porównania z wartością p<0,001 zaznaczono pogrubioną czcionką; MSD/V - średnia standaryzowana różnica lub V Cramera; DMT - leki modyfikujące przebieg choroby (ang. *Disease Modifying Therapy*); ARR - roczny wskaźnik rzutów choroby (ang. *Annualized Relapse Rate*); EDSS - rozszerzona skala niepełnosprawności (ang. *Expanded Disability Status Scale*); MRI - obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego (ang. *Magnetic Resonance Imaging*).

**Tabela 260. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania Jamróz-Wiśniewska 2021 [53]\*.**

	Wszyscy pacjenci, N=336	Grupa badana I, fingolimod, N=201	Grupa badana II, natalizumab, N=135	Wartość p <sup>^</sup>
<b>Płeć żeńska, n (%)</b>	222 (66,1%)	135 (67,16%)	87 (64,4%)	0,15
<b>Wiek, średnia ± SD [lata]</b>	38,7 ± 10,0	39,4 ± 10,5	37,6 ± 9,0	0,133
<b>Wiek w momencie zachorowania, średnia ± SD [lata]</b>	27,5 ± 9,2	27,6 ± 9,8	27,2 ± 8,1	0,995
<b>Czas trwania choroby do 1 listopada 2018 roku, średnia ± SD [lata]</b>	10,7 ± 5,4	11,2 ± 5,7	9,8 ± 4,7	0,094
<b>ARR przed rozpoczęciem leczenia, średnia ± SD</b>	2,0 ± 0,6	2,0 ± 0,7	2,1 ± 0,6	0,206
<b>EDSS przed przystąpieniem do leczenia, średnia ± SD</b>	3,26 ± 1,3	3,3 ± 1,3	3,2 ± 1,4	0,598
<b>Liczba zmian T2 w obrazie MRI przez przystąpieniem do leczenia, średnia ± SD</b>	19,4 ± 6,2	19,3 ± 6,5	19,6 ± 5,6	0,455
<b>Liczba zmian Gd+ w obrazie MRI przed przystąpieniem do leczenia, średnia ± SD</b>	2,3 ± 3,7	2,2 ± 3,4	2,5 ± 4,1	0,366
<b>Komentarz</b>	Nie wykazano statystycznie istotnych różnic w charakterystyce między dwiema kohortami pacjentów na początku badania.			

\*wartość pochodząca z publikacji referencyjnej; <sup>a</sup> wartość p na podstawie testu Manna-Whitney'a; <sup>b</sup> wartość p na podstawie testu Fisher'a; <sup>c</sup> wartość p na podstawie testu chi-kwadrat; EDSS - rozszerzona skala niepełnosprawności (ang. *Expanded Disability Status Scale*); MRI - obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego (ang. *Magnetic Resonance Imaging*); DMT - leki modyfikujące przebieg choroby (ang. *Disease Modifying Therapy*).

**Tabela 261. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania Molazadeh 2023 [54]\*.**

		Ogólna grupa pacjentów, którzy wypełnili kwestionariusz demograficzny
<b>Płeć, n (%)</b>	<b>Kobieta</b>	324 (82,2%)
	<b>Mężczyzna</b>	70 (17,8%)
<b>Stan cywilny, n (%)</b>	<b>W związku małżeńskim</b>	245 (62,2%)
	<b>Wolny</b>	149 (37,8%)
<b>Status zawodowy, n (%)</b>	<b>Zatrudniony</b>	143 (36,3%)
	<b>Bezrobotny</b>	251 (63,7%)
<b>Rodzaj przyjmowanego leczenia modyfikującego przebieg choroby, n (%)</b>	<b>Interferon beta</b>	125 (31,7%)
	<b>Teryflunomid</b>	9 (2,3%)
	<b>Fumaran dimetylu</b>	42 (10,7%)
	<b>Rytuksymab</b>	113 (28,7%)

		Ogólna grupa pacjentów, którzy wypełnili kwestionariusz demograficzny
	<b>Fingolimod</b>	55 (14,0%)
	<b>Octan glatirameru</b>	36 (9,1%)
	<b>Natalizumab</b>	9 (2,3%)
	<b>Okrelizumab</b>	2 (0,5%)
	<b>Azatiopryna/Prednizolon</b>	3 (0,8%)
<b>Komentarz</b>		Dane pochodzą od pacjentów, którzy zgłosili się na ochotnika do wypełnienia kwestionariusza dotyczącego informacji demograficznych.

\*wartość pochodząca z publikacji referencyjnej.

**Tabela 262. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania Kalincik i wsp. 2017 [55] (po dostosowaniu kohort; ang. *propensity score-matched patients*; dla populacji leczonej kładrybiną względem populacji stosującej poszczególne komparatory).**

Cecha	Kładrybina, N=22	Interferon beta, N=167	d (Cohen's d)	Kładrybina, N=32	Fingolimod, N=258	d (Cohen's d)	Kładrybina, N=26	Natalizumab N=174	d (Cohen's d)
<b>Płeć żeńska; n (%)</b>	17 (77%)	125 (75%)	-	26 (81%)	201 (78%)	-	20 (77%)	125 (72%)	-
<b>Wiek, średnia (SD) [lata]</b>	49 (10)	45 (8)	0,43	50 (10)	48 (8)	0,24	50 (9)	44 (10)	0,57
<b>Czas trwania choroby, mediana (kwartyle) [lata]</b>	13,5 (5,6-18,3)	11,2 (6,5-17,1)	0,21	14,1 (7,6-23,8)	13,8 (8-19,5)	0,20	14 (6,2-17,9)	10 (4,5-17,2)	0,34
<b>Stopień niepełnosprawności w skali EDSS, mediana (kwartyle)</b>	3,75 (2,25-5,9)	3,5 (2-4,5)	0,21	4,5 (3-6)	3,5 (2-5,5)	0,20	4 (2-6)	3,5 (2-5,5)	0,34
<b>Postać choroby, n (%)</b>									
<b>Rzutowo-remisyjna</b>	19 (86%)	151 (90%)	-	24 (75%)	216 (84%)	-	22 (85%)	154 (89%)	-
<b>Wtórnie postępująca</b>	3 (14%)	16 (10%)	-	8 (25%)	42 (16%)	-	4 (15%)	20 (11%)	-
<b>Rzut w ciągu 3 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia, średnia (SD)</b>	0,1 (0,4)	0,2 (0,4)	0,23	0,2 (0,4)	0,1 (0,4)	0,07	0,1 (0,3)	0,2 (0,4)	0,27
<b>Czas pomiędzy wizytami, mediana (kwartyle) [miesiące]</b>	6 (4-12)	6 (3-6)	0,68	6 (4-12)	6 (3-6)	0,24	6 (4-12)	4 (3-6)	0,47
<b>Liczba wcześniejszych terapii, mediana (kwartyle)</b>	1 (1-2)	1 (1-2)	0,29	2 (1-3)	2 (1-3)	0,01	1 (1-3)	1 (1-2)	0,05
<b>Najaktywniejsza wcześniejsza terapia, n (%)</b>									
<b>Interferon/octan glatirameru</b>	20 (91%)	150 (90%)	-	23 (72%)	187 (72%)	-	24 (92%)	155 (89%)	-
<b>Fumaran dimetylu</b>	0 (0%)	0 (0%)	-	1 (3%)	5 (2%)	-	1 (4%)	3 (2%)	-
<b>Fingolimod</b>	0 (0%)	1 (1%)	-	0 (0%)	0 (0%)	-	1 (4%)	10 (6%)	-
<b>Natalizumab</b>	1 (5%)	4 (2%)	-	7 (22%)	60 (23%)	-	0 (0%)	0 (0%)	-

Cecha	Kładrybina, N=22	Interferon beta, N=167	d (Cohen's d)	Kładrybina, N=32	Fingolimod, N=258	d (Cohen's d)	Kładrybina, N=26	Natalizumab N=174	d (Cohen's d)
<b>Brak</b>	1 (5%)	12 (7%)	-	1 (3%)	6 (2%)	-	0 (0%)	6 (3%)	-

**Tabela 263. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania Kalincik i wsp. 2017 [55] (cechy demograficzne i kliniczne ważne odwrotnym prawdopodobieństwem) – z uwagi na cel analizy poniżej przedstawiono charakterystykę wyjściową jedynie dla pacjentów leczonych kładrybiną i natalizumabem.**

Cecha	Badanie CLARITY, N=945	Natalizumab, N=149	Standaryzowana średnie różnica pomiędzy natalizumabem a kładrybiną
<b>Wiek, średnia (SD) [lata]</b>	37,9 (10,4)	36,6 (10,9)	0,12
<b>Płeć żeńska; n (%)</b>	609 (64,4%)	84 (56,4%)	0,17
<b>Wynik w skali EDSS, średnia (SD), mediana (IQR)</b>	2,87 (1,28), mediana: 3 (2-4)	2,74 (1,10), mediana: 2,5 (2-3,5)	0,10
<b>Czas trwania choroby, średnia (SD), mediana (IQR) [lata]</b>	3,87 (5,19), mediana: 1,8 (0,5-5,3)	3,28 (5,10), mediana: 0,95 (0,17-4,58)	0,11
<b>Roczny wskaźnik rzutów w poprzedzającym roku, średnia (SD)</b>	1,36 (0,61)	1,42 (0,66)	0,089
<b>Pacjenci z aktywnymi zmianami w MRI, n (%)</b>	299 (31,7%)	89/128 (69,5%)	0,82

IQR – rozstęp międzykwartyłowy.

**Tabela 264. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania Signori i wsp. 2020 [56] (cechy demograficzne i kliniczne ważne odwrotnym prawdopodobieństwem).**

Cecha	Pacjenci z badania CLARITY, N=945	Interferon, N=1168	Standaryzowana średnia różnica interferon vs CLARITY	Pacjenci z badania CLARITY, N=945	Octan glatirameru, N=402	Standaryzowana średnia różnica octan glatirameru vs CLARITY	Pacjenci z badania CLARITY, N=945	Fingolimod, N=113	Standaryzowana średnia różnica fingolimod vs CLARITY
<b>Wiek, średnia (SD) [lata]</b>	37,3 (10,1)	36,6 (10,7)	0,071	38,8 (10,2)	39,5 (11,8%)	0,07	38,4 (10,3)	38,1 (1,6)	0,025
<b>Płeć żeńska; n (%)</b>	629 (66,5%)	768 (65,7%)	0,018	6,29 (66,5%)	269 (66,9%)	0,008	614 (65%)	69 (61,1%)	0,08
<b>Wynik w skali EDSS, średnia (SD), mediana (IQR)</b>	2,46 (1,25), 2 [1,5-3,5]	2,11 (1,17); 2 [1-3]	0,29	2,71 (1,28); 2,5 [2-3,5]	2,28 (1,32); 2 [1-3]	0,33	2,86 (1,28); 2,5 [2-4]	2,81 (1,23); 2,5 [2-3,5]	0,04
<b>Czas trwania choroby, średnia (SD), mediana (IQR) [lata]</b>	2,46 (4,45); 0,52 [0,2-2,6]	2,75 (4,68); 0,7 [0,2-2,9]	0,062	3,38 (5,05); 1,2 [0,3; 4,6]	3,10 (5,57), 1,00 [0,17-3]	0,052	4,08 (5,36), 1,95 [0,5-5,8]	3,90 [6,11]; 1,79 [0,3-5,6]	0,03
<b>Roczny wskaźnik rzutów w poprzedzającym roku, średnia (SD)</b>	1,32 (0,56)	1,33 (0,58)	0,013	1,33 (0,58)	1,32 (0,56)	0,024	1,35 (0,6)	1,36 (0,57)	0,01
<b>Pacjenci z aktywnymi zmianami w MRI, n (%)</b>	306 (32,4%)	435/1,023 (42,5%)	0,21	290 (30,7%)	146/376 (38,7%)	0,17	294 (31,1%)	48/90 (53,3%)	0,46

IQR – rozstęp międzykwartyłowy.

**Tabela 265. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania Signori i wsp. 2020 [56] (cechy demograficzne i kliniczne ważne odwrotnym prawdopodobieństwem).**

Cecha	Pacjenci z badania CLARITY, N=945	Natalizumab, N=149	Stardaryzowana średnia różnica natalizumab vs CLARITY	Pacjenci z badania CLARITY, N=945	Fumaran dimetylu, N=295	Stardaryzowana średnia różnica fumaran dimetylu vs CLARITY	Pacjenci z badania CLARITY, N=945	Teryflunomid, N=77	Stardaryzowana średnia różnica teryflunomid vs CLARITY
<b>Wiek, średnia (SD) [lata]</b>	37,9 (10,4)	36,6 (10,9)	0,12	38,3 (10,3)	38,1 (10,2)	0,015	39,1 (10,4)	39,3 (11,8%)	0,019
<b>Płeć żeńska; n (%)</b>	609 (64,4%)	84 (56,4%)	0,17	617 (64,3%)	197 (66,8%)	0,03	614 (65%)	45 (58,4%)	0,13
<b>Wynik w skali EDSS, średnia (SD), mediana (IQR)</b>	2,87 (1,28), 3 [2-4]	2,74 (1,10), 2,5 [2-3,5]	0,10	2,68 (1,30); 2,5 [1,5-3,5]	2,38 (1,23); 2,5 [1,5-3]	0,23	2,87 (1,28), 3 [2-4]	2,56 (1,34); 2 [1,5-3,5]	0,24
<b>Czas trwania choroby, średnia (SD), mediana (IQR) [lata]</b>	3,87 (5,19), 1,8 [0,5; 5,3]	3,28 (5,10); 0,95 [0,17; 4,58]	0,11	3,84 (5,12); 1,79 [0,51-5,5]	3,59 (5,61); 0,76 [0,3-4,4]	0,045	4,23 (5,50); 2,06 [0,57; 5,97]	3,76 (5,88); 1,05 [0,54; 3,98]	0,08
<b>Roczny wskaźnik rzutów w poprzedzającym roku, średnia (SD)</b>	1,36 (0,61)	1,42 (0,66)	0,089	1,32 (0,57)	1,29 (0,53)	0,068	1,33 (0,58)	1,32 (0,57)	0,017
<b>Pacjenci z aktywnymi zmianami w MRI, n (%)</b>	299 (31,7%)	89/128 (69,5%)	0,82	293 (31%)	134/276 (48,6%)	0,36	287 (30,4%)	19/72 (26,4%)	0,088

IQR – rozstęp międzykwartyłowy.

Tabela 266. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania Ebrahimi i wsp., 2016 [92].

Cecha matczyna	Pacjentki w ciąży ekspozowane na natalizumab N=101	Pacjentki w ciąży dopasowane pod względem choroby N=78	Zdrowe pacjentki w ciąży N=97	p
<b>Wiek matki; średnia±SD [lata]/ mediana</b>	30,5±5,3 <sup>d</sup> /30,2	33,9±4,7 <sup>c, d</sup> / 33,3	30,6±4,9 <sup>e</sup> / 30,5	<0,0001
<b>Indeks masy ciała (BMI) przed ciążą; średnia±SD/ mediana</b>	N=61: 24,4±5,3/ 23,8	N=56: 24,9±4,6/ 24,2	N=69: 23,8±4,5/ 23,3	0,47
<b>Wiek ciążowy w momencie rekrutacji średnia±SD/ mediana [tygodnie]</b>	N=97: 12,5±9,5/ 8,7	N=79: 9,4±9,5/ 6,0	N=97: 12,2±9,1/ 8,9	0,07
<b>Ciąża</b>	1,0 (1,0-2,0)	1,0 (1,0-2,0)	2,0 (1,0-3,0)	1,0 <sup>a</sup>
<b>Posiadane dzieci</b>	0,0 (0,0-1,0)	0,0 (0,0-1,0)	1,0 (0,0-1,0)	
<b>Poronienie</b>	0,0 (0,0-0,0)	0,0 (0,0-1,0)	0,0 (0,0-0,0)	
<b>Przedwczesne rozwiązanie</b>	0,0 (0,0-0,0)	0,0 (0,0-0,0)	0,0 (0,0-0,0)	
<b>Narażenia na alkohol; n (%)</b>	1/90 (1,1%) <sup>c</sup>	4/94 (4,3%)	11/86 (12,8%) <sup>c</sup>	0,003 <sup>b</sup>
<b>Narażenie na tytoń; n (%)</b>	8/86 (9,3%)	8/94 (8,5%)	10/85 (11,8%)	0,75
<b>Dodatkowe informacje</b>	Jedna kobieta w ciąży bliźniaczej; Mediana czasu terapii natalizumabem przed ciążą: 18,9 miesięcy.	11 kobiet było 2 razy w ciąży; 2 kobiety były 3 razy w ciąży a jedna w ciąży bliźniaczej.	-	-
<b>Komentarz</b>	Pacjentki w ciąży dopasowane pod względem choroby były istotnie starsze od zdrowych pacjentek w ciąży; odsetek zdrowych kobiet w ciąży narażonych na alkohol był istotnie wyższy niż w pozostałych grupach. Pozostałe cechy były dobrze zbalansowane pomiędzy grupami.			

a) Obliczone testem Kruskal-Wallis; b) obliczone testem dokładnym Fishera; c, d) Dobrane pary różnią się istotnie na podstawie obliczeń za pomocą testu Tukey'a; c) Dobrane pary różnią się istotnie na podstawie obliczeń za pomocą testu Bonferonni.



**Tabela 267. Charakterystyka wyjściowa pod względem przebiegu stwardnienia rozsianego pacjentów włączonych do badania Ebrahimi i wsp., 2016 [92].**

Cecha	Pacjentki w ciąży eksponowane na natalizumab N=101	Pacjentki w ciąży dopasowane pod względem choroby N=78
Liczba analizowanych ciąży	102	95
Dane zebrane prospektywnie	89/102 (95%)	84/95 (88%)
Czas trwania choroby; mediana [lata]	5,8	5,6
Wiek w momencie diagnozy SM; średnia±SD [lata]	23,7±5,3	bd
Ekspozycja na leki modyfikujące przebieg choroby w czasie ciąży; n (%)	101 (100%)	25 (32%)
Rodzaj leku modyfikującego przebieg choroby w czasie ciąży; n	Natalizumab (101)	Octan glatirameru (2) Interferon beta-1a (17) Interferon beta-1 (6)

**Tabela 268. Charakterystyka wyjściowa pacjentek włączonych do badania Friend i wsp., 2016 [93].**

Cecha matczyzna		Pacjentki w ciąży eksponowane na natalizumab N=376
Wiek; n (%) [lata]	≤20 lat	10 (2,7%)
	>20 do 30 lat	181 (48,1%)
	>30 do 40 lat	178 (47,3%)
	>40 do 50 lat	7 (1,9%)
	Średnia±SD; (zakres)	30,4±5,15 (16-45)
Rasa (tylko dla pacjentów rekrutowanych w USA); n (%); N=318	Biała; czarna; hiszpańska, azjatycka; inna	73,3%; 16,4%; 6,6%; 0,9%; 2,8%
Wiek ciążowy w momencie rekrutacji; średnia (zakres) [tygodnie]		11,8 (3-39)
Pacjentki ze stwardnieniem rozsianym; n (%)		369^ (98%)
Pacjentki z chorobą Leśniowskiego-Crohna; n (%)		6 (2%)^
Zaprzestanie stosowania natalizumabu w momencie rekrutacji do badania; n (%)		366 (97,3%)
Dane położnicze, dotyczące wcześniejszych ciąż; n (%)	≥1 wcześniejsza ciąża	221 (58,8%)
	1 ciąża, zakończona martwym urodzeniem (≥22 tygodnia ciąży)	2 (0,5%)
	1 poronienie	53 (14,1%)
	2 poronienia	11 (2,9%)
	3 poronienia	4 (1,1%)
	4 poronienia	1 (0,3%)
	>4 poronienia	2 (0,5%)
>4 wcześniejsze ciąża zakończone martwym urodzeniem (≥22 tygodnia ciąży)		1 (0,3%)

Cecha matczyna		Pacjentki w ciąży eksponowane na natalizumab N=376
	<b>1 aborcja planowana/ze względów terapeutycznych</b>	28 (7,4%)
	<b>2 aborcje planowane/ze względów terapeutycznych</b>	4 (1,1%)
	<b>1 ciąża pozamaciczna</b>	3 (0,8%)
Dodatkowe leki stosowane w czasie ciąży; n (%)	<b>Witaminy dla kobiet ciężarnych</b>	168 (44,7%)
	<b>Baklofen</b>	29 (7,7%)
	<b>Kwas foliowy</b>	22 (5,9%)
	<b>Modafinil</b>	21 (5,6%)
	<b>Preparaty multiwitaminowe</b>	19 (5,1%)
Schorzenia/zaburzenia w wywiadzie; n (%)	<b>Ospa wietrzna</b>	294 (78,2%)
	<b>Infekcje dróg moczowych</b>	135 (35,9%)
	<b>Nieprawidłowy wynik cytologii</b>	109 (29,0%)
	<b>Operacja ginekologiczna</b>	55 (14,6%)
	<b>Zaburzenia oddychania</b>	46 (12,2%)
	<b>Choroby przenoszone drogą płciową</b>	39 (10,4%)
	<b>Rak piersi</b>	1 (0,3%)
	<b>Rak szyjki macicy</b>	1 (0,3%)
	<b>Chłoniak</b>	1 (0,3%)
	<b>Czerniak</b>	1 (0,3%)
Narażenia na socjalne czynniki ryzyka; n (%)*	<b>Spożywanie kofeiny</b>	235 (62,5%)
	<b>Spożywanie alkoholu</b>	70 (18,6%)
	<b>Palenie tytoniu</b>	59 (15,7%)
	<b>Narkotyki</b>	7 (1,2%)

\*Spośród pacjentek spożywających kofeinę, alkohol, palących papierosy lub biorących narkotyki w momencie włączenia do badania odpowiednio 168/235 (71,5%), 7/70 (10,0%), 25/59 (42,4%) i 1/7 (14,3%) kontynuowało te zachowania w czasie ciąży; ^ wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych z publikacji referencyjnej.

**Tabela 269. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania Giacoppo i wsp., 2017, przed zastosowaniem natalizumabu [94].**

Cecha	Łącznie wszyscy pacjenci stosujący natalizumab	Pacjenci stosujący natalizumab z wynikiem w skali EDSS 1-2,5	Pacjenci stosujący natalizumab z wynikiem w skali EDSS 3-4,5	Pacjenci stosujący natalizumab z wynikiem w skali EDSS ≥5
<b>Wynik w skali EDSS przez rozpoczęciem terapii natalizumabem; mediana/n (%)</b>	3 N=83	2 37 (44,4%)	3,5 23 (27,8%)	6 23 (27,8%)
<b>Pacjenci JCV+ przed rozpoczęciem terapii natalizumabem; n (%)</b>	N=41	21 (51,2%)	11 (26,9%)	9 (21,9%)
<b>Płeć męska; n (%)</b>	25 (30,1%)	11 (29,7%)	7 (30,4%)	7 (30,4%)

Cecha	Łącznie wszyscy pacjenci stosujący natalizumab	Pacjenci stosujący natalizumab z wynikiem w skali EDSS 1-2,5	Pacjenci stosujący natalizumab z wynikiem w skali EDSS 3-4,5	Pacjenci stosujący natalizumab z wynikiem w skali EDSS ≥5
<b>Płeć żeńska; n (%)</b>	58 (69,9%)	26 (70,3%)	16 (69,6%)	16 (69,6%)
<b>Wiek; średnia±SD (zakres) [lata]</b>	38,4±10,5 (21-74)	8,3±8,2 (21-58)	14,9±11 (22-74)	14,1±8 (22-52)
<b>Czas trwania choroby; średnia±SD (zakres) [lata]</b>	11,9±7,3 (3-43)	33,0±4,5 (4-28)	45,5±10,3 (4-43)	39,8±5,2 (3-26)
<b>Inne</b>	Przed terapią natalizumabem pacjenci stosowali: Rebif 44 (około 48%), Rebif 22, Avonex, Betaferon, Copaxone, Extavia (około 2%).			

**Tabela 270. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania Krämer i wsp., 2017, N=669 [95].**

Grupa	Płeć żeńska; n (%)	Jednostki	Wynik w skali EDSS w momencie włączenia do badania	Wynik w skali EDSS przed rozpoczęciem terapii natalizumabem	Roczny wskaźnik rzutów przed włączeniem do badania	Roczny wskaźnik rzutów przed rozpoczęciem terapii natalizumabem	Wiek [lata]	Czas trwania choroby [lata]	Czas terapii natalizumabem [miesiące]	Liczba infuzji natalizumabu
<b>A: JCV-; N=374</b>	262 (70%)*	Średnia	3,05	3,15	1,08	2,16	36,5	8,3	21,4	19,7
		Mediana	3	3	1	2	36	6,98	11,3	11
		Min.	0	0	0	0	18	0,08	0	0
		Max.	8	8,5	7	7	67	32,2	73,3	77
		SD	1,61	1,55	1,32	1,32	9,21	5,87	22,2	20,6
<b>B: JCV+, niestosowanie wcześniej immunosupresantów (IMS-), terapia natalizumabem przez ≤24 miesiące; N=162</b>	115 (71%)*	Średnia	2,94	3,16	1,47	2,19	38,8	6,63	7,05	7,01
		Mediana	3	3	1	2	39	5,22	4,75	5
		Min.	0	0	0	0	18	0,06	0	0
		Max.	7	6,5	6	12	70	25,9	23,9	26
		SD	1,46	1,47	1,41	1,46	10,5	5,52	7,14	7,05
<b>C: JCV+, IMS-, terapia natalizumabem przez &gt;24 miesiące; N=133</b>	91 (68%)*	Średnia	3,12	3,25	0,3	2,41	42,9	11,5	51,7	46,4
		Mediana	3	3	0	2	44	10,2	54,3	47
		Min.	0	0	0	0	22	3,42	26,5	1
		Max.	7	7	4	10	70	32	77,7	77
		SD	1,46	1,35	0,67	1,53	9,47	5,65	13,2	13,6
<b>D: JCV+, IMS+, terapia natalizumabem przez ≤24 miesiące; N=9</b>	9 (100%)*	Średnia	4	4,44	1,11	2,22	41	15,5	9,45	9,11
		Mediana	3,5	5	1	2	40	14,4	8,03	9
		Min.	1,5	1,5	0	1	29	8,6	0	1
		Max.	6,5	6,5	5	5	55	25,5	23,9	19
		SD	1,68	1,72	1,62	1,3	8,9	5,18	8,54	7,62
<b>E: JCV+, IMS+, terapia natalizumabem przez &gt;24 miesiące; N=21</b>	12 (57%)*	Średnia	4,64	4,5	0,24	2,62	43,7	15,3	49,4	46,1
		Mediana	4	4,5	0	2	44	15,1	49,5	44
		Min.	2	1,5	0	0	23	7,9	25	26
		Max.	7,5	6,5	2	6	66	24,4	70,5	75
		SD	1,63	1,49	0,54	1,56	11,8	4,98	14,6	13,9

IMS – leki immunosupresyjne; \*wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych z publikacji referencyjnej.

**Tabela 271. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do Oshima i wsp., 2019 [96].**

Cecha	N=100 921
Wiek; średnia (SD) Age	48,91 (12,76)
Płeć żeńska / płeć męska / nieznaną; n (%)	75,954 (75,3%) / 21,138 (20,9%) / 3829 (3,8%)
Natalizumab; n (%)	16 199 (16,1%)
Fumaran dimetylu; n (%)	23 757 (23,5%)
Octan glatirameru; n (%)	10 440 (10,3%)
Interferon beta; n (%)	25 508 (25,3%)

**Tabela 272. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania Dolladille 2021 [97].**

Cecha	Wszyscy uwzględnieni pacjenci, N=240 993
Płeć żeńska (po imputacji danych), %	77%
Wiek (po imputacji danych), ≥45 lat, %	61%
<b>Stosowane leki DMT, %</b>	
Interferon beta	44%
Natalizumab	15%
Fingolimod	15%
Fumaran dimetylu	10%
Octan glatirameru	10%
Teryflunomid	5%
Alemtuzumab	3%
Okrelizumab	1%

**Tabela 273. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania Vukusic i wsp. 2020 [98].**

Cecha	Natalizumab, N=6318
Wiek w momencie wystąpienia objawów choroby; średnia (SD) [lata]	28,6 (9,1), zakres: 1,1-72,4
Płeć żeńska; n (%)	4682 (74,1%)
Czas trwania leczenia, średnia (SD) [miesiące]	39,6 (30,2), zakres: 0,03-164,8
Pacjenci leczeni co najmniej jednym lekiem immunosupresyjnym, przed zastosowaniem natalizumabu, n (%)	1372 (21,7%)

**Tabela 274. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania Luna i wsp. 2020 [99]**

Cecha		Natalizumab, N=1 588	Interferon beta/ octan glatirameru, N=2 217
Wiek; średnia (SD) [lata]		35,0 (10,1)	40,1 (11,3)
Płeć żeńska; n (%)		1152 (72,5%)	1631 (73,6%)
Region urodzenia; n (%)	Nordycki	1417 (89,2%)	2004 (90,4)
	Inny	171 (10,8%)	213 (9,6%)
Jakiegokolwiek zwolnienia lekarskie w ostatnim roku; n (%)		425 (29,5%)	486 (22,9%)
Jakiegokolwiek renta z tytułu niepełności w ostatnim roku; n (%)		166 (11,5%)	259 (12,2%)
Jakiegokolwiek infekcje wymagające hospitalizacji; n (%)		61 (3,8%)	79 (3,6%)
Stosowanie jakichkolwiek antybiotyków systemowych; n (%)		1031 (64,9%)	1452 (65,5%)
Przypadki zakażeń opryszczką wymagające hospitalizacji; n (%)		0 (0,0%)	2 (0,1%)
Stosowanie leków przeciwwirusowych na zakażenie opryszczką; n (%)		102 (6,4%)	120 (5,4%)
Choroby nowotworowe; n (%)		11 (0,8%)	25 (1,2%)
Choroby nowotworowe występujące >5 lat temu; n (%)		16 (1,0%)	40 (1,8%)
Stosowanie leków przeciwdepresyjnych; n (%)		411 (25,9%)	503 (22,7%)
Stosowanie leków antypsychotycznych; n (%)		34 (2,1%)	37 (1,7%)
Poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe; n (%)		13 (0,8%)	33 (1,5%)
Arytmia; n (%)		16 (1,0%)	22 (1,0%)
Cukrzyca; n (%)		41 (2,6%)	60 (2,7%)
Przewlekła obturacyjna choroba płuc; n (%)		2 (0,1%)	4 (0,2%)
Wcześniejsze stosowanie DMT; n (%)	Brak terapii DMT	501 (31,5%)	2090 (94,3%)
	1-2 leki	1064 (67,0%)	125 (5,6%)
	≥3 leków	23 (1,4%)	2 (0,1%)
Czas trwania choroby; średnia (SD) [lata]		5,8 (6,2)	6,2 (7,4)
Jakiegokolwiek rzut choroby w ostatnim roku; n (%)		778 (49,0%)	789 (35,6%)
Multiple Sclerosis Impact Scale-29 – domena fizyczna; średnia (SD)		2,0 (0,9)	1,6 (0,7)
Multiple Sclerosis Impact Scale-29 – domena psychologiczna; średnia (SD)		2,5 (1,0)	2,1 (0,9)
Stopień niepełności w skali EDSS; średnia (SD)		2,3 (1,5)	1,6 (1,3)
Jakość życia w skali EuroQol-5D; średnia (SD)		0,7 (0,3)	0,8 (0,2)

**Tabela 275. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do analizy zbiorczej Bloomgren i wsp., 2012 [78] – wcześniejsze stosowanie immunosupresantów przez pacjentów leczonych natalizumabem.**

Cecha	Potwierdzone przypadki PML w badaniach postmarketingowych wśród pacjentów stosujących wcześniej immunosupresanty N=68	Pacjenci z badania TYGRIS stosujący wcześniej immunosupresanty N=792
<b>Stosowane wcześniej leki immunosupresyjne; n (%)*</b>		
Mitoksantron	38 (56%)	344 (43%)
Metotreksat	9 (13%)	45 (6%)
Azatiopryna	11 (16%)	133 (17%)
Cyklofosfamid	14 (21%)	71 (9%)
Mykofenolan mofetylu	6 (9%)	48 (6%)
Inne	8 (12%)	201 (25%)
<b>Czas trwania leczenia za pomocą leków immunosupresyjnych [miesiące]</b>		
Średnia	19,9	10,1
Mediana (zakres)	12,5 (0,03-204,0)	9 (<1-24)
<b>Okres wymywania pomiędzy stosowaniem leków immunosupresyjnych a podaniem natalizumabu [miesiące]</b>		
Średnia	25,8	8,5
Mediana (zakres)	17,2 (0,5-95,4)	7 (<1-24)

\*Uwzględnione dane są przedstawione dla pacjentów leczonych natalizumabem z PML (postępująca, wieloogniskową leukoencefalopatią) zidentyfikowanych w badaniach postmarketingowych oraz wśród pacjentów zrekrutowanych do badania TYGRIS (*Tysabri Global Observational Program in Safety*). Dane dotyczące wcześniejszego stosowania immunosupresantów przed rozpoczęciem terapii natalizumabem były zbierane w ramach badania TYGRIS; daty związane z leczeniem natalizumabem (wykorzystane do obliczenia czasu stosowania immunosupresantu oraz okresu wymywania) były zbierane jedynie dla immunosupresantów stosowanych w okresie 24 miesięcy poprzedzających rozpoczęcie przyjmowania natalizumabu. Pacjenci mogli otrzymywać więcej niż jeden rodzaj immunosupresantu.

**Tabela 276. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do analizy zbiorczej Bloomgren i wsp., 2012 [78] – ogólna charakterystyka z uwzględnieniem statusu wirusa JCV.**

Cecha	AFFIRM N=832		TYGRIS US N=1480		STRATIFY-1 N=1096		Pacjenci ze Szweji N=2497		Łącznie N=5896	
	JCV+	JCV-	JCV+	JCV-	JCV+	JCV-	JCV+	JCV-	JCV+	JCV-
<b>Pacjenci; n (%) (95% CI)</b>	449 (54,6%) 51,1-58,0	374 (45,5%) 42,0-48,9	704 (47,6%) 45,0-50,1	776 (25,4%) 49,9-55,0	614 (56,0%) 53,0-59,0	482 (44,0%) 41,0-47,0	1472 (59,0%) 57,0-60,9	1025 (41,0%) 39,0-43,0	3239 (54,9) 53,7-56,2	2657 (45,1%) 43,8-46,3
<b>Wiek; średnia (zakres) [lata]</b>	36,1 (18-50)	35,5 (18-50)	45,5 (18-75)	43,2 (20-73)	45,7 (16-75)	42,7 (12-73)	38,7 (13-75)	35,7 (12-67)	41,1 (13-75)	39,1 (12-73)
<b>Płeć męska; %</b>	34,3%	26,2%	26,2%	22,2%	27,9%	19,7%	30,1%	25,2%	29,4%	23,5%
<b>Płeć żeńska; %</b>	65,7%	73,8%	73,8%	77,8%	72,1%	80,3%	69,9%	74,8%	70,6%	76,5%
<b>Wcześniejsze stosowanie leków immunosupresyjnych; %</b>	4,5%	2,7%	9,6%	8,1%	3,6%	4,1%	Brak danych	Brak danych	6,3%	5,7%
<b>Brak wcześniejszej terapii immunosupresantami; %</b>	95,5%	97,3%	90,4%	91,9%	96,4%	95,9%	Brak danych	Brak danych	93,7%	94,3%

**Tabela 277. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do analizy Ho i wsp., 2017 [79].**

Cecha	STRATIFY-1 N=24 402	STRATA N=1094	TOP N=5691	TYGRIS N=6489	Łącznie* N=37 249
<b>Potwierdzony PML; n</b>	65	18	29	44	156
<b>Wiek w momencie włączenia do badania; średnia±SD [lata]/ mediana (IQR)</b>	44,1±11,1/ 44 (36-52)	41,4±8,1/ 42 (35-48)	37,1±9,7/ 37 (30-44)	40,1±10,4/ 40 (32-47)	42,3±11,1/ 42 (34-50)

Cecha		STRATIFY-1 N=24 402	STRATA N=1094	TOP N=5691	TYGRIS N=6489	Łącznie* N=37 249
Płeć żeńska; n (%)		17 938 (74%)	755 (69%)	4099 (72%)	4738 (73%)	27209 (73%)
Płeć męska; n (%)		6465 (26%)	339 (31%)	1592 (28%)	1751 (27%)	10040 (27%)
Rejon geograficzny	USA; n (%)	24 402 (100%)	356 (33%)	0	2207 (34%)	26538 (71%)
	Reszta świata; n (%)	0	738 (67%)	5691 (100%)	4282 (66%)	10711 (29%)
Infuzje natalizumabu; średnia±SD/ mediana (IQR)		45,7±26,4/ 44 (24-64)	56,4±36,4/ 65 (13-92)	32,4±19,8/ 29 (17-47)	40,2±21,5/ 44 (21-61)	43,2±25,6/ 42 (23-61)
Wcześniejsze stosowanie immunosupresantów; n (%)	Tak	21082 (88%)	1019 (93%)	4894 (86%)	5164 (80%)	31749 (86%)
	Nie	2776 (12%)	75 (7%)	797 (14%)	1321 (20%)	4956 (14%)
Status wirusa JCV; n (%)	JCV+	13716 (56%)	802 (74%)	2183 (58%)	2769 (63%)	19341 (58%)
	JCV-	10657 (44%)	288 (26%)	1608 (42%)	1615 (37%)	13 996 (42%)
Dane dostępne dla wszystkich trzech czynników ryzyka; n (%)		23 833 (98%)	1090 (>99%)	3791 (67%)	4384 (68%)	32 801 (88%)

\*Suma pacjentów z czterech badań przekracza liczbę pacjentów w kohorcie zbiorczej, ponieważ niektórzy pacjenci uczestniczyli w więcej niż jednym badaniu.

Tabela 278. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania Saida i wsp., 2017 [100].

Cecha	Pacjenci otrzymujący natalizumab w części otwartej badania N=12	Pacjenci otrzymujący natalizumab w części randomizowanej badania N=47	Grupa kontrolna – placebo N=47	
Wiek; średnia±SD/ mediana (zakres) [lata]	41,6±9,9/ 39,0 (26-62)	37,7±8,6/ 37,0 (22-62)	35,1±8,2/ 35,0 (19-52)	
Płeć żeńska; n (%)	7 (58%)	34 (72%)	32 (68%)	
Masa ciała; średnia±SD/ mediana (zakres) [kg]	57,6±11,2/ 53,0 (46,0-84,0)	55,4±9,7/ 53,7 (38,0-82,0)	62,6±15,8/ 53,7 (38,3-96,0)	
Czas od pierwszych objawów SM do randomizacji; średnia±SD/ mediana (zakres) [lata]	11,3±5,8/ 12,0 (2-22)	8,7±5,7/ 7,0 (1-22)	6,8±5,5/ (6,0, (0-25)	
Czas od diagnozy SM; średnia±SD/ mediana (zakres) [lata]	9,6±6,2/ 8,5 (1-22)	5,9±5,0/ 4,0 (0-18)	5,1±4,9/ 4,0 (0-19)	
Wcześniejsza terapia SM*; n (%)	Ogólnie	11 (92%)	43 (91%)	40 (85%)
	Interferon beta-1a	7 (58%)	29 (62%)	23 (49%)
	Interferon beta-1b	9 (75%)	26 (55%)	28 (60%)
	Azatiopryna	3 (25%)	1 (2%)	1 (2%)
	Fingolimod	1 (8%)	2 (4%)	1 (2%)
Liczba rzutów w ciągu ostatniego roku; średnia±SD/ mediana (zakres)	1,7±1,0/ 1,5 (1-3)	2,0±1,2/ 2 (1-5)	1,9±1,0/ 2 (1-4)	
Wynik w skali EDSS; średnia±SD/ mediana (zakres)	3,7±1,0/ 3,5 (2,5-6,0)	2,5±1,6/ 2,5 (0,0-5,5)	2,1±1,5/ 2,0 (0,0-5,5)	
Liczba zmian po wzmocnieniu gadolinem; średnia±SD/ mediana (zakres)	Bd/ bd	0,9±2,7/ 0 (0-13)	0,7±1,9/ 0 (0-9)	

\*Zaprezentowano dane uwzględniające co najmniej 2 pacjentów stosujących stale określoną terapię w danej grupie.

**Tabela 279. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania Saida i wsp., 2017 [101].**

Cecha	Pacjenci otrzymujący natalizumab w części otwartej badania Saida 2017 [101], N=10	Pacjenci otrzymujący natalizumab w części randomizowanej badania Saida 2017 [100], N=44	Grupa kontrolna – pacjenci otrzymujący placebo w badaniu Saida 2017 [100], N=43
<b>Czas uczestnictwa w badaniu<sup>a</sup>; średnia±SD</b>	39,4±11,8	20,0 ±11,2	20,8±12,5
<b>Czas uczestnictwa w badaniu; n (%)</b>			
<b>0-&lt;6 miesięcy</b>	0	6 (14%)	9 (21%)
<b>6 do &lt;12 miesięcy</b>	0	3 (7%)	4 (9%)
<b>12 do &lt;18 miesięcy</b>	1 (10%)	15 (34%)	2 (5%)
<b>18 do &lt;24 miesięcy</b>	1 (10%)	3 (7%)	6 (14%)
<b>24 do &lt;30 miesięcy</b>	0	5 (11%)	9 (21%)
<b>30 do &lt;36 miesięcy</b>	0	8 (18%)	9 (21%)
<b>36 do &lt;42 miesięcy</b>	0	4 (9%)	4 (9%)
<b>42 do &lt;48 miesięcy</b>	8 (80%)	0	0
<b>Otrzymane dawki natalizumabu; n (%)</b>			
<b>Otrzymane dawki natalizumabu; średnia±SD</b>	43,3±12,7	22,5±12,0	23,1±13,2
<b>≥1 dawka</b>	10 (100%)	44 (100%)	43 (100%)
<b>≥6 dawek</b>	10 (100%)	41 (93%)	37 (86%)
<b>≥12 dawek</b>	10 (100%)	36 (82%)	32 (74%)
<b>≥18 dawek</b>	9 (90%)	25 (57%)	28 (65%)
<b>≥24 dawki</b>	9 (90%)	17 (39%)	24 (56%)
<b>≥30 dawek</b>	8 (80%)	15 (34%)	15 (35%)
<b>≥36 dawek</b>	8 (80%)	10 (23%)	11 (26%)
<b>≥42 dawki</b>	8 (80%)	1 (2%)	1 (2%)
<b>≥48 dawek</b>	8 (80%)	0 (0%)	0 (0%)
<b>Dodatkowo stosowane leki<sup>b</sup>; n (%)</b>			
<b>Loxoprofen</b>	6 (60%)	30 (68%)	26 (60%)
<b>Dimeglumina gadopentetanu<sup>c</sup></b>	0 (0%)	30 (68%)	27 (63%)
<b>PL granulki<sup>d</sup></b>	0 (0%)	21 (48%)	24 (56%)
<b>Gadodiamid<sup>c</sup></b>	4 (40%)	18 (41%)	16 (37%)
<b>Rebamipid</b>	3 (30%)	14 (32%)	16 (37%)
<b>Metyloprednizolon<sup>e</sup></b>	2 (20%)	12 (27%)	16 (37%)
<b>Famotydyna</b>	2 (20%)	11 (25%)	15 (35%)
<b>Feksofenadyna</b>	1 (10%)	8 (18%)	11 (26%)
<b>Leki przeciw wirusowi grypy</b>	4 (40%)	12 (27%)	10 (23%)
<b>Fingolimod<sup>f</sup></b>	1 (10%)	11 (25%)	11 (26%)
<b>Karbocysteina</b>	2 (20%)	7 (16%)	12 (28%)
<b>Sennozyd</b>	0 (0%)	11 (25%)	10 (23%)
<b>Brotizolam</b>	4 (40%)	9 (20%)	7 (16%)
<b>Meglumine gadopentatate<sup>f</sup></b>	9 (90%)	6 (14%)	5 (12%)

a) zdefiniowane jako 30 dni; b) uwzględnione leki stosowane przez ≥20% pacjentów z ogólnej populacji; c) w ramach medium do kontrastu diagnostycznego do wzmocnienia gadolinem; d) kofeina, salicylamid, paracetamol, prometazyna; e) do leczenia rzutów SM; f) pierwsza dawka fingolimodu podana po ostatniej dawce natalizumabu.



**Tabela 280. Charakterystyka badań klinicznych wykorzystanych do porównania pośredniego, zidentyfikowanych po dacie opublikowania przeglądu Samjoo i wsp. 2020 [115], dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania komparatorów dla natalizumabu.**

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie kończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
<b>Badanie OPTIMUM [121]</b>	<p>Badanie eksperymentalne III fazy, wieloośrodkowe (28 krajów w Ameryce Północnej, Europie, Meksyku, Izraelu i Turcji), randomizowane, przeprowadzone w układzie grup równoległych, podwójnie zamaskowane typu IIA<sup>^</sup> (podejście do testowanej hipotezy: <i>superiority</i>).</p> <p>Badanie opublikowane.</p> <p>Czas trwania badania - Kwiecień 2015 – maj 2019.</p> <p>Sponsor: Janssen Research &amp; Development LLC, Actelion Pharmaceuticals będący częścią Janssen Pharmaceutical Companies.</p> <p>Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego: niejasne.</p>	<p>Pacjenci z RRMS w wieku 18-55 lat, z diagnozą rzutowego stwardnienia rozsianego; N=1133.</p> <p><u>Grupa badana:</u> ponesimod 20 mg, N=567; <u>Grupa kontrolna:</u> teryflunomid 14 mg, N=566.</p> <p><u>Schemat leczenia:</u> Ponesimod – dawkę eskalowano od 2 do 10 mg na dobę w czasie 14 dni, a następnie stosowano dawkę podtrzymującą 20 mg/dobę, w postaci tabletek doustnych. Teryflunomid stosowane w dawce 14 mg na dobę, w postaci tabletek doustnych.</p>	<p><u>Okres leczenia/ obserwacji:</u> 108 tygodni (około 24 miesięcy).</p>	<p>W grupie badanej 77/567 pacjentów nie ukończyło badania, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 41 wycofało zgodę na udział w badaniu,</li> <li>- 18 z innych powodów;</li> <li>- 13 z powodu zdarzeń niepożądanych;</li> <li>- 3 z powodu problemów związanych ze skutecznością terapii;</li> <li>- 2 zostało utraconych z okresu obserwacji.</li> </ul> <p>W grupie kontrolnej 71/566 pacjentów przerwało udział w badaniu, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 14 z powodu zdarzeń niepożądanych;</li> <li>- 30 z innych powodów;</li> <li>- 16 z powodu spełnienia kryteriów przerwania udziału w badaniu;</li> <li>- 24 z uwagi na problemy ze skutecznością terapii;</li> <li>- 4 z nieznanymi powodów;</li> <li>- 2 zostało utraconych z okresu obserwacji;</li> <li>- 2 pacjentów zmarło.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- roczny wskaźnik rzutów (ARR) obliczany w oparciu o liczbę potwierdzonych rzutów [pierwszorzędowy punkt końcowy],</li> <li>- zmiana nasilenia objawów związanych ze zmęczeniem w Fatigue Symptom and Impact Questionnaire–Relapsing Multiple Sclerosis (FSIQ–RM);</li> <li>- skumulowana liczba unikalnych aktywnych zmian w MRI (nowe zmiany GD+ lub nowe lub powiększające się zmiany w sekwencji T2);</li> <li>- czas do potwierdzonej 3- lub 6-miesięcznej progresji niepełnosprawności;</li> <li>- zmiana objętości mózgu (zgodnie z metodologią SIENA);</li> <li>- brak dowodów na aktywność choroby zgodnie z kryteriami NEDA-3 (jednocześnie: brak rzutów, brak progresji choroby potwierdzonej po 3 miesiącach, brak nowych zmian GD+ lub nowych lub nowo powiększonych zmian w sekwencji T2);</li> <li>- brak dowodów na aktywność choroby zgodnie z kryteriami NEDA-4 (kryteria jak dla NEDA-3 + brak obniżenia objętości mózgu o co najmniej 0,4%);</li> <li>- profil bezpieczeństwa.</li> </ul>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- wiek 18-55 lat;</li> <li>- diagnoza rzutowego stwardnienia rozsianego zgodnie ze zmodyfikowanymi kryteriami McDonald’a z 2010 roku, z aktywnością rzutową (np. RMS lub wtórnie postępujące stwardnienie rozsiane z aktywnością rzutową);</li> <li>- wynik w skali EDSS pomiędzy 0 a 5,5;</li> <li>- kliniczna aktywność choroby lub aktywność choroby w badaniu metodą rezonansu magnetycznego.</li> <li>- pisemna zgoda na udział w badaniu.</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- istotne schorzenia medyczne (np. sercowo-naczyniowe, płucne, immunologiczne, hepatologiczne, oftalmologiczne, okulistyczne);</li> <li>- ciąża lub karmienie piersią w przypadku kobiet;</li> <li>- przeciwwskazania do badania MRI lub istotne kliniczne stany które w opinii badacza mogą stwarzać dla pacjenta ryzyko podczas uczestnictwa w badaniu i nie pozwalają na jego włączenie do badania;</li> <li>- osoby niezdolne do przestrzegania protokołu badania.</li> </ul>

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie kończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
					Analiza danych z zakresu skuteczności w populacji ITT.	
<b>Badanie RADIANCE [122]</b>	<p>Badanie eksperymentalne III fazy, wielośrodkowe (21 krajów), randomizowane, przeprowadzone w układzie grup równoległych, podwójnie zamaskowane typu IIA<sup>^</sup> (podejście do testowanej hipotezy: <i>superiority</i>).</p> <p><u>Badanie opublikowane.</u></p> <p>Czas trwania badania - Faza przesiewowa i rekrutacja pacjentów: grudzień 2013 – marzec 2015.</p> <p>Sponsor: Celgene International II.</p> <p>Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego: niskie.</p>	<p>Pacjenci z RRMS w wieku 18-55 lat, z diagnozą rzutowego stwardnienia rozsianego; N=1320.</p> <p><u>Grupa badana I:</u> ozanimod 0,5 mg, N=443;  <u>Grupa badana II:</u> ozanimod 1 mg, N=434;  <u>Grupa kontrolna:</u> interferon beta-1a, N=443.</p> <p><u>Schemat leczenia:</u>                      Chlorowodorek ozanimodu w dawce 1,0 mg lub 0,5 mg doustnie (co odpowiada odpowiednio 0,92 mg i 0,46 mg ozanimod), raz na dobę (przez 7 początkowych dni eskalacja dawki).                      Interferon beta-1a w dawce 30 µg, raz w tygodniu, domięśniowo.</p>	<p><u>Okres leczenia/ obserwacji:</u>                      24 miesiące.</p>	<p>W grupie badanej I 65/443 pacjentów przerwało udział w badaniu, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 13 z powodu zdarzeń niepożądanych;</li> <li>- 5 z powodu braku skuteczności;</li> <li>- 1 z powodu naruszeń protokołu;</li> <li>- 4 zostało utraconych z okresu obserwacji;</li> <li>- 1 pacjent zmarł;</li> <li>- 31 pacjentów wycofało się z badania;</li> <li>- 6 pacjentów zostało wycofanych z badania decyzją lekarza;</li> <li>- 4 z innych przyczyn.</li> </ul> <p>W grupie badanej II 45/434 pacjentów przerwało udział w badaniu, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 13 z powodu zdarzeń niepożądanych;</li> <li>- 1 z powodu braku skuteczności;</li> <li>- 1 z powodu naruszenia protokołu;</li> <li>- 19 z powodu własnej decyzji;</li> <li>- 5 z powodu decyzji badacza;</li> <li>- 6 z powodu innych przyczyn.</li> </ul> <p>W grupie kontrolnej 65/443 pacjentów przerwało udział w badaniu, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 18 z powodu zdarzeń niepożądanych;</li> <li>- 4 z powodu braku skuteczności;</li> </ul>	<p>- roczny wskaźnik rzutów (ARR) obliczany w oparciu o liczbę potwierdzonych rzutów [pierwszorzędowy punkt końcowy],</p> <p>- liczba nowych lub nowo powiększonych zmian w sekwencji T2;</p> <p>- liczba nowych zmian GD+;</p> <p>- czas do rozpoczęcia progresji choroby (progresji choroby potwierdzonej po 3 lub 6 miesiącach);</p> <p>- odsetek pacjentów bez zmian w sekwencji T2;</p> <p>- zmiany w złożonym wyniku funkcjonalnym stwardnienia rozsianego (MSFC) oraz złożonym wyniku oceny zdrowia fizycznego i psychicznego jakości życia w stwardnieniu rozsianym-54 (MSQL-54);</p> <p>- procentowa zmiana objętości mózgu;</p> <p>- profil bezpieczeństwa.</p> <p>Analiza danych z zakresu skuteczności w populacji ITT.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- wiek 18-55 lat;</li> <li>- diagnoza stwardnienia rozsianego zgodnie z kryteriami McDonald'a z 2010 roku, z rzutowym przebiegiem (rzutowo-remisyjna, postępująco-rzutowa lub wtórnie postępująca);</li> <li>- wynik badania MRI zgodny z obrazem typowym dla stwardnienia rozsianego;</li> <li>- wynik w skali EDSS pomiędzy 0 a 5,0;</li> <li>- co najmniej jeden rzut w ciągu ostatnich 12 miesięcy lub co najmniej jedna nowa zmiana GD+ w ciągu ostatnich 12 miesięcy przed randomizacją;</li> <li>- brak rzutu lub ogólnoustrojowego stosowania sterydów w ciągu 30 dni przed fazą przesiewową;</li> <li>- dodatni status przeciwciał immunoglobuliny G przeciwko wirusowi ospy wietrznej i półpaśca lub szczepienie przeciw wirusowi ospy wietrznej i półpaśca co najmniej 30 dni przed randomizacją.</li> <li>- pisemna zgoda na udział w badaniu.</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- pierwotnie postępująca postać stwardnienia rozsianego;</li> <li>- czas trwania choroby powyżej 15 lat i wynik w skali EDSS ≤2;</li> <li>- wcześniejsza nietolerancja interferonu beta;</li> <li>- specyficzne schorzenia sercowo-naczyniowe;</li> <li>- tętno spoczynkowe poniżej 55 uderzeń na minutę;</li> <li>- wcześniejsze terapie skierowane przeciwko limfocytom;</li> <li>- jakakolwiek aktywna infekcja.</li> </ul>

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie kończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
				<ul style="list-style-type: none"> <li>- 3 z powodu naruszenia protokołu;</li> <li>- 1 został utracony z okresu obserwacji;</li> <li>- 30 z powodu własnej decyzji;</li> <li>- 7 z powodu decyzji lekarza;</li> <li>- 2 z innych powodów.</li> </ul>		
<b>Badanie SUNBEAM [123]</b>	<p>Badanie eksperymentalne III fazy, wielośrodkowe (152 ośrodki w 20 krajach), randomizowane, przeprowadzone w układzie grup równoległych, podwójnie zamaskowane typu IIA<sup>^</sup> (podejście do testowanej hipotezy - prawdopodobnie: <i>superiority</i>).</p> <p><u>Badanie opublikowane.</u></p> <p>Czas trwania badania - Rekrutacja pacjentów od grudnia 2014 do listopada 2015.</p> <p>Sponsor: Celgene International II.</p> <p>Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego: niskie.</p>	<p>Pacjenci z RRMS w wieku 18-55 lat, z diagnozą rzutowego stwardnienia rozsianego; N=1346.</p> <p><u>Grupa badana I:</u> ozanimod 0,5 mg, N=451; <u>Grupa badana II:</u> ozanimod 1 mg, N=447; <u>Grupa kontrolna:</u> interferon beta-1a, N=448.</p> <p><u>Schemat leczenia:</u> Chlorowodorek ozanimodu w dawce 1,0 mg lub 0,5 mg doustnie (co odpowiada odpowiednio 0,92 mg i 0,46 mg ozanimodu), raz na dobę (przez 7 początkowych dni eskalacja dawki). Interferon beta-1a w dawce 30 µg, raz w tygodniu, domięśniowo.</p>	<u>Okres leczenia/ obserwacji:</u> 12 miesięcy.	<p>W grupie badanej I 26/451 pacjentów przerwało udział w badaniu, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 7 z powodu zdarzeń niepożądanych;</li> <li>- 3 z powodu braku skuteczności;</li> <li>- 14 pacjentów wycofało się z badania;</li> <li>- 1 pacjentów został wycofany z badania decyzją lekarza;</li> <li>- 1 z innych przyczyn.</li> </ul> <p>W grupie badanej II 29/447 pacjentów przerwało udział w badaniu, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 13 z powodu zdarzeń niepożądanych;</li> <li>- 13 z powodu własnej decyzji;</li> <li>- 2 zostało utraconych z okresu obserwacji;</li> <li>- 1 z powodu innych przyczyn.</li> </ul> <p>W grupie kontrolnej 36/448 pacjentów przerwało udział w badaniu, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 16 z powodu zdarzeń niepożądanych;</li> <li>- 3 z powodu braku skuteczności;</li> <li>- 1 został utracony z okresu obserwacji;</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- roczny wskaźnik rzutów (ARR) obliczany w oparciu o liczbę potwierdzonych rzutów [pierwszorzędowy punkt końcowy],</li> <li>- liczba nowych lub nowo powiększonych zmian w sekwencji T2;</li> <li>- liczba nowych zmian GD+;</li> <li>- czas do rozpoczęcia progresji choroby (progresji choroby potwierdzonej po 3 lub 6 miesiącach);</li> <li>- odsetek pacjentów bez nowych zmian w sekwencji T2 lub GD+;</li> <li>- zmiany w złożonym wyniku funkcjonalnym stwardnienia rozsianego (MSFC) oraz złożonym wyniku oceny zdrowia fizycznego i psychicznego jakości życia w stwardnieniu rozsianym-54 (MSQOL-54);</li> <li>- ocena szybkości funkcji poznawczych podskali MSFC (DSMT; ang. <i>symbol digit modalities test</i>);</li> <li>- procentowa zmiana objętości mózgu;</li> <li>- profil bezpieczeństwa.</li> </ul> <p>Analiza danych z zakresu skuteczności w populacji ITT.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- wiek 18-55 lat;</li> <li>- diagnoza stwardnienia rozsianego zgodnie z kryteriami McDonald'a z 2010 roku, z rzutowym przebiegiem (rzutowo-remisyjna, postępująco-rzutowa lub wtórnie postępująca);</li> <li>- wynik badania MRI zgodny z obrazem typowym dla stwardnienia rozsianego;</li> <li>- wynik w skali EDSS pomiędzy 0 a 5,0;</li> <li>- co najmniej jeden rzut w ciągu ostatnich 12 miesięcy lub co najmniej 1 rzut w ciągu ostatnich 24 miesięcy wraz z co najmniej jedną nową zmianą GD+ w ciągu ostatnich 12 miesięcy przed randomizacją;</li> <li>- brak rzutu lub ogólnoustrojowego stosowania sterydów lub hormonów adrenokortykotropowych w ciągu 30 dni przed fazą przesiewową;</li> <li>- dodatni status przeciwciał immunoglobuliny G przeciwko wirusowi ospy wietrznej lub szczepienie przeciw wirusowi ospy wietrznej co najmniej 30 dni przed randomizacją.</li> <li>- pisemna zgoda na udział w badaniu.</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- pierwotnie postępująca postać stwardnienia rozsianego;</li> <li>- czas trwania choroby powyżej 15 lat i wynik w skali EDSS ≤2;</li> </ul>

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie kończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
				<ul style="list-style-type: none"> <li>- 10 z powodu własnej decyzji;</li> <li>- 2 z powodu decyzji lekarza;</li> <li>- 4 z innych powodów.</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>- przeciwwskazania do wykonania badania MRI lub podania kontrastu z gadolinem;</li> <li>- wcześniejsza nietolerancja interferonu beta;</li> <li>- specyficzne schorzenia sercowo-naczyniowe;</li> <li>- tętno spoczynkowe poniżej 55 uderzeń na minutę;</li> <li>- wcześniejsze terapie skierowane przeciwko limfocytom;</li> <li>- jakiegokolwiek aktywna infekcja.</li> </ul>

^zgodnie z klasyfikacją AOTMIT.

**Tabela 281. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania OPTIMUM [121].**

Cecha	Grupa badana – ponesimod 20 mg, N=567	Grupa kontrolna, teryflunomid 14 mg, N=566
Wiek, średnia (SD) [lata]	36,7 (8,74)	36,8 (8,74)
Kobiety, n (%)	363 (64,0%)	372 (65,7%)
Rasa biała, n (%)	551 (97,2%)	553 (97,7%)
Wyjściowy wynik w skali EDSS >3,5, n (%)	94 (16,6%)	95 (16,8%)
Pacjenci stosujący DMT w ciągu 2 lat przed randomizacją, n (%)	213 (38%)	211 (37%)
Wyjściowy wynik w skali EDSS, średnia (SD)	2,57 (1,17)	2,56 (1,23)
Czas od wystąpienia objawów stwardnienia rozsianego, średnia (SD) [lata]	7,63 (6,78)	7,65 (6,78)
Liczba rzutów w roku poprzedzającym udział w badaniu, średnia (SD)	1,2 (0,61)	1,3 (0,65)
Rzutowo-remisyjna postać stwardnienia rozsianego, n (%)	552 (97,4%)	552 (97,5%)
Wtórnie postępująca postać stwardnienia rozsianego, n (%)	15 (2,6%)	14 (2,5%)
Nasilenie zmęczenia w Fatigue Symptom oraz Impact Questionnaire–Relapsing Multiple Sclerosis, średnia (SD)	31,9 (20,4)	32,8 (19,1)
Obecność zmian GD+ wyjściowo, n (%)	226 (39,9%)	256 (45,4%)
Objętość zmian w sekwencji T2 wyjściowo, średnia (SD) [mm <sup>3</sup> ]	8310,4 (10346,28)	9489,2 (11265,42)
Pacjenci z wysoce aktywną chorobą, n (%)	202 (35,6%)	200 (35,3%)

**Tabela 282. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania RADIANCE [122].**

Cecha	Grupa badana I – ozanimod 0,5 mg, N=439	Grupa badana II – ozanimod 1 mg, N=433	Grupa kontrolna, interferon beta-1, N=441
Wiek, średnia (SD) [lata]	35,4 (8,8)	36,0 (8,9)	35,1 (9,1)

Cecha	Grupa badana I – ozanimod 0,5 mg, N=439	Grupa badana II – ozanimod 1 mg, N=433	Grupa kontrolna, interferon beta-1, N=441
<b>Płeć</b>			
<b>Kobiety, n (%)</b>	287 (65,4%)	291 (67,2%)	304 (68,9%)
<b>Meżczyźni, n (%)</b>	152 (34,6%)	142 (32,8%)	137 (31,1%)
<b>Rasa</b>			
<b>Biała, n (%)</b>	431 (98,2%)	428 (98,8%)	432 (98,0%)
<b>Czarna, n (%)</b>	6 (1,4%)	5 (1,2%)	7 (1,6%)
<b>Azjatycka, n (%)</b>	0 (0%)	0 (0%)	1 (0,2%)
<b>Inna, n (%)</b>	2 (0,5%)	0 (0%)	1 (0,2%)
<b>Masa ciała, średnia (SD) [kg]</b>	69,5 (14,7)	70,9 (17,0)	70,1 (16,4)
<b>Region</b>			
<b>Europa wschodnia, n (%)</b>	378 (86,1%)	374 (86,4%)	379 (85,9%)
<b>Europa zachodnia, n (%)</b>	40 (9,1%)	36 (8,3%)	40 (9,1%)
<b>Ameryka północna, n (%)</b>	16 (3,6%)	16 (3,7%)	16 (3,6%)
<b>Południowa Afryka, n (%)</b>	5 (1,1%)	7 (1,6%)	6 (1,4%)
<b>Czas od wystąpienia objawów stwardnienia rozsianego, średnia (SD) [lata]</b>	6,2 (5,55)	6,9 (6,20)	6,4 (6,07)
<b>Czas od diagnozy stwardnienia rozsianego, średnia (SD) [lata]</b>	3,5 (4,21)	4,0 (5,17)	3,6 (4,61)
<b>Postać stwardnienia rozsianego</b>			
<b>Rzutowo-remisyjna</b>	432 (98,4%)	425 (98,2%)	432 (98,0%)
<b>Postępująco-rzutowa</b>	7 (1,6%)	8 (1,8%)	8 (1,8%)
<b>Wtórnie postępująca</b>	0 (0%)	0 (0%)	1 (0,2%)
<b>Pozostałe cechy związane z przebiegiem choroby</b>			
<b>Wynik w skali EDSS, średnia (SD)</b>	2,5 (1,7)	2,6 (1,15)	2,5 (1,16)
<b>Liczba rzutów w czasie ostatnich 12 miesięcy, średnia (SD)</b>	1,4 (0,64)	1,3 (0,56)	1,3 (0,58)
<b>Liczba rzutów w czasie ostatnich 24 miesięcy, średnia (SD)</b>	1,8 (0,90)	1,7 (0,82)	1,8 (0,86)
<b>Wcześniejsze stosowanie DMT, n (%)</b>	131 (29,8%)	123 (28,4%)	126 (28,6%)
<b>Liczba zmian GD+, średnia (SD)</b>	1,8 (3,62)	1,6 (3,78)	1,8 (3,54)
<b>Objętość zmian GD+, średnia (SD) [cm<sup>3</sup>]</b>	0,23 (0,53)	0,21 (0,53)	0,25 (0,62)
<b>Liczba zmian w sekwencji T2, średnia (SD)</b>	48,7 (36,27)	47,9 (32,37)	48,7 (32,62)
<b>Objętość zmian w sekwencji T2, średnia (SD) [cm<sup>3</sup>]</b>	11,18 (13,64)	11,64 (13,40)	11,50 (13,29)
<b>Znormalizowana objętość mózgu, średnia (SD) [cm<sup>3</sup>]</b>	1452,8 (71,98)	1441,95 (79,23)	1449,58 (77,16)

Tabela 283. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania SUNBEAM [123].

Cecha	Grupa badana I – ozanimod 0,5 mg, N=451	Grupa badana II – ozanimod 1 mg, N=451	Grupa kontrolna, interferon beta-1, N=448
<b>Wiek, średnia (SD) [lata]</b>	36,0 (9,4)	34,8 (9,2)	35,9 (9,1)
<b>Płeć</b>			
<b>Kobiety, n (%)</b>	311 (69,0%)	283 (63,3%)	300 (67,0%)

Cecha	Grupa badana I – ozanimod 0,5 mg, N=451	Grupa badana II – ozanimod 1 mg, N=451	Grupa kontrolna, interferon beta-1, N=448
<b>Mężczyźni, n (%)</b>	140 (31,0%)	164 (36,7%)	148 (33,0%)
<b>Rasa</b>			
<b>Biała, n (%)</b>	447 (99,1%)	446 (99,8%)	447 (99,8%)
<b>Czarna, n (%)</b>	2 (0,4%)	0 (0%)	0 (0%)
<b>Azjatycka, n (%)</b>	1 (0,2%)	1 (0,2%)	0 (0%)
<b>Inna, n (%)</b>	1 (0,2%)	0 (0%)	1 (0,2%)
<b>Masa ciała, średnia (SD) [kg]</b>	63,9 (15,6)	69,7 (15,5)	70,0 (16,2)
<b>Region</b>			
<b>Europa wschodnia, n (%)</b>	419 (92,9%)	415 (92,8%)	419 (93,5%)
<b>Europa zachodnia, n (%)</b>	17 (3,8%)	17 (3,8%)	16 (3,6%)
<b>Ameryka północna, n (%)</b>	13 (2,9%)	12 (2,7%)	11 (2,5%)
<b>Oceania, n (%)</b>	2 (0,4%)	3 (0,7%)	2 (0,4%)
<b>Czas od wystąpienia objawów stwardnienia rozsianego, średnia (SD) [lata]</b>	7,2 (6,3)	6,9 (6,4)	6,9 (5,9)
<b>Czas od diagnozy stwardnienia rozsianego, średnia (SD) [lata]</b>	3,7 (4,5)	3,6 (4,2)	3,7 (4,4)
<b>Postać stwardnienia rozsianego</b>			
<b>Rzutowo-remisyjna</b>	443 (98,2%)	438 (98,0%)	441 (98,4%)
<b>Postępująco-rzutowa</b>	5 (1,1%)	9 (2,0%)	5 (1,1%)
<b>Wtórnie postępująca</b>	3 (0,7%)	0 (0%)	2 (0,4%)
<b>Pozostałe cechy związane z przebiegiem choroby</b>			
<b>Wynik w skali EDSS, średnia (SD)</b>	2,7 (1,1)	2,6 (1,2)	2,6 (1,1)
<b>Liczba rzutów w czasie ostatnich 12 miesięcy, średnia (SD)</b>	1,3 (0,6)	1,3 (0,6)	1,3 (0,6)
<b>Liczba rzutów w czasie ostatnich 24 miesięcy, średnia (SD)</b>	1,7 (0,8)	1,8 (0,9)	1,7 (0,8)
<b>Wcześniejsze stosowanie DMT, n (%)</b>	132 (29,3%)	128 (28,6%)	151 (33,7%)
<b>Liczba zmian GD+, średnia (SD)</b>	1,6 (3,0)	1,8 (3,4)	1,7 (3,2)
<b>Objętość zmian GD+, średnia (SD) [cm<sup>3</sup>]</b>	0,16 (0,41)	0,20 (0,54)	0,18 (0,46)
<b>Liczba zmian w sekwencji T2, średnia (SD)</b>	53,6 (35,6)	54,5 (39,5)	53,7 (37,8)
<b>Objętość zmian w sekwencji T2, średnia (SD) [cm<sup>3</sup>]</b>	13,1 (15,3)	12,5 (15,3)	13,6 (15,2)
<b>Znormalizowana objętość mózgu, średnia (SD) [cm<sup>3</sup>]</b>	1447,4 (79,5)	1456,0 (77,9)	1443,4 (78,7)

## 14.5. ANALIZA WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z POZOSTAŁYCH BADAŃ DLA NATALIZUMABU SC

W wyniku przeszukiwania medycznych baz danych zidentyfikowano szereg badań obserwacyjnych, dotyczących zastosowania natalizumabu SC w leczeniu chorych z rzutowo-remisyjnym stwardnieniem rozsianym. Dodatkowo przedstawiono wyniki w subpopulacji RES z badania AFFIRM, uwzględniającego porównanie natalizumabu IV z nieodpowiednim komparatorem – placebo, ale będącego badaniem rejestracyjnym dla natalizumabu IV.

Podsumowanie analizy wyników i wniosków z badań o niższej wiarygodności dla natalizumabu, opisanych w poniższej tabeli, zostało omówione w rozdziale 6. niniejszego opracowania.

**Tabela 284. Charakterystyka i wyniki z badań o niższej wiarygodności dla natalizumabu stosowanego podskórnie oraz rejestracyjnego badania randomizowanego AFFIRM.**

Ref./ Autor/ Rok	Wyniki	Wnioski
<b>BADANIA DLA NATALIZUMABU PODAWANEGO PODSKÓRNIE (SC)</b>		
<p><b>TONic Mills i wsp. 2022 [8]</b></p>	<p style="text-align: center;"><u>Metodyka:</u></p> <p>Celem badania było określenie postrzegania i zadowolenia z leczenia natalizumabem, u pacjentów przestawionych z preparatu podawanego dożylnie (IV) na formę do podania podskórnego (SC). Specjalnie zaprojektowane kwestionariusze, w tym Kwestionariusz Preferencji Pacjenta (PPQ), były wypełniane prospektywnie przez pacjentów ze stwardnieniem rozsianym w odstępach 4-miesięcznych, w wielośrodkowym badaniu <i>Trajectories of Outcome in Neurological Conditions</i> (TONic) przeprowadzonym w Wielkiej Brytanii, którego celem było określenie czynników wpływających na jakość życia pacjentów. Nie zamierzano wpływać na jakąkolwiek decyzję kliniczną o zmianie drogi podania natalizumabu w okresie obserwacji.</p> <p style="text-align: center;"><u>Wyniki:</u></p> <p>Ogółem dostępne były dane dla 95 pacjentów stosujących natalizumab dożylnie do maja 2022 r., a około 10% (n=9) zostało przestawionych na natalizumab SC. Średni wiek pacjentów wynosił 49 lat, a 85% stanowiły kobiety, a 97% miało wynik w skali EDSS wynoszący ≤6,5 punktu. Mediana czasu trwania leczenia formą do IV wynosiła 9 lat; 52% chorych otrzymało natalizumab jako pierwszą terapię modyfikującą przebieg choroby, a pozostali chorzy zostali przestawieni z terapii platformowych. Wlewy natalizumabu podawano co miesiąc u 50% badanych i co 6 tygodni u 44% chorych. Blisko 52% pacjentów musiało dojeżdżać na zabieg ponad 1 godzinę. Infuzje zwykle trwały 1-2 godzin (87%), a 53% ankietowanych zgłosiło brak obserwacji po leczeniu. U 43% pacjentów podejmowane były ≥2 próby przy wprowadzaniu kaniuli, spośród których u 30% koniecznych było ponad 5 prób. Dwie osoby miały portal <i>in situ</i> specjalnie przeznaczony do podawania natalizumabu. Obawy dotyczące udanej kaniulacji (wkłucia) zgłaszało 25% chorych. Ogółem 62% pacjentów wskazało, że lubi towarzystwo innych pacjentów podczas sesji terapeutycznej. <b>Spośród 9 osób, które dokonały zmiany formy podania natalizumabu z IV na formę SC, wszyscy wyrazili „dość silną” lub „bardzo silną” preferencję dla natalizumabu podawanego SC względem stosowanego dożylnie, na podstawie wyników PPQ.</b></p>	

Ref. / Autor / Rok	Wyniki	Wnioski
<p><b>Wstępne wyniki badania wskazują na niedogodności związane z wkluciem w celu podania natalizumabu IV, których doświadczają niektórzy pacjenci oraz na silną preferencję formy podskórnej podania natalizumabu, w przypadku chorych którzy zdecydowali się na zmianę formy podania tego leku.</b></p>		
<p><b>Badanie SISTER Gold i wsp. 2022 [9]</b></p>	<p><u>Metodyka (opisana na podstawie opublikowanego abstraktu):</u></p> <p>Głównym celem obserwacyjnego, prospektywnego badania kohortowego było zebranie i opisowe porównanie danych na temat preferencji pacjentów z RRMS dotyczących sposobu podawania natalizumabu (dożylnie vs podskórnie) w 6 i 12 miesiącu terapii. Badanie jest aktualnie w toku, a dostępne opublikowane oficjalnie wyniki pochodzą z pierwszej pośredniej analizy danych zebranych do lutego 2022 roku. Docelowo planowano zrekrutować ogółem 500 pacjentów. W momencie przeprowadzenia pośredniej analizy danych, zrekrutowano do:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- kohorty I – 116 pacjentów przestawionych z leczenia natalizumabem IV na natalizumab SC;</li> <li>- kohorty II – 11 pacjentów rozpoczynających stosowanie natalizumabu IV;</li> <li>- kohorty III – 14 pacjentów rozpoczynających stosowanie natalizumabu SC.</li> </ul> <p><u>Wyniki:</u></p> <p>Spośród wszystkich pacjentów uwzględnionych w analizie, większość wcześniej była leczona DMT, w tym: 23 pacjentów (20,7%) stosowało fingolimod przed natalizumabem, 18 pacjentów (16,2%) fumaran dimetylu a 17 pacjentów (15,3%) octan glatirameru.</p> <p><b>Łącznie 114 (90,5%) pacjentów wybrało natalizumab stosowany w formie podskórnej, a 121 (98,4%) chorych wyraziło zadowolenie z dokonanego wyboru. Najczęstszym powodem, dla którego pacjenci preferowali formę podskórną, był krótszy czas podawania leku i wygoda.</b></p>	



Ref./ Autor/ Rok	Wyniki	Wnioski
<b>Stosowanie natalizumabu w formie podskórnej jest preferowane przez pacjentów z uwagi na wygodę i krótszy czas podania leku.</b>		
<p><b>Badanie NEXT-MS, Toorop i wsp. 2023 [10]</b></p>	<p>Głównym celem prospektywnego badania kohortowego NEXT-MS było określenie stężenia natalizumabu IV (300 mg) we krwi, w zależności od odstępów czasu pomiędzy poszczególnymi dawkami leku. W trakcie badania nastąpiła zmiana protokołu, polegająca na umożliwieniu pacjentom stosowania natalizumabu w postaci podawanej podskórnie. Badanie jest aktualnie nadal w toku, a w zidentyfikowanej publikacji opisano kluczowe wyniki dla subpopulacji 15 pacjentów przestawionych z natalizumabu IV na natalizumab SC.</p> <p>Mediana czasu obserwacji po przejściu na natalizumab SC do ostatniego pobrania krwi lub ostatniego dostępnego rezonansu magnetycznego wyniosła 6,9 miesiąca (IOR 5,0–10,4 miesiąca)</p> <p>Większość pacjentów stosowała natalizumabu IV a następnie SC z wydłużonymi odstępami pomiędzy dawkami (bak dokładniejszych danych na temat długości przerw między dawkami), zaledwie jeden pacjent stosował natalizumab w standardowym schemacie, tj. odstępach 4-tygodniowych pomiędzy dawkami. W przypadku zbyt niskiego stężenia natalizumabu we krwi możliwe było skrócenia odstępów pomiędzy dawkami.</p> <p style="text-align: center;"><u>Wyniki</u></p> <p>Minimalne stężenia natalizumabu u 12 z 15 uczestników, którzy zostali przestawieni z natalizumabu podawanego dożylnie na podskórnie., były niższe po zmianie (pacjenci 1–5, 7–9, 11, 13–15), co skutkowało skróconym odstępem pomiędzy dawkami leku u trzech uczestników (pacjent 1., 3. i 4.), gdy minimalne poziomy leku wynosiły &lt;2 µg/ml. Porównując minimalne stężenia natalizumabu po podaniu dożylnym i podskórnym, przy uwzględnieniu odstępów w leczeniu jako współzmiennych, stężenia natalizumabu po podaniu podskórnym były średnio o 55% niższe w porównaniu z podaniem dożylnym (Exp (szacunkowe) 0,45, 95% CI: 0,39; 0,53, p&lt;0,001), a różnica ta była osiągnięta poziom istotności statystycznej. U żadnego pacjenta nie wykryto przeciwciał przeciwko natalizumabowi podczas stosowanie tego leku w formie podskórnej. W momencie przeprowadzenia analizy, żaden z uczestników otrzymujących natalizumab SC nie wykazywał oznak radiologicznej lub klinicznej aktywności choroby.</p> <p style="text-align: center;"><u>Ogółem spośród 15 pacjentów:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- pacjent 2: preferował przerwa 5-tygodniowa podczas leczenia natalizumabem SC i miał jednorazową przerwę 6-tygodniową (przyczyny związane z pacjentem, bliżej nieokreślone);</li> <li>- pacjent 3: dwukrotny odstęp 7 tygodni pomiędzy dawkami (zakażenie układu moczowego i przyczyny związane z pacjentem, bliżej nieokreślone) oraz jednorazowy odstęp 5 tygodni pomiędzy dawkami ze względu na przyczyny związane z pacjentem przy bardzo niskim stężeniu leku (&lt;0,2 µg/ml) ze skróceniem odstępów między podaniami do 4 tygodni i 5 tygodni później zgodnie z protokołem badania NEXT-MS;</li> <li>- pacjent 6: trzykrotna 5-tygodniowa przerwa spowodowana przyczyną związaną z pacjentem, chorobą i opryszczką wargową;</li> </ul>	

Ref./ Autor/ Rok	Wyniki	Wnioski
	- pacjent 7: preferowana przerwa 4 tygodnie podczas leczenia SC i jednorazowo 5 tygodni przerwy.	
<b>Stężenie natalizumabu we krwi jest niższe podczas podawania podskórnego, w porównaniu z podawaniem dożylnym, jednakże u żadnego z pacjentów nie odnotowano oznak nawrotu aktywności choroby.</b>		
<b>Edwards i wsp. 2022 [11]</b>	<p>Głównym celem jednoramiennego, jednoośrodkowego badania kwestionariuszowego była ocena zmian w opiece nad pacjentem w Swansea od momentu wprowadzenia natalizumabu SC oraz ocena zadowolenia pacjentów ze stosowanej terapii. Anonimowe dane zebrano za pomocą kwestionariusza wypełnionego w grudniu 2021 roku. Spośród 78 pacjentów ze stwardnieniem rozsianym, 64 (82%) zostało przedstawionych z natalizumabu IV na leczenie natalizumabem SC lub rozpoczęło leczenie natalizumabem SC.</p> <p>W badaniu nie podano informacji o charakterystyce wyjściowej pacjentów, dawkowaniu natalizumabu czy przyczynach zmiany terapii.</p> <p style="text-align: center;"><u>Wyniki</u></p> <p>Średni łączny czas infuzji i obserwacji dla związanej z podaniem natalizumabu IV wynosił 142 minuty, zmniejszając się do średnio 61 minut dla po zmianie formy podania na SC. Spośród 50 pacjentów leczonych natalizumabem SC, którzy wypełnili kwestionariusze, 7 zgłosiło łagodne działania niepożądane, w tym ból, obrzęk, nudności i zmęczenie. 84% pacjentów stosujących natalizumab SC zgłosiło większą wygodę, a 96% pacjentów było zadowolonych lub bardzo zadowolonych ze zmiany.</p> <p>Natalizumab stosowany podskórnie był dobrze tolerowaną alternatywą dla wlewu dożylnego. W tej kohorcie pacjentów większość była zadowolona ze zmiany, uznając wstrzyknięcie podskórne za wygodniejsze, chociaż niektórzy pacjenci zgłaszali większy ból, zwłaszcza w przypadku podania w ramię. Główną korzyścią dla pacjentów i personelu jest skrócenie czasu podawania, co poprawiło dostęp do cennej przestrzeni infuzyjnej. Monitorowanie pacjentów po leczeniu zostało skrócone do 15 minut, po 6 wstrzyknięciu.</p>	
<b>Stosowanie natalizumabu SC jest dobrze tolerowane i preferowane przez pacjentów, względem formy dożylnej.</b>		
<b>Pacjenci wcześniej nieleczeni</b>		
<b>Polman 2006 (badanie o akronimie AFFIRM) [57]- [61]</b>	<p style="text-align: center;"><u>Metodyka</u></p> <p>Główne, międzynarodowe, randomizowane badanie kliniczne III fazy przeprowadzone w 99 ośrodkach klinicznych na świecie, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania natalizumabu u pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego w bezpośrednim porównaniu do placebo.</p> <p>Badanie zostało uwzględnione zidentyfikowanych w meta-analizach sieciowych, ale <b>nie spełniło kryteriów włączenia do zasadniczej części niniejszej analizy ponieważ dotyczyło porównania natalizumabu względem placebo, niemniej jednak zdecydowano o przedstawieniu jego wyników z zakresu skuteczności klinicznej w rozdziale dotyczącym badań o niższej wiarygodności ponieważ:</b></p> <p style="text-align: center;"><b>- jest to jedno z głównych badań RCT dla natalizumabu, stanowiących podstawę rejestracji tego leku w leczeniu RRMS; - w badaniu wyodrębniono wyniki dla subpopulacji RES.</b></p> <p>Pacjenci spełniający kryteria włączenia do badania zostali losowo przydzieleni do grupy badanej otrzymującej natalizumab w dawce 300 mg co 4 tygodnie (n=627) lub do grupy kontrolnej, w której podawano placebo (n=315). Okres leczenia wynosił co najmniej 2 lata.</p>	<p>W subpopulacji pacjentów z RES, natalizumab jest skuteczniejszy od placebo pod względem wszystkich ocenianych punktów końcowych z zakresu skuteczności (tj. rocznego wskaźnika rzutów, progresji niepełnosprawności czy zmian w MRI).</p>

Ref./ Autor/ Rok	Wyniki	Wnioski																																			
	<p>Zgodnie z kryteriami włączenia do badania w okresie co najmniej 6 wcześniejszych miesięcy pacjenci nie mogli stosować DMT (interferonu beta, octanu glatirameru – tj. DMT ówczesnie stosowanych, a także cyklosporyny, azatiopryny, metotreksatu lub dożylnych immunoglobulin). Pacjenci stosujący wcześniej przez ponad 6 miesięcy interferon beta lub octan glatirameru byli wykluczani.</p> <p><b><u>Kluczowe wyniki w subpopulacji RES opisano na podstawie dostępnych publikacji pełnotekstowych do badania.</u></b> Subpopulację RES definiowano jako wystąpienie <math>\geq 2</math> rzutów i jednej zmiany GD+ przed włączeniem do badania) [57].</p> <p>Ogółem w badaniu AFFIRM w referencji [57] i [60] podano, że 148 pacjentów z grupy leczonej natalizumabem i 61 pacjentów z grupy placebo spełniało kryteria dla subpopulacji RES i było wcześniej nieleczonych. Charakterystyka wyjściowa pacjentów w grupie badanej i kontrolnej była porównywalna pod względem cech demograficznych i przebiegu choroby. Z kolei w referencji [59] podano, że liczba pacjentów z RES wynosiła 147 w grupie badanej i 59 w grupie kontrolnej.</p> <p>Wyjściowo na podstawie danych z referencji [57]-[61], w populacji RES w czasie roku przed rozpoczęciem uczestnictwa w badaniu, w grupie leczonej natalizumabem pacjenci mieli średnio 2,45 (SD=1,19, mediana =2) rzutu, a w grupie kontrolnej średnio 2,28 (SD=0,55, mediana=2) rzutu.</p> <p><b>Tabela 285. Skuteczność kliniczna natalizumabu w bezpośrednim porównaniu do placebo w subpopulacji pacjentów z RES, wcześniej nieleczonych [57].</b></p> <table border="1" data-bbox="398 842 1751 1366"> <thead> <tr> <th>Punkt końcowy</th> <th>Grupa badana natalizumab N=148</th> <th>Grupa kontrolna Placebo N=61</th> <th>HR [95% CI]</th> <th>Wartość p</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>2-letnie skumulowane prawdopodobieństwo potwierdzonej 12 tygodniowej progresji niepełnosprawności, (%)</td> <td>14%</td> <td>29%</td> <td>0,47 [0,24; 0,93]</td> <td>0,029</td> </tr> <tr> <td>2-letnie skumulowane prawdopodobieństwo potwierdzonej 24 tygodniowej progresji niepełnosprawności, (%)</td> <td>10%</td> <td>26%</td> <td>0,36 [0,17; 0,76]</td> <td>0,008</td> </tr> <tr> <td>2-letnie skumulowane prawdopodobieństwo wystąpienia rzutu, (%)</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>0,25 [0,16; 0,39]</td> <td>&lt;0,001</td> </tr> <tr> <td><b>ARR</b></td> <td>0,28</td> <td>1,16</td> <td>Redukcja względna: 81%</td> <td>&lt;0,001</td> </tr> <tr> <td><b>ARR dla rzutów wymagających leczenia steroidami</b></td> <td>0,15</td> <td>0,76</td> <td>Redukcja względna: 80%</td> <td>&lt;0,001</td> </tr> <tr> <td><b>Roczny wskaźnik hospitalizacji związanych z SM</b></td> <td>0,02</td> <td>0,14</td> <td>Redukcja względna: 86%</td> <td>&lt;0,001</td> </tr> </tbody> </table>	Punkt końcowy	Grupa badana natalizumab N=148	Grupa kontrolna Placebo N=61	HR [95% CI]	Wartość p	2-letnie skumulowane prawdopodobieństwo potwierdzonej 12 tygodniowej progresji niepełnosprawności, (%)	14%	29%	0,47 [0,24; 0,93]	0,029	2-letnie skumulowane prawdopodobieństwo potwierdzonej 24 tygodniowej progresji niepełnosprawności, (%)	10%	26%	0,36 [0,17; 0,76]	0,008	2-letnie skumulowane prawdopodobieństwo wystąpienia rzutu, (%)	-	-	0,25 [0,16; 0,39]	<0,001	<b>ARR</b>	0,28	1,16	Redukcja względna: 81%	<0,001	<b>ARR dla rzutów wymagających leczenia steroidami</b>	0,15	0,76	Redukcja względna: 80%	<0,001	<b>Roczny wskaźnik hospitalizacji związanych z SM</b>	0,02	0,14	Redukcja względna: 86%	<0,001	
Punkt końcowy	Grupa badana natalizumab N=148	Grupa kontrolna Placebo N=61	HR [95% CI]	Wartość p																																	
2-letnie skumulowane prawdopodobieństwo potwierdzonej 12 tygodniowej progresji niepełnosprawności, (%)	14%	29%	0,47 [0,24; 0,93]	0,029																																	
2-letnie skumulowane prawdopodobieństwo potwierdzonej 24 tygodniowej progresji niepełnosprawności, (%)	10%	26%	0,36 [0,17; 0,76]	0,008																																	
2-letnie skumulowane prawdopodobieństwo wystąpienia rzutu, (%)	-	-	0,25 [0,16; 0,39]	<0,001																																	
<b>ARR</b>	0,28	1,16	Redukcja względna: 81%	<0,001																																	
<b>ARR dla rzutów wymagających leczenia steroidami</b>	0,15	0,76	Redukcja względna: 80%	<0,001																																	
<b>Roczny wskaźnik hospitalizacji związanych z SM</b>	0,02	0,14	Redukcja względna: 86%	<0,001																																	

Ref. / Autor / Rok	Wyniki				Wnioski																														
	<b>Liczba nowych lub nowo powiększonych zmian w obrazach T2, średnia (SD)</b>	4,2 (17,8)	19,1 (23,6)	Redukcja względna: 78%	<0,001																														
	<b>Liczba zmian GD+ po 2 latach, średnia (SD)</b>	0,5 (2,8)	3,2 (7,4)	Redukcja względna: 84%	<0,001																														
	<b>Liczba nowych zmian w obrazach T1, średnia (SD)</b>	2,2 (6,1)	7,0 (8,8)	Redukcja względna: 69%	<0,001																														
<p>Przeprowadzona analiza wykazała, że zastosowanie natalizumabu w porównaniu z placebo, w populacji pacjentów z szybko postępującą, ciężką postacią RRMS wiąże się z istotnie statystycznie (<math>p &lt; 0,05</math>):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• niższym prawdopodobieństwem wystąpienia potwierdzonej 12-miesięcznej oraz 24-miesięcznej progresji niepełnosprawności;             <ul style="list-style-type: none"> <li>• przedopodobieństwem wystąpienia rzutu w ciągu 2 lat;                 <ul style="list-style-type: none"> <li>• niższym rocznym wskaźnikiem rzutów;</li> </ul> </li> <li>• niższym rocznym wskaźnikiem rzutów, wymagających leczenia sterydami;                 <ul style="list-style-type: none"> <li>• niższym rocznym wskaźnikiem hospitalizacji związanych z SM;</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>• niższą liczbą nowych lub nowo powiększonych zmian w obrazach T2-zależnych, zmian GD+ czy liczby nowych zmian w obrazach T1; w czasie 2 lat terapii.</li> </ul> <p><b>Tabela 286. Skuteczność kliniczna natalizumabu w bezpośrednim porównaniu do placebo w subpopulacji pacjentów z RES, wcześniej nieleczonych [59].</b></p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="background-color: #1a3d4d; color: white;">Punkt końcowy</th> <th style="background-color: #1a3d4d; color: white;">Grupa badana natalizumab</th> <th style="background-color: #1a3d4d; color: white;">Grupa kontrolna Placebo</th> <th style="background-color: #1a3d4d; color: white;">Bezwzględna różnica, 95% CI</th> <th style="background-color: #1a3d4d; color: white;">Wartość p</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><b>Pacjenci wolni od klinicznych objawów choroby, n/N (%)</b></td> <td>98/146 (67%)</td> <td>11/59 (19%)</td> <td>48,5% [36,0; 60,0]</td> <td>&lt;0,0001</td> </tr> <tr> <td><b>Pacjenci wolni od radiologicznych objawów choroby, n/N (%)</b></td> <td>55/144 (38%)</td> <td>2/57 (4%)</td> <td>34,7% [25,4; 44,0]</td> <td>&lt;0,0001</td> </tr> <tr> <td><b>Pacjenci wolni od klinicznych i radiologicznych objawów choroby, n/N (%)</b></td> <td>40/146 (27,4%)*</td> <td>1/59 (1,7%)*</td> <td>25,7% [17,7; 33,7]</td> <td>&lt;0,05</td> </tr> <tr> <td><b>Pacjenci wolni od klinicznych i radiologicznych objawów choroby w 0-1 roku terapii, n/N (%)</b></td> <td>50/146 (34,2%)</td> <td>2/59 (3,4%)</td> <td>30,8%*</td> <td>bd</td> </tr> <tr> <td><b>Pacjenci wolni od klinicznych i radiologicznych objawów choroby w 1-2 roku terapii, n/N (%)</b></td> <td>89/137 (65%)</td> <td>2/56 (3,6%)</td> <td>61,4%*</td> <td>bd</td> </tr> </tbody> </table> <p>*wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych z referencji.</p>						Punkt końcowy	Grupa badana natalizumab	Grupa kontrolna Placebo	Bezwzględna różnica, 95% CI	Wartość p	<b>Pacjenci wolni od klinicznych objawów choroby, n/N (%)</b>	98/146 (67%)	11/59 (19%)	48,5% [36,0; 60,0]	<0,0001	<b>Pacjenci wolni od radiologicznych objawów choroby, n/N (%)</b>	55/144 (38%)	2/57 (4%)	34,7% [25,4; 44,0]	<0,0001	<b>Pacjenci wolni od klinicznych i radiologicznych objawów choroby, n/N (%)</b>	40/146 (27,4%)*	1/59 (1,7%)*	25,7% [17,7; 33,7]	<0,05	<b>Pacjenci wolni od klinicznych i radiologicznych objawów choroby w 0-1 roku terapii, n/N (%)</b>	50/146 (34,2%)	2/59 (3,4%)	30,8%*	bd	<b>Pacjenci wolni od klinicznych i radiologicznych objawów choroby w 1-2 roku terapii, n/N (%)</b>	89/137 (65%)	2/56 (3,6%)	61,4%*	bd
Punkt końcowy	Grupa badana natalizumab	Grupa kontrolna Placebo	Bezwzględna różnica, 95% CI	Wartość p																															
<b>Pacjenci wolni od klinicznych objawów choroby, n/N (%)</b>	98/146 (67%)	11/59 (19%)	48,5% [36,0; 60,0]	<0,0001																															
<b>Pacjenci wolni od radiologicznych objawów choroby, n/N (%)</b>	55/144 (38%)	2/57 (4%)	34,7% [25,4; 44,0]	<0,0001																															
<b>Pacjenci wolni od klinicznych i radiologicznych objawów choroby, n/N (%)</b>	40/146 (27,4%)*	1/59 (1,7%)*	25,7% [17,7; 33,7]	<0,05																															
<b>Pacjenci wolni od klinicznych i radiologicznych objawów choroby w 0-1 roku terapii, n/N (%)</b>	50/146 (34,2%)	2/59 (3,4%)	30,8%*	bd																															
<b>Pacjenci wolni od klinicznych i radiologicznych objawów choroby w 1-2 roku terapii, n/N (%)</b>	89/137 (65%)	2/56 (3,6%)	61,4%*	bd																															

Ref./ Autor/ Rok	Wyniki	Wnioski																																			
	<p>Przeprowadzona analiza wykazała, że zastosowanie natalizumabu w porównaniu z placebo, w populacji pacjentów z szybko postępującą, ciężką postacią RRMS wiąże się z istotnie statystycznie (<math>p &lt; 0,05</math>):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wyższym prawdopodobieństwem braku klinicznych objawów choroby;</li> <li>• wyższym prawdopodobieństwem braku radiologicznych objawów choroby;</li> <li>• wyższym prawdopodobieństwem braku klinicznych i radiologicznych objawów choroby; w czasie 2 lat terapii.</li> </ul> <p>W 1-2 roku terapii odsetek pacjentów leczonych natalizumabem i wolnych od klinicznych i radiologicznych objawów choroby wzrósł względem odsetka w 0-1 roku terapii, podczas gdy w grupie stosującej placebo odsetek pacjentów w obu przedziałach czasowych utrzymywał się na stałym, niskim poziomie [59].</p> <p>W referencji [60] oceniano liczbę rzutów w zależności od czasu, jaki minął od rozpoczęcia terapii natalizumabem/placebo. Dodatkowo uzyskane wyniki porównano z wynikami z badania obserwacyjnego TOP, w którym 90% pacjentów było wcześniej leczonych innymi DMT, a średnia liczba rzutów w roku poprzedzającym terapię natalizumabem wynosiła średnio 1,99 (SD=1,03; mediana=2).</p> <p><b>Tabela 287. Skuteczność kliniczna natalizumabu w bezpośrednim porównaniu do placebo w subpopulacji pacjentów z RES, wcześniej nieleczonych [60].</b></p> <table border="1" data-bbox="398 810 1751 1265"> <thead> <tr> <th>Punkt końcowy</th> <th>Grupa badana natalizumab</th> <th>Grupa kontrolna Placebo</th> <th>HR [95% CI]</th> <th>Wartość p</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Skumulowane ryzyko rzutu w 4 tygodniu od rozpoczęcia terapii (%)</td> <td>6,1</td> <td>8,3</td> <td>0,72 [0,24; 2,16]</td> <td>0,5589</td> </tr> <tr> <td>Skumulowane ryzyko rzutu w 8 tygodniu od rozpoczęcia terapii (%)</td> <td>6,8</td> <td>16,6</td> <td>0,35 [0,14; 0,87]</td> <td><b>0,0243</b></td> </tr> <tr> <td>Skumulowane ryzyko rzutu w 12 tygodniu od rozpoczęcia terapii (%)</td> <td>7,4</td> <td>20,0</td> <td>0,33 [0,14; 0,76]</td> <td><b>0,0090</b></td> </tr> <tr> <td>Skumulowane ryzyko rzutu w 24 tygodniu od rozpoczęcia terapii (%)</td> <td>14,2</td> <td>33,3</td> <td>0,37 [0,20; 0,68]</td> <td><b>0,0015</b></td> </tr> <tr> <td>Skumulowane ryzyko rzutu w 48 tygodniu od rozpoczęcia terapii (%)</td> <td>21,7</td> <td>58,9</td> <td>0,28 [0,17; 0,45]</td> <td><b>&lt;0,0001</b></td> </tr> <tr> <td>Skumulowane ryzyko rzutu w 104 tygodniu od rozpoczęcia terapii (%)</td> <td>29,3</td> <td>76,0</td> <td>0,25 [0,17; 0,39]</td> <td><b>&lt;0,0001</b></td> </tr> </tbody> </table> <p>Przeprowadzona analiza wykazała, że zastosowanie natalizumabu w porównaniu z placebo, w populacji pacjentów z szybko postępującą, ciężką postacią RRMS wiąże się z istotnie statystycznie (<math>p &lt; 0,05</math>) niższym prawdopodobieństwem wystąpienia rzutu w 8, 12, 24, 48 i 104 tygodniu od</p>	Punkt końcowy	Grupa badana natalizumab	Grupa kontrolna Placebo	HR [95% CI]	Wartość p	Skumulowane ryzyko rzutu w 4 tygodniu od rozpoczęcia terapii (%)	6,1	8,3	0,72 [0,24; 2,16]	0,5589	Skumulowane ryzyko rzutu w 8 tygodniu od rozpoczęcia terapii (%)	6,8	16,6	0,35 [0,14; 0,87]	<b>0,0243</b>	Skumulowane ryzyko rzutu w 12 tygodniu od rozpoczęcia terapii (%)	7,4	20,0	0,33 [0,14; 0,76]	<b>0,0090</b>	Skumulowane ryzyko rzutu w 24 tygodniu od rozpoczęcia terapii (%)	14,2	33,3	0,37 [0,20; 0,68]	<b>0,0015</b>	Skumulowane ryzyko rzutu w 48 tygodniu od rozpoczęcia terapii (%)	21,7	58,9	0,28 [0,17; 0,45]	<b>&lt;0,0001</b>	Skumulowane ryzyko rzutu w 104 tygodniu od rozpoczęcia terapii (%)	29,3	76,0	0,25 [0,17; 0,39]	<b>&lt;0,0001</b>	
Punkt końcowy	Grupa badana natalizumab	Grupa kontrolna Placebo	HR [95% CI]	Wartość p																																	
Skumulowane ryzyko rzutu w 4 tygodniu od rozpoczęcia terapii (%)	6,1	8,3	0,72 [0,24; 2,16]	0,5589																																	
Skumulowane ryzyko rzutu w 8 tygodniu od rozpoczęcia terapii (%)	6,8	16,6	0,35 [0,14; 0,87]	<b>0,0243</b>																																	
Skumulowane ryzyko rzutu w 12 tygodniu od rozpoczęcia terapii (%)	7,4	20,0	0,33 [0,14; 0,76]	<b>0,0090</b>																																	
Skumulowane ryzyko rzutu w 24 tygodniu od rozpoczęcia terapii (%)	14,2	33,3	0,37 [0,20; 0,68]	<b>0,0015</b>																																	
Skumulowane ryzyko rzutu w 48 tygodniu od rozpoczęcia terapii (%)	21,7	58,9	0,28 [0,17; 0,45]	<b>&lt;0,0001</b>																																	
Skumulowane ryzyko rzutu w 104 tygodniu od rozpoczęcia terapii (%)	29,3	76,0	0,25 [0,17; 0,39]	<b>&lt;0,0001</b>																																	

Ref./ Autor/ Rok	Wyniki	Wnioski
	<p>rozpoczęcia terapii. Oznacza to, że efekt kliniczny wynikający ze stosowania natalizumabu ujawnia się szybko po rozpoczęciu terapii i utrzymuje w długim okresie obserwacji.</p> <p>Różnicę pomiędzy natalizumabem a placebo w skumulowanym prawdopodobieństwie wystąpienia rzutu w subpopulacji z RES, zaobserwowano już w 45 dniu terapii [6,8% dla natalizumabu vs 16,6% dla placebo, p=0,0243].</p> <p>W badaniu TOP roczny wskaźnik rzutów uległ obniżeniu z wyjściowo 1,99 [95% CI: 1,96 ; 2,03] do 0,26 [95% CI: 0,23; 0,30; p&lt;0,0001] już w 3 miesiącu terapii i utrzymywał się w 4 toku leczenia.</p> <p>W 4, 8 i 12 tygodniu terapii w badaniu TOP, skumulowane ryzyko rzutu zostało oszacowane na odpowiednio 2,4%, 4,0% i 5,7%, a po 2 i 3 latach na odpowiednio 32% i 42%.</p> <p><u>W referencji [61] oceniano skuteczność kliniczną natalizumabu względem placebo między innymi w subpopulacji pacjentów z RES, z wyjściowym wynikiem w skali EDSS wynoszącym <math>\geq 2,0</math> punkty. W subpopulacji RES zaobserwowano istotną klinicznie i statystycznie redukcję wyniku w skali EDSS o <math>\geq 1</math> punkt, utrzymującą się przez 12 tygodni w wyniku stosowania natalizumabu względem placebo (HR =2,43; 95% CI: 1,02–5,77; p&lt;0,045).</u></p>	

#### **14.6. CHARAKTERYSTYKA ORAZ ANALIZA WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH**

W wyniku przeszukiwania medycznych baz danych zidentyfikowano łącznie 18 przeglądów systematycznych z meta-analizą sieciową [102], [103], [104], [105], [106], [107], [108], [109], [110], [111], [112], [113], [115] oraz jeden przegląd systematyczny z meta-analizą [114], a po aktualizacji i modyfikacji strategii wyszukiwania w czerwcu 2023 roku: [116], [117], [118], [119], [120].

Charakterystyka opracowań (badań) wtórnych zaprezentowane zostały w tabeli poniżej.

**W przypadku meta-analiz sieciowych, w których porównywano efekty kliniczne natalizumabu względem wybranych komparatorów, raportowane wyniki przedstawione zostały w rozdziale 5. w zasadniczej części analizy, podczas gdy wyniki starszych meta-analiz, w których skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania natalizumabu oraz komparatorów uszeregowano względem podawania placebo opisano w poniższej tabeli.**

Podsumowanie analizy wyników i wniosków z opracowań (badań) wtórnych zostało omówione w rozdziale 8.2. niniejszego opracowania.

**Tabela 288. Charakterystyka i wyniki opracowań (badań) wtórnych.**

Ref./ Autor/ Rok	Cel opracowania/ analizowana populacja/ interwencja	Kryteria włączenia badań w ramach opracowania	Wyniki autorów opracowania wtórnego	Wnioski
<b>Przeglądy systematyczne z meta-analizą</b>				
<p><b>Fogarty 2016</b> <b>[102]</b></p> <p>Ocena w skali AMSTAR 2: NISKA</p>	<p><u>Cel opracowania:</u> Celem niniejszego przeglądu systematycznego z meta-analizą sieciową było oszacowanie i porównanie skuteczności klinicznej dostępnych terapii stosowanych w rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> Pacjenci z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego (RRMS).</p> <p><u>Interwencje:</u></p>	<p><u>Przeszukano:</u> Przeprowadzono systematyczny przegląd medycznych baz danych EMBASE, MEDLINE (przez PubMed) oraz CENTRAL (przez Cochrane Library) w celu identyfikacji odpowiednich badań klinicznych opublikowanych do marca 2016 roku. Dodatkowo przeszukano strony internetowe agencji <i>European Medicines Agency</i> (EMA) oraz <i>Food and Drug Administration</i> (FDA) w celu identyfikacji przeglądów oraz raportów dotyczących oceny efektywności klinicznej analizowanych preparatów.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> Do przeglądu włączono randomizowane, kontrolowane badania kliniczne (RCT) przeprowadzone wśród</p>	<p>Do opracowania włączono ogółem 28 badań.</p> <p>W meta-analizie sieciowej wykorzystano wyniki badań porównujących DMT z placebo, jak i wyniki porównań bezpośrednich między DMT.</p> <p>Badania były szeroko porównywalne w odniesieniu do wieku pacjentów (21,8-40,4 lata), odsetka kobiet, a także średniej, wyjściowej punktacji w skali EDSS określającej stopień niepełnosprawności (1,9-3,2), średniego czasu trwania choroby przed włączeniem do badania (1,2-10,5) oraz odsetka chorych, którzy otrzymywali wcześniej leczenie za pomocą DMT (0-100%).</p> <p>Zastosowanie każdego z ocenianych leków DMT wiązało się z redukcją ARR względem placebo. Wielkość redukcji wskaźnika ARR wahała się od 15 do 36% dla wszystkich interferonów, octanu glatirameru oraz teryflunomidu, a także od 50 do 69% dla alemtuzumabu, fumaranu dimetylu, fingolimodu oraz natalizumabu. Ryzyko niepełnosprawności potwierdzonej po 3 miesiącach uległo zmniejszeniu o 19-28% w wyniku stosowania interferonów beta (IFN), octanu glatirameru, fingolimodu oraz teryflunomidu, a także o 38-45% po terapii pegylowanym interferonem beta, fumaranem dimetylu oraz natalizumabem, oraz o 68% w przypadku zastosowania alemtuzumabu. Przewaga skuteczności klinicznej względem placebo była najmniej zaznaczona w przypadku leczenia IFN beta-1a 30 µg, IFN beta-1a 22 µg, IFN beta-1b 250 mg oraz octanem glatirameru 20 mg w porównaniu do innych terapii.</p> <p>Wyniki dotyczące oceny postępu niepełnosprawności potwierdzonej po 6 miesiącach różniły się nieznacznie od wyników uzyskanych po 3 miesiącach leczenia dla każdego z analizowanych DMT, za wyjątkiem interferonu beta-1b 250 µg, który wykazywał dużo większą skuteczność w ocenie parametru po 6 miesiącach leczenia.</p> <p>Skumulowana analiza rankingowa wykazała, że alemtuzumab oraz natalizumab charakteryzują się największą skutecznością w zakresie redukcji wskaźnika ARR, zmniejszenia progresji niepełnosprawności potwierdzonej po 3 miesiącach, podczas gdy interferon beta-1a 30 µg znalazł się na ostatnim oraz przedostatnim miejscu w zestawieniu analizowanych DMT w odniesieniu do ocenianych parametrów.</p> <p>Alemtuzumab oraz natalizumab wykazały wysoką skuteczność w zakresie redukcji progresji niepełnosprawności potwierdzonej po 6 miesiącach. W przypadku fingolimodu, wykazał on wysoką skuteczność w zakresie redukcji wskaźnika ARR, ale o połowę mniejszą w zakresie redukcji progresji niepełnosprawności.</p>	<p>Wyniki przeglądu systematycznego wraz z meta-analizą sieciową wykazały, że natalizumab oraz alemtuzumab cechują się największą skutecznością spośród ocenianych leków modyfikujących przebieg choroby.</p>



Ref./ Autor/ Rok	Cel opracowania/ analizowana populacja/ interwencja	Kryteria włączenia badań w ramach opracowania	Wyniki autorów opracowania wtórnego	Wnioski
	<p>natalizumab, interferon beta-1b (podawany podskórnie), interferon beta-1a (podawany podskórnie), interferon beta-1a (podawany domięśniowo), peginterferon beta-1a, octan glatirameru, alemtuzumab, fingolimod, teryflunomid lub fumaran dimetylu.</p>	<p>dorosłych pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego, w których porównywano terapie modyfikujące przebieg choroby zarejestrowane w USA lub Europie do stosowania w leczeniu RRMS.</p> <p><u>Badania włączone:</u> W wyniku systematycznego przeglądu medycznych baz danych zidentyfikowano łącznie 6086 potencjalnie przydatnych publikacji, z których 28 spełniło kryteria włączenia do niniejszego opracowania. Badania opublikowane były między 1993 a 2014 rokiem i obejmowały 17 040 pacjentów. Wyniki parametru ARR uzyskano ze wszystkich 28 badań, podczas gdy dane z zakresu postępu niepełnosprawności potwierdzonej po 3 oraz po 6 miesiącach</p>		

Ref./ Autor/ Rok	Cel opracowania/ analizowana populacja/ interwencja	Kryteria włączenia badań w ramach opracowania	Wyniki autorów opracowania wtórnego	Wnioski
		dostępne były w 16 badaniach.		

<p><b>Giovannoni 2020 [103]</b></p> <p>Ocena w skali AMSTAR 2: NISKA</p>	<p><u>Cel opracowania:</u> Celem niniejszego przeglądu systematycznego z pośrednim porównaniem mieszanym (MTC) była ocena efektów klinicznych stosowania leków modyfikujących przebieg choroby (DMT) w dawkach zarejestrowanych w UE względem placebo w leczeniu remisyjno-rzutowej postaci stwardnienia rozsianego.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> Pacjenci z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego (RRMS).</p> <p><u>Interwencje:</u> natalizumab, fumaran</p>	<p><u>Przeszukano:</u> Przeprowadzono wyszukiwanie w 14 bazach danych, w tym: MEDLINE, Embase, CENTRAL, CDSR oraz DARE, do czerwca 2018 roku. Nie stosowano ograniczeń do języka publikacji.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> W opracowaniu uwzględniono wyniki prospektywnych, randomizowanych badań klinicznych przeprowadzonych w populacji dorosłych chorych (tj. w wieku <math>\geq 18</math> lat) z potwierdzonym RRMS (<math>\geq 85\%</math> badanej populacji) i poddanych leczeniu za pomocą DMT. Wykluczono badania przeprowadzone przez autorów opracowania.</p> <p><u>Badania włączone:</u> Do przeglądu włączono 51 badań RCT opisanych w 779 publikacjach, z których w ramach porównań pośrednich uwzględniono dane z 33 badań klinicznych (18 badań z grupą placebo oraz 15 badań z aktywną grupą kontrolną).</p>	<p>W ramach przeglądu przeprowadzono porównanie pośrednie z wykorzystaniem metody <i>Mixed treatment comparisons</i> (MTC).</p> <p>Punktami końcowymi poddanymi ocenie w ramach porównania były:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- roczny wskaźnik rzutów; ARR,</li> <li>- progresja niepełnosprawności potwierdzona po 3 miesiącach,</li> <li>- progresja niepełnosprawności potwierdzona po 6 miesiącach,</li> <li>- wystąpienie ciężkich (ang. <i>serious</i>) zdarzeń/ działań niepożądanych.</li> </ul> <p>Okres obserwacji wynosił <math>\geq 12</math> miesięcy.</p> <p>W niniejszym opracowaniu uwzględniono wyniki przeprowadzonych porównań dla natalizumabu oraz innych DMT będących komparatorami dla ocenianej interwencji (nie uwzględniono danych dla alemtuzumabu oraz okrelizumabu).</p> <p>Mieszane porównanie pośrednie przeprowadzono metodą Bayesa.</p> <p><b>Wyniki porównania natalizumabu oraz interferonu beta, peginterferonu beta, octanu glatirameru, fumaranu dimetylu, kladrybiny, fingolimodu i teryflunomidu względem placebo przedstawiono w rozdziale 5.</b></p>	<p>-</p>
--	---	--	---	----------

Ref./ Autor/ Rok	Cel opracowania/ analizowana populacja/ interwencja	Kryteria włączenia badań w ramach opracowania	Wyniki autorów opracowania wtórnego	Wnioski
	dimetylu, interferon beta- 1a, peginterferon beta-1a, interferonu beta- 1b, octan glatirameru, fingolimod, teryflunomid, alemtuzumab, okrelizumab, kladrybina lub placebo.			

<p><b>Lucchetta 2018 [104]</b></p> <p>Ocena w skali AMSTAR 2: NISKA</p>	<p><u>Cel opracowania:</u> Celem niniejszego przeglądu systematycznego z meta-analizą sieciową było oszacowanie i porównanie skuteczności klinicznej dostępnych terapii stosowanych w rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> Pacjenci z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego (RRMS).</p> <p><u>Interwencje:</u> natalizumab, alemtuzumab, azatiopryna, kladrybina, daklizumab, fumaran dimetylu, fingolimod,</p>	<p><u>Przeszukano:</u> Wyszukiwanie przeprowadzono w bazie PubMed oraz Scopus bez ograniczeń odnośnie języka publikacji. Data ostatniego wyszukiwania: maj 2017 rok. Przeszukano także rejestr badań klinicznych (ClinicalTrials) oraz bibliografię zidentyfikowanych przeglądów oraz badań pierwotnych.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> W opracowaniu uwzględniono wyniki randomizowanych badań klinicznych (II i dalszej fazy), w tym analizy <i>post-hoc</i>, w których analizowano efekty kliniczne DMT i leków immunosupresyjnych w monoterapii. Wykluczono badania z okresem obserwacji &lt;12 tygodni oraz dotyczące innych niż RRMS postaci stwardnienia rozsianego.</p> <p><u>Badania włączone:</u> Do przeglądu włączono 40 badań RCT opisanych w 49 publikacjach, z których w ramach meta-analizy sieciowej</p>	<p>W ramach meta-analizy sieciowej ocenianymi punktami końcowymi były:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- roczny wskaźnik rzutów (ARR),</li> <li>- progresja niepełnosprawności potwierdzona po 3 miesiącach,</li> <li>- progresja niepełnosprawności potwierdzona po 6 miesiącach,</li> <li>- przerwanie leczenia z powodu zdarzeń/ działań niepożądanych.</li> </ul> <p>Okres obserwacji w większości badań wynosił 96 tygodni (IQR: 48–96).</p> <p>Autorzy sugerują podział leków modyfikujących przebieg choroby na 3 kategorie, w zależności od skuteczności: wysoce skuteczne (do których zaliczono między innymi natalizumab), o średniej skuteczności (do których zaliczono między innymi fumaran dimetylu w dawce 240 mg/2x dobę) oraz o niskiej skuteczności (do której zaliczono pozostałe komparatory dla natalizumabu zdefiniowane w niniejszej Analizie klinicznej, w tym interferony).</p> <p><b>Wyniki pośredniego porównania natalizumabu z interferonem beta, peginterferonem beta, octanem glatirameru, fumaranem dimetylu, kladrybiną, fingolimodem i teryflunomidem przedstawiono w rozdziale 5.</b></p>	<p>-</p>
---	--	--	---	----------

Ref./ Autor/ Rok	Cel opracowania/ analizowana populacja/ interwencja	Kryteria włączenia badań w ramach opracowania	Wyniki autorów opracowania wtórnego	Wnioski
	interferon beta-1a, peginterferon beta-1a, interferon beta-1b, octan glatirameru, teryflunomid, okrelizumab, rytuksymab lub placebo.	uwzględniono dane z 37 badań klinicznych (10 badań z grupą placebo, 16 badań z aktywną grupą kontrolną oraz 14 badań porównujących różne schematy dawkowania DMT). Badania opublikowane zostały między 1995 a 2017 rokiem. W 8 badaniach uwzględniono tylko chorych uprzednio nieleczonych, w 1 badaniu – tylko chorych wcześniej poddanych leczeniu, do 16 badań włączono pacjentów zarówno wcześniej nieleczonych, jak i leczonych, a w 15 publikacjach nie podano informacji na ten temat.		

<p><b>Xu 2018</b> <b>[105]</b></p> <p>Ocena w skali AMSTAR 2: NISKA</p>	<p><u>Cel opracowania:</u> W ramach niniejszego przeglądu systematycznego z meta-analizą sieciową porównywano efekty kliniczne stosowania leków będących przeciwciałami monoklonalnymi w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> Pacjenci dorośli z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego (RRMS).</p> <p><u>Interwencje:</u> natalizumab, alemtuzumab, daklizumab, okrelizumab, interferon beta-1a lub placebo.</p>	<p><u>Przeszukano:</u> Przeszukano elektroniczne bazy danych: Pubmed, Embase, oraz Cochrane Library do 15 września 2017 roku, a także ręcznie przeszukano bibliografie zidentyfikowanych publikacji.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> Do przeglądu kwalifikowano randomizowane badania kliniczne opublikowane w języku angielskim, w których analizowano DMT będące przeciwciałami monoklonalnymi. Grupę kontrolną mogły stanowić ww. przeciwciała monoklonalne, interferon beta-1a lub placebo.</p> <p><u>Badania włączone:</u> Ostatecznie w opracowaniu uwzględniono 14 badań RCT, w których uczestniczyło łącznie 9412 chorych na RRMS. W meta-analizie sieciowej najczęściej wykorzystanym wspólnym komparatorem był interferon beta.</p>	<p>Pierwszorzędowym punktem końcowym ocenianym w ramach meta-analizy sieciowej był:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- roczny wskaźnik rzutów (ARR),</li> <li>- wystąpienie ciężkich zdarzeń/ działań niepożądanych.</li> </ul> <p>Dane z zakresu ARR raportowano w 12 badaniach RCT uwzględniających 8259 chorych, a wyniki dotyczące częstości ciężkich zdarzeń niepożądanych w 14 badaniach RCT obejmujących łącznie 9412 pacjentów.</p> <p><b>Wyniki pośredniego porównania natalizumabu z interferonem beta-1a przedstawiono w rozdziale 5.</b></p>	<p>-</p>
---	--	---	--	----------

<p><b>Li 2020 [106]</b></p> <p>Ocena w skali AMSTAR 2: NISKA</p>	<p><u>Cel opracowania:</u> W niniejszym przeglądzie systematycznym z meta-analizą sieciową oceniano efekty kliniczne 15 leków DMT zarejestrowanych przez agencję FDA w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> Pacjenci z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego (RRMS).</p> <p><u>Interwencje:</u> interferon beta-1b (Betaseron), interferon beta-1a (Avonex), octan glatirameru, mitoksantron, interferon beta-1a (Rebif), natalizumab,</p>	<p><u>Przeszukano:</u> Wyszukiwanie przeprowadzono w bazach: Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), MEDLINE (PubMed), Embase (Embase.com), ClinicalTrials.gov oraz rejestrze <i>World Health Organization International Clinical Trials Registry Platform</i> (apps.who.int/trialsearch) do 31 października 2018 roku. Przeszukano także bibliografie w zidentyfikowanych artykułach.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> Do przeglądu włączono randomizowane badania kliniczne, w których porównywano DMT zarejestrowane przez FDA stosowane w monoterapii względem placebo lub <i>head-to-head</i> u chorych z rozpoznaniem RRMS, bez względu na wiek i płeć.</p> <p><u>Badania włączone:</u> Finalnie, do przeglądu włączono 23 badania RCT opublikowane w latach 1987-2018 uwzględniające łącznie 14 096 pacjentów z</p>	<p>Pierwszorzędowym punktem końcowym ocenianym w ramach meta-analizy było:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- wystąpienie co najmniej 1 nawrotu w czasie 24 miesięcy,</li> <li>- przerwanie leczenia z powodu zdarzeń/ działań niepożądanych w czasie 24 miesięcy.</li> </ul> <p>W przypadku drugorzędowych punktów końcowych, również ekstrahowano dane dla okresu obserwacji wynoszącego 24 miesiące.</p> <p><b>Wyniki pośredniego porównania natalizumabu z interferonem beta, peginterferonem beta, octanem glatirameru, fumaranem dimetylu, fingolimodem i teryflunomidem przedstawiono w rozdziale 5.</b></p>	<p>-</p>
--	--	---	---	----------



Ref./ Autor/ Rok	Cel opracowania/ analizowana populacja/ interwencja	Kryteria włączenia badań w ramach opracowania	Wyniki autorów opracowania wtórnego	Wnioski
	fingolimod, teryflunomid, fumaran dimetylu, peginterferon beta-1a (Plegridy), alemtuzumab oraz okrelizumab.	RRMS. Większość z 12 analizowanych leków DMT zostało porównane z placebo w co najmniej 1 badaniu klinicznym, a 7 preparatów porównywano bezpośrednio względem siebie.		

<p><b>Lucchetto 2019 [107]</b></p> <p>Ocena w skali AMSTAR 2: NISKA</p>	<p><u>Cel opracowania:</u> Celem przeglądu systematycznego z meta-analizą sieciową była ocena bezpieczeństwa stosowania wszystkich dostępnych DMT.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> Pacjenci z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego (RRMS).</p> <p><u>Interwencje:</u> natalizumab, alemtuzumab, kladrybina, fumaran dimetylu, fingolimod, interferon beta-1a, peginterferon beta-1a, interferon beta-1b, octan glatirameru, teryflunomid, okrelizumab lub placebo.</p>	<p><u>Przeszukano:</u> Przeprowadzono wyszukiwanie w bazach danych: PubMed oraz Scopus, bez ograniczeń czasowych oraz języka publikacji, do kwietnia 2018 roku. Przeszukano także rejestr badań klinicznych (ClinicalTrials) oraz bibliografie publikacji włączonych pierwotnie do opracowania.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> W opracowaniu uwzględniono wyniki randomizowanych badań klinicznych (II i dalszej fazy), w tym analizy <i>post-hoc</i> oraz badań obserwacyjnych (kohortowych, kliniczno-kontrolnych, retrospektywnych lub prospektywnych) w których analizowano bezpieczeństwo stosowania DMT w monoterapii. Wykluczono badania z okresem obserwacji &lt;12 tygodni oraz dłuższym niż 162 tygodnie, dotyczące innych niż RRMS postaci stwardnienia rozsianego oraz obejmujące mniej niż 50 pacjentów.</p>	<p>W badaniach analizowano bezpieczeństwo stosowania 13 zarejestrowanych schematów dawkowania DMT, w tym w 28 badaniach bezpośrednio porównywano różne DMT, a pozostałe badania zawierały porównania DMT względem placebo.</p> <p>Uwzględniając wszystkie włączone badania randomizowane oraz obserwacyjne, 368 oraz 149 punktów końcowych z zakresu bezpieczeństwa terapie było raportowanych odpowiednio w co najmniej 1 oraz 2 badaniach.</p> <p><b>Wyniki pośredniego porównania natalizumabu z interferonem beta, peginterferonem beta, octanem glatirameru, fingolimodem i fumaranem dimetylu przedstawiono w rozdziale 5.</b></p> <p>Nie zidentyfikowano badań dotyczących stosowania teryflunomidu w dawce 14 mg/dobę spełniających kryteria włączenia do meta-analizy sieciowej.</p>	<p>-</p>
---	---	--	---	----------

Ref./ Autor/ Rok	Cel opracowania/ analizowana populacja/ interwencja	Kryteria włączenia badań w ramach opracowania	Wyniki autorów opracowania wtórnego	Wnioski
		<p><u>Badania włączone:</u> Zidentyfikowano pierwotnie 3343 publikacje; do przeglądu włączono 53 publikacje dotyczące 33 badań RCT oraz 14 badań kohortowych, które opublikowane zostały między 1995 a 2018 rokiem. Spośród ww. badań, w 5 uwzględniano chorych wcześniej nieleczonych, w 5 kolejnych – tylko pacjentów poddanych wcześniejszemu leczeniu, a w 18 badaniach nie podano informacji na ten temat.</p>		

<p><b>Liu i wsp., 2021 [108]</b></p> <p>Ocena w skali AMSTAR 2: NISKA</p>	<p><u>Cel opracowania:</u> Porównanie efektywności klinicznej i poziomu przestrzegania terapii (ang. <i>compliance</i>) leków modyfikujących chorobę (DMT) zatwierdzonych przez FDA, stosowanych u chorych z RRMS.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> Pacjenci dorośli z rzutowo-remisyjną (RRMS) postacią stwardnienia rozsianego.</p> <p><u>Interwencje:</u> interferon beta, peginterferon beta, octan glatirameru, mitoksantron, natalizumab, fingolimod, teryflunomid, fumaran dimetylu, alemtuzumab, cyklofosfamid, lakwinimod, okrelizumab, kładrybina, azatiopryna,</p>	<p>Przeszukano: Przeszukano PubMed, EMBASE i Cochrane Library w poszukiwaniu kwalifikujących się randomizowanych badań klinicznych opublikowanych do 5 listopada 2020 roku.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> - artykuły w języku angielskim; - badania które obejmowały dorosłych uczestników z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego (RRMS); - randomizowane badania kliniczne; - okres obserwacji ograniczony do 24 miesięcy.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> - uczestnicy byli zdiagnozowani z jakimkolwiek innymi typami stwardnienia rozsianego z wyjątkiem RRMS; - czas obserwacji był krótszy niż 24 miesiące lub brak było wyników dla 24 miesięcy, gdy czas obserwacji był dłuższy niż ten okres; - badania przeprowadzone w układzie grup krzyżowych; - badany lek nie został jeszcze zatwierdzony do praktyki klinicznej lub został wycofany z rynku</p>	<p>W zakresie punktów końcowych skupiono rozpatrywano: - roczny wskaźnik rzutów; - przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych; - wyniki badania metodą rezonansu magnetycznego (redukcję liczby zmian w obrazach T2 oraz redukcję nowych zmian GD+); - 3-miesięczną progresję niepełnosprawności.</p> <p><b>Roczny wskaźnik rzutów</b></p> <p>W poniższej tabeli przedstawiono wyniki meta-analizy sieciowej odnośnie rocznego wskaźnika rzutów dla porównania natalizumabu i rozpatrywanych w Analizie klinicznej komparatorów względem placebo.</p> <table border="1" data-bbox="855 539 1803 861"> <thead> <tr> <th>Interwencja</th> <th>HR [95% CrI]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><b>Natalizumab, 300 mg</b></td> <td><b>0,32 [0,26; 0,38]</b></td> </tr> <tr> <td><b>Fumaran dimetylu, 240 mg bid</b></td> <td><b>0,50 [0,43; 0,59]</b></td> </tr> <tr> <td><b>Octan glatirameru, 20 mg</b></td> <td><b>0,67 [0,57; 0,78]</b></td> </tr> <tr> <td><b>Interferon beta-1a, 44 µg</b></td> <td><b>0,68 [0,58; 0,80]</b></td> </tr> <tr> <td><b>Interferon beta-1b, 250 µg</b></td> <td><b>0,68 [0,54; 0,83]</b></td> </tr> <tr> <td><b>Teryflunomid, 14 mg</b></td> <td><b>0,69 [0,57; 0,83]</b></td> </tr> <tr> <td><b>Teryflunomid 14 mg</b></td> <td><b>0,69 [0,57; 0,83]</b></td> </tr> <tr> <td><b>Interferon beta-1a, 22 µg</b></td> <td><b>0,71 [0,60; 0,85]</b></td> </tr> <tr> <td><b>Interferon beta-1a, 30 µg</b></td> <td><b>0,75 [0,65; 0,87]</b></td> </tr> <tr> <td><b>Kładrybina 3,5 mg/kg</b></td> <td><b>0,42 [0,33; 0,55]</b></td> </tr> <tr> <td><b>Fingolimod 0,5 mg</b></td> <td><b>0,48 [0,41; 0,57]</b></td> </tr> </tbody> </table> <p>Przeprowadzona meta-analiza sieciowa wykazała, że stosowanie następujących zarówno natalizumabu jak i komparatorów wiąże się z <b>istotną statystycznie (p&lt;0,05) redukcją rocznego wskaźnika rzutów</b> porównaniu do placebo. W przypadku natalizumabu redukcja ARR była najwyższa w zestawieniu z komparatorami.</p> <p><b>Wyniki badania metodą rezonansu magnetycznego</b></p> <p>W poniższej tabeli przedstawiono wyniki meta-analizy sieciowej odnośnie wyników badań metodą rezonansu magnetycznego dla porównania natalizumabu i rozpatrywanych w Analizie klinicznej komparatorów względem placebo.</p> <table border="1" data-bbox="855 1197 1803 1385"> <thead> <tr> <th>Interwencja alternatywna (komparator)</th> <th>MD [95% CrI]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><b>Liczba zmian T2 (zmiana względem wartości wyjściowej)</b></td> <td></td> </tr> <tr> <td><b>Natalizumab, 300 mg</b></td> <td><b>-9,1 [-11; -7]</b></td> </tr> <tr> <td><b>Fumaran dimetylu, 240 mg bid</b></td> <td><b>-13 [-17; -10]</b></td> </tr> <tr> <td><b>Octan glatirameru, 20 mg</b></td> <td><b>-9,8 [-14; -6,0]</b></td> </tr> <tr> <td><b>Interferon beta-1a, 44 µg</b></td> <td><b>-9,6 [-14; -5,7]</b></td> </tr> <tr> <td><b>Interferon beta-1a, 30 µg</b></td> <td><b>-8,0 [-9,4; -6,6]</b></td> </tr> </tbody> </table>	Interwencja	HR [95% CrI]	<b>Natalizumab, 300 mg</b>	<b>0,32 [0,26; 0,38]</b>	<b>Fumaran dimetylu, 240 mg bid</b>	<b>0,50 [0,43; 0,59]</b>	<b>Octan glatirameru, 20 mg</b>	<b>0,67 [0,57; 0,78]</b>	<b>Interferon beta-1a, 44 µg</b>	<b>0,68 [0,58; 0,80]</b>	<b>Interferon beta-1b, 250 µg</b>	<b>0,68 [0,54; 0,83]</b>	<b>Teryflunomid, 14 mg</b>	<b>0,69 [0,57; 0,83]</b>	<b>Teryflunomid 14 mg</b>	<b>0,69 [0,57; 0,83]</b>	<b>Interferon beta-1a, 22 µg</b>	<b>0,71 [0,60; 0,85]</b>	<b>Interferon beta-1a, 30 µg</b>	<b>0,75 [0,65; 0,87]</b>	<b>Kładrybina 3,5 mg/kg</b>	<b>0,42 [0,33; 0,55]</b>	<b>Fingolimod 0,5 mg</b>	<b>0,48 [0,41; 0,57]</b>	Interwencja alternatywna (komparator)	MD [95% CrI]	<b>Liczba zmian T2 (zmiana względem wartości wyjściowej)</b>		<b>Natalizumab, 300 mg</b>	<b>-9,1 [-11; -7]</b>	<b>Fumaran dimetylu, 240 mg bid</b>	<b>-13 [-17; -10]</b>	<b>Octan glatirameru, 20 mg</b>	<b>-9,8 [-14; -6,0]</b>	<b>Interferon beta-1a, 44 µg</b>	<b>-9,6 [-14; -5,7]</b>	<b>Interferon beta-1a, 30 µg</b>	<b>-8,0 [-9,4; -6,6]</b>	<p>Spośród wszystkich leków uwzględnionych w przeglądzie natalizumab należał do najskuteczniejszych w zakresie redukcji rocznego wskaźnika rzutów oraz ograniczania postępu niepełnosprawności, także w porównaniu do komparatorów rozpatrywanych w ramach niniejszej analizy</p>
Interwencja	HR [95% CrI]																																									
<b>Natalizumab, 300 mg</b>	<b>0,32 [0,26; 0,38]</b>																																									
<b>Fumaran dimetylu, 240 mg bid</b>	<b>0,50 [0,43; 0,59]</b>																																									
<b>Octan glatirameru, 20 mg</b>	<b>0,67 [0,57; 0,78]</b>																																									
<b>Interferon beta-1a, 44 µg</b>	<b>0,68 [0,58; 0,80]</b>																																									
<b>Interferon beta-1b, 250 µg</b>	<b>0,68 [0,54; 0,83]</b>																																									
<b>Teryflunomid, 14 mg</b>	<b>0,69 [0,57; 0,83]</b>																																									
<b>Teryflunomid 14 mg</b>	<b>0,69 [0,57; 0,83]</b>																																									
<b>Interferon beta-1a, 22 µg</b>	<b>0,71 [0,60; 0,85]</b>																																									
<b>Interferon beta-1a, 30 µg</b>	<b>0,75 [0,65; 0,87]</b>																																									
<b>Kładrybina 3,5 mg/kg</b>	<b>0,42 [0,33; 0,55]</b>																																									
<b>Fingolimod 0,5 mg</b>	<b>0,48 [0,41; 0,57]</b>																																									
Interwencja alternatywna (komparator)	MD [95% CrI]																																									
<b>Liczba zmian T2 (zmiana względem wartości wyjściowej)</b>																																										
<b>Natalizumab, 300 mg</b>	<b>-9,1 [-11; -7]</b>																																									
<b>Fumaran dimetylu, 240 mg bid</b>	<b>-13 [-17; -10]</b>																																									
<b>Octan glatirameru, 20 mg</b>	<b>-9,8 [-14; -6,0]</b>																																									
<b>Interferon beta-1a, 44 µg</b>	<b>-9,6 [-14; -5,7]</b>																																									
<b>Interferon beta-1a, 30 µg</b>	<b>-8,0 [-9,4; -6,6]</b>																																									

	rytuksymab, ozanimod i ofatumumab	światowego (np. daklizumab); - badanie zostało ocenione jako „wysokiego ryzyka”.  <u>Badania włączone:</u> Ostatecznie do opracowania włączono 21 badań z udziałem 22 226 dorosłych uczestników z RRMS.  Przegląd systematyczny został zarejestrowany w PROSPERO (CRD42020219149).	<table border="1" data-bbox="857 225 1805 443"> <tr> <td><b>Fingolimod 0,5 mg</b></td> <td><b>-7,0 [-8,4; -5,7]</b></td> </tr> <tr> <td colspan="2"><b>Liczba zmian GD+ (zmiana względem wartości wyjściowej)</b></td> </tr> <tr> <td><b>Natalizumab, 300 mg</b></td> <td><b>-1,1 [-1,9; -0,27]</b></td> </tr> <tr> <td><b>Fumaran dimetylu, 240 mg bid</b></td> <td><b>-1,6 [-2,3; -0,96]</b></td> </tr> <tr> <td><b>Octan glatirameru, 20 mg</b></td> <td><b>-1,3 [-2,1; -0,41]</b></td> </tr> <tr> <td><b>Interferon beta-1a, 44 µg</b></td> <td><b>-1,2 [-2,4; -0,098]</b></td> </tr> <tr> <td><b>Interferon beta-1a, 30 µg</b></td> <td><b>-1,2 [-1,7; -0,72]</b></td> </tr> <tr> <td><b>Fingolimod 0,5 mg</b></td> <td><b>-0,85 [-1,4; -0,28]</b></td> </tr> </table> <p>Przeprowadzona meta-analiza sieciowa wykazała, że stosowanie następujących interwencji wiąże się z <b>istotną statystycznie (p&lt;0,05) poprawą wyników badań metodą rezonansu magnetycznego</b> (tj. zmniejszeniem liczby zmian T2 i GD+ względem wartości wyjściowej) w porównaniu do placebo:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• natalizumabu;</li> <li>• fumaranu dimetylu dawce 240 mg przyjmowanego dwa razy na dobę;</li> <li>• octanu glatirameru w dawce 20 mg;</li> <li>• interferonu beta-1a w dawce 44 i 30 µg;</li> <li>• fingolimodu w dawce 0,5 mg.</li> </ul> <p><b>3-miesięczna progresja niepełnosprawności</b></p> <p>W poniższej tabeli przedstawiono wyniki meta-analizy sieciowej odnośnie 3-miesięcznej progresji niepełnosprawności dla porównania natalizumabu i rozpatrywanych w Analizie klinicznej komparatorów względem placebo.</p> <table border="1" data-bbox="857 884 1805 1206"> <thead> <tr> <th><b>Interwencja</b></th> <th><b>Współczynnik częstości (RR) [95% CrI]</b></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><b>Natalizumab, 300 mg</b></td> <td><b>0,64 [0,48; 0,86]</b></td> </tr> <tr> <td><b>Fumaran dimetylu, 240 mg bid</b></td> <td><b>0,65 [0,51; 0,84]</b></td> </tr> <tr> <td><b>Octan glatirameru, 20 mg</b></td> <td>0,86 [0,62; 1,2]</td> </tr> <tr> <td><b>Interferon beta-1a, 44 mg</b></td> <td><b>0,70 [0,50; 0,99]</b></td> </tr> <tr> <td><b>Interferon beta-1b, 250 mg</b></td> <td>0,90 [0,57; 1,4]</td> </tr> <tr> <td><b>Teryflunomid, 14 mg</b></td> <td>0,73 [0,53; 1,0]</td> </tr> <tr> <td><b>Interferon beta-1a, 22 mg</b></td> <td>0,81 [0,58; 1,1]</td> </tr> <tr> <td><b>Interferon beta-1a, 30 mg</b></td> <td><b>0,72 [0,53; 0,98]</b></td> </tr> <tr> <td><b>Fingolimod 0,5 mg</b></td> <td><b>0,80 [0,64; 0,99]</b></td> </tr> <tr> <td><b>Ofatumumab 20 mg</b></td> <td><b>0,50 [0,32; 0,78]</b></td> </tr> <tr> <td><b>Ozanimod 1 mg</b></td> <td><b>0,79 [0,47; 1,30]</b></td> </tr> </tbody> </table> <p>Przeprowadzona meta-analiza sieciowa wykazała, że stosowanie następujących interwencji wiąże się z <b>istotną statystycznie (p&lt;0,05) redukcją ryzyka 3-miesięcznej progresji niepełnosprawności</b> w porównaniu do placebo:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• natalizumabu;</li> <li>• fumaranu dimetylu dawce 240 mg przyjmowanego dwa razy na dobę;</li> <li>• interferonu beta-1a w dawce 44 i 30 µg;</li> </ul>	<b>Fingolimod 0,5 mg</b>	<b>-7,0 [-8,4; -5,7]</b>	<b>Liczba zmian GD+ (zmiana względem wartości wyjściowej)</b>		<b>Natalizumab, 300 mg</b>	<b>-1,1 [-1,9; -0,27]</b>	<b>Fumaran dimetylu, 240 mg bid</b>	<b>-1,6 [-2,3; -0,96]</b>	<b>Octan glatirameru, 20 mg</b>	<b>-1,3 [-2,1; -0,41]</b>	<b>Interferon beta-1a, 44 µg</b>	<b>-1,2 [-2,4; -0,098]</b>	<b>Interferon beta-1a, 30 µg</b>	<b>-1,2 [-1,7; -0,72]</b>	<b>Fingolimod 0,5 mg</b>	<b>-0,85 [-1,4; -0,28]</b>	<b>Interwencja</b>	<b>Współczynnik częstości (RR) [95% CrI]</b>	<b>Natalizumab, 300 mg</b>	<b>0,64 [0,48; 0,86]</b>	<b>Fumaran dimetylu, 240 mg bid</b>	<b>0,65 [0,51; 0,84]</b>	<b>Octan glatirameru, 20 mg</b>	0,86 [0,62; 1,2]	<b>Interferon beta-1a, 44 mg</b>	<b>0,70 [0,50; 0,99]</b>	<b>Interferon beta-1b, 250 mg</b>	0,90 [0,57; 1,4]	<b>Teryflunomid, 14 mg</b>	0,73 [0,53; 1,0]	<b>Interferon beta-1a, 22 mg</b>	0,81 [0,58; 1,1]	<b>Interferon beta-1a, 30 mg</b>	<b>0,72 [0,53; 0,98]</b>	<b>Fingolimod 0,5 mg</b>	<b>0,80 [0,64; 0,99]</b>	<b>Ofatumumab 20 mg</b>	<b>0,50 [0,32; 0,78]</b>	<b>Ozanimod 1 mg</b>	<b>0,79 [0,47; 1,30]</b>
<b>Fingolimod 0,5 mg</b>	<b>-7,0 [-8,4; -5,7]</b>																																										
<b>Liczba zmian GD+ (zmiana względem wartości wyjściowej)</b>																																											
<b>Natalizumab, 300 mg</b>	<b>-1,1 [-1,9; -0,27]</b>																																										
<b>Fumaran dimetylu, 240 mg bid</b>	<b>-1,6 [-2,3; -0,96]</b>																																										
<b>Octan glatirameru, 20 mg</b>	<b>-1,3 [-2,1; -0,41]</b>																																										
<b>Interferon beta-1a, 44 µg</b>	<b>-1,2 [-2,4; -0,098]</b>																																										
<b>Interferon beta-1a, 30 µg</b>	<b>-1,2 [-1,7; -0,72]</b>																																										
<b>Fingolimod 0,5 mg</b>	<b>-0,85 [-1,4; -0,28]</b>																																										
<b>Interwencja</b>	<b>Współczynnik częstości (RR) [95% CrI]</b>																																										
<b>Natalizumab, 300 mg</b>	<b>0,64 [0,48; 0,86]</b>																																										
<b>Fumaran dimetylu, 240 mg bid</b>	<b>0,65 [0,51; 0,84]</b>																																										
<b>Octan glatirameru, 20 mg</b>	0,86 [0,62; 1,2]																																										
<b>Interferon beta-1a, 44 mg</b>	<b>0,70 [0,50; 0,99]</b>																																										
<b>Interferon beta-1b, 250 mg</b>	0,90 [0,57; 1,4]																																										
<b>Teryflunomid, 14 mg</b>	0,73 [0,53; 1,0]																																										
<b>Interferon beta-1a, 22 mg</b>	0,81 [0,58; 1,1]																																										
<b>Interferon beta-1a, 30 mg</b>	<b>0,72 [0,53; 0,98]</b>																																										
<b>Fingolimod 0,5 mg</b>	<b>0,80 [0,64; 0,99]</b>																																										
<b>Ofatumumab 20 mg</b>	<b>0,50 [0,32; 0,78]</b>																																										
<b>Ozanimod 1 mg</b>	<b>0,79 [0,47; 1,30]</b>																																										

Ref./ Autor/ Rok	Cel opracowania/ analizowana populacja/ interwencja	Kryteria włączenia badań w ramach opracowania	Wyniki autorów opracowania wtórnego	Wnioski
			<ul style="list-style-type: none"> <li>• fingolimodu w dawce 0,5 mg;;</li> <li>• ofatumumabu w dawce 20 mg;</li> <li>• ozanimod w dawce 1 mg.</li> </ul> <p>Przeprowadzona meta-analiza sieciowa wykazała, że stosowanie następujących interwencji wiąże się z <b>brakiem istotnych statystycznie (<math>p&gt;0,05</math>) różnic w zakresie ryzyka 3-miesięcznej progresji niepełnosprawności</b> w porównaniu do placebo:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• octanu glatirameru w dawce 20 mg;</li> <li>• interferonu beta-1b w dawce 250 µg;</li> <li>• teryflunomidu w dawce 14 mg.</li> </ul> <p>Bazując na powyższych rezultatach (biorąc pod uwagę jedynie natalizumab i komparatory rozpatrywane w ramach niniejszej Analizy klinicznej) największą liczbową redukcję 3-miesięcznej progresji niepełnosprawności po zastosowaniu ofatumumabu i natalizumabu.</p> <p><b>Wyniki meta-analizy sieciowej dotyczące porównania natalizumabu z komparatorami rozważanymi w ramach niniejszej analizy klinicznej przedstawiono w rozdziale 5.</b></p>	

<p><b>ICER, 2017 [109]</b></p> <p>Ocena w skali AMSTAR 2: NISKA</p>	<p><b>Cel opracowania:</b> Porównanie efektywności klinicznej daklizumabu, octanu glatirameru, interferonu β-1a, peginterferonu β-1a, interferonu β-1b, fumaranu dimetylu, fingolimodu, teryflunomidu, alemtuzumabu, natalizumabu, okrelizumabu i rytuksymabu stosowanych w leczeniu rzutowo-remisyjnej oraz pierwotnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego. Jako dodatkowy komparator w opracowaniu uwzględniono także najlepszą opiekę podtrzymującą (ang. <i>best supportive care</i>).</p> <p><b>Analizowana populacja:</b> Pacjenci dorośli z rzutowo-remisyjną (RRMS) oraz pierwotnie postępującą</p>	<p>Przeszukano: elektroniczne bazy danych: MEDLINE, EMBASE, Cochrane Database of Systematic Reviews i Cochrane Central Register of Controlled Trials do 15 września 2016 roku. Przeprowadzono także ręczne przeszukiwanie referencji opracowań wtórnych oraz skontaktowano się z producentami leków uwzględnionych w raporcie. Badania, które początkowo były dostępne w formie abstraktu, zostały zaktualizowane po opublikowaniu w pełnych tekstów. Uwzględniono także dokumenty FDA odnoszące się do SM.</p> <p><b>Kryteria włączenia:</b> Jako dane wejściowe do meta-analizy sieciowej uwzględniono: - dowody z randomizowanych badań klinicznych fazy II lub III, które bezpośrednio porównywały brane pod uwagę DMT lub obejmowały porównanie z placebo; - badania, w których raportowano wskaźniki rzutów lub trwałej progresji niepełnosprawności w</p>	<p>W zakresie punktów końcowych skupiono się przede wszystkim na korzyściach klinicznych, które mają znaczenie dla pacjentów (częstość rzutów, postęp niepełnosprawności) i potencjalnych zdarzeniach związanych z profilem bezpieczeństwa (zdarzenia niepożądane związane z lekiem). Wyniki zgłaszane przez pacjentów (jakość życia, zmęczenie, nastrój, funkcje poznawcze itp.) przedstawiane były w poszczególnych badaniach, ale sposób raportowania wyników nie był spójny, co utrudnia wyciągnięcie jednoznacznych wniosków. Podobnie wyniki badania MRI było niemożliwe ze względu na różnice w sposobie raportowania wyników w poszczególnych badaniach, a także rozbieżności wynikające z rozwoju technologii i metod przeprowadzania rezonansu magnetycznego.</p> <p>Istniały wystarczające dowody, aby przeprowadzić meta-analizę sieciową uwzględniającą trwałą progresję niepełnosprawności i ARR.</p> <p>W poniższej tabeli przedstawiono wyniki meta-analizy sieciowej odnośnie rocznego wskaźnika rzutów (ARR) dla porównania natalizumabu i rozpatrywanych w Analizie klinicznej komparatorów względem placebo.</p> <table border="1" data-bbox="853 659 1800 954"> <thead> <tr> <th>Interwencja alternatywna (komparator)</th> <th>Współczynnik częstości (RR) [95% CrI]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><b>Natalizumab</b></td> <td><b>0,31 [0,25; 0,44]</b></td> </tr> <tr> <td><b>Fumaran dimetylu</b></td> <td><b>0,53 [0,43; 0,63]</b></td> </tr> <tr> <td><b>Octan glatirameru, 20 mg</b></td> <td><b>0,63 [0,55; 0,71]</b></td> </tr> <tr> <td><b>Peginterferon beta</b></td> <td><b>0,63 [0,47; 0,86]</b></td> </tr> <tr> <td><b>Interferon beta-1a, 44 µg</b></td> <td><b>0,64 [0,54; 0,73]</b></td> </tr> <tr> <td><b>Interferon beta-1b, 250 µg</b></td> <td><b>0,65 [0,55; 0,77]</b></td> </tr> <tr> <td><b>Teryflunomid, 14 mg</b></td> <td><b>0,67 [0,56; 0,79]</b></td> </tr> <tr> <td><b>Octan glatirameru, 40 mg</b></td> <td><b>0,67 [0,52; 0,86]</b></td> </tr> <tr> <td><b>Interferon beta-1a, 30 µg</b></td> <td><b>0,83 [0,74; 0,94]</b></td> </tr> <tr> <td><b>Fingolimod 0,5 mg</b></td> <td><b>0,46 [0,39; 0,55]</b></td> </tr> </tbody> </table> <p>Przeprowadzona meta-analiza sieciowa wykazała, że stosowanie następujących interwencji wiąże się z <b>istotną statystycznie (p&lt;0,05) redukcją ryzyka wystąpienia nawrotu (rzutów) choroby</b> w porównaniu do placebo:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• natalizumabu;</li> <li>• fumaranu dimetylu;</li> <li>• octanu glatirameru w dawce 20 mg i 40 mg;</li> <li>• peginterferonu beta;</li> <li>• interferonu beta-1a w dawce 44 µg i 30 µg;</li> <li>• interferonu beta-1b w dawce 250 µg;</li> <li>• teryflunomidu w dawce 14 mg;</li> <li>• fingolimodu w dawce 0,5 mg.</li> </ul> <p>W meta-analizie podkreślono, iż <b>natalizumab należał do leków, których zastosowanie wiązało się z największym, spośród wszystkich analizowanych interwencji, zmniejszeniem ARR (około 70% redukcja), w porównaniu z placebo.</b> Dodatkowo, w meta-analizie wykazano</p>	Interwencja alternatywna (komparator)	Współczynnik częstości (RR) [95% CrI]	<b>Natalizumab</b>	<b>0,31 [0,25; 0,44]</b>	<b>Fumaran dimetylu</b>	<b>0,53 [0,43; 0,63]</b>	<b>Octan glatirameru, 20 mg</b>	<b>0,63 [0,55; 0,71]</b>	<b>Peginterferon beta</b>	<b>0,63 [0,47; 0,86]</b>	<b>Interferon beta-1a, 44 µg</b>	<b>0,64 [0,54; 0,73]</b>	<b>Interferon beta-1b, 250 µg</b>	<b>0,65 [0,55; 0,77]</b>	<b>Teryflunomid, 14 mg</b>	<b>0,67 [0,56; 0,79]</b>	<b>Octan glatirameru, 40 mg</b>	<b>0,67 [0,52; 0,86]</b>	<b>Interferon beta-1a, 30 µg</b>	<b>0,83 [0,74; 0,94]</b>	<b>Fingolimod 0,5 mg</b>	<b>0,46 [0,39; 0,55]</b>	<p>Spośród wszystkich leków uwzględnionych w przeglądzie natalizumab należał do najskuteczniejszych w zakresie redukcji rocznego wskaźnika rzutów oraz ograniczania postępu niepełnosprawności, także w porównaniu do komparatorów rozpatrywanych w ramach niniejszej analizy.</p>
Interwencja alternatywna (komparator)	Współczynnik częstości (RR) [95% CrI]																									
<b>Natalizumab</b>	<b>0,31 [0,25; 0,44]</b>																									
<b>Fumaran dimetylu</b>	<b>0,53 [0,43; 0,63]</b>																									
<b>Octan glatirameru, 20 mg</b>	<b>0,63 [0,55; 0,71]</b>																									
<b>Peginterferon beta</b>	<b>0,63 [0,47; 0,86]</b>																									
<b>Interferon beta-1a, 44 µg</b>	<b>0,64 [0,54; 0,73]</b>																									
<b>Interferon beta-1b, 250 µg</b>	<b>0,65 [0,55; 0,77]</b>																									
<b>Teryflunomid, 14 mg</b>	<b>0,67 [0,56; 0,79]</b>																									
<b>Octan glatirameru, 40 mg</b>	<b>0,67 [0,52; 0,86]</b>																									
<b>Interferon beta-1a, 30 µg</b>	<b>0,83 [0,74; 0,94]</b>																									
<b>Fingolimod 0,5 mg</b>	<b>0,46 [0,39; 0,55]</b>																									

(PPMS) postacią stwardnienia rozsianego.

Interwencje:  
Daklizumab, octan glatirameru, interferon β-1a, peginterferon β-1a, interferon β-1b, fumaran dimetylu, fingolimod, teryflunomid, alemtuzumab, natalizumab, okrelizumab i rytuksymab.

ciągu minimum 48-tygodniowej obserwacji;  
- badania z uwzględnieniem stosowania dawek leków zgodnych ze wskazaniem zatwierdzonym przez FDA, z wyjątkiem tych, które nie mają aktualnego wskazania FDA dla SM; w przypadku tych leków pod uwagę brano dawki podane w randomizowanych badaniach klinicznych.

Kryteria wykluczenia:  
Wykluczono badania, w których nie porównywano co najmniej dwóch odpowiednich ramion leczenia lub jednego odpowiedniego ramienia leczenia z placebo.

Badania włączone:  
Ostatecznie w opracowaniu uwzględniono 35 badań RCT, z których 33 dotyczyły chorych z RRMS, a 2 pacjentów z PPMS. W badaniach przeprowadzonych w populacji RRMS uczestniczyło łącznie 21 768 chorych. Jedenaście badań obejmowało wyłącznie pacjentów wcześniej nieleczonych, jedno - wyłącznie pacjentów uprzednio leczonych, a pozostałe badania

### wyższść natalizumabu nad substancjami rozważanymi w niniejszej analizie jako komparatory w zakresie omawianego punktu końcowego.

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki meta-analizy sieciowej odnośnie potwierdzonej progresji niepełnosprawności dla porównania natalizumabu i rozpatrywanych w Analizie klinicznej komparatorów względem placebo.

Interwencja alternatywna (komparator)	Współczynnik częstości (RR) [95% CrI]
<b>Natalizumab</b>	<b>0,56 [0,37; 0,84]</b>
<b>Fumaran dimetylu</b>	<b>0,62 [0,46; 0,84]</b>
<b>Octan glatirameru, 20 mg</b>	<b>0,74 [0,58; 0,94]</b>
<b>Peginterferon beta</b>	0,63 [0,37; 1,02]
<b>Interferon beta-1a, 44 µg</b>	<b>0,73 [0,52; 0,99]</b>
<b>Interferon beta-1b, 250 µg</b>	<b>0,66 [0,46; 0,89]</b>
<b>Teryflunomid, 14 mg</b>	<b>0,72 [0,52; 0,97]</b>
<b>Interferon beta-1a, 30 µg</b>	0,79 [0,63; 1,23]
<b>Fingolimod 0,5 mg</b>	<b>0,68 [0,51; 0,90]</b>

Przeprowadzona meta-analiza sieciowa wykazała, że stosowanie następujących interwencji wiąże się z **istotną statystycznie (p<0,05) redukcją ryzyka wystąpienia potwierdzonej 12 lub 24 tygodniowej progresji niepełnosprawności** w porównaniu do placebo:

- natalizumabu;
- fumaranu dimetylu;
- octanu glatirameru w dawce 20 mg;
- interferonu beta-1b w dawce 250 µg;
- interferonu beta-1a w dawce 44 µg
- teryflunomidu w dawce 14 mg;
- fingolimodu w dawce 0,5 mg.

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

- peginterferonu beta;
- octanu glatirameru w dawce 40 µg;
- interferonu beta-1a w dawce 30 µg.

Co ważne w meta-analizie podkreślono, iż **natalizumab należał do leków, których zastosowanie wiązało się z największym, spośród wszystkich analizowanych interwencji, zmniejszeniem progresji niepełnosprawności (44% redukcja), w porównaniu z placebo.**

**Wyniki meta-analizy sieciowej dotyczące porównania natalizumabu z komparatorami rozważanymi w ramach niniejszej analizy klinicznej przedstawiono w rozdziale 5.**



Ref./ Autor/ Rok	Cel opracowania/ analizowana populacja/ interwencja	Kryteria włączenia badań w ramach opracowania	Wyniki autorów opracowania wtórnego	Wnioski
		<p>obejmowały kombinację obu subpopulacji lub nie raportowano w nich wcześniejszego stanu leczenia.</p> <p>Przegląd systematyczny przeprowadzono zgodnie z wytycznymi <i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i> (PRISMA)</p>		

<p><b>Huisman i wsp., 2017 [110]</b></p> <p>Ocena w skali AMSTAR 2: <b>KRYTYCZNIE NISKA</b></p>	<p><u>Cel opracowania:</u> Przeprowadzenie przeglądu baz danych i ocena wykonalności przeprowadzenia meta-analizy sieciowej w modelu bayesowskim w celu oceny względnej skuteczności i bezpieczeństwa leków modyfikujących chorobę u pacjentów z postacią wysoko aktywną (HA) lub szybko rozwijającą się, ciężką postacią (RES) rzutowo-remisyjnego stwardnienia rozsianego.</p> <p>Przegląd przeprowadzony na potrzeby opisywanego opracowania stanowił uaktualnienie przeglądu z roku 2010.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> Pacjenci dorośli z rzutowo-remisyjną, wysoko aktywną lub agresywną</p>	<p>Przeszukano: bazy MEDLINE, EMBASE i Cochrane Library w dniu 14 listopada 2014 roku bez ograniczeń językowych. Przeszukano materiały posiedzeń naukowych (<i>American Academy of Neurology, European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis</i>) z lat 2013 i 2014. Ponadto przeszukano także dokumenty Europejskiej Agencji Leków, Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków oraz rejestr ClinicalTrials.gov.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> - randomizowane badania kliniczne; - badania, w których uwzględniono terapie zalecane do refundacji w Wielkiej Brytanii dla RRMS, z naciskiem na podgrupy HA i RES. Włączenie badań do NMA wymagało uwzględnienia w badaniu elementu, który mógłby stanowić połączenie z jednym lub większą liczbą innych badań w sieci; - do poszukiwanych punktów końcowych należały roczny wskaźnik nawrotów (ARR) po 12 i 24 miesiącach, ARR w dowolnym zgłoszonym punkcie czasowym, zmiana od wyjściowego</p>	<p>W opracowaniu uwzględniono: analizę w podgrupach z badań FREEDOMS i FREEDOMS II, EPAR DMF, podgrupę z badania AFFIRM.</p> <p>Z uwagi na cel niniejszej Analizy klinicznej poniżej przedstawiono jedynie wyniki odnoszące się do zastosowania natalizumabu w populacji RES. Ponadto, w przypadku postaci HA brak było możliwości przeprowadzenia meta-analizy sieciowej uwzględniającej natalizumab. W opracowaniu uwzględniono wyniki analizy post-hoc z badania AFFIRM (natalizumab vs placebo) dla subpopulacji RES.</p> <p>W opracowaniu:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- postać wysoko aktywną RRMS zdefiniowano jako niezmienny lub zwiększony odsetek rzutów lub trwające ciężkie nawroty (rzuty) w porównaniu z poprzednim rokiem pomimo leczenia co najmniej jednym DMT;</li> <li>- szybko rozwijającą się, ciężką postać RRMS zdefiniowano jako dwa lub więcej nawrotów związanych z progresją niesprawności w ciągu ostatniego roku i jedna lub więcej zmian GD+ w MRI lub wzrost obciążenia zmianami T2 w porównaniu z poprzednim MRI.</li> </ul> <p>Wyniki meta-analizy sieciowej dla natalizumabu, w porównaniu z placebo stosowanych w leczeniu postaci RES rzutowo-remisyjnego stwardnienia rozsianego przedstawiono w poniższej tabeli.</p> <table border="1" data-bbox="855 691 1807 823"> <thead> <tr> <th>Punkt końcowy</th> <th>Hazard względny (HR) [95% CrI] Natalizumab vs placebo</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><b>ARR po 24 miesiącach</b></td> <td>0,25 [0,16; 0,39]</td> </tr> <tr> <td><b>3-miesięczna progresja niepełnosprawności po 24 miesiącach</b></td> <td>0,47 [0,24; 0,93]</td> </tr> <tr> <td><b>6-miesięczna progresja niepełnosprawności po 24 miesiącach</b></td> <td>0,36 [0,17; 0,76]</td> </tr> </tbody> </table> <p>Przeprowadzona analiza wykazała, iż zastosowanie natalizumabu, w porównaniu z placebo, w populacji pacjentów z agresywną (RES) postacią rzutowo-remisyjnego stwardnienia rozsianego wiąże się ze statystycznie istotną (<math>p &lt; 0,05</math>) redukcją:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>rocznego wskaźnika rzutów;</b></li> <li>- <b>3-miesięcznej progresji niepełnosprawności;</b></li> <li>- <b>6-miesięcznej progresji niepełnosprawności; po 24 miesiącach terapii.</b></li> </ul> <p>Wyniki meta-analizy sieciowej dla natalizumabu, w porównaniu z fingolimodem w dawce 0,5 mg stosowanych w leczeniu postaci RES rzutowo-remisyjnego stwardnienia rozsianego przedstawiono w poniższej tabeli.</p> <table border="1" data-bbox="855 1193 1807 1391"> <thead> <tr> <th>Punkt końcowy</th> <th>Hazard względny (HR) [95% CrI] Fingolimod 0,5 mg vs natalizumab</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><b>ARR po 24 miesiącach</b></td> <td>1,72 [0,84; 3,53]</td> </tr> <tr> <td><b>3-miesięczna progresja niepełnosprawności po 24 miesiącach</b></td> <td>1,62 [0,51; 5,13]</td> </tr> <tr> <td><b>6-miesięczna progresja niepełnosprawności po 24 miesiącach</b></td> <td>1,86 [0,49; 7,12]</td> </tr> </tbody> </table>	Punkt końcowy	Hazard względny (HR) [95% CrI] Natalizumab vs placebo	<b>ARR po 24 miesiącach</b>	0,25 [0,16; 0,39]	<b>3-miesięczna progresja niepełnosprawności po 24 miesiącach</b>	0,47 [0,24; 0,93]	<b>6-miesięczna progresja niepełnosprawności po 24 miesiącach</b>	0,36 [0,17; 0,76]	Punkt końcowy	Hazard względny (HR) [95% CrI] Fingolimod 0,5 mg vs natalizumab	<b>ARR po 24 miesiącach</b>	1,72 [0,84; 3,53]	<b>3-miesięczna progresja niepełnosprawności po 24 miesiącach</b>	1,62 [0,51; 5,13]	<b>6-miesięczna progresja niepełnosprawności po 24 miesiącach</b>	1,86 [0,49; 7,12]	<p>Uzyskane w opracowaniu wyniki wskazują, iż natalizumab cechuje się wysoką skutecznością w zakresie redukcji rocznego wskaźnika rzutów oraz ograniczania postępu niepełnosprawności, w populacji pacjentów z agresywną (RES) postacią rzutowo-remisyjnego stwardnienia rozsianego.</p>
Punkt końcowy	Hazard względny (HR) [95% CrI] Natalizumab vs placebo																			
<b>ARR po 24 miesiącach</b>	0,25 [0,16; 0,39]																			
<b>3-miesięczna progresja niepełnosprawności po 24 miesiącach</b>	0,47 [0,24; 0,93]																			
<b>6-miesięczna progresja niepełnosprawności po 24 miesiącach</b>	0,36 [0,17; 0,76]																			
Punkt końcowy	Hazard względny (HR) [95% CrI] Fingolimod 0,5 mg vs natalizumab																			
<b>ARR po 24 miesiącach</b>	1,72 [0,84; 3,53]																			
<b>3-miesięczna progresja niepełnosprawności po 24 miesiącach</b>	1,62 [0,51; 5,13]																			
<b>6-miesięczna progresja niepełnosprawności po 24 miesiącach</b>	1,86 [0,49; 7,12]																			

	<p>postacią stwardnienia rozsianego.</p> <p><u>Interwencje:</u> Fumaran dimetylu, fingolimod, natalizumab (interwencje ostatecznie uwzględnione w opracowaniu).</p>	<p>wyniku EDSS po 12 lub 24 miesiącach, zmiana od wyjściowego wyniku EDSS w dowolnym momencie, oraz HR 3-miesięcznej i 6-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> Wykluczono badania, w których nie uwzględniano pacjentów z postaciami HA lub RES choroby.</p> <p><u>Badania włączone:</u> Ostatecznie w opracowaniu uwzględniono 8 badań RCT, z których 5 dotyczyło wysoko aktywnej postaci RRMS, a 4 – postaci RES, przy czym w jednym z włączonych badań raportowano wyniki dla obu analizowanych populacji. Wszystkie uwzględnione badania były analizami <i>post-hoc</i> podgrup pacjentów uczestniczących w podwójnie zaślepionych, wielośrodkowych badaniach RCT III fazy.</p> <p>Przegląd systematyczny przeprowadzono zgodnie z wytycznymi <i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i> (PRISMA)</p>	<p>Przeprowadzona analiza wykazała, iż zastosowanie natalizumabu, w porównaniu z fingolimodem, w populacji pacjentów z agresywną (RES) postacią rzutowo-remisyjnego stwardnienia rozsianego wiąże się ze brakiem istotnych statystycznie różnic (<math>p &gt; 0,05</math>) w zakresie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>rocznego wskaźnika rzutów;</b></li> <li>- <b>3-miesięcznej progresji niepełnosprawności;</b></li> <li>- <b>6-miesięcznej progresji niepełnosprawności;</b></li> </ul> <p><b>po 24 miesiącach terapii.</b></p>	
--	---	--	--	--

<p><b>Chen i wsp. 2022 [113]</b></p> <p><b>Ocena w skali AMSTAR 2: NISKA</b></p>	<p><u>Cel opracowania:</u> ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania leków modyfikujących przebieg choroby w zarejestrowanych dawkach w porównaniu z placebo (ang. <i>Disease-modifying therapies, DMT</i>) u dorosłych pacjentów ze zdiagnozowanym stwardnieniem rozsianym.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> Dorośli pacjenci z rozpoznaniem stwardnieniem rozsianym, zgodnie z kryteriami McDonald's, stosujący dowolne DMT w monoterapii, które zostały zatwierdzone przez FDA i EMA.</p> <p><u>Interwencje:</u> interferon beta-1a, interferon beta-1b, kładrybina, octan glatirameru,</p>	<p>Przeszukano: bazy Pubmed, EMBASE i Cochrane Central Register of Controlled Trials oraz ClinicalTrials.gov (od momentu powstania do lipca 2021 r.). Ponadto przeszukano dokumenty Europejskiej Agencji Leków, Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków pod kątem odpowiednich artykułów przeglądowych i badań podstawowych.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> - randomizowane badania kliniczne; - badania, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo DMT (pomiędzy sobą lub względem placebo), które zostały zatwierdzone przez amerykańskie i/lub europejskie agencje regulacyjne do leczenia rzutowego stwardnienia rozsianego; - wszystkie badania musiały obejmować tylko dorosłych pacjentów z RMS rozpoznany zgodnie z kryteriami McDonald's, zgłaszających co najmniej jeden z głównych punktów końcowych będących przedmiotem zainteresowania (ARR i</p>	<p>Punktami końcowymi poddanymi ocenie w niniejszym przeglądzie były:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• roczny wskaźnik rzutów (ARR);</li> <li>• progresja niepełnosprawności potwierdzona po 3 miesiącach (12 tygodniach);</li> <li>• wystąpienie ciężkich (ang. <i>serious</i>) zdarzeń niepożądanych;</li> <li>• przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych.</li> </ul> <p>W niniejszym opracowaniu uwzględniono wyniki przeprowadzonych porównań dla natalizumabu oraz innych DMT będących komparatorami dla ocenianej interwencji (nie uwzględniono danych dla mitoksantonu, alemtuzumabu, okrelizumabu, siponimodu).</p> <p><b>Wyniki porównania natalizumabu względem komparatorów oraz względem placebo przedstawiono w rozdziale 5.</b></p>	<p>Natalizumab jest lekiem wysoce skutecznym w leczeniu RRMS.</p>
--	--	---	---	---

Ref./ Autor/ Rok	Cel opracowania/ analizowana populacja/ interwencja	Kryteria włączenia badań w ramach opracowania	Wyniki autorów opracowania wtórnego	Wnioski
	mitoksantron, natalizumab, fingolimod, teriflunomid, fumaran dimetylu, peginterferon beta-1a, alemtuzumab, okrelizumab, siponimod, ozanimod, ofatumumab i ponesimod.	12-tygodniowa progresja niepełnosprawności) oraz stosujących dowolne DMT w monoterapii.  <u>Kryteria wykluczenia:</u> Wykluczono badania z okresem obserwacji <12 tygodni.  <u>Badania włączone:</u> Ostatecznie w opracowaniu uwzględniono 43 referencje reprezentujące 45 badań RCT wybranych do metaanalizy sieciowej. Artykuły zostały opublikowane w latach 1993–2021. 71,8% badań było wieloośrodkowych.  Przegląd systematyczny przeprowadzono zgodnie z wytycznymi <i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i> (PRISMA)		

Ref./ Autor/ Rok	Cel opracowania/ analizowana populacja/ interwencja	Kryteria włączenia badań w ramach opracowania	Wyniki autorów opracowania wtórnego	Wnioski
<p><b>Śladowska i wsp. 2022 [111]</b></p>	<p><u>Cel opracowania:</u> ocena profilu bezpieczeństwa wysoce skutecznych terapii modyfikujących przebieg choroby (DMT) u dorosłych pacjentów z rzutowo-remisyjnym stwardnieniem rozsianym (RRMS).</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> Dorośli pacjenci z rozpoznaniem rzutowo-remisyjnym stwardnieniem rozsianym.</p> <p><u>Interwencje:</u> natalizumab, fingolimod, alemtuzumab, kladrybina, okrelizumab, ofatumumab, ozanimod, ponesimod.</p>	<p>Przeszukano: bazy MEDLINE (za pośrednictwem PubMed), EMBASE i Cochrane Library w listopadzie 2021 r. Przeszukano również rejestry badań klinicznych, listy referencyjne najnowszych przeglądów systematycznych dotyczących stosowania DMT w RRMS oraz listy referencyjne włączonych badań.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> - randomizowane badania kliniczne opublikowane w języku angielskim; - badania przeprowadzone na grupie dorosłych pacjentów z klinicznym rozpoznaniem RRMS (&gt;85% populacji), z okresem obserwacji wynoszącym co najmniej jeden rok (tj. co najmniej 48 tygodni) i obejmujących co najmniej 70 uczestników w każdej grupie badania; - kryteria kwalifikacyjne interwencji były szerokie i obejmowały nie tylko zatwierdzone do użytku DMT o wysokiej lub</p>	<p>Punktami końcowymi poddanymi ocenie w niniejszym przeglądzie były:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zdarzenia niepożądane;</li> <li>• ciężkie zdarzenia niepożądane;</li> <li>• przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych;</li> </ul> <p>• poszczególne zdarzenia niepożądane zgłaszane najczęściej w charakterystykach produktów, które obejmowały infekcje, poważne infekcje, infekcje górnych dróg oddechowych, zapalenie nosogardzieli, infekcje dróg moczowych, zmęczenie, ból głowy i nudności.</p> <p>W niniejszym opracowaniu uwzględniono wyniki przeprowadzonych porównań dla natalizumabu oraz innych DMT będących komparatorami dla ocenianej interwencji (nie uwzględniono danych dla alemtuzumabu, okrelizumabu).</p> <p><b>Wyniki porównania natalizumabu względem komparatorów oraz względem placebo przedstawiono w rozdziale 5.</b></p>	

Ref./ Autor/ Rok	Cel opracowania/ analizowana populacja/ interwencja	Kryteria włączenia badań w ramach opracowania	Wyniki autorów opracowania wtórnego	Wnioski
		<p>potencjalnie wysokiej skuteczności ale także pozostałe. zatwierdzone DMT, takie jak interferon beta-1a, interferon beta-1b, peginterferon beta-1a, fumaran dimetylu, teriflunomid i octan glatirameru w porównaniu ze sobą lub z placebo.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> Wykluczono badania z okresem obserwacji &lt;48 tygodni.</p> <p><u>Badania włączone:</u> Do przeglądu włączono 33 badania randomizowane z czego wszystkie były wieloośrodkowymi badaniami fazy III (z wyjątkiem jednego badania w fazie II, jednego badania w fazie IV i trzech badań o nieokreślonej fazie). Ostatecznie ponad 91,0% uczestników wszystkich badań stanowiły osoby dorosłe z RRMS.</p> <p>Przegląd systematyczny przeprowadzono zgodnie z wytycznymi <i>Preferred Reporting Items for</i></p>		

Ref./ Autor/ Rok	Cel opracowania/ analizowana populacja/ interwencja	Kryteria włączenia badań w ramach opracowania	Wyniki autorów opracowania wtórnego	Wnioski
		<i>Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA)</i>		



<p><b>Bose i wsp. 2022 [112]</b></p>	<p><u>Cel opracowania:</u> zbadanie skuteczności w oparciu o wyniki MRI zatwierdzonych przez FDA terapii modyfikujących przebieg choroby (DMT) w rzutowo-remisyjnej postaci SM (RRMS).</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> Dorośli pacjenci z rozpoznaniem rzutowo-remisyjnym stwardnieniem rozsianym.</p> <p><u>Interwencje:</u> natalizumab, alemtuzumab, azatiopryna, kladrybina, daklizumab, fumaranu dimetylu, fingolimod, interferon beta-1a, peginterferon beta-1a, interferon beta-1b, octan glatirameru, teryflunomid, okrelizumab, rytuksymab lub placebo.</p>	<p>Przeszukano: bazy PubMed, Embase i Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) od ich powstania do 30 kwietnia 2021 r.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> - randomizowane badania fazy II lub późniejsze badania kontrolowane, w których oceniano skuteczność pod względem wyników MRI zatwierzonego przez US-FDA DMT podawanego w monoterapii przy użyciu zalecanych schemat dawkowania; - populacja pacjentów obejmowała wszystkie osoby dorosłe z RRMS; - referencje ograniczono tylko do języka angielskiego.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> - analizy post hoc i badania rozszerzone; - badania z okresem obserwacji krótszym niż 12 miesięcy lub dłuższym niż 24 miesiące; - badania oceniające RRMS z innymi postaciami SM; - badania daklizumabu, ponieważ został on wycofany z rynku światowego 2 marca 2018 r.</p>	<p>Punktami końcowymi poddanymi ocenie w nieniejszym przeglądzie były:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zmiany T1 (GD+ lub hiperintensywność);</li> <li>• nowe uszkodzenia T1 (GD+ lub hiperintensywność);             <ul style="list-style-type: none"> <li>• zmiany hiperintensywne T2;</li> <li>• nowe ogniska hiperintensywne T2.</li> </ul> </li> </ul> <p>W niniejszym opracowaniu uwzględniono wyniki przeprowadzonych porównań dla natalizumabu oraz innych DMT będących komparatorami dla ocenianej interwencji (nie uwzględniono danych dla okrelizumabu i mitoksantonu).</p> <p><b>Wyniki porównania natalizumabu względem komparatorów oraz względem placebo przedstawiono w rozdziale 5.</b></p>	<p>Natalizumab znajduje się w czołówce DMT, które w największym stopniu redukują pojawianie się nowych zmian radiologicznych u chorych z RRMS.</p>
--------------------------------------	---	--	--	--

Ref./ Autor/ Rok	Cel opracowania/ analizowana populacja/ interwencja	Kryteria włączenia badań w ramach opracowania	Wyniki autorów opracowania wtórnego	Wnioski
		<p><u>Badania włączone:</u> Spośród 26 kwalifikujących się RCT, 19 badań było badaniami fazy III, dwa były badaniami fazy IV, a jedno było badaniem fazy II. Łącznie do 19 badań zrekrutowano pacjentów z więcej niż jednym nawrotem choroby w ciągu ostatniego roku. W 17 badaniach rekrutowano pacjentów, u których na początku badania MRI stwierdzono więcej niż jedną zmianę T1 ulegającą wzmocnieniu po podaniu gadolinu. W sumie 18 badań miało okres obserwacji wynoszący 24. miesiące a w pozostałych ośmiu badaniach pacjentów obserwowano przez 12 miesięcy.</p> <p>Przegląd systematyczny przeprowadzono zgodnie z wytycznymi <i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i> (PRISMA)</p>		

<p><b>Graves i wsp. 2022 [114]</b></p> <p>Ocena w skali AMSTAR 2: KRYTYCZNIE NISKA</p>	<p><u>Cel opracowania:</u> Celem opracowania było przeprowadzenie systematycznego przeglądu piśmiennictwa i meta-analiza częstości rzutów podczas terapii interferonem beta, fingolimodem i natalizumabem w populacji pediatrycznej z RRMS, a tym samym wykazanie potencjalnych korzyści płynących z zastosowania metody Bayesowskiej oraz wsparcie metodyczne dla nowo projektowanych, innowacyjnych badań w rozpatrywanej populacji.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> Pacjenci pediatryczni z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego (RRMS).</p>	<p><u>Przeszukano:</u> Przeprowadzono wyszukiwanie w bazach: MEDLINE, EMBASE poprzez Ovid, do 17 czerwca 2020 roku, z zastosowaniem słów kluczowych odnoszących się do populacji i interwencji.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> - populacja pediatrycznych pacjentów z RRMS - ma to charakter informacyjny dla nowego badania regulacyjnego; średni wiek &gt; 10 lat; - interwencja: interferon, natalizumab, fingolimod lub nieleczeni pacjenci/brak leczenia; - komparatory: dowolne, włączano również badania bez grupy kontrolnej; - punkty końcowe: roczny wskaźnik rzutów, lub inne informacje o rzutach choroby (niezależnie od definicji rzutu w badaniach); - badania: randomizowane badania kliniczne i badania obserwacyjne (prospektywne lub retrospektywne kohortowe), badania bez grupy kontrolnej.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> - średni wiek pacjentów &lt;10 lat.</p>	<p>W ramach przeglądu przeprowadzono meta-analizę zgodnie z wytycznymi PRISMA, z zastosowaniem metody Bayesowskiej (model efektów losowych). Analizowanym punktem końcowym był roczny wskaźnik rzutów; ARR.</p> <p>W niniejszym opracowaniu uwzględniono wyniki przeprowadzonych meta-analiz dla natalizumabu oraz innych DMT będących komparatorami dla ocenianej interwencji (tj. interferonu i fingolimodu). Z uwagi na fakt, że w opracowaniu nie przeprowadzono formalnej analizy statystycznej dla porównania wyników uzyskanych dla natalizumabu i interferonu beta, fingolimodu, stanowiącego komparator w analizie klinicznej, zestawienie wyników dla ww. interwencji przedstawiono poniżej.</p> <p>Roczny wskaźnik rzutów oszacowany na podstawie meta-analizy był wyraźnie wyższy u pacjentów leczonych interferonem beta (ARR=0,69, 95% CrI: 0,51; 0,91) w porównaniu z natalizumabem (ARR=0,17; 95% CrI: 0,09; 0,31). W przypadku fingolimodu ARR było porównywalne z natalizumabem i wynosiło 0,11; 95% CrI: 0,04; 0,27.</p> <p>Na podstawie wyników meta-analizy odpowiedni margines non-inferiority dla natalizumabu powinien wynosić 1,72–2,29 w skali dla ARR. Projekt Bayesa, który wykorzystuje informacje historyczne dla ramienia kontrolnego fingolimodu lub natalizumabu, może zmniejszyć wielkość próby w nowym badaniu odpowiednio o 18 lub 14 pacjentów.</p>	<p>Częstość rzutów jest znacznie wyższa w przypadku stosowania interferonu beta w porównaniu z natalizumabem w populacji pediatrycznej pacjentów z RRMS.</p>
--	--	---	--	--

Ref./ Autor/ Rok	Cel opracowania/ analizowana populacja/ interwencja	Kryteria włączenia badań w ramach opracowania	Wyniki autorów opracowania wtórnego	Wnioski
	<u>Interwencje:</u> natalizumab, interferon beta, fingolimod.	<u>Badania włączone:</u> Do przeglądu włączono 19 badań, w tym 2 badania randomizowane i 17 badań obserwacyjnych; ogółem 5 badań uwzględniło zastosowanie natalizumabu a 12 – interferonu beta.		

<p><b>Samjoo i wsp. 2020 [115]</b></p> <p><b>Ocena w skali AMSTAR II: umiarkowana</b></p>	<p><u>Cel opracowania:</u> Celem opracowania było porównanie skuteczności ofatumumabu do innych leków modyfikujących przebieg choroby w leczeniu pacjentów z rzutowym stwardnieniem rosnącym.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> Dorośli pacjenci z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego.</p> <p><u>Interwencje:</u> DMT zarejestrowane w leczeniu rzutpnych postaci stwardnienia rozsianego, w tym: ofatumumab, natalizumab, interferony, peginterferon, teryflunomid, fumaran dimetylu, octan glatirameru i inne.</p>	<p><u>Przeszukano (w grudniu 2019 roku):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- bazy danych: EMBASE, Medline (w tym publikacje typu <i>in-process</i> oraz <i>ahead of print</i>), Cochrane, <i>Health Technology Assessment Data Base</i>, <i>Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE)</i>, przez OvidSP;</li> <li>- abstrakty (z lat 2017-2019) z konferencji organizacji naukowych, w tym: <i>American Academy of Neurology</i>, <i>European Academy of Neurology</i>, <i>Consortium of Multiple Sclerosis Centres</i>, <i>Americas Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis</i>, <i>European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis</i>, <i>European Federation of Neurological Societies</i>, <i>European Multiple Sclerosis Platform</i>, <i>International MS Cognition Society</i>;</li> <li>- strony internetowe agencji oceny technologii medycznych: <i>Canadian Agency for Drugs and Technology in Health</i>, <i>German Institute for Quality and Health Care</i>, <i>All Wales Medicines Strategy Group</i>, <i>Scottish Medicines Consortium</i>, <i>The National Institute for Health and Clinical Excellence</i>, <i>Haute</i></li> </ul>	<p>Przeprowadzono systematyczny przegląd literatury i zastosowano metodologię identyfikacji dowodów zgodnie z zaleceniami <i>National Institute of Health and Care Excellence (NICE)</i>. Przeprowadzenie przeglądu systematycznego, jak i analiza jego wyników były zgodne z wytycznymi <i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA)</i>.</p> <p>Do jednoczesnej syntezy wyników włączonych badań, dla każdego punktu końcowego wykorzystano model bayesowski.</p> <p>Meta-analizę sieciową przeprowadzono dla następujących punktów końcowych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 3-miesięczna potwierdzona progresja niepełnosprawności (CDP-3);</li> <li>- 6-miesięczna potwierdzona progresja niepełnosprawności (CDP-6);</li> <li>- roczny wskaźnik rzutów (ARR).</li> </ul> <p>Spośród 34 włączonych badań włączonych do NMA, cztery zostały wykluczone z analizy podstawowej z następujących powodów:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• badanie o akronimie ASSESS zostało wykluczone, ponieważ dane pochodziły z posteru konferencyjnego, a nie z pełnotekstowej publikacji (ale wyniki tego badania uwzględniono w analizie wrażliwości) [w badaniu tym nie oceniano czasu do progresji niepełnosprawności];</li> <li>• badanie o akronimie ADVANCE (peginterferon <math>\beta</math>-1a vs placebo) zostało wykluczone z analizy podstawowej, ponieważ komisja NICE w raporcie oceniającym dla okrelizumabu uznała jego wyniki za odstające i pomijała jego wpływ na ocenę technologii medycznej dla tego leku;</li> <li>• badanie o akronimie INCOMIN (IFN-<math>\beta</math>-1b podawany podskórnym vs IFN<math>\beta</math>-1a podawany domięśniowo), ponieważ jego wynik nie odzwierciedlał praktyki klinicznej pod względem drogi podania leku;</li> <li>• badanie Boiko i wsp. zostało wykluczone, ponieważ była to analiza równoważności, porównująca różne preparaty tego samego DMT.</li> </ul> <p>Badania te wzięto jednak pod uwagę w analizach wrażliwości.</p> <p><b>Wyniki porównania natalizumabu względem ofatumumabu oraz natalizumabu i komparatorów względem placebo przedstawiono w rozdziale 5.</b></p>	<p>Ofatumumab cechuje się porównywalną skutecznością do natalizumabu w leczeniu pacjentów z RRMS.</p>
---	---	---	--	---

Ref./ Autor/ Rok	Cel opracowania/ analizowana populacja/ interwencja	Kryteria włączenia badań w ramach opracowania	Wyniki autorów opracowania wtórnego	Wnioski
		<p><i>Autorite de Sante, The utility-weight collection collated by Tufts New England Medical Center's Catalogue of Preference Scores;</i></p> <p>- inne źródła/ strony internetowe: przeszukanie bibliografii innych przeglądów systematycznych, clinicaltrials.gov, clinicaltrialsregister.eu, European Medicines Agency, World Health Organisation International Clinical Trials Registry Platform.</p> <p><u>Kryteria włączenia badań do przeglądu:</u></p> <p>- pacjenci: dorośli chorzy z postacią rzutową stwardnienia rozsianego; - interwencje: interferon-beta 1a, interferon-beta 1b, peginterferon beta-1a, octan glatirameru, natalizumab, fingolimod, teryflunomid, alemtuzumab, kladrybina, fumaran dimetylu, mitoksantron, okrelizumab, siponimod, terapie niezarejestrowane w analizowanym wskazaniu w momencie opracowywania</p>		

Ref./ Autor/ Rok	Cel opracowania/ analizowana populacja/ interwencja	Kryteria włączenia badań w ramach opracowania	Wyniki autorów opracowania wtórnego	Wnioski
		<p>przeglądu (ATX-MS-1467, ALKS 8700, ofatumumab, ozanimod, ponestimod, ublituksymab, rytuksymab, lakwinimod);</p> <p>- komparatory: dowolny z DMT (z wyjątkiem ofatumumabu) wyszczególniony w podpunkcie interwencje, placebo, najlepsza opieka wspomagająca;</p> <p>- punkty końcowe:</p> <p>- skuteczność: 3-miesięczna potwierdzona progresja niepełnosprawności (ang. <i>confirmed disability progression</i>, CDP), 6-miesięczna potwierdzona progresja niepełnosprawności, roczny wskaźnik rzutów (ang. <i>annualised relapse rate</i>; ARR), odsetek pacjentów z rzutami/ bez rzutów, wyniki MRI, wyniki dotyczące jakości życia;</p> <p>- profil bezpieczeństwa: zdarzenia niepożądane, ciężkie zdarzenia niepożądane, utrata pacjentów z badania;</p> <p>-typ badania: randomizowane badania kliniczne niezależnie od statusu zaślepienia.</p>		

Ref./ Autor/ Rok	Cel opracowania/ analizowana populacja/ interwencja	Kryteria włączenia badań w ramach opracowania	Wyniki autorów opracowania wtórnego	Wnioski
		<p>Kryteria wykluczenia badań z przeglądu:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- pacjenci z postaciami stwardnienia rozsianego innymi niż postaci rzutowe,</li> <li>- badania oceniające tylko niezarejestrowane dawki zatwierdzonych DMT,</li> <li>- badania bez komparatorów,</li> <li>- badania inne niż RCT,</li> <li>- publikacje w języku innym niż angielski.</li> </ul> <p><b><u>Kryteria włączenia badań do meta-analizy sieciowej:</u></b></p> <p>Jako istotne interwencje wybrano leki posiadające rejestrację FDA i EMA w grudniu 2019 roku lub których rejestracja była spodziewana w przeciągu roku.</p> <p>Kryteria włączenia i wykluczenia badań do meta-analizy sieciowej były węższe od zastosowanych w przeglądzie systematycznym, przy czym badania wykluczano z meta-analizy jeżeli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- &gt; 25% pacjentów cierpiało na wtórnie</li> </ul>		



Ref./ Autor/ Rok	Cel opracowania/ analizowana populacja/ interwencja	Kryteria włączenia badań w ramach opracowania	Wyniki autorów opracowania wtórnego	Wnioski
		<p>postępujące stwardnienie rozsiane bez aktywności rzutowej, pierwotnie postępujące i/ lub postępująco-nawracające stwardnienie rozsiane;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- jedyne interwencje i komparatory były nieodpowiednie lub nieistotne (inne, niż DMT wymienione powyżej);</li> <li>- jedynym komparatorem była najlepsza opieka wspomagająca;</li> <li>- cele badania nie obejmowały bezpośredniego porównania skuteczności którejkolwiek z wyżej wymienionych interwencji z jakąkolwiek inną obejmującą DMT lub placebo;</li> <li>- w badaniu nie raportowano żadnego z istotnych punktów końcowych (tj. ARR, 3 lub 6-miesięczna progresja niepełnosprawności);</li> <li>- okres trwania badania był krótszy niż 48 tygodni.</li> </ul> <p><b>Badania włączone:</b> Do przeglądu włączono 82 badania, z których 34 spełniły kryteria</p>		

Ref./ Autor/ Rok	Cel opracowania/ analizowana populacja/ interwencja	Kryteria włączenia badań w ramach opracowania	Wyniki autorów opracowania wtórnego	Wnioski
		włączenia do meta-analیزی sieciowej.		
<p><b>Tsivgoulis i wsp. 2016 [116]</b></p> <p>Ocena w skali AMSTAR 2: KRYTYCZNIE NISKA</p>	<p><u>Cel opracowania:</u> Celem opracowania było przeprowadzenie systematycznego przeglądu piśmiennictwa i porównanie skuteczności stosowania natalizumabu z fingolimodem z populacji pacjentów z RRMS.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> Pacjenci z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego (RRMS).</p> <p><u>Interwencje:</u> natalizumab, fingolimod.</p>	<p><u>Przeszukano:</u> Przeprowadzono wyszukiwanie w bazach: MEDLINE, Scopus oraz Central Register of Controlled Trials, z zastosowaniem słów kluczowych odnoszących się do populacji i interwencji, w kwietniu 2016 roku; - dodatkowo przeanalizowano referencje włączonych publikacji, stronę rejestru WHO, producentów leków, abstrakty konferencyjne oraz przeglądy systematyczne.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> - badania RCT, kontrolowane placebo dla natalizumabu i fingolimodu, w populacji pacjentów z RRMS; - badania obserwacyjne uwzględniające porównanie natalizumabu fingolimodem.</p> <p>Kryteria wykluczenia z analizy: - serie przypadków, opisy przypadków, badania</p>	<p>W ramach przeglądu przeprowadzono meta-analizę zgodnie z wytycznymi PRISMA oraz porównanie pośrednie z uwzględnieniem badań RCT.</p> <p><b>Wyniki porównania natalizumabu względem fingolimodu przedstawiono w rozdziale 5.</b></p>	<p>Wyniki porównania pośredniego wskazują, że natalizumab jest skuteczniejszy od fingolimodu pod względem redukcji aktywności RRMS.</p>

Ref./ Autor/ Rok	Cel opracowania/ analizowana populacja/ interwencja	Kryteria włączenia badań w ramach opracowania	Wyniki autorów opracowania wtórnego	Wnioski
		<p>RCT nieuwzględniające porównania z placebo, badania w których stosowano terapie skojarzone, badanie w których nie raportowano odpowiednich punktów końcowych, protokoły do badań II fazy z okresem obserwacji &lt;1 roku.</p> <p>Punty końcowe: ARR, progresja niepełnosprawności.</p> <p><u>Badania włączone:</u> Do przeglądu włączono 8 badań, w tym 3 badania randomizowane i 5 badań obserwacyjnych.</p>		

Ref./ Autor/ Rok	Cel opracowania/ analizowana populacja/ interwencja	Kryteria włączenia badań w ramach opracowania	Wyniki autorów opracowania wtórnego	Wnioski
<p><b>Siddiqui i wsp. 2018 [117]</b></p> <p>Ocena w skali AMSTAR 2: KRYTYCZNIE NISKA</p>	<p><u>Cel opracowania:</u> Celem opracowania porównanie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania kladrybiny w porównaniu z innymi DMT w populacji pacjentów z RRMS.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> Pacjenci z rzutowo- remisyjną postacią stwardnienia rozsianego (RRMS).</p> <p><u>Interwencje:</u> Kladrybina, natalizumab i inne ówczesnie zarejestrowane DMT.</p>	<p><u>Przeszukano:</u> Przeprowadzono wyszukiwanie w bazach: MEDLINE, MEDLINE In- Process, CENTRAL z zastosowaniem słów kluczowych odnoszących się do populacji i interwencji, w styczniu 2017 roku; - dodatkowo przeanalizowano abstrakty konferencyjne i strony konferencji naukowych, strony rejestrów badań klinicznych, oraz strony internetowe agencji FDA i EMA.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> - badania RCT, dla zarejestrowanych DMT w Stanach Zjednoczonych lub przez EMA, przeprowadzone w populacji pacjentów z RRMS (&gt;80% pacjentów z RRMS); - badania tylko w języku angielskim.</p> <p>Kryteria wykluczenia z analizy: - nie podano.</p> <p>Punty końcowe: ARR, progresja niepełnosprawności</p>	<p>W ramach przeglądu przeprowadzono meta-analizę sieciową zgodnie z wytycznymi PRISMA; z zastosowaniem metodologii Bayesowskiej.</p> <p>Meta-analizę sieciową przeprowadzono dla następujących punktów końcowych: - 3-miesięczna potwierdzona progresja niepełnosprawności (CDP-3) w ciągu 24 miesięcy; - 6-miesięczna potwierdzona progresja niepełnosprawności (CDP-6) w ciągu 24 miesięcy; - roczny wskaźnik rzutów (ARR); - braku rzutów w ciągu 24 miesięcy; - NEDA w ciągu 24 miesięcy; - jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych.</p> <p>Wyniki przedstawiono w populacji ogólnej pacjentów z RRMS jak również w populacji w wysoce aktywną chorobą.</p> <p><b>Wyniki porównania natalizumabu względem kladrybiny przedstawiono w rozdziale 5.</b></p>	<p>Wyniki NMA wskazują na porównywalną skuteczność kladrybiny i natalizumabu.</p>

Ref./ Autor/ Rok	Cel opracowania/ analizowana populacja/ interwencja	Kryteria włączenia badań w ramach opracowania	Wyniki autorów opracowania wtórnego	Wnioski
		<p>potwierdzona po 3 i 6 miesiącach, odsetek pacjentów bez rzutów po 24 miesiącach, NEDA po 24 miesiącach, odsetek pacjentów ze zdarzeniami niepożądanymi.</p> <p><u>Badania włączone:</u> Do przeglądu włączono 49 badań i 2 raporty z badań klinicznych, spośród których 44 włączono do NMA.</p>		

Ref./ Autor/ Rok	Cel opracowania/ analizowana populacja/ interwencja	Kryteria włączenia badań w ramach opracowania	Wyniki autorów opracowania wtórnego	Wnioski
<p><b>Piasecka-Stryczyńska i wsp. 2022 [118]</b></p> <p>Ocena w skali AMSTAR 2: KRYTYCZNIE NISKA</p>	<p><u>Cel opracowania:</u> Celem opracowania porównanie skuteczności stosowania kładrybiny w porównaniu z fingolimodem, natalizumabem, alemtuzumabem i okrelizumabem w populacji pacjentów ze stwardnieniem rozsianym.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> Pacjenci ze stwardnieniem rozsianym.</p> <p><u>Interwencje:</u> Kładrybina, natalizumab, fingolimod, alemtuzumab, okrelizumab.</p>	<p><u>Przeszukano:</u> Przeprowadzono wyszukiwanie w bazach: MEDLINE/Medline, EMBASE (przez Elsevier) oraz CENTRAL (Cochrane Central Register of Controlled Trials), z zastosowaniem słów kluczowych odnoszących się do populacji i interwencji, w lipcu 2021 roku; - dodatkowo przeanalizowano referencje uwzględnionych publikacji.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> - badania RCT lub nierandomizowane z grupą kontrolną, dotyczące zastosowania kładrybiny w porównaniu z natalizumabem, alemtuzumabem, fingolimodem lub okrelizumabem; - badania tylko w języku angielskim.</p> <p>Kryteria wykluczenia z analizy: - badanie nie raportujące 6-miesięcznej, potwierdzonej poprawy niepełnosprawności;</p>	<p>W ramach przeglądu przeprowadzono meta-analizę sieciową z zastosowaniem metodologii Bayesowskiej.</p> <p>Meta-analizę sieciową przeprowadzono dla następujących punktów końcowych: - 6-miesięcznej potwierdzonej poprawy niepełnosprawności</p> <p>Wyniki przedstawiono w populacji ogólnej pacjentów z RRMS.</p> <p><b>Wyniki porównania natalizumabu względem kładrybiny przedstawiono w rozdziale 5.</b></p>	<p>Wyniki NMA wskazują na wyższą skuteczność kładrybiny w porównaniu do natalizumabu pod względem szansy na poprawę niepełnosprawności potwierdzonej po 6 miesiącach.</p>

Ref./ Autor/ Rok	Cel opracowania/ analizowana populacja/ interwencja	Kryteria włączenia badań w ramach opracowania	Wyniki autorów opracowania wtórnego	Wnioski
		<p>Punkty końcowe: poprawa niepełnosprawności potwierdzona po 6 miesiącach.</p> <p><u>Badania włączone:</u> Do przeglądu włączono 8 badań, w tym 2 badania RCT i 6 badania kohortowe.</p>		

Ref./ Autor/ Rok	Cel opracowania/ analizowana populacja/ interwencja	Kryteria włączenia badań w ramach opracowania	Wyniki autorów opracowania wtórnego	Wnioski
<p><b>Drudge i wsp. 2022 [119]</b></p> <p>Ocena w skali AMSTAR 2: NISKA</p>	<p><u>Cel opracowania:</u> Celem opracowania porównanie skuteczności stosowania ofatumumabu względem zarejestrowanych w Japonii DMT, w populacji pacjentów z rzutowym stwardnieniem rozsianym.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> Pacjenci z rzutowym stwardnieniem rozsianym, pochodzenia japońskiego.</p> <p><u>Interwencje:</u> Ofatumumab i inne DMT, zarejestrowane w Japonii, w tym natalizumab.</p>	<p><u>Przeszukano:</u> Przeprowadzono wyszukiwanie w bazach: MEDLINE, MEDLINE In-Process, EMBASE, Cochrane Database of Systematic Reviews, CENTRAL, Database of Abstracts of Reviews of Effects, bazy danych agencji HTA, Ovid, do 2020 roku, - dodatkowo przeanalizowano japońskie abstrakty konferencyjne (z lat 2014-2019), strony rejestrów badań klinicznych i organizacji naukowych.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> - badania RCT niezależnie od zamaskowania, opublikowane w języku angielskim lub japońskim; - badania przeprowadzone w populacji dorosłych pacjentów (≥18 roku życia), dowolnej fazy i płci, z potwierdzoną diagnozą rzutowej postaci stwardnienia rozsianego, spośród których co najmniej 50% było pochodzenia japońskiego;</p>	<p>W ramach przeglądu przeprowadzono meta-analizę sieciową z zastosowaniem wytycznych PRISMA oraz Cochrane, metodą Bayesowską.</p> <p>Punkty końcowe, stanowiące przedmiot zainteresowania: - 3-miesięczna potwierdzona progresja niepełnosprawności (CDP-3); - 6-miesięczna potwierdzona progresja niepełnosprawności (CDP-6); - roczny wskaźnik rzutów (ARR); - liczba zmian Gd+ na badanie MRI, odsetek pacjentów bez zmian Gd+, liczba nowych lub nowopowiększonych zmian w sekwencji T2, odsetek pacjentów bez nowych lub nowopowiększonych zmian w sekwencji T2.</p> <p>Finalnie, przeprowadzenie NMA było możliwe jedynie dla rocznego wskaźnika rzutów (ARR).</p> <p><b>Wyniki porównania natalizumabu względem ofatumumabu przedstawiono w rozdziale 5.</b></p>	<p>Wyniki NMA wskazują na wyższą skuteczność przeciwciał monoklonalnych (natalizumabu, ofatumumabu) w porównaniu z innymi DMT, w leczeniu japońskich pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego.</p>



Ref./ Autor/ Rok	Cel opracowania/ analizowana populacja/ interwencja	Kryteria włączenia badań w ramach opracowania	Wyniki autorów opracowania wtórnego	Wnioski
		<p>- badania porównujące DMTs pomiędzy sobą, z placebo lub najlepszą terapią wspomagającą.</p> <p>Kryteria wykluczenia z analizy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- badania przeprowadzone w populacji pacjentów poniżej 18 roku życia;</li> <li>- badania inne niż RCT.</li> </ul> <p>Punkty końcowe:                      progresja                      niepełnosprawności,                      ARR, wyniki badania MRI.</p> <p><u>Badania włączone:</u>                      Do przeglądu włączono 4 badania.</p>		

<p><b>Samjoo i wsp. 2023 [120]</b></p> <p>Ocena w skali AMSTAR 2: <b>Brak możliwości wiarygodnej oceny z uwagi na fakt, że w momencie sporządzenia analizy klinicznej nie był jeszcze dostępny suplement do przeglądu.</b></p>	<p><u>Opracowanie stanowi aktualizację przeglądu Samjoo i wsp. 2020 [115]</u></p> <p><u>Cel opracowania:</u> Celem opracowania było porównanie skuteczności zarejestrowanych modyfikujących przebieg choroby w leczeniu pacjentów z rzutowym stwardnieniem rosianym.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> Dorośli pacjenci z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego.</p> <p><u>Interwencje:</u> DMT zarejestrowane w leczeniu rzutpnych postaci stwardnienia rozsianego, w tym: ofatumumab, natalizumab, interferony, peginterferon, teryflunomid, fumaran dimetylu, octan</p>	<p><b><u>Metody przeprowadzenia przeglądu są analogiczne jak opracowania Samjoo i wsp. 2020 [115]</u></b></p> <p><u>Aktualizację przeszukania medycznych baz danych, materiałów konferencyjnych oraz rejestrów badań, wraz z uwzględnieniem nowych DMT, takich jak ozanimod, ponesimod i ublituksymab przeprowadzono w marcu 2022 roku.</u></p> <p><u>Kryteria włączenia badań do przeglądu/NMA:</u> - pacjenci: dorośli chorzy z postacią rzutową stwardnienia rozsianego; - badania RCT uwzględniające następujące interwencje: interferon-beta 1a, interferon-beta 1b, peginterferon beta-1a, octan glatirameru, natalizumab, fingolimod, teryflunomid, alemtuzumab, kladrybinę, fumaran dimetylu, mitoksantron, okrelizumab, siponimod, ozanimod, ponesiomd, ublituksymab, fumaran diroxomelu; - komparatory: dowolny z DMT w podpunkcie interwencje, placebo, najlepsza opieka wspomagająca;</p>	<p>Przeprowadzono systematyczny przegląd literatury i zastosowano metodologię identyfikacji dowodów zgodnie z zaleceniami <i>National Institute of Health and Care Excellence</i> (NICE). Przeprowadzenie przeglądu systematycznego, jak i analiza jego wyników były zgodne z wytycznymi <i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i> (PRISMA).</p> <p>Do jednoczesnej syntezy wyników włączonych badań, dla każdego punktu końcowego wykorzystano model bayesowski.</p> <p>Meta-analizę sieciową przeprowadzono dla następujących punktów końcowych: - 3-miesięczna potwierdzona progresja niepełnosprawności (CDP-3); - 6-miesięczna potwierdzona progresja niepełnosprawności (CDP-6); - roczny wskaźnik rzutów (ARR).</p> <p>Spśród 41 włączonych badań włączonych do NMA, następujące zostały wykluczone z analizy podstawowej z następujących powodów:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• badanie o akronimie ADVANCE (peginterferon <math>\beta</math>-1a vs placebo) zostało wykluczone z analizy podstawowej, ponieważ komisja NICE w raporcie oceniającym dla okrelizumabu uznała jego wyniki za odstające i pomijała jego wpływ na ocenę technologii medycznej dla tego leku;</li> <li>• badanie o akronimie INCOMIN (IFN-<math>\beta</math>-1b podawany podskórnym vs IFN<math>\beta</math>-1a podawany domięśniowo), ponieważ jego wynik nie odzwierciedlał praktyki klinicznej pod względem drogi podania leku;</li> </ul> <p>Badania te wzięto jednak pod uwagę w analizach wrażliwości.</p> <p><b>Wyniki porównania natalizumabu względem komparatorów, oraz komparatorów względem placebo przedstawiono w rozdziale 5.</b></p>	<p>Przeciwciała monoklonalne, w tym natalizumab należą do najsukuteczniejszych opcji terapeutycznych w leczeniu rzutowych postaci stwardnienia rozsianego.</p>
--	--	---	--	--

Ref./ Autor/ Rok	Cel opracowania/ analizowana populacja/ interwencja	Kryteria włączenia badań w ramach opracowania	Wyniki autorów opracowania wtórnego	Wnioski
	glatirameru, oraz najnowsze DMT: ozanimod, ponesimod, ublituksymab i inne.	<p>- punkty końcowe: - skuteczność: 3-miesięczna potwierdzona progresja niepełnosprawności (ang. <i>confirmed disability progression</i>, CDP), 6-miesięczna potwierdzona progresja niepełnosprawności, roczny wskaźnik rzutów (ang. <i>annualised relapse rate</i>; ARR);</p> <p>- badania z odsetkiem pacjentów z rzutowym stwardnieniem rozsianym <math>\geq 75\%</math>, trwające co najmniej przez 48 tygodni, opublikowane w formie publikacji pełnotekstowych.</p> <p>Kryteria wykluczenia badań z przeglądu: - pacjenci z postaciami stwardnienia rozsianego innymi niż postaci rzutowe, - badania inne niż RCT, - publikacje w języku innym niż angielski.</p> <p><b>Badania włączone:</b> Do przeglądu włączono 93 badania, z których 41 spełniły kryteria włączenia do meta-analizy sieciowej.</p>		

Produkt leczniczy Tysabri® (natalizumab 150 mg, roztwór do wstrzykiwań, do podania podskórnego) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.

---



ARR – roczny wskaźnik rzutów; SM – stwardnienie rozsiane, RRMS – rzutowo-remisyjna postać stwardnienia rozsianego. MRI – magnetyczny rezonans jądrowy, DMT – lek/leki modyfikujące przebieg choroby; \*Nie uwzględniono badań dotyczących opcji terapeutycznych nie będących przedmiotem niniejszej analizy klinicznej; RR – współczynnik częstości; MD – średnia różnica; tid – dwa razy na dobę; RCT – randomizowane badania kliniczne. ^W kolumnie pogrubieniem zaznaczono wartości istotne statystycznie.

## 14.7. DODATKOWA OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA NATALIZUAMBU

W celu uzupełnienia oceny bezpieczeństwa stosowania natalizumabu, analizę profilu bezpieczeństwa poszerzono o dane dotyczące podawania leku w postaci infuzji dożylniej i przedstawiono wyniki dotyczące występowania działań/zdarzeń niepożądanych, zamieszczone w innych doniesieniach naukowych oraz w badaniach niespełniających kryteriów włączenia do głównej części analizy klinicznej.

Ponadto, w celu szerszego określenia profilu bezpieczeństwa natalizumabu w analizowanym wskazaniu, w niniejszym opracowaniu przedstawiono również dane z raportów o działaniach niepożądanych, zbieranych i publikowanych przez:

- Europejską Agencję ds. Leków (ang. *European Medicines Agency*; EMA),
- Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (ang. *Food and Drug Administration*; FDA),
- Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLWMI PB),
- *Health Canada*,
- *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb*,
- *Uppsala Monitoring Centre*.

### 14.7.1. DANE Z CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO I RAPORTÓW O DZIAŁANIACH NIEPOŻĄDANYCH

#### **Charakterystyka Produktu Leczniczego Tysabri® (natalizumab, do podania podskórnego)** **[62]**

##### **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

###### Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia (PML)

Stosowanie produktu leczniczego Tysabri® wiązało się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia PML – oportunistycznego zakażenia wywołanego przez wirusa JC, które może doprowadzić do zgonu lub ciężkiej niesprawności. Z uwagi na zwiększone ryzyko PML, lekarz specjalista i pacjent powinni ponownie indywidualnie rozważyć korzyści i ryzyko leczenia. Pacjenci powinni być regularnie monitorowani przez cały czas trwania leczenia. Pacjentom i ich opiekunom należy wyjaśnić, na jakie wczesne objawy przedmiotowe i podmiotowe PML powinni zwracać uwagę. Wirus JC powoduje także neuronopatię komórek ziarnistych (ang. *granule cell neuronopathy*, GCN), którą zgłaszano u pacjentów leczonych tym produktem leczniczym. Objawy JCV GCN są podobne do objawów PML (tj. zespół mózdkowy).

Następujące czynniki ryzyka są związane z podwyższonym ryzykiem PML:

- obecność przeciwciał anty-JCV,
- czas trwania leczenia, szczególnie dłużej niż 2 lata. Po 2 latach wszystkich pacjentów należy ponownie poinformować o ryzyku wystąpienia PML związanym z leczeniem tym produktem leczniczym,

- stosowanie leków immunosupresyjnych przed rozpoczęciem leczenia tym produktem leczniczym.

Pacjenci z dodatnim wynikiem na obecność przeciwciał anti-JCV mają zwiększone ryzyko wystąpienia PML w porównaniu z pacjentami bez przeciwciał anti-JCV. U pacjentów, u których występują wszystkie trzy czynniki ryzyka PML (tj. dodatni wynik na obecność przeciwciał anti-JCV **oraz** leczenie tym produktem leczniczym ponad 2 lata **oraz** wcześniejsze stosowanie leków immunosupresyjnych), ryzyko PML jest znacząco większe.

U pacjentów leczonych natalizumabem z dodatnim wynikiem na obecność przeciwciał anti-JCV, którzy nie przyjmowali wcześniej leków immunosupresyjnych, poziom odpowiedzi związanej z przeciwciałami anti-JCV (wskaźnik) koreluje z poziomem ryzyka wystąpienia PML.

U pacjentów z dodatnim wynikiem na obecność przeciwciał anti-JCV wydłużenie odstępu między dawkami natalizumabu (średni odstęp między dawkami około 6 tygodni) koreluje z mniejszym ryzykiem PML w porównaniu z dawkowaniem zatwierdzonym. W przypadku stosowania schematu dawkowania z wydłużonym odstępem między dawkami należy zachować ostrożność, ponieważ skuteczność stosowania takiego schematu dawkowania nie została określona oraz powiązany z nim stosunek korzyści do ryzyka jest obecnie nieznan. Zmniejszenie ryzyka wystąpienia PML jest oparte na danych odnoszących się do podania drogą dożylną. Brak danych klinicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności takiego schematu z wydłużonym odstępem między dawkami dla podania drogą podskórną.

Pacjenci, u których ryzyko tego leczenia ocenia się jako duże, mogą je kontynuować tylko wtedy, jeżeli korzyści przeważają nad ryzykiem. Oszacowanie ryzyka PML w różnych grupach pacjentów przedstawiono w dokumencie: Informacje dla lekarza.

#### Badanie na obecność przeciwciał anti-JCV

Badanie na obecność przeciwciał anti-JCV pomoże w oszacowaniu ryzyka leczenia tym produktem leczniczym. Zaleca się przeprowadzenie testu na obecność przeciwciał anti-JCV w surowicy przed rozpoczęciem leczenia oraz u pacjentów przyjmujących ten produkt leczniczy o nieznanym statusie tych przeciwciał. U pacjentów z ujemnym mianem przeciwciał anti-JCV może jednak nadal występować ryzyko PML z powodów takich jak nowa infekcja JCV, wahania poziomu przeciwciał lub fałszywie ujemny wynik badania. Zaleca się powtarzanie testu u pacjentów z ujemnym mianem przeciwciał anti-JCV co 6 miesięcy. U pacjentów z niskim wskaźnikiem przeciwciał, którzy nie przyjmowali wcześniej leków immunosupresyjnych, zaleca się po dwóch latach leczenia powtarzanie testu co 6 miesięcy.

Test (ELISA) na obecność przeciwciał anti-JCV nie może posłużyć do zdiagnozowania PML. Plazmafereza (wymiana osocza, PLEX) oraz dożylna podanie immunoglobulin (iv. Ig) mogą znacząco wpływać na interpretację wyniku badania surowicy na obecność przeciwciał anti-JCV. Nie należy badać pacjenta na obecność przeciwciał anti-JCV przez 2 tygodnie od plazmaferezy ze względu na usunięcie przeciwciał z surowicy lub przez 6 miesięcy od dożylnego podania immunoglobulin (6 miesięcy = 5 okresów półtrwania immunoglobulin).

### Przesiewowe badania MRI w kierunku PML

Przed rozpoczęciem leczenia tym produktem leczniczym wymagany jest wynik ostatnio wykonanego (zwykle z okresu ostatnich 3 miesięcy) badania MRI, jako obraz odniesienia, a następnie powtarzanie tego badania co najmniej raz w roku. W przypadku pacjentów z większym ryzykiem wystąpienia PML należy rozważyć częstsze badania MRI (np. co 3-6 miesięcy), z zastosowaniem skróconej sekwencji.

Do takich pacjentów należą:

- pacjenci z wszystkimi trzema czynnikami ryzyka PML (tj. z obecnością przeciwciał anti-JCV **oraz** stosujący leczenie tym produktem leczniczym od ponad 2 lat **oraz** wcześniej stosujący leki immunosupresyjne),  
lub
- pacjenci z wysokim wskaźnikiem przeciwciał anti-JCV, leczeni tym produktem leczniczym od ponad 2 lat i którzy wcześniej nie otrzymywali leków immunosupresyjnych.

Z dostępnych danych wynika, że ryzyko rozwoju PML jest niskie przy wskaźniku  $\leq 0,9$  i znacząco wzrasta dla wartości powyżej 1,5 u pacjentów leczonych tym produktem leczniczym przez dłużej niż 2 lata.

Nie przeprowadzono badań oceniających skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania tego produktu leczniczego, kiedy zastąpiono nim leczenie produktami leczniczymi o działaniu immunosupresyjnym modyfikującymi przebieg choroby. Nie wiadomo, czy u pacjentów, u których zmieniono leczenie z produktów leczniczych o działaniu immunosupresyjnym modyfikujących przebieg choroby na to leczenie, występuje zwiększone ryzyko PML. Dlatego tych pacjentów należy monitorować częściej (to znaczy z częstością podobną, jak w przypadku pacjentów, u których zmieniono leczenie z immunosupresyjnych produktów leczniczych na ten produkt leczniczy).

PML należy brać pod uwagę w diagnostyce różnicowej u każdego pacjenta z SM stosującego natalizumab, jeśli wystąpią objawy neurologiczne i (lub) nowe zmiany w mózgu, uwidocznione w badaniu MRI. Zgłaszano przypadki bezobjawowego PML stwierdzonego na podstawie MRI i dodatniego wyniku badania na obecność wirusa JC w płynie mózgowo-rdzeniowym.

### **W przypadku podejrzenia PML lub JCV GCN należy wstrzymać dalsze podawanie leku do czasu wykluczenia PML.**

Lekarz powinien ocenić stan pacjenta i określić, czy objawy wskazują na dysfunkcję neurologiczną. W potwierdzonych przypadkach lekarz powinien stwierdzić, czy objawy są typowe dla stwardnienia rozsianego, czy wskazują na możliwe rozpoznanie PML lub JCV GCN. W razie wątpliwości należy rozważyć dalszą diagnostykę, w tym badanie MRI, najlepiej z podaniem kontrastu (dla porównania z wynikiem wyjściowego MRI sprzed leczenia), badanie płynu mózgowo-rdzeniowego w kierunku DNA wirusa JC oraz powtórne badanie neurologiczne, tak jak opisano w Informacjach dla lekarza. Po

wykluczeniu przez lekarza PML i (lub) JCV GCN (jeśli to konieczne, przez powtórzenie badań klinicznych, obrazowych i laboratoryjnych, gdy nadal istnieje podejrzenie kliniczne) można wznowić leczenie.

Lekarz powinien być szczególnie wyczulony na objawy sugerujące PML lub JCV GCN, których pacjent może nie dostrzegać (np. objawy zaburzenia funkcji poznawczych, objawy psychiatryczne lub zespół mózdkowy). Pacjentom należy również doradzić, aby poinformowali o swoim leczeniu partnera lub opiekunów, gdyż mogą oni zauważyć objawy, których obecności pacjent nie jest świadomy.

Zgłaszano przypadki postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML) następującej po zaprzestaniu leczenia tym produktem leczniczym u pacjentów, którzy w momencie przerwania leczenia nie wykazywali objawów sugerujących na PML. Pacjenci i lekarze przez około 6 miesięcy po zaprzestaniu leczenia produktem Tysabri® powinni kontynuować monitorowanie zgodnie z przyjętym protokołem i nadal zwracać uwagę na każdy nowy przedmiotowy czy podmiotowy objaw sugerujący PML.

Jeśli u pacjenta rozwinie się PML, podawanie tego produktu leczniczego trzeba przerwać na stałe. Po normalizacji czynności układu immunologicznego u pacjentów z upośledzeniem odporności i z PML obserwowano poprawę stanu zdrowia.

Na podstawie retrospektywnej analizy danych od pacjentów leczonych natalizumabem uzyskanych od czasu jego dopuszczenia do obrotu, nie stwierdzono różnicy pod względem odsetka 2-letniego przeżycia po rozpoznaniu PML między pacjentami, u których zastosowano i u których nie zastosowano PLEX.

#### PML i IRIS ( zespół rekonstrukcji immunologicznej)

Zespół IRIS występuje u prawie wszystkich pacjentów z PML leczonych tym produktem leczniczym po odstawieniu lub usunięciu tego produktu leczniczego z ustroju. Uważa się, że zespół IRIS jest wynikiem przywrócenia czynności układu immunologicznego u pacjentów z PML, co może prowadzić do poważnych powikłań neurologicznych oraz do zgonu. Należy obserwować rozwój zespołu IRIS oraz wdrożyć odpowiednie leczenie towarzyszącego zapalenia w trakcie powrotu do zdrowia po PML.

#### Zakażenia, w tym inne zakażenie oportunistyczne

Podczas stosowania tego produktu leczniczego występowały inne zakażenia oportunistyczne, głównie u pacjentów z chorobą Crohna i z upośledzeniem odporności lub z istotną chorobą współistniejącą. Aktualnie nie można jednak wykluczyć zwiększonego ryzyka wystąpienia innych zakażeń oportunistycznych podczas stosowania tego produktu leczniczego u pacjentów bez tych współistniejących chorób. Zakażenia oportunistyczne wykryto również u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym, u których stosowano ten produkt leczniczy w monoterapii.

To leczenie zwiększa ryzyko wystąpienia zapalenia mózgu i zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych powodowanych wirusem opryszczki pospolitej i wirusem ospy wietrznej-półpaśca. Po wprowadzeniu produktu do obrotu u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym stosujących to leczenie odnotowano takie ciężkie, zagrażające życiu i niekiedy śmiertelne przypadki. Jeśli wystąpi opryszczkowe zapalenie mózgu



lub zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, należy przerwać podawanie produktu i wdrożyć odpowiednie leczenie opryszczkowego zapalenia mózgu lub opon mózgowo-rdzeniowych.

Ostra martwica siatkówki (ang. *acute retinal necrosis*, ARN) to rzadko występujące, piorunujące zakażenie wirusowe siatkówki, wywoływane przez wirusy z grupy herpes (np. wirus ospy wietrznej i półpaśca). ARN obserwowano u pacjentów przyjmujących ten produkt leczniczy. ARN może prowadzić do ślepoty. Pacjentów zgłaszających objawy, takie jak zmniejszona ostrość widzenia, zaczerwienienie i ból oka, należy skierować na badanie siatkówki w kierunku ARN. W przypadku klinicznego potwierdzenia ARN u tych pacjentów należy rozważyć zakończenie leczenia tym produktem leczniczym.

Lekarze przepisujący lek powinni mieć świadomość możliwości wystąpienia innych zakażeń oportunistycznych podczas leczenia i powinni uwzględnić je w rozpoznaniu różnicowym zakażeń występujących u leczonych produktem Tysabri®. W razie podejrzenia zakażenia oportunistycznego należy wstrzymać podawanie produktu leczniczego do czasu przeprowadzenia dalszych badań i wykluczenia takiego zakażenia. Jeśli u pacjenta otrzymującego ten produkt leczniczy rozwinię się zakażenie oportunistyczne, podawanie tego produktu leczniczego musi zostać przerwane na stałe.

#### Wskazówki edukacyjne

Wszyscy lekarze, którzy zamierzają przepisywać ten produkt leczniczy muszą zapoznać się z Informacjami dla lekarza. Lekarze muszą przedyskutować z pacjentami korzyści i ryzyko związane z leczeniem natalizumabem i wydać pacjentom kartę ostrzegawczą pacjenta. Pacjentów należy poinstruować, że jeśli wystąpią zakażenia, powinni powiadomić lekarza, iż są leczeni tym produktem leczniczym. Pacjenci powinni zostać poinformowani przez lekarza, jak ważne jest nieprzerwanie przyjmowania leku, szczególnie w pierwszych miesiącach leczenia.

#### Nadwrażliwość

Podawanie tego produktu leczniczego wiązało się z wystąpieniem reakcji nadwrażliwości, w tym ciężkich reakcji systemowych w przypadku podania we wlewie dożylnym.

Reakcje te występowały zwykle w trakcie podawania lub do 1 godziny po jego zakończeniu. Ryzyko nadwrażliwości było większe podczas początkowych infuzji oraz u pacjentów, którzy zostali poddani powtórnemu leczeniu po początkowym krótkotrwałym podawaniu (jedna lub dwie infuzje) i dłuższym okresie bez leczenia (trzy miesiące lub więcej). Należy jednak uwzględniać możliwość wystąpienia reakcji nadwrażliwości podczas każdego podania.

Należy obserwować pacjentów w trakcie wstrzyknięć podskórnych i przez 1 godzinę po ich wykonaniu. Należy zapewnić dostępność środków potrzebnych do leczenia reakcji nadwrażliwości.

Należy przerwać podawanie tego produktu leczniczego i rozpocząć odpowiednie leczenie, jeśli wystąpią pierwsze objawy przedmiotowe lub podmiotowe nadwrażliwości. Leczenie natalizumabem musi zostać przerwane na stałe u pacjentów, u których wystąpiła reakcja nadwrażliwości.

Dane dotyczące postaci leku podawanej podskórną u pacjentów, którzy nie przyjmowali wcześniej produktu Tysabri®, są ograniczone.

### Skojarzone podawanie leków immunosupresyjnych

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność tego produktu leczniczego w skojarzeniu z innymi lekami immunosupresyjnymi i przeciwnowotworowymi nie zostały w pełni ustalone. Jednoczesne stosowanie tych leków z tym produktem leczniczym może zwiększać ryzyko zakażeń, w tym zakażeń oportunistycznych, i z tego względu jest przeciwwskazane.

W badaniach klinicznych fazy III nad stwardnieniem rozsianym z zastosowaniem natalizumabu podawanego w infuzji dożylniej leczenie skojarzone nawrotów krótkimi cyklami stosowania kortykosteroidów nie było związane z większą częstością zakażeń. Można stosować krótkie cykle kortykosteroidów w połączeniu z tym produktem leczniczym.

### Wcześniejsze leczenie immunosupresyjne lub immunomodulujące

Pacjenci, u których stosowano w przeszłości immunosupresyjne produkty lecznicze, należą do grupy zwiększonego ryzyka PML.

Nie przeprowadzono badań oceniających skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania tego produktu leczniczego po zastąpieniu nim produktów leczniczych o działaniu immunosupresyjnym modyfikujących przebieg choroby. Nie wiadomo, czy u pacjentów, u których zmieniono leczenie z produktów leczniczych o działaniu immunosupresyjnym modyfikujących przebieg choroby na ten produkt leczniczy, występuje zwiększone ryzyko PML. Dlatego tych pacjentów należy monitorować częściej (to znaczy z częstością podobną jak w przypadku pacjentów, u których zmieniono immunosupresyjne produkty lecznicze na ten produkt leczniczy).

Należy zachować ostrożność u pacjentów leczonych wcześniej produktami immunosupresyjnymi, aby zapewnić wystarczający czas do powrotu prawidłowej odpowiedzi immunologicznej. Przed rozpoczęciem leczenia lekarze muszą ocenić indywidualnie u każdego pacjenta stan upośledzenia odporności.

Zmieniając leczenie z innego produktu leczniczego o działaniu immunosupresyjnym modyfikującego przebieg choroby na ten produkt leczniczy należy wziąć pod uwagę okres półtrwania oraz sposób działania stosowanego dotychczas produktu leczniczego, aby uniknąć addytywnych skutków działania na układ odpornościowy oraz jednocześnie zminimalizować ryzyko reaktywacji choroby. Przed rozpoczęciem leczenia zaleca się wykonanie pełnej morfologii krwi (w tym oznaczenia limfocytów), aby upewnić się, że działanie na układ odpornościowy poprzedniego leczenia (np. cytopenia) ustąpiło.

Pacjentów można przestawić bezpośrednio z leczenia interferonem-beta lub octanem glatirameru na podawanie natalizumabu, jeśli nie wystąpiły istotne zaburzenia związane z leczeniem, np. neutropenia ani limfopenia.

W przypadku zmiany leczenia z fumaranu dimetylu, przerwa w leczeniu, mająca na celu eliminację leku z organizmu, powinna być na tyle długa, aby przed rozpoczęciem leczenia liczba limfocytów wróciła do normy.

Po zakończeniu leczenia fingolimodem liczba limfocytów stopniowo wraca do normy w okresie 1 do 2 miesięcy. Przerwa w leczeniu, mająca na celu eliminację leku z organizmu, powinna być na tyle długa, aby przed rozpoczęciem leczenia liczba limfocytów wróciła do normy.

Teryflunomid jest wolno eliminowany z osocza. Jeśli nie zastosuje się procedury przyspieszonej eliminacji, klirens osoczowy teryflunomidu wynosi od kilku miesięcy do 2 lat. Zalecane jest zastosowanie procedury przyspieszonej eliminacji, opisanej w Charakterystyce Produktu Leczniczego teryflunomidu lub, alternatywnie, przerwy w leczeniu, mającej na celu eliminację leku z organizmu, nie krótszej niż 3,5 miesiąca. Ze względu na potencjalne jednoczesne działanie obu produktów na układ odpornościowy, należy zachować ostrożność podczas zmiany leczenia z teryflunomidu na ten produkt leczniczy.

Alemtuzumab wykazuje rozległe i długotrwałe działanie immunosupresyjne. Ponieważ rzeczywisty czas trwania tego działania nie jest znany, nie zaleca się rozpoczynania leczenia tym produktem leczniczym po zakończeniu leczenia alemtuzumabem, chyba że korzyści wynikające z leczenia dla indywidualnego pacjenta jednoznacznie przewyższają ryzyko.

#### Immunogenność

Zaostrzenia choroby lub zdarzenia związane ze wstrzyknięciem mogą wskazywać na rozwój przeciwciał przeciw natalizumabowi. W takiej sytuacji należy ocenić obecność przeciwciał i w przypadku dodatniego wyniku testu potwierdzającego po co najmniej 6 tygodniach, leczenie należy przerwać, ponieważ obecność przetrwałych przeciwciał wiąże się ze znacznym zmniejszeniem skuteczności tego produktu leczniczego i zwiększoną częstością występowania reakcji nadwrażliwości.

Ponieważ u pacjentów, którzy początkowo zostali poddani krótkotrwałemu działaniu tego produktu leczniczego, a następnie przez dłuższy czas nie byli nim leczeni, występuje większe ryzyko wytworzenia się przeciwciał przeciwko natalizumabowi i (lub) rozwoju nadwrażliwości po ponownym podaniu dawki, należy zbadać ich na obecność przeciwciał. Jeżeli wynik dodatni utrzyma się w teście potwierdzającym po co najmniej 6 tygodniach, pacjent nie powinien otrzymywać dalszego leczenia natalizumabem.

#### Oddziaływania na wątrobę

Po wprowadzeniu produktu na rynek zgłaszano spontanicznie ciężkie działania niepożądane dotyczące uszkodzenia wątroby. Uszkodzenia te mogą wystąpić w każdym momencie leczenia, nawet po przyjęciu pierwszej dawki. W niektórych przypadkach działania te powtórzyły się, gdy leczenie zostało wznowione. U niektórych pacjentów z nieprawidłowymi wynikami testów wątrobowych w wywiadzie, podczas leczenia zaobserwowano pogorszenie wyników tych testów.

Pacjenci powinni być odpowiednio monitorowani pod kątem zaburzenia czynności wątroby i poinstruowani o konieczności skontaktowania się ze swoim lekarzem, gdy zaobserwują objawy przedmiotowe lub podmiotowe sugerujące uszkodzenie wątroby, takie jak żółtaczka lub wymioty. W razie znacznego uszkodzenia wątroby, należy zaprzestać podawania tego produktu leczniczego.

### Przerywanie leczenia

W przypadku podjęcia decyzji o przerwaniu podawania natalizumabu lekarz musi mieć świadomość, że natalizumab utrzymuje się we krwi i jego działania farmakodynamiczne (np. zwiększenie ilości limfocytów) trwają przez około 12 tygodni po podaniu ostatniej dawki. Rozpoczęcie w tym okresie leczenia innymi lekami będzie w rzeczywistości stanowiło leczenie skojarzone z natalizumabem.

W badaniach klinicznych podawanie produktów leczniczych, takich jak interferon i octan glatirameru, w tym okresie nie wiązało się z mniejszym bezpieczeństwem. Dane dotyczące jednoczesnej ekspozycji na leki immunosupresyjne u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym nie są dostępne.

Zastosowanie tych produktów leczniczych wcześniej po przerwaniu leczenia natalizumabem może spowodować addycję działania immunosupresyjnego. Należy to starannie rozważyć w poszczególnych przypadkach; wskazane może być zachowanie okresu przerwy, w celu eliminacji natalizumabu z ustroju. Stosowanie w badaniach klinicznych krótkich cykli steroidów do leczenia nawrotów nie wiązało się z większą liczbą zakażeń.

### Zawartość sodu

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę (300 mg natalizumabu), to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

### **Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Natalizumab jest przeciwwskazany w skojarzeniu z innymi lekami modyfikującymi przebieg choroby.

### Szczepienia

W randomizowanym otwartym badaniu 60 pacjentów z nawracającym stwardnieniem rozsianym, którzy otrzymywali ten produkt leczniczy przez 6 miesięcy, nie było znaczącej różnicy w porównaniu do nieleczzonej grupy kontrolnej w zakresie odpowiedzi humoralnej na antygen przypominający (szczepionka tężcowa) i obserwowano jedynie nieznacznie wolniejszą i zmniejszoną odpowiedź humoralną na neoantygen (*keyhole limpet haemocyanin*). Nie badano żywych szczepionek.

### **Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

#### Kobiety w wieku rozrodczym

Jeśli kobieta leczona tym produktem leczniczym zajdzie w ciążę, należy rozważyć przerwanie leczenia. Ocena stosunku korzyści do ryzyka stosowania tego produktu leczniczego w okresie ciąży powinna uwzględniać stan kliniczny pacjentki oraz możliwy nawrót aktywności choroby po odstawieniu tego produktu leczniczego.

#### Ciąża

Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję.

Dane pochodzące z badań klinicznych, prospektywnego rejestru ciąż, przypadków po wprowadzeniu produktu do obrotu oraz dostępnego piśmiennictwa nie wskazują, aby ekspozycja na ten produkt leczniczy miała wpływ na wynik ciąży.

Zamknięty prospektywny rejestr ciąż dotyczący produktu Tysabri® obejmował 355 przypadków ciąż z dostępnym wynikiem ciąży. Liczba żywych urodzeń wynosiła 316, z czego w 29 przypadkach zgłoszono zaburzenia rozwojowe. Szesnaście z tych 29 przypadków uznano za ciężkie zaburzenia rozwojowe. Częstość występowania zaburzeń odpowiada częstości występowania zgłaszanej w innych rejestrach ciąż u kobiet z SM. Nie ma dowodów wskazujących na konkretny wzorzec zaburzeń rozwojowych związanych z tym produktem leczniczym.

Przypadki przedstawione w opublikowanej literaturze obejmowały przejściową, łagodną do umiarkowanej małopłytkowość i niedokrwistość u niemowląt matek narażonych na działanie natalizumabu w trzecim trymestrze ciąży. Zaleca się zatem monitorowanie noworodków matek narażonych na działanie tego produktu leczniczego w trzecim trymestrze ciąży pod kątem możliwych nieprawidłowości hematologicznych.

#### Karmienie piersią

Natalizumab przenika do mleka ludzkiego. Wpływ natalizumabu na organizm noworodków/dzieci jest nieznany. Podczas leczenia natalizumabem należy przerwać karmienie piersią.

#### Płodność

W jednym badaniu wykazano zmniejszenie płodności samic świnek morskich, którym podawano dawki przekraczające dawki stosowane u ludzi; natalizumab nie wpływał na płodność samców. Przy stosowaniu zalecanej maksymalnej dawki leku mało prawdopodobne jest, aby natalizumab wpływał na płodność u ludzi.

#### **Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie maszyn**

Produkt Tysabri® wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Po podaniu natalizumabu mogą wystąpić zawroty głowy.

#### **Podsumowanie profilu bezpieczeństwa**

Zaobserwowany profil bezpieczeństwa stosowania natalizumabu podskórnym był zgodny ze znanym profilem bezpieczeństwa natalizumabu podawanego dożylnie, z wyjątkiem bólu w miejscu wstrzyknięcia. W przypadku uczestników przyjmujących natalizumab 300 mg co 4 tygodnie podskórnym ogólna częstość występowania bólu w miejscu wstrzyknięcia wynosiła 4% (3/71), co odpowiada kategorii „często”.

W badaniach kontrolowanych placebo obejmujących 1617 pacjentów ze stwardnieniem rozsianym leczonych natalizumabem (w infuzji dożylniej) przez maksymalnie 2 lata (placebo: 1135), działania niepożądane prowadzące do przerwania leczenia wystąpiły u 5,8% pacjentów leczonych natalizumabem (placebo: 4,8%). W okresie 2 lat trwania badań działania niepożądane leku zgłosiło 43,5% pacjentów leczonych natalizumabem (placebo: 39,6%).

W badaniach klinicznych obejmujących 6786 pacjentów leczonych natalizumabem (podawanym w infuzji dożylniej i wstrzyknięciu podskórnym) najczęstszymi działaniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem natalizumabu były: ból głowy (32%), zapalenie błony śluzowej nosa i gardła (27%),

zmęczenie (23%), zakażenie dróg moczowych (16%), nudności (15%), ból stawów (14%) oraz zawroty głowy (11%).

W tabeli poniżej przedstawiono działania niepożądane pochodzące z badań klinicznych, badań dotyczących bezpieczeństwa stosowania po dopuszczeniu do obrotu oraz zgłoszeń spontanicznych. Działania wymienione są pod następującymi nagłówkami w ramach systemu klasyfikacji układów i narządów:: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $> 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

**Tabela 289. Działania niepożądane zgłaszane podczas stosowania natalizumabu [62].**

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Częstość nieznana
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>	Zapalenie błony śluzowej nosa i gardła Zakażenie dróg moczowych	Zakażenie herpeswirusem	Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia	Półpasiec oczny	Zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu wywołane przez herpeswirusy Neuronopatia komórek ziarnistych wywołana JCV Martwicza herpetyczna retinopatia
<b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>	-	Nadwrażliwość	Reakcja anafilaktyczna Zespół zapalnej rekonstrukcji immunologicznej	-	-
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>	-	Niedokrwistość	Eozynofilia	Niedokrwistość hemolityczna Jądrzaste krwinki czerwone	-
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>	-	-	-	Hiperbilirubinemia	Uszkodzenie wątroby
<b>Badania diagnostyczne</b>	-	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych Obecność przeciwciał swoistych dla leku	-	-	-
<b>Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach</b>	Reakcja związana z infuzją	-	-	-	-
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>	-	Duszność	-	-	-
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>	Nudności	Wymioty	-	-	-

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Częstość nieznaną
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>	Zmęczenie	Gorączka Dreszcze Reakcja w miejscu podania infuzji Reakcja w miejscu wstrzyknięcia	Obrzęk twarzy	-	-
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>	-	Świąd Wysypka Pokrzywka	-	Obrzęk naczynioruchowy	-
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>	-	Uderzenia gorąca	-	-	-
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>	Zawroty głowy	-	-	-	-
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>	Ból stawów	-	-	-	-

## Opis wybranych działań niepożądanych

### Reakcje nadwrażliwości

Reakcje nadwrażliwości zwykle występowały w ciągu godziny po podskórnych wstrzyknięciach. Liczba pacjentów poddanych analizie w badaniach DELIVER i REFINE była mała.

W dwuletnich kontrolowanych badaniach klinicznych obejmujących pacjentów ze stwardnieniem rozsianym przyjmujących dożylnie natalizumab reakcje nadwrażliwości wystąpiły maksymalnie u 4% pacjentów. Reakcje anafilaktyczne/anafilaktoidalne występowały u mniej niż 1% pacjentów otrzymujących ten produkt leczniczy. Reakcje nadwrażliwości zwykle występowały w trakcie infuzji lub w okresie 1 godziny po jej zakończeniu. Po wprowadzeniu produktu do obrotu donoszono o reakcjach nadwrażliwości, które występowały z jednym lub więcej spośród następujących objawów towarzyszących: hipotonią, nadciśnieniem tętniczym, bólem w klatce piersiowej, uczuciem dyskomfortu w klatce piersiowej, dusznością i obrzękiem naczynioruchowym, oprócz bardziej typowych objawów, takich jak wysypka i pokrzywka.

### Immunogenność

U 10% pacjentów przeciwciała przeciw natalizumabowi wykryto w dwuletnich kontrolowanych badaniach klinicznych obejmujących pacjentów ze stwardnieniem rozsianym przyjmujących dożylnie natalizumab. Przetrwale przeciwciała przeciwko natalizumabowi (jeden dodatni wynik testu odtwarzalny podczas ponownego testu co najmniej 6 tygodni później) rozwinęły się u 6% pacjentów.

Przeciwciała wykryto w jednym tylko oznaczeniu dodatkowo u 4% pacjentów. Obecność przetrwałych przeciwciał wiązała się z istotnym zmniejszeniem skuteczności natalizumabu i zwiększoną ilością reakcji nadwrażliwości. Dodatkowe reakcje związane z infuzją u pacjentów z przetrwałymi przeciwciałami obejmowały drżenia, nudności, wymioty i uderzenia gorąca. W 32-tygodniowym badaniu DELIVER z

udziałem pacjentów z SM, którzy nie przyjmowali wcześniej natalizumabu, przetrwały przeciwciała przeciwko natalizumabowi rozwinęły się u jednego (4%) z 26 uczestników, którzy przyjmowali natalizumab podskórnie. Przeciwciała wykryto jednorazowo u kolejnych 5 uczestników (19%). W 60-tygodniowym badaniu REFINE z udziałem pacjentów z SM u żadnego z uczestników, którzy zmienili leczenie z dożylnego podawania natalizumabu na podawanie podskórne (136 uczestników), nie stwierdzono wykrywalnego stężenia przeciwciał przeciwko lekowi (ADA) podczas badania.

Jeśli po około 6 miesiącach leczenia podejrzewa się obecność przetrwałych przeciwciał, na podstawie zmniejszonej skuteczności lub występowania zdarzeń związanych z infuzją produktu, można je oznaczyć i potwierdzić, wykonując drugi test 6 tygodni po uzyskaniu pierwszego dodatniego wyniku oznaczenia. Biorąc pod uwagę możliwość zmniejszenia skuteczności leku i zwiększenia częstości reakcji nadwrażliwości lub reakcji związanych z infuzją u pacjentów z przetrwałymi przeciwciałami leczenie należy przerwać.

#### Zakażenia, w tym postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia (PML) i zakażenia oportunistyczne

W dwuletnich kontrolowanych badaniach klinicznych obejmujących pacjentów ze stwardnieniem rozsianym częstość zakażeń wynosiła około 1,5 na pacjento-rok w grupie pacjentów leczonych natalizumabem (dożylnie) oraz otrzymujących placebo. Rodzaj zakażeń był w zasadzie podobny w grupach natalizumabu i placebo. W badaniu klinicznym pacjentów ze stwardnieniem rozsianym zgłoszono przypadek biegunki spowodowanej *Cryptosporidium*. W innych badaniach klinicznych obserwowano przypadki innych zakażeń oportunistycznych, z których część była zakończona zgonem. Większość pacjentów nie przerwała leczenia natalizumabem w trakcie zakażenia i po zastosowaniu odpowiedniego leczenia zakażenie to ustąpiło.

W badaniach klinicznych (podanie dożylnie) zakażenia herpeswirusem (wirus *Varicella zoster*, wirus *Herpes simplex*) wystąpiły nieznacznie częściej u pacjentów leczonych natalizumabem niż u pacjentów przyjmujących placebo. U pacjentów ze stwardnieniem rozsianym przyjmujących natalizumab po wprowadzeniu produktu do obrotu odnotowano przypadki poważnych, groźnych dla życia, a niekiedy śmiertelnych zdarzeń spowodowanych wirusem opryszczki pospolitej i wirusem ospy wietrznej-półpaśca. Okres leczenia natalizumabem przed wystąpieniem choroby wynosił od kilku miesięcy do kilku lat.

Po wprowadzeniu do obrotu, u pacjentów przyjmujących ten produkt leczniczy zgłaszano rzadkie przypadki ARN. Niektóre z nich dotyczyły pacjentów z zakażeniem ośrodkowego układu nerwowego (CNS) herpeswirusami (np. zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu wywołanym przez herpeswirusy). Ciężkie przypadki ARN, dotyczące jednego lub obu oczu, u niektórych pacjentów spowodowały ślepotę. Leczenie, które zastosowano w tych przypadkach, obejmowało leczenie przeciwwirusowe oraz, niekiedy, leczenie operacyjne.

Zgłaszano przypadki PML w badaniach klinicznych, w badaniach obserwacyjnych po wprowadzeniu produktu do obrotu i w ramach biernej obserwacji po wprowadzeniu produktu do obrotu. PML zwykle prowadzi do ciężkiej niesprawności lub zgonu. Zgłaszano także przypadki JCV GCN po wprowadzeniu tego produktu leczniczego do obrotu. Objawy JCV GCN są podobne do objawów PML.



### Oddziaływania na wątrobę

Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszane były spontaniczne ciężkie przypadki uszkodzeń wątroby, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, hiperbilirubinemia.

### Niedokrwistość i niedokrwistość hemolityczna

U pacjentów leczonych natalizumabem w obserwacyjnych badaniach po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano rzadkie, ciężkie przypadki niedokrwistości i niedokrwistości hemolitycznej.

### Nowotwory złośliwe

Po dwóch latach leczenia nie obserwowano różnic w częstości występowania ani rodzaju nowotworów złośliwych pomiędzy pacjentami przyjmującymi natalizumab a grupą przyjmującą placebo. Jednakże wymagana jest obserwacja pacjentów przyjmujących lek przez dłuższy czas, aby wykluczyć wpływ natalizumabu na występowanie nowotworów złośliwych.

### Wpływ na wyniki badań laboratoryjnych

W dwuletnim kontrolowanym badaniu klinicznym obejmującym pacjentów z SM, leczenie natalizumabem wiązało się ze zwiększeniem liczby krążących limfocytów, monocytów, eozynofiliów, bazofilów i jądrowych postaci krwinek czerwonych. Nie obserwowano zwiększenia liczby neutrofilów. Zwiększenie liczby limfocytów, monocytów, eozynofiliów i bazofilów, w porównaniu do stanu wyjściowego, mieściło się w zakresie od 35% do 140% dla poszczególnych rodzajów komórek, jednak średnie liczby komórek pozostały w zakresie prawidłowym po podaniu dożylnym. Podczas leczenia tym produktem leczniczym wykazano niewielkie zmniejszenie stężenia hemoglobiny (średnie zmniejszenie o 0,6 g/dl), hematokrytu (średnie zmniejszenie o 2%) i erytrocytów (średnie zmniejszenie o 0,1 x 10<sup>6</sup>/l). Wszystkie zmiany w parametrach hematologicznych powróciły do wartości sprzed leczenia zwykle w okresie 16 tygodni po zastosowaniu ostatniej dawki tego produktu leczniczego. Ponadto, zmianom nie towarzyszyły objawy kliniczne. Istnieją doniesienia z okresu po wprowadzeniu produktu do obrotu o wystąpieniu eozynofilii (liczba eozynofiliów >1500/m<sup>3</sup>) bez objawów klinicznych. W przypadkach, w których przerywano leczenie, liczba eozynofiliów powracała do normy.

### Dzieci i młodzież

Występowanie ciężkich działań niepożądanych oceniono u 621 dzieci i młodzieży z SM, włączonych do meta-analizy. Opierając się na tych danych, nie zidentyfikowano nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa w tej grupie pacjentów. W meta-analizie odnotowano jeden przypadek opryszczkowego zapalenia opon mózgowych. Nie stwierdzono przypadków PML w meta-analizie, jednak po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano przypadki PML u dzieci i młodzieży leczonych natalizumabem.

## **Przedawkowanie**

Nie przeprowadzono odpowiednich badań dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku w dawkach większych niż 300 mg. Nie określono maksymalnej ilości natalizumabu, którą można bezpiecznie podać. Nie jest znane antidotum w przypadku przedawkowania natalizumabu. Leczenie obejmuje przerwanie stosowania produktu leczniczego i w razie potrzeby terapię wspomagającą [62].

## **Streszczenie EPAR dla ogółu społeczeństwa - Tysabri® [63]**

Na stronach agencji EMA odnaleziono również Streszczenie Europejskiego Publicznego Sprawozdania Oceniającego dla ogółu społeczeństwa (EPAR) dotyczące produktu leczniczego Tysabri® [63]. W odniesieniu do bezpieczeństwa stosowania natalizumabu eksperci przede wszystkim zwracają uwagę, że stosowanie tego leku może zwiększyć ryzyko zakażeń, w tym zakażenia mózgu – postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML). PML jest bardzo ciężkim stanem, który może prowadzić do znacznej niepełnosprawności lub zgonu. Ryzyko wystąpienia PML jest tym wyższe, im dłużej pacjent przyjmuje lek Tysabri®, zwłaszcza u osób leczonych przez ponad dwa lata. Ryzyko wystąpienia PML jest także wyższe u pacjentów, którzy przed rozpoczęciem leczenia produktem Tysabri® przyjmowali leki immunosupresyjne, lub jeśli u pacjenta występują przeciwciała przeciwko wirusowi wywołującemu PML. W przypadku podejrzenia PML lekarz musi zaprzestać leczenia aż do uzyskania pewności, że pacjent nie ma zakażenia. Najczęstsze działania niepożądane związane ze stosowaniem produktu leczniczego Tysabri® odnotowane w badaniach i obserwowane u od 1 do 10 pacjentów na 100, obejmują: zakażenia dróg moczowych, zapalenie górnych dróg oddechowych (nosa i gardła), pokrzywkę (swędząca wysypka), ból głowy, zawroty głowy, wymioty, nudności (mdłości), bóle stawów, dreszcze, gorączka i zmęczenie.

U około 6% pacjentów w trakcie badań rozwinęły się długotrwałe przeciwciała przeciwko natalizumabowi, co ograniczyło skuteczność leku.

W dokumencie EPAR podkreślono, że preparatu nie wolno stosować u pacjentów z PML ani u pacjentów, którzy są narażeni na ryzyko zakażeń, w tym u pacjentów z osłabionym układem odpornościowym. Leku Tysabri® nie wolno podawać w skojarzeniu z innymi lekami modyfikującymi przebieg choroby ani pacjentom z nowotworami (z wyjątkiem raka skóry zwanego rakiem podstawnokomórkowym).

## **Zalecenia agencji *European Medicines Agency* (EMA) mające na celu zminimalizowanie ryzyka wystąpienia PML w trakcie stosowania leku Tysabri® [64], [65], [69], [70]**

Referencje dotyczące ww. zaleceń odnaleziono również na stronie polskiego **Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLW MiPB)** [69], [70].

W dniu 25 lutego 2016 roku agencja EMA zakończyła przegląd danych dotyczących znanego ryzyka wystąpienia postępującej encefalopatii wieloogniskowej (PML) w trakcie stosowania leku przeciwko

stwardnieniu rozsianemu – Tysabri® (natalizumab) – oraz potwierdziła wstępne zalecenia mające na celu jak największe ograniczenie tego ryzyka.

Zgodnie z wytycznymi agencji *European Medicines Agency* (EMA) u pacjentów z grupy zwiększonego ryzyka należy rozważyć częstsze wykonywanie badań metodą rezonansu magnetycznego [64], [65], [69], [70].

Ostatnio przeprowadzone badania sugerują, że wczesne wykrycie i leczenie PML, gdy choroba jest jeszcze bezobjawowa (we wczesnym etapie rozwoju, bez widocznych objawów), mogą mieć pozytywny wpływ na wyniki kliniczne pacjenta. Bezobjawowe przypadki PML można wykryć za pomocą badania rezonansem magnetycznym, a eksperci z dziedziny tych badań i stwardnienia rozsianego są zgodni, że uproszczone procedury badań metodą rezonansu magnetycznego (pozwalające na skrócenie czasu ich trwania i zmniejszenie obciążenia badanych pacjentów) pozwalają na wykrycie zmian patologicznych powodowanych przez PML. Wszyscy pacjenci przyjmujący Tysabri® powinni przechodzić pełne badanie metodą rezonansu magnetycznego przynajmniej raz w roku, jednak na podstawie nowych danych EMA obecnie zaleca częstsze badania pacjentów w grupie zwiększonego ryzyka (np. co 3 do 6 miesięcy), wykonywane według uproszczonych procedur. W razie wykrycia zmian wskazujących na PML procedury należy rozszerzyć o badanie z kontrastem w sekwencji T1 i należy rozważyć badanie płynu mózgowo-rdzeniowego na obecność wirusa JC.

Nowe dane pochodzące z dużych badań klinicznych sugerują również, że u pacjentów, którzy nie byli leczeni lekami immunosupresyjnymi (obniżającymi aktywność układu immunologicznego) przed rozpoczęciem stosowania leku Tysabri®, miano przeciwciał przeciw wirusowi JC we krwi („wskaźnik przeciwciał”) wykazuje związek z poziomem ryzyka PML. W świetle nowych danych naukowych uważa się, że u pacjentów istnieje zwiększone ryzyko rozwoju PML, jeśli:

- wykryto u nich obecność wirusa JC,
- są leczeni produktem Tysabri® od więcej niż 2 lat,
- stosowali lek immunosupresyjny przed rozpoczęciem przyjmowania leku Tysabri®, albo nie stosowali leków immunosupresyjnych i mają wysoki wskaźnik przeciwciał przeciw wirusowi JC.

U tych pacjentów leczenie Tysabri® należy kontynuować jedynie wtedy, gdy korzyści przeważają nad ryzykiem. Jeśli w jakimkolwiek momencie powstanie podejrzenie wystąpienia PML, stosowanie leku Tysabri® należy przerwać do czasu jego wykluczenia [64], [65], [69], [70].

Na podstawie danych z dużych badań klinicznych udostępniono zaktualizowane oszacowane wskaźniki ryzyka PML u pacjentów otrzymujących lek Tysabri®, u których wykryto przeciwciała przeciw wirusowi JC. Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli:

**Tabela 290. Oszacowane wskaźniki ryzyka PML na 1 000 pacjentów z obecnością przeciwciał przeciw wirusowi JC [65], [69], [70].**

Czas trwania stosowania leku Tysabri	Bez wcześniejszego stosowania leków immunosupresyjnych				Wcześniejsze stosowanie leków immunosupresyjnych
	Wartość nie-wskaźnikowa	Wskaźnik 0,9 lub mniej	Wskaźnik od 0,9 do 1,5	Wskaźnik powyżej 1,5	
1-12 miesięcy	0,1	0,1	0,1	0,2	0,3
13-24 miesiące	0,6	0,1	0,3	0,9	0,4
25-36 miesięcy	2	0,2	0,8	3	4
37-48 miesięcy	4	0,4	2	7	8
49-60 miesięcy	5	0,5	2	8	8
61-72 miesiące	6	0,6	3	10	6

Szacunkowe ryzyko rozwoju PML u pacjentów z obecnością przeciwciał przeciwko wirusowi JC określono z zastosowaniem tabeli przeżywalności w oparciu o połączoną kohortę 21 696 pacjentów uczestniczących w badaniach o akronimach STRATIFY-2, TOP, TYGRIS oraz STRATA. Dalszą stratyfikację ryzyka wystąpienia PML według przedziału wskaźnika przeciwciał anti-JCV dla pacjentów niestosujących wcześniej leków immunosupresyjnych ustalono przez połączenie całkowitego rocznego ryzyka z rozkładem wskaźnika przeciwciał. Ryzyko wystąpienia PML u pacjentów bez przeciwciał przeciwko JCV oceniono na podstawie danych pochodzących z badań porejestracyjnych, obejmujących około 125 000 pacjentów [70].

Zaktualizowane oszacowane wartości ryzyka przedstawione w powyższej tabeli pokazują, że ryzyko wystąpienia PML jest niewielkie i mniejsze, niż wcześniej zakładano, jeśli wskaźnik przeciwciał wynosi 0,9 lub mniej, jednak wzrasta znacznie u pacjentów ze wskaźnikiem powyżej 1,5 leczonych lekiem Tysabri® dłużej niż 2 lata. U pacjentów, u których nie wykryto przeciwciał przeciw wirusowi JC, oszacowany wskaźnik ryzyka PML pozostaje niezmienny i wynosi 0,1 na 1 000 pacjentów [65], [69], [70].

**Zalecenia EMA dla pracowników ochrony zdrowia:**

- przed rozpoczęciem leczenia lekiem Tysabri należy poinformować pacjentów i ich opiekunów o ryzyku wystąpienia PML. Pacjentów należy poinstruować o konieczności zwrócenia się o pomoc medyczną, jeśli zauważą, że ich stan się pogarsza, lub zaobserwują u siebie nowe lub nietypowe objawy,
- przed rozpoczęciem leczenia powinien być dostępny wyjściowy wynik badania metodą rezonansu magnetycznego (wykonanego zazwyczaj w okresie ostatnich 3 miesięcy) jako punkt odniesienia, należy też przeprowadzić badanie na obecność przeciwciał przeciw wirusowi JC w celu potwierdzenia stratyfikacji ryzyka PML,
- w trakcie leczenia lekiem Tysabri należy monitorować pacjentów w regularnych odstępach czasu pod kątem objawów podmiotowych i przedmiotowych nowych zaburzeń neurologicznych i należy wykonywać pełne badanie mózgu metodą rezonansu magnetycznego przynajmniej raz w roku w okresie leczenia,

- u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem PML należy rozważyć wykonywanie częstszych badań metodą rezonansu magnetycznego (np. co 3–6 miesięcy) według skróconej procedury (np. FLAIR, T2-zależnej i obrazowania zależnego od dyfuzji (DWI)), ponieważ wcześniejsze wykrycie PML u pacjentów bezobjawowych wiąże się z lepszą prognozą,
- należy brać pod uwagę możliwość istnienia PML w diagnostyce różnicowej pacjentów z objawami neurologicznymi i/lub z nowymi zmianami w mózgu widocznymi w badaniach rezonansem magnetycznym. Zgłaszano przypadki bezobjawowego PML rozpoznawanego na podstawie badań metodą rezonansu magnetycznego i wykrycia obecności DNA wirusa JC w płynie mózgowo-rdzeniowym,
- w razie podejrzenia PML procedury badań metodą rezonansu magnetycznego należy rozszerzyć o badanie z kontrastem w sekwencji T1 i należy rozważyć badanie płynu mózgowo-rdzeniowego na obecność DNA wirusa JC przy użyciu ultraczułej metody PCR,
- jeśli w jakimkolwiek momencie powstanie podejrzenie wystąpienia PML, stosowanie leku Tysabri należy przerwać do czasu jego wykluczenia,
- u pacjentów bez wykrytej obecności przeciwciał przeciw wirusowi JC badania na obecność tych przeciwciał należy przeprowadzać co 6 miesięcy. Po 2 latach od rozpoczęcia leczenia pacjenci z niskimi wartościami wskaźników, którzy nigdy nie przyjmowali leków immunosupresyjnych, powinni być ponownie badani co 6 miesięcy,
- po 2 latach leczenia należy ponownie poinformować pacjentów o ryzyku zachorowania na PML w trakcie stosowania leku Tysabri,
- pacjentów i ich opiekunów należy poinformować o konieczności uważnego obserwowania pacjenta pod kątem potencjalnych objawów PML, w związku z ryzykiem wystąpienia tego stanu, w okresie do 6 miesięcy po zakończeniu leczenia lekiem Tysabri [65], [69].

Zalecenia EMA opierają się na wstępnej ocenie przeprowadzonej przez jej Komitet ds. Oceny Ryzyka w Ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (ang. *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*; PRAC). Zalecenia PRAC przesłano do Komitetu ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP), który je potwierdził i przyjął swoje ostateczne stanowisko w tej sprawie. Opinia CHMP została następnie przesłana do Komisji Europejskiej, która w dniu 25 kwietnia 2016 roku wydała prawomocną decyzję ważną w całej Unii Europejskiej [64], [65], [69], [70].

### **Zalecenia Komitetu PRAC (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*) [71]**

Informacje zidentyfikowane na stronie internetowej polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych [71] odnoszą się do dokumentu agencji EMA (EMA/PRAC/356529/2016) zatytułowanego „Zalecenia PRAC dotyczące zgłoszeń”, zawierającego pełną treść zaleceń PRAC przyjętych na posiedzeniu w dniach 10-13 kwietnia 2016 roku i dotyczących aktualizacji druków informacyjnych produktu leczniczego.

W Charakterystyce Produktu Leczniczego Tysabri® dodane zostaną fragmenty:

*Punkt 4.4 – Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania*

*Zakażenia, w tym inne zakażenia oportunistyczne*

Ostra martwica siatkówkowa (ang. *acute retina necrosis* – ARN) jest rzadkim ciężkim wirusowym zapaleniem siatkówki wywołanym przez wirusy z rodziny *Herpes* (np. wirus ospy wietrznej i półpaśca - *Herpes Varicella-Zoster*). Ostrą martwicę siatkówkową zaobserwowano u pacjentów, którym podawano Tysabri i może ona powodować utratę wzroku. Pacjentów, u których występują w obrębie oczu takie objawy, jak zmniejszenie ostrości widzenia, zaczerwienienie i ból oka, należy skierować na badanie siatkówki oka, w celu wykrycia ARN. Jeśli u pacjenta rozpozna się ARN, należy rozważyć zaprzestanie stosowania u niego produktu Tysabri.

*Punkt 4.8 – Działania niepożądane*

*Zakażenia, w tym postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia (ang. PML) i zakażenia oportunistyczne*

Po wprowadzeniu do obrotu produktu Tysabri u pacjentów przyjmujących ten lek obserwowano rzadko przypadki ostrej martwicy siatkówkowej. Niektóre z nich wystąpiły u pacjentów z zakażeniami układu nerwowego opryszczką (np. w opryszczkowym zapaleniu opon mózgowo-rdzeniowych i zapaleniu mózgu). Ostra martwica siatkówkowa o ciężkim przebiegu, dotycząca albo jednego oka, albo obu oczu, prowadziła u niektórych pacjentów do utraty wzroku. Leczenie zastosowane w tych przypadkach obejmowało leczenie przeciwwirusowe i niekiedy zabieg chirurgiczny.

W Ulotce dla pacjenta dodany zostanie fragment:

*4. Możliwe działania niepożądane*

*Do objawów ciężkich zakażeń należą:*

- zaburzenia widzenia
- ból lub zaczerwienienie oka(oczu) [71].

**Raporty i informacje wydane przez agencję *Food and Drug Administration* (FDA) [66], [67], [68]**

Na stronach FDA odnaleziono ulotkę informacyjną dla pacjentów leczonych natalizumabem dożylnie (aktualizacja: keiwień 2023) [66] oraz ostrzeżenia dotyczące ryzyka wystąpienia postępującej, wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML) [67]. W ulotce informacyjnej wyszczególniono najczęściej raportowane działania/ zdarzenia niepożądane w trakcie leczenia natalizumabem oraz dane dotyczące PML.

Do najczęściej obserwowanych (z częstością  $\geq 10\%$ ) zdarzeń/ działań niepożądanych należały ból głowy oraz zmęczenie, zarówno u chorych ze stwardnieniem rozsianym oraz chorobą Crohna (CD). Do pozostałych zdarzeń niepożądanych raportowanych u pacjentów z SM należały: artralgia, infekcje dróg

moczowych, infekcje dolnych dróg oddechowych, zapalenie żołądka i jelit, zapalenie pochwy, ból kończyn, dyskomfort w obrębie jamy brzusznej, biegunka, wysypka skórna oraz depresja. Do innych zdarzeń/ działań niepożądanych raportowanych w częstością  $\geq 10\%$  u pacjentów z CD należały: infekcje górnych dróg oddechowych oraz nudności.

W ostrzeżeniach wskazano na ryzyko wystąpienia:

- infekcji wirusem *Herpes* (raportowano zagrażające życiu i śmiertelne przypadki opryszczkowego zapalenia mózgu wywołane wirusem oraz meningokokowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych; w wyniku ostrej nekrozy siatkówki może wystąpić ślepotą),
- hepatotoksyczności (raportowano niewydolność wątroby wymagającą przeszczepu),
- ciężkich reakcji nadwrażliwości (np. anafilaksji),
- immunosupresji/ infekcji oportunistycznych (natalizumab zwiększa ryzyko rozwoju określonych infekcji).

Agencja FDA podkreśliła ryzyko wystąpienia postępującej, wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML), oportunistycznej wirusowej infekcji mózgu prowadzącej do ciężkiej niepełnosprawności lub zgonu. Czynniki ryzyka PML obejmują: czas trwania terapii, wcześniejsze stosowanie leków immunosupresyjnych oraz obecność przeciwciał anti-JCV w surowicy krwi. Czynniki te powinny być uwzględniane w kontekście spodziewanych korzyści z leczenia w momencie rozpoczęcia i kontynuacji leczenia produktem leczniczym Tysabri® [66].

### **Obserwacje postmarketingowe [66]**

Po wprowadzeniu produktu leczniczego Tysabri® do obrotu raportowano przypadki anemii hemolitycznej.

### **Alerty wydane przez FDA [67], [68]**

Agencja FDA wydała szereg ostrzeżeń dla lekarzy i pacjentów stosujących natalizumab dotyczących ryzyka wystąpienia PML (aktualizacje: 5 luty 2010 22 kwiecień 2011, 20 styczeń 2012).

W alercie z 2012 roku zaznaczono, że do czynników ryzyka PML należy obecność przeciwciał anti-JCV w surowicy krwi (co wskazuje na ekspozycję na wirusa JC w przeszłości), a także dłuższy czas leczenia natalizumabem, szczególnie powyżej 2 lat, a także wcześniejsze stosowanie leków immunosupresyjnych, takich jak: mitoksantron, azatiopryna, metotreksat, cyklofosfamid lub mykofenolan mofetylu.

W przypadku pacjentów z ww. czynnikami, potencjalne ryzyko oraz korzyści z kontynuacji terapii natalizumabem powinny być dokładnie rozważone.

Do 4 stycznia 2012 roku raportowano 201 przypadków PML z grupy 96 582 pacjentów leczonych natalizumabem na całym świecie. Według agencji FDA ryzyko wystąpienia PML u chorych, u których stwierdzono wszystkie 3 czynniki ryzyka wynosiło 11 na 1000 osób [67].

**Tabela 291. Oszacowane ryzyko wystąpienia PML w zależności od czynników ryzyka\* [67].**

Ekspozycja na natalizumab	Obecność przeciwciał anti-JCV	
	Brak stosowania immunosupresantów	Stosowanie immunosupresantów
1-24 miesiące	<1/1000	2/1000
25-48 miesięcy	4/1000	11/1000

\* obliczenia oparto na danych aktualnych we wrześniu 2012 roku.

Podkreślono, że ulotka informacyjna dla pacjentów została zaktualizowana o najnowsze dane dotyczące ryzyka wystąpienia PML.

Dodatkowo na stronach agencji FDA odnaleziono informację, przedstawioną w ramach raportu dotyczącego bezpieczeństwa stosowania leków zbieranych w systemie zgłaszania zdarzeń niepożądanych FAERS (ang. *FDA Adverse Event Reporting System*) w okresie od kwietnia do czerwca 2020 roku. W przypadku natalizumabu zostało zarejestrowane zgłoszenie wystąpienia trombocytopenii u noworodków [68].

#### **Uppsala Monitoring Centre [72]**

W alercie opublikowanym przez UMC w październiku 2017 roku opisano przypadki występowania chłoniaka ośrodkowego układu nerwowego (ang. *central nervous system lymphoma*; CNSL). Jest to rzadka choroba, której częstość występowania wzrasta wraz z wiekiem (szczególnie po 55. roku życia), a inne czynniki ryzyka obejmują immunosupresję oraz infekcję wirusem Epsteina-Barr (EBV).

Stwardnienie rozsiane oraz CNSL mogą się nakładać na siebie, stąd też w celu diagnozy wykonuje się biopsję.

Jak podkreślono, 2-letnie stosowanie natalizumabu nie wpływa na częstość występowania chorób nowotworowych. Raporty o działaniach/ zdarzeniach niepożądanych w czasie terapii natalizumabem obejmujące CNSL zgłoszone do maja 2015 roku ekstrahowano z bazy danych VigiBase (należącej do WHO). Wyodrębniono 12 przypadków występowania CNSL; u 8 kobiet oraz 4 mężczyzn w wieku od 28 do 59 lat. W 11 przypadkach podejrzewano związek z natalizumabem, a w 1 – z innym lekiem immunosupresyjnym. Czas leczenia wahał się od 1 do 21 cykli (mediana: 3). W 6 przypadkach rozpoznanie potwierdzono w wyniku biopsji, 3 pacjentów nie było nosicielami EBV/ HIV, podczas gdy u reszty pacjentów status ten pozostawał nieznany. W 2 przypadkach pierwotna diagnoza błędnie wskazała na SM.

Jak zaznaczono w publikacji, związek CNSL z terapią natalizumabem nie został ostatecznie potwierdzony. Dodano również, że do kwietnia 2017 roku w bazie VigiBase raportowano 13 kolejnych przypadków CNSL, które są jeszcze analizowane przez UMC.

#### **Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb [73], [74], [75]**

Na stronach *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb* odnaleziono publikacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania natalizumabu [73], [74] oraz podsumowanie raportów o zdarzeniach



niepożądanych zgłaszanych do Lareb oraz odniesienie do danych z bazy VigiBase® prowadzonej przez *World Health Organization* (WHO) [75].

## **Publikacje**

### **Rolfes 2013 [73]**

Do lipca 2013 roku, centrum Lareb otrzymało 4 raporty dotyczące wystąpienia dysplazji szyjki macicy u pacjentek, które stosowały natalizumab. Wyniki testu na obecność ludzkiego wirusa brodawczaka (ang. *human papilloma virus*; HPV) były pozytywne u wszystkich 4 chorych; wirus ten stanowi główną przyczynę śródbłonkowej neoplazji szyjki macicy (ang. *cervical intraepithelial neoplasia*; CIN), przednowotworowej zmiany mogącej prowadzić do raka szyjki macicy. Badanie histologiczne wykazało II klasę CIN (umiarkowana dysplazja) w przypadkach 1-3 oraz klasę III (ciężka dysplazja lub/i rak *in situ*) w 1 przypadku. Dwie pacjentki przerwały leczenie natalizumabem, trzecia kontynuowała leczenie, natomiast w przypadku czwartej chorej wiadome jest że stosowała natalizumab przez okres 9 miesięcy przed rozpoznaniem CIN.

Autorzy raportu sugerują możliwy związek między stosowaniem natalizumabu a dysplazją szyjki macicy, jakkolwiek na podstawie przedstawionych wyników nie można postulować konieczności częstszych badań przesiewowych u pacjentek z SM leczonych natalizumabem [73].

### **Sygnały [74]**

W publikacji odnalezionej na stronie *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb* przedstawiono dane z zakresu występowania dysplazji szyjki macicy u chorych z SM i stosujących natalizumab, które uaktualnione zostały w publikacji [73]; do 7 lipca 2012 roku w bazie danych centrum Lareb znajdowały się 3 raporty dotyczące dysplazji szyjki macicy u pacjentek poddanych terapii.

W kolejnej publikacji z 2019 roku przedstawiono wyniki prospektywnego badania *The pilot Dutch Biologic Monitor*, w ramach którego agencja Lareb monitoruje zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem leków biologicznych. W okresie od 1 stycznia 2017 roku do 31 października 2019 z 9 holenderskich szpitali, w których 26 pacjentów stosowało natalizumab raportowano: 1 przypadek zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej; 1 – zaburzeń układu nerwowego oraz 1 przypadek zaburzeń psychiatrycznych.

### **Raporty [75]**

Do bazy *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb* do dnia czerwca 2023 roku zgłoszono bezpośrednio 49 raportów o działaniach/ zdarzeniach niepożądanych w czasie stosowania natalizumabu dożylnie, w tym 18 dotyczących ciężkich (ang. *serious*) działań/ zdarzeń niepożądanych, i które w 84,0% raportowano u kobiet.

Zestawienie zgłoszonych działań/ zdarzeń niepożądanych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 292. Działania/ zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem natalizumabu, zgłoszone bezpośrednio do bazy *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb* do czerwca 2023 roku [75].**

Działania/zdarzenia niepożądane zgodnie z klasyfikacją układów i narządów	Liczba zgłoszonych przypadków
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	3
Zaburzenia kardiologiczne	2
Zaburzenia ze strony oczu	1
Zaburzenia układu pokarmowego	5
Zaburzenia ogólne i reakcje w miejscu podania	18
Zaburzenia układu immunologicznego	2
Infekcje i zakażenia	16
Urazy i zatrucia	2
Badania laboratoryjne	3
Zaburzenia metaboliczne i odżywiania	2
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe lub tkanki łącznej	7
Nowotwory	2
Zaburzenia układu nerwowego	13
Zaburzenia w okresie ciąży i okołoporodowym	2
Zaburzenia psychiatryczne	4
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	5
Zaburzenia układu oddechowego i w obrębie klatki piersiowej	5
Zaburzenia w obrębie skóry i tkanki podskórnej	6
Zaburzenia naczyniowe	1

Z kolei, do bazy VigiBase® prowadzonej przez *World Health Organization* (WHO) czerwca 2023 roku zgłoszono 168 912 raportów o działaniach/zdarzeniach niepożądanych w czasie stosowania natalizumabu.

**Tabela 293. Działania/ zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem natalizumabu zgłoszone do WHO za pośrednictwem bazy VigiBase® (stan na czerwiec 2023) [75].**

Działania/zdarzenia niepożądane zgodnie z klasyfikacją układów i narządów	Liczba zgłoszonych przypadków
Krwi i układu limfatycznego	2 284
Kardiologiczne	2 498
Wady wrodzone i zaburzenia genetyczne	399
Ucha i błędnika	2 342
Układu endokrynnego	529
Okulistyczne	7 995
Żołądkowo-jelitowe	14 064
Stany ogólne i reakcje w miejscu podania	61 782
Wątroby i dróg żółciowych	1 363
Układu immunologicznego	6 040
Infekcje i zakażenia	32 593
Urazy i zatrucia	20 548
Związane z przeprowadzeniem badań u pacjenta	12 816

Działania/zdarzenia niepożądane zgodnie z klasyfikacją układów i narządów	Liczba zgłoszonych przypadków
<b>Metabolizmu i odżywiania</b>	3 518
<b>Mięśniowo-szkieletowe oraz tkanki łącznej</b>	24 694
<b>Nowotwory</b>	5 244
<b>Układu nerwowego</b>	65 864
<b>W czasie ciąży i okresie okołoporodowym</b>	1 868
<b>Psychiatryczne</b>	17 901
<b>Nerek i dróg moczowych</b>	4 650
<b>Układu rozrodczego i piersi</b>	1 901
<b>Układu oddechowego i klatki piersiowej</b>	8 483
<b>Skóry i tkanki podskórnej</b>	10 202
<b>Związane z procedurami chirurgicznymi i medycznymi</b>	4 126
<b>Naczyniowe</b>	7 230
<b>Związane z okolicznościami socjalnymi</b>	619
<b>Związane z produktem leczniczym</b>	355

### **Health Canada [76], [77]**

A alercie opublikowanym w czerwcu 2017 roku [76], agencja *Health Canada* przeprowadziła ocenę ryzyka wystąpienia zaburzeń krwi u noworodków, których matki stosowały natalizumab w czasie ciąży. Raport oparty został o dane dostarczone przez producenta, jak i wyniki opublikowanych badań. Zaburzenia krwi raportowane były już u pacjentów dorosłych poddanych leczeniu natalizumabem. W momencie analizy, *Health Canada* otrzymała od producenta 15 raportów dotyczących zaburzeń krwi u noworodków, których matki stosowały natalizumab w czasie ciąży; żadna z pacjentek nie była leczona w Kanadzie. Oszacowano, że 14 z 15 przypadków było potencjalnie związanych z natalizumabem. Zaburzenia te obejmowały: obniżoną liczbę czerwonych krwinek (anemia) oraz płytek krwi (trombocytopenia), a także zwiększoną liczbę białych krwinek (leukocytoza). W 3 przypadkach stwierdzono obecność leku w krwi pępowinowej, co sugeruje, że natalizumab przechodzi przez barierę łożyskową.

Agencja wskazuje na potencjalne ryzyko wystąpienia zaburzeń krwi u noworodków w przypadku stosowania natalizumabu w czasie ciąży. Odpowiednie ostrzeżenie zostało umieszczone w ulotce informacyjnej leku [76].

W czerwcu 2016 roku agencja *Health Canada* przeprowadziła próbę oceny ryzyka wystąpienia anemii hemolitycznej u pacjentów stosujących natalizumab [77]. Międzynarodowe dane postmarketingowe wskazywały na przypadki anemii hemolitycznej u pacjentów z SM poddanych terapii natalizumabem, niemniej w większości z nich brakowało szczegółowych informacji, głównie w zakresie rodzaju zaburzeń krwi. Dowody naukowe okazały się być niewystarczające do wiarygodnego oszacowania zależności między stosowaniem natalizumabu, a występowaniem anemii hemolitycznej [77].

### **Informacje przedstawione na stronie *American Academy of Neurology (AAN)* [85], [86]**

Na stronie internetowej organizacji *American Academy of Neurology (AAN)* odnaleziono informacje dotyczące analizy, której wyniki wskazują, że wczesne wykrycie postępującej, wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML) wpływa na zwiększenie przeżywalności oraz poprawę stanu niesprawności ruchowej pacjentów [85]. W badaniu analizowano 319 pacjentów z SM poddanych terapii natalizumabem, u których zdiagnozowano PML. Porównywano pacjentów, którzy mieli kliniczne objawy PML w chwili rozpoznania zakażenia względem chorych bez typowych objawów zakażenia, ale których odpowiednio wcześniej zdiagnozowano dzięki badaniu MRI mózgu oraz potwierdzeniu obecności wirusa JC w płynie mózgowo-rdzeniowym.

Łącznie 21 pacjentów nie wykazywało żadnych objawów PML w momencie potwierdzenia zakażenia, podczas gdy 298 chorych miało kliniczne symptomy PML. Wstępne wyniki badania oparte m.in. na analizie zmian ogólnego stanu sprawności pacjentów ocenianej według *Karnofsky Performance Scale* sugerowały, że chorzy bez klinicznych objawów infekcji w chwili diagnozy wykazują większą przeżywalność i mniejszą progresję niepełnosprawności ruchowej niż ci, którzy mieli już pełnoobjawowy PML przed potwierdzeniem zakażenia. **Badacze podkreślili, że konsekwencje PML mogą być zminimalizowane dzięki wczesnej detekcji zakażenia m.in. za pomocą badania MRI [85].**

Dруга informacja odnaleziona na stronie AAN [86] dotyczyła związku między obecnością przeciwciał anty-JCV w surowicy krwi, a zwiększonym ryzykiem rozwoju PML. Poziom przeciwciał anty-JCV jest markerem narażenia na wirusa JC, który normalnie unieczynniony zostaje przez układ immunologiczny. Zahamowanie funkcji układu odpornościowego (immunosupresja) przez leki zwiększa jednak ryzyko rozwoju zakażenia mózgu. Wyniki analizy zmian poziomu przeciwciał anty-JCV w okresie obserwacji wynoszącym 15 miesięcy u pacjentów leczonych natalizumabem w niemieckich oraz francuskich ośrodkach klinicznych wykazały, że zastosowana terapia może zwiększać poziom przeciwciał anty-JCV, co z kolei może wiązać się ze zwiększeniem ryzyka PML. Niemniej, jak **podkreślono w publikacji, nawet wysoki poziom przeciwciał anty-JCV nie oznacza, że u pacjenta wystąpi PML. Jeden z badaczy zaznaczył, że przeprowadzone badanie nie udowodniło, że natalizumab powoduje zwiększenie replikacji wirusa, jakkolwiek podkreślono, że terapia natalizumabem powinna być szczegółowo monitorowana.**

## 14.7.2. INNE PUBLIKACJE DOTYCZĄCE OCENY BEZPIECZEŃSTWA STOSOWANIA NATALIZUMABU

Zidentyfikowano i omówiono wyniki 2 zbiorczych analiz retrospektywnych, 10 przeglądów systematycznych a także 2 badań RCT oraz badań obserwacyjnych, które nie spełniły kryteriów włączenia do zasadniczej części analizy.

**Tabela 294. Publikacje, w których przedstawiono wyniki oceny bezpieczeństwa stosowania natalizumabu, a które nie spełniały kryteriów włączenia do głównej części analizy klinicznej.**

Randomizowane badania kliniczne	
Saida 2017 [100], [101]	
<p style="text-align: center;"><u>Metody</u></p> <p>Wieloośrodkowe badanie II fazy przeprowadzone wśród pacjentów narodowości japońskiej z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego.</p> <p>W drugiej (B) części badania 94 chorych z RRMS poddano randomizacji do grupy badanej, w której podawano natalizumab w dawce 300 mg (n=47) oraz do grupy kontrolnej stosującej placebo (n=47), co 4 tygodnie. Okres leczenia wynosił 24 tygodnie [100]. Większość pacjentów tj. 83 z 94 (88%) stosowało wcześniej terapię modyfikującą przebieg choroby, najczęściej interferon beta-1b lub interferon beta-1a.</p>	<p style="text-align: center;"><u>Wyniki</u></p> <p>Większość działań/ zdarzeń niepożądanych raportowanych w czasie trwania badania charakteryzowała się łagodnym lub umiarkowanym nasileniem, łącznie z reakcjami związanymi z infuzją. Nie raportowano żadnych reakcji nadwrażliwości, a liczba infekcji była podobna w grupie badanej i w grupie kontrolnej. U 2 pacjentów leczonych natalizumabem raportowano infekcję wirusem opryszczki, z czego 1 przypadek został określony jako niezwiązany z zastosowanym leczeniem. W badaniu nie obserwowano żadnych przypadków mogących wskazywać na PML. Terapia natalizumabem wiązała się ze zwiększeniem liczby krążących leukocytów, co było przewidywane zgodnie z mechanizmem działania leku.</p> <p>Do najczęściej obserwowanych ciężkich (ang. <i>serious</i>) działań/ zdarzeń niepożądanych należał nawrót choroby (9% vs 21%, odpowiednio w grupie badanej oraz kontrolnej). Dodatkowo, u 3 chorych otrzymujących natalizumab stwierdzono ciężkie działania/ zdarzenia niepożądane, takie jak: zespół Aspergera, biegunka, rak podstawnomórkowy, a u 1 pacjenta z grupy kontrolnej stwierdzono ciężkie odmiedniczkowe zapalenie nerek oraz zaburzenia nerwicowe występujące pod postacią somatyczną. Żaden z pacjentów nie przerwał leczenia natalizumabem ze względu na działania/ zdarzenia niepożądane. Jeden pacjent otrzymujący placebo wycofał się z badania z powodu ww. zaburzeń nerwicowych.</p> <p>W trakcie trwania badania tj. przez 24 tygodnie, u 1 chorego raportowano permanentną obecność przeciwciał przeciw natalizumabowi. Z grupy 103 pacjentów włączonych pierwotnie do badania (do części A i randomizowanej części B), którzy poddani zostali testom na obecność przeciwciał anti-JCV, 65 (63%) było seropozytywnych [100].</p> <p>Łącznie 97 pacjentów, w tym 43 stosujących wcześniej placebo oraz 54 stosujących natalizumab zostało włączonych do otwartej przedłużonej fazy badania, w której wszyscy chorzy poddani byli leczeniu natalizumabem przez okres wynoszący 2 lata [101]. Większość chorych doświadczyło <math>\geq 1</math> działania/ zdarzenia niepożądanego w trakcie leczenia. Do najczęściej raportowanych działań/ zdarzeń niepożądanych (raportowanych u <math>&gt;30\%</math> chorych w obu grupach) należały infekcje, a następnie zaburzenia układu nerwowego oraz zaburzenia żołądkowo-jelitowe. U 31% chorych leczonych wcześniej natalizumabem oraz 37% chorych otrzymujących uprzednio placebo potwierdzono wystąpienie działań niepożądanych, które zostały określone jako związane z leczeniem.</p>

Randomizowane badania kliniczne	
	<p>Ciężkie (ang. <i>serious</i>) działania/ zdarzenia niepożądane raportowano u 31% chorych leczonych wcześniej natalizumabem oraz 28% chorych otrzymujących uprzednio placebo. Do najczęściej raportowanych ciężkich działań/ zdarzeń niepożądanych należał nawrót choroby. U 3 pacjentów (7%) stosujących wcześniej placebo obserwowano ciężkie działania niepożądane prawdopodobnie związane z leczeniem: meningokokowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, infekcję mykoplazmą, wysypkę skórą oraz ciężą ekotopową. U 4 pacjentów (7%) z grupy stosującej wcześniej natalizumab stwierdzono ciężkie działania niepożądane prawdopodobnie związane z leczeniem: wrzód w obrębie przełyku, eozynofilię, śródmiąższowe zapalenie płuc, meningokokowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych oraz niedoczynność tarczycy. W okresie obserwacji wynoszącym 2 lata nie raportowano żadnego przypadku PML ani zgonu [101].</p>
<p>Podsumowując, analiza profilu bezpieczeństwa natalizumabu ocenianego w niniejszym badaniu II fazy przeprowadzonym wśród pacjentów narodowości japońskiej była spójna z wynikami badań obejmujących kaukaską populację pacjentów z RRMS.</p>	
Polman 2006 (badanie o akronimie AFFIRM) [58]	
<p style="text-align: center;"><u>Metody</u></p> <p>Główne, międzynarodowe, randomizowane badanie kliniczne III fazy przeprowadzone w 99 ośrodkach klinicznych na świecie, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania natalizumabu u pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego w bezpośrednim porównaniu do placebo.</p> <p>Badanie to nie spełniło kryteriów włączenia do zasadniczej części niniejszej analizy ponieważ dotyczyło porównania natalizumabu względem placebo, niemniej jego wyniki uwzględniono w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa a wyniki w subpopulacji pacjentów z RES w rozdziale 14.5.</p> <p>Pacjenci spełniający kryteria włączenia do badania zostali losowo przydzieleni do grupy badanej otrzymującej natalizumab w dawce 300 mg co 4 tygodnie (n=627) lub do grupy kontrolnej, w której podawano placebo (n=315). Okres leczenia wynosił co najmniej 2 lata.</p> <p>Zgodnie z kryteriami włączenia do badania w okresie co najmniej 6 wcześniejszych miesięcy pacjenci nie mogli</p>	<p style="text-align: center;"><u>Wyniki</u></p> <p>W okresie leczenia i obserwacji wynoszącym 2 lata, 95% chorych z grupy badanej oraz 96% pacjentów z grupy kontrolnej doświadczyło co najmniej 1 działania/ zdarzenia niepożądanego. Do działań niepożądanych raportowanych istotnie statystycznie częściej u chorych leczonych natalizumabem niż w grupie placebo należało tylko zmęczenie (27% vs 21%; p=0,048) oraz reakcje alergiczne (9% vs 4%; p=0,012). Obserwowane działania/ zdarzenia niepożądane cechowały się łagodnym, umiarkowanym lub dużym nasileniem, odpowiednio u 17%, 55% i 23% chorych stosujących natalizumab oraz u 13%, 56% oraz 27% pacjentów otrzymujących placebo.</p> <p>Ciężkie (ang. <i>serious</i>) działania/ zdarzenia niepożądane wystąpiły u 19% chorych poddanych leczeniu natalizumabem oraz 24% pacjentów z grupy kontrolnej, w której podawano placebo. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie (p=0,06).</p> <p>Infekcje obserwowane u pacjentów miały łagodne lub umiarkowane nasilenie i nie stanowiły przyczyny przerwania leczenia. Ogólna częstość infekcji wynosiła 79% w obu grupach, a najczęściej raportowano: zapalenie jamy nosowo-gardłowej, grypę, wirusowe zapalenie górnych dróg oddechowych, zapalenie dróg moczowych lub zapalenie gardła. Ciężkie infekcje obserwowano u 3,2% chorych w grupie badanej oraz 2,6% chorych w grupie kontrolnej, a raportowana różnica nie była statystycznie istotna.</p> <p>Reakcje związane z infuzją natalizumabu, definiowane jako jakiegokolwiek działania/ zdarzenia niepożądane występujące w ciągu 2 godzin po rozpoczęciu godzinnej infuzji leku, raportowano u 24% pacjentów z grupy badanej oraz 18% pacjentów z grupy placebo, a różnica między grupami była statystycznie istotna (p=0,04). Do najczęściej obserwowanych reakcji związanych z infuzją leku należał ból głowy. Większość reakcji leczona była objawowo i nie wymagała przerwania leczenia.</p> <p>Reakcje nadwrażliwości, alergiczne, anafilaktyczne oraz anafilaktoidalne raportowano u 4% chorych poddanych leczeniu natalizumabem (łącznie 27 reakcji). Osiem reakcji nadwrażliwości (1,3%) określono jako ciężkie, a 5 z nich (0,8%) były ciężkimi,</p>

### Randomizowane badania kliniczne

<p>stosować DMT (interferonu beta, octanu glatirameru – tj. DMT ówczasnie stosowanych, a także cyklosporyny, azatiopryny, metotreksatu lub dożylnych immunoglobulin). Pacjenci stosujący wcześniej przez ponad 6 miesięcy interferon beta lub octan glatirameru byli wykluczani.</p>	<p>ogólnoustrojowymi reakcjami anafilaktycznymi lub anafilaktoidalnymi. Zgodnie z protokołem, pacjenci z reakcjami nadwrażliwości przerywali terapię natalizumabem; reakcje ustąpiły u wszystkich pacjentów.</p> <p>W badaniu raportowano 2 przypadki zgonu w grupie badanej; jeden pacjent zmarł z powodu zdiagnozowanego już wcześniej czerniaka skóry, a drugi chory zmarł z powodu zatrucia alkoholowego.</p> <p>W czasie trwania badania rozpoznano łącznie 6 przypadków nowotworów; 1 w grupie kontrolnej (rak podstawnomórkowy), a 5 w grupie badanej leczonej natalizumabem (rak piersi, rak szyjki macicy w stadium 0, czerniak w stadium przerzutowym).</p> <p>Z powodu działań niepożądanych, 6% chorych z grupy badanej oraz 4% pacjentów z grupy kontrolnej przerwało leczenie, a odpowiednio 3% oraz 2% pacjentów zostało wycofanych z badania.</p>
--	---

Podsumowując, w badaniu RCT o akronimie AFFIRM wykazano, że w okresie obserwacji wynoszącym 30 miesięcy, natalizumab stosowany w monoterapii odznacza się dobrym profilem bezpieczeństwa i dobrą tolerancją u pacjentów z RRMS.

### Analizy zbiorcze

#### Bloomgren 2012 [78]

<p>Celem niniejszego badania (analizy zbiorczej) było zaktualizowanie i oszacowanie ryzyka wystąpienia postępującej, wielogniskowej leukoencefalopatii (PML) u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym poddanych leczeniu natalizumabem w oparciu o 3 czynniki ryzyka, takie jak: pozytywny test na obecność przeciwciał przeciw wirusowi JC (anty-JCV), wcześniejsze stosowanie leków immunosupresyjnych oraz wydłużenie czasu terapii natalizumabem.</p> <p><u>Metody</u></p> <p>Ze względu na rzadkie występowanie PML, dane o pacjentach otrzymujących natalizumab, u których wystąpiła PML zbierane były z kilku źródeł, włączając dane postmarketingowe z bazy dotyczącej bezpieczeństwa terapii prowadzonej przez firmę Biogen Idec, a także wyniki badań klinicznych oraz spontaniczne zgłaszanie przypadków do końca lutego 2012 roku.</p> <p>Częstości występowania przeciwciał przeciw wirusowi JC w ogólnej populacji pacjentów ze stwardnieniem rozsianym oszacowano w oparciu o dane z 3 zakończonych lub trwających badań klinicznych o</p>	<p style="text-align: center;"><u>Wyniki</u></p> <p>Do 29 lutego 2012 roku potwierdzono 212 przypadków postępującej wielogniskowej leukoencefalopatii (PML) w grupie 99 571 pacjentów leczonych natalizumabem (2,1 przypadków na 1000 pacjentów); 46 (22%) pacjentów, u których wystąpiła infekcja zmarło. Dodatkowo, 23 z 58 (40%) pacjentów, którzy pokonali infekcję, po upływie &gt;6 miesięcy od rozpoznania PML doświadczyło ciężkiej niepełnosprawności. Ryzyko wystąpienia PML wzrastało wraz z wydłużeniem czasu leczenia, a najwyższe ryzyko pojawiało się po 2 latach stosowania natalizumabu. Dane dla okresu leczenia &gt;4 lat były ograniczone.</p> <p>Stosowanie leków immunosupresyjnych przed rozpoczęciem terapii natalizumabem było częstszą praktyką wśród pacjentów, u których następnie doszło do wystąpienia PML niż u pacjentów włączonych do badania obserwacyjnego o akronimie TYGRIS, reprezentujących ogólną populację pacjentów leczonych natalizumabem. Łącznie 34,5% pacjentów leczonych natalizumabem, u których wystąpiła PML oraz 20,3% wszystkich chorych otrzymujących natalizumab w ramach badania TYGRIS otrzymywało &gt;1 lek immunosupresyjny przed rozpoczęciem terapii natalizumabem. Do najczęściej stosowanych leków należały: mitoksantron, metotreksat, cyklofosfamid, azatiopryna oraz mykofenolan mofetylu.</p> <p>Łącznie u 5896 pacjentów z badań AFFIRM, TYGRIS-U.S. oraz STRATIFY-1, a także szwedzkiego rejestru chorych, wykonywano oznaczenie poziomu przeciwciał przeciw wirusowi JC przed rozpoczęciem leczenia/ badania. Częstość występowania przeciwciał anty-JCV w powyższej ogólnej populacji pacjentów ze stwardnieniem rozsianym wynosiła 54,9% (95% CI: 53,7 – 56,2); zwiększała się wraz z wiekiem chorych i była niższa u kobiet niż u mężczyzn.</p> <p>U wszystkich 54 pacjentów leczonych natalizumabem w ramach pre- lub postmarketingowych badań klinicznych (N=31) lub uwzględnionych w spontanicznych zgłoszeniach (N=23), od których uzyskano &gt;1 próbkę do oznaczeń w okresie od 6 do 187 miesięcy przed rozpoznaniem PML, potwierdzono obecność przeciwciał anty-JCV. Kliniczna charakterystyka tych 54 pacjentów z PML była zbliżona do charakterystyki 212 pacjentów z łącznej kohorty przypadków PML, co wskazuje na brak błędu selekcji.</p>
---	---

### Randomizowane badania kliniczne

<p>akronimach: AFFIRM, STRATIFY-1 [NCT01070823] oraz TYGRIS-U.S. oraz na podstawie niezależnego rejestru pacjentów ze stwardnieniem rozsianym w Szwecji; oznaczenia wykonano z pojedynczej próbki osocza lub surowicy krwi pobranej od każdego pacjenta.</p> <p>Dane dotyczące wcześniejszego stosowania leków immunosupresyjnych nie były dostępne dla wszystkich pacjentów otrzymujących natalizumab, stąd też w analizie wykorzystano odsetek pacjentów stosujących oraz niestosujących wcześniej leków immunosupresyjnych z badania obserwacyjnego o akronimie TYGRIS (NCT00477113 [TYGRIS–U.S., przeprowadzonego w Ameryce Północnej] oraz badania NCT00483847 [TYGRIS–Rest of World]).</p>	<p>Stuprocentowa częstość występowania przeciwciał anti-JCV przed rozpoznaniem PML wśród pacjentów leczonych natalizumabem różniła się istotnie statystycznie od oszacowanej 54,9% częstości występowania przeciwciał anti-JC w ogólnej populacji pacjentów ze stwardnieniem rozsianym (<math>p &lt; 0,001</math>), co wskazuje na użyteczność dwuetapowego oznaczania statusu przeciwciał anti-JCV.</p> <p>Oszacowana częstość występowania PML różniła się istotnie statystycznie pomiędzy pacjentami z obecnością przeciwciał anti-JCV w surowicy krwi, a chorymi z negatywnym wynikiem testu na obecność przeciwciał przeciw wirusowi JC (<math>p &lt; 0,001</math>). Autorzy badania oszacowali, że wśród chorych z obecnością przeciwciał anti-JCV częstość PML wynosi 3,87 przypadków na 1000 leczonych pacjentów (95% CI: 2,91 – 5,05), natomiast u chorych bez przeciwciał anti-JCV – 0 przypadków na 1000 pacjentów (95% CI: 0 – 0,32).</p> <p>W przypadku oszacowania ryzyka PML w oparciu o obecność lub brak przeciwciał anti-JCV, wcześniejsze stosowanie lub nie - leków immunosupresyjnych oraz czas trwania terapii natalizumabem (od 1 do 24 miesięcy lub od 25 do 48 miesięcy), wyodrębniono 5 subpopulacji pacjentów. Ponieważ wystąpienie PML jest zależne od ekspozycji na wirusa JC, pacjenci bez przeciwciał anti-JCV prezentowali najniższe ryzyko rozwoju postępującej, wieloogniskowej leukoencefalopatii, a oszacowane ryzyko wystąpienia zakażenia wynosiło <math>\leq 0,09</math> przypadków na 1000 pacjentów. W grupie najwyższego ryzyka wystąpienia zakażenia znajdowali się pacjenci, u których potwierdzono obecność wszystkich 3 czynników tj. pozytywny wynik testu na obecność przeciwciał anti-JCV, wcześniejsza terapia lekami immunosupresyjnymi oraz stosowanie natalizumabu przez okres od 25 do 48 miesięcy. Oszacowane ryzyko wystąpienia PML w powyższej grupie chorych wyniosło 11,1 przypadków na 1 000 pacjentów (95% CI: 8,3 – 14,5).</p>
--	--

Podsumowując, w przypadku oszacowania ryzyka PML w zależności od 3 czynników, ryzyko to było najniższe u pacjentów bez przeciwciał anti-JCV w surowicy krwi (0,09 przypadków na 1 000 osób), a najwyższe u pacjentów z obecnością przeciwciał anti-JCV, stosujących wcześniej leki immunosupresyjne, którzy otrzymali 25-48 infuzji natalizumabu (11,1 przypadków na 1 000 osób).

### Ho 2017 [79]

<p>Celem niniejszej retrospektywnej analizy było oszacowanie ryzyka wystąpienia postępującej, wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML) u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym stosujących natalizumab w oparciu o 3 znane czynniki ryzyka.</p> <p><b>Metody</b></p> <p>Dane dotyczące pacjentów poddanych terapii natalizumabem ekstrahowano z otwartych badań obserwacyjnych o akronimach: STRATA, STRATIFY-2, TOP (Tysabri Observational Program), TYGRIS (Tysabri Global Observational Program in Safety). W celu stratyfikacji ryzyka w oparciu o indeks przeciwciał anti-JCV, kohortę obejmującą pacjentów z obecnością przeciwciał anti-JCV w surowicy krwi wyekstrahowano z</p>	<p><b>Wyniki</b></p> <p>Zagregowana kohorta obejmowała 37 249 pacjentów leczonych natalizumabem. Wyjściowa charakterystyka pacjentów była porównywalna w zagregowanych badaniach, za wyjątkiem czasu ekspozycji na natalizumab (wahającego się od 29 [mediana] infuzji w badaniu TOP do 65 infuzji w badaniu STRATA) oraz wcześniejszego stosowania leków immunosupresyjnych (od 7% w badaniu STRATA do 20% w badaniu TYGRIS). Do stosowanych uprzednio immunosupresantów należały: mitoksantron, metotreksat, azatiopryna, cyklofosfamid, mykofenolan lub inne.</p> <p>Dane analizowano z lub bez imputacji brakujących danych odnośnie statusu przeciwciał anti-JCV oraz wcześniejszego stosowania leków immunosupresyjnych. Dla pacjentów seropozytywnych w zagregowanej kohorcie, kumulatywne ryzyko wystąpienia PML, w zależności od stosowania lub niestosowania immunosupresantów, oszacowano za pomocą krzywej Kaplana-Meiera. Roczne ryzyko wystąpienia PML (na 12 infuzji natalizumabu) dla pacjentów bez PML w czasie ostatniego roku było oszacowane za pomocą warunkowego prawdopodobieństwa.</p> <p>Rozpoznanie PML potwierdzone zostało u 156 (0,4%) z 37 249 pacjentów w zagregowanej kohorcie chorych; u wszystkich tych osób stosowano wcześniej leki immunosupresyjne. Spośród 156 chorych, 120 (77%) miało wykonany test na obecność przeciwciał anti-JCV: u 119 (99%) – pozytywny w czasie 6 miesięcy przed rozpoznaniem PML, natomiast u pozostałych chorych – negatywny.</p>
--	---



Randomizowane badania kliniczne	
<p>3 badań klinicznych: AFFIRM, STRATIFY-1 oraz STRATIFY-2.</p>	<p>Pozostałych 36 pacjentów z PML nie miało wykonywanych testów na obecność przeciwciał anti-JCV, niemniej u wszystkich test wykonany w trakcie lub po rozpoznaniu PML wskazał na wynik pozytywny. Przyjmuje się że tych 36 chorych było seropozytywnych przed diagnozą PML.</p> <p>W przypadku pacjentów bez obecności przeciwciał anti-JCV w surowicy krwi (n=13 996) raportowano 1 przypadek PML w okresie 6 miesięcy od wykonania testu; oszacowane ryzyko PML wyniosło mniej niż 0,07 na 1 000 chorych (95% CI: 0,00; 0,40).</p> <p>U pacjentów seropozytywnych (n=21 696), oszacowane kumulatywne prawdopodobieństwo wystąpienia PML w czasie 6 lat terapii natalizumabem (72 infuzje leku) wyniosło 2,7% (95% CI: 1,8; 4,0) dla pacjentów stosujących uprzednio leki immunosupresyjne oraz 1,7% (95% CI: 1,4; 2,1) w przypadku chorych, którzy nie przyjmowali wcześniej immunosupresantów. U pacjentów seropozytywnych, nie przyjmujących wcześniej leków immunosupresyjnych (18 616 z 21 696, 86%), kumulatywne ryzyko wystąpienia PML zaczęło wzrastać po 2 latach leczenia (24 infuzjach natalizumabu), a następnie stabilnie przyrastało od końca 3. roku (36 infuzji) do 6. roku terapii (72 infuzje), co sugeruje linearną zależność między kumulatywnym ryzykiem PML, a ekspozycją na natalizumab po 3 latach terapii.</p> <p>W przypadku pacjentów, którzy nie przyjmowali wcześniej leków immunosupresyjnych (n=18 616), oszacowane roczne ryzyko PML na 1000 chorych, zakładając brak PML w czasie poprzedniego roku, wahało się od 0,01 (0,00; 0,03) w roku pierwszym (1-12 infuzji natalizumabu) do 0,6 (0,0; 1,5) w roku 6. (61-72 infuzji natalizumabu).</p>
<p>Algorytm oszacowania ryzyka PML u chorych leczonych natalizumabem zastosowany po raz pierwszy w analizie opublikowanej w 2012 roku [78] miał istotne kliniczne implikacje dla leczenia stwardnienia rozsianego oraz rozstrzygnięcia indywidualnych korzyści z leczenia względem ryzyka wystąpienia PML. W niniejszej analizie zastosowano udoskonalony algorytm umożliwiający zindywidualizowaną, roczną predykcję ryzyka PML u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym i leczonych natalizumabem oraz lepsze ilościowe określenie zmian ryzyka PML w czasie.</p>	
Przeglądy systematyczne	
van Pesch 2016 [80]	
<p>Celem niniejszego przeglądu systematycznego była ocena skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa długotrwałego stosowania natalizumabu w praktyce klinicznej na podstawie badań obserwacyjnych oraz narodowych rejestrów pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego.</p> <p style="text-align: center;"><u>Metody</u></p> <p>Przeprowadzono przeszukiwanie medycznej bazy PubMed w celu odnalezienia odpowiednich badań obserwacyjnych opublikowanych do 13 marca 2014 roku. Wykorzystano następujące słowa kluczowe: (natalizumab AND multiple sclerosis) AND (observational OR registry OR post-marketing OR clinical practice). W</p>	<p style="text-align: center;"><u>Badania włączone</u></p> <p>W wyniku przeszukiwania bazy PubMed zidentyfikowano 119 publikacji, z których w 18 przedstawiono wyniki badań obserwacyjnych lub dane z rejestrów pacjentów z nawrotową postacią stwardnienia rozsianego poddanych leczeniu natalizumabem w praktyce klinicznej. Badanie opisane w pozostałych 101 publikacjach nie spełniły kryteriów włączenia do przeglądu. Zidentyfikowano 5 dodatkowych badań.</p> <p style="text-align: center;"><u>Wyniki</u></p> <p>Oceniane populacje pacjentów różniły się wielkością (od 30 do 3 884 pacjentów w badaniu) i medianą wieku pacjentów (zakres: 29 – 41 lat); około 70% chorych we wszystkich badaniach stanowiły kobiety (zakres: 66-78%). Do 15 badań włączono pacjentów tylko z nawrotowym stwardnieniem rozsianym tj. nawrotowo-remisyjną postacią choroby, wtórnie postępującym stwardnieniem rozsianym z nawrotami lub „aktywną” chorobą. W pozostałych 3 badaniach uwzględniono chorych z ww. postaciami stwardnienia rozsianego, jak i mały odsetek pacjentów (6-21%) z nienawrotowym stwardnieniem rozsianym np. pierwotnie postępującą postacią choroby. Ogólnie, pacjenci uwzględnieni w przeglądzie charakteryzowali się średnio 2 nawrotami choroby w roku poprzedzającym rozpoczęcie terapii natalizumabem.</p>

### Randomizowane badania kliniczne

celu odnalezienia dodatkowych, potencjalnie przydatnych badań przeszukano ręcznie bibliografie w zidentyfikowanych wcześniej publikacjach.

#### Kryteria włączenia

W przeglądzie uwzględniono tylko badania opublikowane w języku angielskim, w których oceniano wpływ natalizumabu na nawroty choroby oraz progresję niepełnosprawności i zmiany w obrazie MRI, a także bezpieczeństwo zastosowanej terapii raportowane w badaniach obserwacyjnych lub rejestrach pacjentów z nawrotowym stwardnieniem rozsianym.

Z przeglądu wykluczono zidentyfikowane badania obserwacyjne, w których analizowano tylko inne punkty końcowe, takie jak np.: zmiany funkcji poznawczych, obecność przeciwciał anty JC w surowicy krwi, obecność przeciwciał przeciw natalizumabowi w surowicy krwi, stopień przestrzegania wymogów terapii przez pacjentów, a także analizy kliniczno-kosztowe, opracowania przeglądowe i opinie ekspertów.

W 12 badaniach przedstawiono wyniki z zakresu bezpieczeństwa stosowania natalizumabu i jego tolerancji przez pacjentów. Wystąpienie ciężkich (ang. *serious*) działań niepożądanych obserwowano u 0% - 6% pacjentów. W 4 badaniach raportowano przypadki postępującej, wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML), której częstość występowania wynosiła od 0,03% do 0,4%. Liczba infuzji leku przed rozpoznaniem PML wahała się od 30 do 50 w przypadku 6 pacjentów oraz między 13, a 29 u 5 pacjentów. Odsetek pacjentów, u których wystąpiły reakcje nadwrażliwości w trakcie stosowania natalizumabu wahał się od 0% do 12%, a w 10 z 14 badań oceniających ten parametr, odsetek ten wynosił  $\leq 5\%$ . W 14 badaniach przedstawiono wyniki z zakresu oceny miana przeciwciał przeciw natalizumabowi, przy czym w ponad połowie z nich, oznaczenia przeciwciał dokonywano w kontekście klinicznej oceny wystąpienia nawrotu, aktywności choroby lub działań niepożądanych. Potwierdzenie obecności przeciwciał neutralizujących w surowicy krwi stanowiło przyczynę wycofania udziału w badaniu przez 1%-12% pacjentów. Odsetek chorych, u których zdiagnozowano łagodny lub złośliwy nowotwór wynosił  $\leq 1\%$ . Spośród badań, w których przedstawiono dane z zakresu występowania postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML), w 11 badaniach nie stwierdzono żadnego przypadku PML, a w 4 badaniach częstość PML wahała się od 0,03% do 0,4%. Odsetek pacjentów, którzy zostali wycofani z dalszego udziału w badaniu wynosił od 0% do 39%.

Podsumowując, raportowane wyniki były spójne z określonym dotychczas profilem bezpieczeństwa natalizumabu.

### Clerico 2017 [81]

Celem przeglądu systematycznego była analiza aspektów związanych z bezpieczeństwem stosowania natalizumabu u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym.

#### Metody

W celu identyfikacji odpowiednich danych literaturowych przeszukano medyczną bazę PubMed za pomocą słów kluczowych "natalizumab", natalizumab AND multiple sclerosis", "natalizumab AND PML", "natalizumab AND safety" oraz "natalizumab AND side effects". Nie stosowano żadnych ograniczeń.

#### Kryteria włączenia

#### Wyniki

Włączając rzuty (nawroty) stwardnienia rozsianego, globalna częstość występowania ciężkich (ang. *serious*) działań/zdarzeń niepożądanych w badaniach RCT III fazy o akronimie AFFIRM [58] oraz SENTINEL [246] wynosiła odpowiednio 19% oraz 18%. W badaniu AFFIRM, 6% chorych doświadczyło nawrotu choroby, u 3,2% chorych stwierdzono wystąpienie poważnych infekcji, 27% pacjentów raportowało zmęczenie, a u <1% chorych doszło do rozwoju nowotworów. Reakcje związane z infuzją natalizumabu definiowane jako jakiegokolwiek zdarzenia, które pojawiły się w czasie 2 godzin po rozpoczęciu godzinowego dożylnego wlewu leku wystąpiły u 24% pacjentów. Do najczęściej raportowanych reakcji związanych z infuzją leku należał ból głowy (5%), podczas gdy 4% chorych doświadczyło reakcji nadwrażliwości. Obserwowano 12 przypadków pokrzywki skórnej lub uogólnionej, 1 alergiczne zapalenie skóry; łącznie 8 zdarzeń określono jako reakcje nadwrażliwości, a 5 – jako reakcje anafilaktoidalnej. W badaniu AFFIRM, jedynymi działaniami niepożądanymi, które występowały statystycznie istotnie częściej w czasie terapii natalizumabem niż w grupie kontrolnej stosującej placebo były: zmęczenie (27% vs 21%) oraz reakcje alergiczne (9% vs 4%).

W opracowaniu opisano również kwestię występowania postępującej, wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML) oraz zespołu zapalnej rekonstrukcji immunologicznej (IRIS). Podkreślono, że ryzyko wystąpienia PML zależy od: jednoczesnego lub wcześniejszego

### Randomizowane badania kliniczne

W przeglądzie przedstawiono wszystkie dostępne dane z zakresu oceny bezpieczeństwa stosowania natalizumabu u chorych z SM, poczynsz od wyników badań klinicznych, badań obserwacyjnych, danych post-marketingowych oraz specjalnych alertów.

stosowania leków immunosupresyjnych, czasu ekspozycji na natalizumab oraz poziomu przeciwciał przeciw wirusowi JC. Przeżywalność w PML związanej z terapią natalizumabem wynosi średnio 77%; w celu maksymalnej redukcji zachorowalności i śmiertelności zidentyfikowano czynniki prognostyczne oraz wprowadzono metody wczesnej identyfikacji oraz leczenia zakażenia. Zespół rekonstrukcji immunologicznej stanowi zapalną odpowiedź na kliniczne lub subkliniczne patogeny, związaną z odzyskaniem funkcji układu immunologicznego po okresie immunosupresji.

Badania kliniczne dotyczące zastosowania natalizumabu nie wykazały istotnej statystycznie różnicy między natalizumabem, a grupą kontrolną [247] w zakresie częstości występowania nowotworów, niemniej w badaniach post-marketingowych raportowano kilka przypadków pojawienia się chłoniaka, czerniaka oraz dysplazji szyjki macicy u chorych z SM leczonych natalizumabem. Należy podkreślić, że dotąd nie udokumentowano wyraźniej zależności między stosowaniem natalizumabu a występowaniem nowotworów.

W badaniach post-marketingowych obserwowano także zaburzenia wątrobowo-żółciowe z różnym stopniem uszkodzenia wątroby związane z zastosowanym leczeniem za pomocą natalizumabu; 22 przypadki powiązано z niewydolnością wątroby a 12 – z autoimmunologicznym zapaleniem wątroby. Przed rozpoczęciem terapii natalizumabem należy ocenić funkcjonowanie wątroby.

W opracowaniu podkreślono, że terapia natalizumabem cechuje się wysoką efektywnością kliniczną w leczeniu SM, niemniej istotną kwestią pozostaje ścisłe monitorowanie terapii w odniesieniu do ryzyka wystąpienia powikłań, takich jak m.in. PML.

### Lu 2012 [82]

Celem przeglądu systematycznego bez meta-analizy była ocena bezpieczeństwa stosowania leków modyfikujących przebieg choroby w terapii stwardnienia rozsianego u pacjentek w ciąży.

#### Metody

Przeprowadzono przeszukiwanie medycznych baz danych: PubMed oraz EMBASE do lutego 2012 roku.

Przeszukano także materiały z konferencji organizowanych przez American Academy of Neurology oraz European and Americas Committees of Treatment and Research in Multiple Sclerosis w latach 2010-2011.

#### Kryteria włączenia

Do przeglądu włączono badania, w których analizowano wpływ stosowania DMT w trakcie ciąży na parametry okołoporodowe oraz rozwój dzieci. Oceniano stosowanie interferonu beta-1a/1b, natalizumabu, octanu

#### Badania włączone

Odnaleziono 237 publikacji w bazie PubMed oraz 278 publikacji w bazie EMBASE, z których wyselekcjonowano łącznie 15 badań: 4 prospektywne badania kohortowe, 5 – badań retrospektywnych oraz 6 raportów przypadków. W badaniach tych uwzględniono łącznie 761 ciąż eksponowanych na działanie interferonu beta, 97 ciąż eksponowanych na octan glatirameru oraz 35 ciąż eksponowanych na natalizumab.

#### Wyniki

Jakość badań wahała się od słabej do dobrej; żadne z badań nie cechowało się bardzo dobrą jakością. W większości badań głównym ograniczeniem była mała liczebnością analizowanych populacji.

Prospektywne badania obserwacyjne o umiarkowanej/ dobrej wiarygodności wskazały, że ekspozycja na interferon beta w czasie ciąży wiązała się z niższą średnią masą urodzeniową oraz przedterminowym porodem (<36 tygodni), ale nie wpływała na ryzyko: niskiej masy urodzeniowej (<2500g), wykonania cięcia cesarskiego, wystąpienia wad wrodzonych (włączając malformacje) lub spontanicznych poronień. Mniej badań o dostatecznym poziomie wiarygodności dostępnych było dla natalizumabu oraz octanu glatirameru. Ekspozycja na octan glatirameru nie wiązała się z ryzykiem niższej masy urodzeniowej, wystąpienia wad wrodzonych, przedwczesnego porodu lub spontanicznych poronień. Ekspozycja na natalizumab nie wpływała na niższą masę urodzeniową ani na ryzyko przedwczesnego porodu. W żadnym w badań nie oceniano stosowania mitoksantronu lub fingolimodu u ciężarnych pacjentek z SM. W jedynym badaniu dotyczącym stosowania DMT u ojca dziecka, nie stwierdzono wpływu terapii w czasie poczęcia na termin porodu lub masę urodzeniową.

Randomizowane badania kliniczne	
glatirameru, fingolimodu oraz mitoksantronu. Włączono tylko badania opublikowane w języku angielskim.	
<p>Autorzy opracowania podkreślili, że konieczne są dalsze badania w celu oszacowania potencjalnego ryzyka związanego z przedkonceptyjną oraz wewnątrzmaciczną ekspozycją na DMT u pacjentów z SM. Niemniej, przerwanie leczenia modyfikującego przebieg choroby przed poczęciem/ podjęciem decyzji o ciąży jest nadal rekomendowane.</p>	
Peng 2019 [83]	
<p>Celem przeglądu systematycznego bez meta-analizy była ocena parametrów związanych z przebiegiem ciąży po ekspozycji na natalizumab u pacjentek ze stwardnieniem rozsianym.</p> <p style="text-align: center;"><u>Metody</u></p> <p>Przeprowadzono przegląd systematyczny baz danych: Medline, Embase oraz Web of Science do dnia 12 czerwca 2018 roku. Wykorzystano słowa kluczowe: natalizumab”, “Tysabri”, “multiple sclerosis”, “pregnancy”, and “conception”.</p> <p style="text-align: center;"><u>Kryteria włączenia</u></p> <p>Poszukiwano badań, w tym również raportów przypadków oceniających efekty stosowania natalizumabu w czasie ciąży lub w okresie 3 miesięcy przed poczęciem. Uwzględniano badania opublikowane w języku angielskim. Wykluczono publikacje o charakterze przeglądów oraz badania, w których natalizumab stosowano po porodzie.</p>	<p style="text-align: center;"><u>Badania włączone</u></p> <p>Spośród 518 zidentyfikowanych badań, do przeglądu włączono 17 badań.</p> <p style="text-align: center;"><u>Wyniki</u></p> <p>Częstość spontanicznych poronień u ciężarnych chorych na SM i eksponowanych na natalizumab oceniano w 3 badaniach, w których wskaźnik ten wynosił odpowiednio: 9,4%; 17,3% oraz 17,4%. Jeden przypadek spontanicznego poronienia raportowano u 15 dodatkowych pacjentek zidentyfikowanych w raportach przypadków.</p> <p>Wskaźnik występowania spontanicznych poronień był porównywalny do wartości obserwowanych w populacji ogólnej, które wahają się od 15 do 22%.</p> <p>Częstość występowania wad wrodzonych u dzieci, których matki leczone były natalizumabem wynosiła od 2,9% do 5,1%. Wartości te pozostają nieco wyższe niż w populacji ogólnej, dla której <i>Atlanta Congenital Defects Program</i> zarejestrował wartość 2,67%. Jednocześnie w żadnym w odnalezionych badań nie raportowano wad, które byłyby specyficzne dla narażenia na natalizumab w czasie ciąży. Wszystkich 10 noworodków eksponowanych wewnątrzmacicznie na natalizumab urodziło się bez poważnych defektów. Średnia waga urodzeniowa noworodków wahała się od 2916 gram do 3162 gram, i była nieznacznie niższa niż w zdrowiej kohorcie kontrolnej, niemniej pozostawała zbliżona do wartości obserwowanych w chorej ale nieeksponowanej grupie kontrolnej.</p>
<p>Ekspozycja na natalizumab w czasie ciąży nie wydaje się zwiększać ryzyka spontanicznego poronienia, niemniej może nieznacznie zwiększać częstość występowania wad wrodzonych. Obserwowano zaburzenia hematologiczne oraz niższą masę urodzeniową u noworodków narażonych na lek w późnych miesiącach ciąży.</p>	
Gasim 2018 [84]	
<p>W ramach niniejszego przeglądu systematycznego analizowano częstość występowania psychiatrycznych zdarzeń/ działań niepożądanych w trakcie leczenia natalizumabem, fingolimodem, fumaranem dimetylu, teryflunomidem lub alemtuzumabem u chorych na stwardnienie rozsiane.</p>	<p style="text-align: center;"><u>Badania włączone</u></p> <p>Do przeglądu włączono ostatecznie włączono 78 publikacji dotyczących 48 badań klinicznych, 28 badań obserwacyjnych oraz 2 raportów przypadków.</p>

Randomizowane badania kliniczne	
<p style="text-align: center;"><u>Metody</u></p> <p>Przeszukano bazy danych: Medline, Embase, International Pharmaceutical Abstracts, PsychINFO, <i>Central Register of Controlled Trials &amp; Cochrane database of systematic reviews for published studies</i>, rejestr <i>clinicaltrials.gov</i> oraz regulujące dokumenty z USA oraz Kanady w przypadku badań nieopublikowanych. Ostatnie przeszukiwanie przeprowadzono we wrześniu 2017 roku.</p> <p style="text-align: center;"><u>Kryteria włączenia</u></p> <p>Poszukiwano badań, w których oceniano występowanie psychiatrycznych zdarzeń niepożądanych w czasie terapii DMT.</p>	<p>Wyniki raportowane w ww. badaniach wskazały, że najczęściej obserwowanym psychiatrycznym zdarzeniem/ działaniem niepożądanym w czasie terapii za pomocą DMT była depresja, a częstość występowania wszystkich psychiatrycznych reakcji niepożądanych wynosiła od 0 do 24,7%.</p> <p>Przeprowadzona analiza wykazała, że żaden z badanych leków modyfikujących przebieg choroby, w tym natalizumab, fumaran dimetylu i teryflunomid nie powodował istotnego statystycznie zwiększenia ryzyka jakichkolwiek psychiatrycznych zdarzeń/ działań niepożądanych (zakres różnicy ryzyka: od 7,69% [95%CI: -16,06%; 5,56%] do 6,67 [-8,56; 15,59]).</p> <p>W 10 badaniach, 8 obserwacyjnych oraz 2 RCT analizowano zmiany nasilenia objawów depresji w czasie przyjmowania natalizumabu. Meta-analiza uwzględniająca dane z 5 ww. badań wykazała poprawę w zakresie objawów depresyjnych (SD=0,31; 95% CI: -0,06; 0,68), jakkolwiek raportowana różnica nie osiągnęła poziomu istotności statystycznej (p=0,06). W 2 badaniach analizowano zmiany nasilenia objawów niepokoju, a wyniki agregacji danych wskazały na zmniejszenie uczucia niepokoju w trakcie terapii natalizumabem choć raportowana różnica zmian nie była statystycznie istotna (SMD=0,36; 95% CI: -0,06; 0,78).</p>
<p>Wyniki przeprowadzonych meta-analiz wskazały, że w czasie stosowania DMT drugiej generacji nie ma zwiększonego ryzyka wystąpienia jakichkolwiek psychiatrycznych zdarzeń/ działań niepożądanych, a co więcej w przypadku terapii niektórymi lekami obserwowano poprawę w zakresie analizowanych objawów.</p>	
Sriwastava i wsp. 2021 [87]	
<p>Celem przeglądu systematycznego z meta-analizą było zbadanie czynników prognostycznych, które mogą determinować wynik leczenia u pacjentów z postępującą wieloogniskową leukoencefalopatią (ang. <i>progressive multifocal leukoencephalopathy</i>, PML) związaną ze stwardnieniem rozsianym.</p> <p style="text-align: center;"><u>Metody</u></p> <p>Przeprowadzono przegląd systematyczny baz danych: PubMed, EMBASE i Scopus od 1 stycznia 2005 r. do 31 grudnia 2020 r. Wykorzystano słowa kluczowe: "PML treatment in MS" i "Progressive multifocal leukoencephalopathy and Multiple Sclerosis"</p> <p style="text-align: center;"><u>Kryteria włączenia</u></p> <p>Poszukiwano badań, które obejmowały potwierdzone rozpoznanie PML na podstawie wytycznych AAN, rozpoznanie stwardnienia rozsianego (SM) na podstawie</p>	<p style="text-align: center;"><u>Badania włączone</u></p> <p>Zgodnie z kryteriami włączenia zidentyfikowano 62 artykuły (194 pacjentów), z których 17 to serie przypadków, 44 to opisy przypadków, a 1 to retrospektywny przegląd systematyczny.</p> <p>Przeanalizowano łącznie 194 indywidualne przypadki PML u 129 kobiet (66,5%) i 65 mężczyzn (33,5%). Większość pacjentów (99,0%) cierpiała na rzutowo-remisyjną postać stwardnienia rozsianego (RRMS), podczas gdy tylko 1,0% miało pierwotnie postępujące stwardnienie rozsiane (PPMS). Przypadki podzielono na dwie grupy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- EDSS-P (n=158), która obejmowała uczestników z progresją choroby mierzoną poprzez wzrost wyników w rozszerzonej skali niepełnosprawności (EDSS) <math>\geq 1,0</math>;</li> <li>- EDSS-S (n=36), która obejmowała uczestników, którzy wykazali stabilność (zmiana EDSS <math>&lt; 1</math>) lub poprawę (spadek EDSS o co najmniej 1 punkt) po leczeniu PML (EDSS-S).</li> </ul> <p style="text-align: center;"><u>Wyniki</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- średni wiek w chwili rozpoznania PML w grupie EDSS-P wynosił <math>44,8 \pm 9,23</math> lat, podczas gdy w grupie EDSS-S <math>40,9 \pm 9,73</math> (p=0,046). Wystąpiła statystycznie istotna korelacja między wiekiem a zmianą EDSS (korelacja Pearsona <math>\rho = -0,26</math>, <math>p &lt; 0,001</math>), co sugeruje lepsze wyniki w młodszej populacji;</li> <li>- w wieloczynnikowej analizie danych wiek w momencie rozpoznania PML nadal był istotną zmienną predykcyjną w wielowymiarowym modelu logistycznym (OR=0,93, 95% CI: 0,88; 0,99; p=0,037), uwzględniającym wszystkie potencjalne zmienne zakłócające;</li> </ul>

Randomizowane badania kliniczne	
<p>kryteriów McDonalda. Pacjenci musieli mieć więcej niż 18 lat a zdiagnozowane przypadki SM musiały być związane z leczeniem za pomocą leków modyfikujących przebieg choroby (DMT), zatwierdzonych przez FDA.</p> <p style="text-align: center;"><u>Kryteria wykluczenia</u></p> <p>Kryteria wykluczenia obejmowały przypadki PML niezwiązane ze stosowaniem DMT w stwardnieniu rozsianym; badania, w których nie określono leczenia PML; przypadki PML związane z niezgodnym z zaleceniami stosowaniem DMT, takiego jak rytuksymab i cyklofosfamid; duplikaty; brak danych na temat punktacji w skali EDSS w momencie rozpoznania PML i leczenia po PML.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- nie było istotnego statystycznie związku między płcią a progresją choroby. W szczególności spośród 129 kobiet (66,5%) włączonych do badania, u 107 (82,9%) stwierdzono akumulację niepełnosprawności wynoszącą <math>\geq 1</math> punkt w skali EDSS (EDSS-P) w porównaniu z 78,5% w przypadku mężczyzn (<math>p=0,44</math>);</li> <li>- większość zgłoszonych przypadków EDSS-P była związana ze stosowaniem natalizumabu (141/165, 85,5%), w porównaniu z fingolimodem (11/20, 55,0%) i innymi lekami, takimi jak fumaran dimetylu, okrelizumab, alemtuzumab (6/9, 66,7%) w grupie EDSS-P. Istniał statystycznie istotny związek między lekami a EDSS-P (<math>p=0,003</math>, dokładny test Fishera). U większości pacjentów z PML związanym z natalizumabem doszło do progresji, podczas gdy pacjenci z PML związanym z leczeniem fingolimodem wykazywali mniejszą progresję w porównaniu z innymi grupami;</li> <li>- dziewięćdziesiąt osiem przypadków w grupie EDSS-P (86,7%) i piętnaście przypadków w grupie EDSS-S (13,3%) miało DNA JCV w płynie mózgowo-rdzeniowym <math>&gt;100</math> kopii/ml. Czterdziestu jeden pacjentów z grupy EDSS-P (72,0%) i szesnastu pacjentów z grupy EDSS-S (28,0%) miało <math>&lt;100</math> kopii/ml DNA JCV w płynie mózgowo-rdzeniowym. Wystąpiła istotna różnica w wynikach (<math>p=0,02</math>, dokładny test Fishera) pomiędzy pacjentami z <math>\geq 100</math> kopii/ml i pacjentami z <math>&lt;100</math> kopii/ml.</li> </ul>
<p>Podsumowując, młodszy pacjenci i mniejsza liczba kopii JCV w płynie mózgowo-rdzeniowym wiążą się z lepszymi wynikami i rokowaniem. To odkrycie zwraca uwagę na konieczność jak najszybszej oceny pacjentów pod kątem możliwego PML, częstego monitorowania pacjentów leczonych DMT i ewentualnego skracania czasu ekspozycji na natalizumab, zwłaszcza u starszych pacjentów, ponieważ natalizumab był najczęściej występującym DMT związanym z PML.</p>	
Raina i wsp. 2022 [91]	
<p>Celem przeglądu systematycznego z meta-analizą była analiza bezpieczeństwa stosowania natalizumabu (NTZ), okrelizumabu (OCR), alemtuzumabu (ALM) u pacjentów z rzutową oraz postępującą postacią stwardnienia rozsianego oraz porównanie pod kątem racjonalnego stosowania.</p> <p style="text-align: center;"><u>Metody</u></p> <p>Przeprowadzono przegląd systematyczny baz danych: PubMed w okresie od 1 stycznia 2016 do 31 grudnia 2020 roku. Wykorzystano słowa kluczowe: " Multiple Sclerosis", „Pharmacovigilance”, „Safety”, „Natalizumab”, „Ocrelizumab”, „Alemtuzumab”.</p> <p style="text-align: center;"><u>Kryteria włączenia</u></p> <p>Wszystkie artykuły, w tym zaakceptowane rękopisy odnoszące się do badań klinicznych, prób klinicznych i badań obserwacyjnych dotyczących stosowania</p>	<p style="text-align: center;">Badania włączone</p> <p>W wyniku przeszukania bazy PubMed zidentyfikowano i włączono do meta-analizy 17 badań, które zawierały dane od łącznie 7 979 pacjentów ze stwardnieniem rozsianym. Całkowita liczba pacjentów stosujących natalizumab, okrelizumab i alemtuzumab wynosiła odpowiednio 655, 3 334 i 3 990. W tej analizie 13 badań uwzględniło pacjentów z RRMS, a następnie z PPMS i wtórnie postępującym stwardnieniem rozsianym. Pacjenci byli obu płci, a średnia wieku wynosiła od 30 do 47 lat, podczas gdy średni czas trwania SM wynosił od 2,9 do 16,9 lat. Przed rozpoczęciem leczenia przeciwciałem monoklonalnym poprzednie leczenie zakończono.</p> <p style="text-align: center;">Z uwagi na cel niniejszej analizy, przedstawiono wyniki jedynie dla natalizumabu.</p> <p style="text-align: center;">Wyniki</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- zdarzenia niepożądane związane z infekcją zgłoszono w 94,0% badań. Te zdarzenia niepożądane były zgłaszane głównie w przypadku natalizumabu i okrelizumabu; jednak ich dotkliwość nie była tak wysoka;</li> <li>- infekcję dróg moczowych zgłaszano u 16,9%, zakażenie wirusem opryszczki zgłoszono u 0,7%, zakażenia górnych dróg oddechowych zgłaszano u 7,3%, zapalenie nosogardzieli zgłaszano u 17,0% pacjentów stosujących natalizumab;</li> <li>- w zaburzeniach ogólnych zmęczenie zgłaszano u 9,0%, wysypki zgłoszono u 0,0%, uderzenia gorąca u 0,0%, 2,7% i 0,1% pacjentów stosujących natalizumab;</li> <li>- nudności były dominującym zaburzeniem zgłaszanym u 0,3% pacjentów stosujących natalizumab;</li> <li>- ból głowy zgłaszano u 10,9% pacjentów stosujących natalizumab;</li> </ul>

Randomizowane badania kliniczne	
<p>natalizumabu, okrelizumabu i alemtuzumabu w leczeniu stwardnienia rozsianego. Wybrano wszystkie typy i podtypy SM.</p> <p style="text-align: center;">Kryteria wykluczenia</p> <p>Opublikowane raporty z prób klinicznych dotyczące innych przeciwciał monoklonalnych stosowanych do leczenia stwardnienia rozsianego czy innych leków małocząsteczkowych.</p>	<p>- inne zdarzenia niepożądane, takie jak ból pleców, zgłosiło 7,1%, grype zgłaszało 0,0%, zapalenie płuc zgłaszano u 0,4%, bóle mięśni zgłaszano u 0,0% pacjentów stosujących natalizumab.</p>
<p>Częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem natalizumabu może wynikać z produkcji przeciwciał przeciwko natalizumabowi, co z kolei osłabia odporność.</p>	
Munoz-Ortiz i wsp. 2021 [88]	
<p>Celem opracowania był przegląd dowodów naukowych i opisanie zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem oczu związanych z leczeniem farmakologicznym pacjentów ze stwardnieniem rozsianym.</p> <p style="text-align: center;"><u>Metody</u></p> <p>Przeprowadzono przegląd systematyczny baz danych: MEDLINE, LILACS, EMBASE i COCHRANE dla artykułów opublikowanych do listopada 2018 r. Wykorzystano słowa kluczowe: "Multiple sclerosis", "Disseminated Sclerosis", „Acute Fulminating”, „Eye Disease”.</p> <p style="text-align: center;"><u>Kryteria włączenia</u></p> <p>Badanie zostało włączone, jeśli (a) abstrakt był dostępny, (b) zawierał oryginalne dane, (c) diagnoza SM została postawiona przez specjalistę, (d) dana osoba była leczona z powodu SM, oraz (e) objawy oczne pojawiły się po rozpoczęciu leczenia stwardnienia rozsianego. Uwzględniono również badania eksperymentalne i obserwacyjne.</p> <p style="text-align: center;">Kryteria wykluczenia</p> <p>Badania zostały wykluczone, jeśli nie dostarczały informacji na temat TEAE ocznych u osób poddawanych terapii stwardnienia rozsianego.</p>	<p style="text-align: center;"><u>Badania włączone</u></p> <p>Sześćdziesiąt siedem artykułów spełniło wszystkie kryteria włączenia, w tym 20 opublikowanych w Stanach Zjednoczonych Ameryki, 24 w Europie, 3 w Kanadzie, 3 w Australii, 9 w Azji a 8 było wielośrodkowych na różnych kontynentach. Większość badań obejmowała tylko osoby dorosłe, ale jedno retrospektywne badanie przekrojowe obejmowało dorosłych i dzieci. Spośród 67 badań 38 to opisy przypadków, 4 to serie przypadków, 14 to badania przekrojowe, a 11 to badania eksperymentalne.</p> <p style="text-align: center;"><u>Z uwagi na cel niniejszej analizy, przedstawiono wyniki jedynie dla natalizumabu.</u></p> <p style="text-align: center;"><u>Wyniki</u></p> <p>- cztery artykuły dotyczyły natalizumabu, w tym dwa opisy przypadków (jeden z USA i drugi ze Szwajcarii), jedno badanie przekrojowe (ze Szwecji) i jedno RCT (z Japonii);</p> <p>- spośród dwóch opisów przypadków jeden dotyczył przypadku postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML) związanej z wirusem Johna Cunninghama (JVC), która rozpoczęła się od podostrego początku obustronnej ślepoty po 44. dawce natalizumabu. W drugim badaniu opisano pierwszy opublikowany przypadek reaktywacji toksoplazmozy ocznej podczas leczenia natalizumabem;</p> <p>- internetowe, przekrojowe szwedzkie krajowe badanie nadzoru postmarketingowego w rejestrze stwardnienia rozsianego wykazało 19 pacjentów z TEAE związanymi z zapaleniem oka, wirusem opryszczki pospolitej, półpaścem, zakażeniem dróg moczowych, enterowirusowym zapaleniem opon mózgowych, zwiększoną podatnością na zakażenia i zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu C. Jednak badanie nie wyjaśniło, u ilu z 19 pacjentów wystąpiło pogorszenie wzroku. Ponadto w badaniu opisano trzy przypadki PML, które wystąpiły w tych okresach badania;</p> <p>- w badaniu randomizowanym raportowano przypadek pacjenta z odwarstwieniem siatkówki 75 dni po pierwszej dawce natalizumabu.</p>

Randomizowane badania kliniczne	
<p>Nie stwierdzono aby zgromadzone dane dotyczące zdarzeń niepożądanych związanych z natalizumabem były wystarczające do okulistycznych badań przesiewowych. Niemniej jednak, w przypadku wystąpienia jakichkolwiek objawów ocznych, zdecydowanie zaleca się natychmiastową ocenę przez specjalistę okulistę.</p>	
Biolato i wsp. 2021 [89]	
<p>Celem tego przeglądu opisowego była analiza danych dotyczących hepatotoksyczności sprzed rejestracji i po wprowadzeniu do obrotu wszystkich terapii modyfikujących przebieg choroby (DMT) dostępnych w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego, w tym interferonu beta, octanu glatirameru, fingolimodu, teryflunomidu, fumaranu dimetylu, kladrybiny, natalizumabu, alemtuzumabu i okrelizumabu.</p> <p style="text-align: center;"><u>Metody</u></p> <p>Przeprowadzono przegląd systematyczny baz danych: MEDLINE z wykorzystaniem słów kluczowych: „Multiple sclerosis”, „Chemical and drug induced liver injury”, „Liver Disease”, „multiple sclerosis/drug therapy”, „immunosuppressive agents/adverse effects”.</p> <p style="text-align: center;"><u>Kryteria włączenia</u></p> <p>Badanie zostało włączone jeśli było opublikowane między styczniem 1993 roku a grudniem 2020 roku, w języku angielskim.</p>	<p style="text-align: center;"><u>Badania włączone</u></p> <p>Podczas weryfikacji odnalezionych badań wybrano 51 pełnotekstowych prac dotyczących interferonu beta, 44 dla octanu glatirameru, 37 dla fingolimodu, 22 dla teryflunomidu, 24 dla fumaranu dimetylu, 13 dla kladrybiny, 16 dla natalizumabu, 32 dla alemtuzumabu i 19 dla okrelizumabu.</p> <p style="text-align: center;">Z uwagi na cel niniejszej analizy, przedstawiono wyniki jedynie dla natalizumabu.</p> <p style="text-align: center;"><u>Wyniki</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- zgodnie z badaniami fazy III, nieprawidłowe testy czynnościowe wątroby były zgłaszane u 5,0% pacjentów i zostały ocenione jako ciężkie u &lt;1,0% pacjentów. W tych badaniach dane dotyczące bezpieczeństwa są dostępne dla maksymalnie 2 lat leczenia; jednakże w badaniach przedłużonych do 10 lat odsetek poważnych zdarzeń niepożądanych ze strony wątroby i dróg żółciowych potwierdzono u &lt;1,0% pacjentów;</li> <li>- od 2010 roku zgłoszono sześć przypadków ciężkiego uszkodzenia wątroby po wprowadzeniu natalizumabu na rynek, co skłoniło do dodania uszkodzenia wątroby związanego z natalizumabem do części „Ostrzeżenia i środki ostrożności” na etykiecie produktu. Autorzy przeglądu oszacowali częstość idiosynkratycznego, widocznego klinicznie uszkodzenia wątroby spowodowanego natalizumabem na 17 na 100 000 narażonych pacjentów;</li> <li>- hepatotoksyczność może pojawić się w dowolnym momencie leczenia, nawet po pierwszym podaniu natalizumabu;</li> <li>- zgłaszano także ciężkie przypadki uszkodzenia wątroby wywołanego natalizumabem, jak i autoimmunologicznego zapalenia wątroby wywołanego przez natalizumab, przy czym wiele przypadków nakładało się na te dwa stany i charakteryzowało się obecnością autoprzeciwciał i histologicznym wzorcem naciekania komórek plazmatycznych, ale bez nawrotów po odstawieniu steroidów;</li> <li>- u żadnego pacjenta nie rozwinęła się ostra niewydolność wątroby ani nie doszło do progresji do przewlekłego uszkodzenia wątroby.</li> </ul>
<p>Żaden z dostępnych obecnie DMT stosowany w leczeniu SM nie jest wolny od potencjalnego działania toksycznego na wątrobę. Przypadki ostrej niewydolności wątroby zgłaszano w przypadku interferonu beta, fingolimodu, natalizumabu, alemtuzumabu i okrelizumabu w różnych mechanizmach (reakcja idiosynkratyczna, autoimmunologiczne zapalenie wątroby lub reaktywacja wirusa).</p>	
Scotto i wsp. 2021 [90]	
<p>Celem tego przeglądu opisowego była analiza badań klinicznych i obserwacyjnych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności DMT w stwardnieniu rozsianym, pod względem występowania inwazyjnych zakażeń grzybiczych. Dokonano przeglądu prac</p>	<p style="text-align: center;"><u>Badania włączone</u></p> <p>Odnaleziono 6 badań opisujących skuteczność i bezpieczeństwo natalizumabu, w tym dwa badania kliniczne i cztery prospektywne badania obserwacyjne.</p> <p style="text-align: center;">Z uwagi na cel niniejszej analizy, przedstawiono wyniki jedynie dla natalizumabu.</p>



### Randomizowane badania kliniczne

oceniających następujące leki: rytuksymab, okrelizumab, alemtuzumab, fingolimod, natalizumab, fumaran dimetylu, interferon, octan glatirameru, kladrybina, teryflunomid.

#### Metody

Przeprowadzono przegląd systematyczny baz danych: PubMed, Medline, Embase i Scopus z wykorzystaniem słów kluczowych: "Multiple sclerosis Infection", "Fung [OR] mycet [OR] opportunistic".

#### Kryteria włączenia

Uwzględniono badania kliniczne, obserwacyjne, serie przypadków, opisy przypadków opisujące występowanie infekcji u pacjentów leczonych DMT.

#### Wyniki

- wśród badań klinicznych nie odnotowano zakażeń grzybiczych;
  - w jednym badaniu obserwacyjnym wykryto następujące zakażenia grzybicze (u różnych pacjentów): aspergilloma, drożdżakowe zapalenie płuc, grzybicę kryptokokową, kryptokokowe zapalenie opon mózgowych i kandydozę jamy ustnej;
  - w innym badaniu odnotowano występowanie zakażeń grzybiczych wśród pacjentów otrzymujących natalizumab: 1 przypadek kryptokokowego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych, 1 przypadek zespołu zapalnego rekonstrukcji immunologicznej (IRIS) związanego z kryptokokowym zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych i zapaleniem płuc, 1 przypadek skórnej infekcji Candida. Dwa przypadki kryptokokowego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych objawiały się sztywnością karku, narastającym osłabieniem, bólem głowy, wymiotami; w obu przypadkach po infekcji wystąpił IRIS, charakteryzujący się różnymi deficytami neurologicznymi, takimi jak utrata wzroku, porażenie wzroku poziomego, obniżony poziom świadomości. W jednym przypadku poprawa nastąpiła po zastosowaniu amfoterycyny B i flucytozyny w skojarzeniu z metyloprednizolonem w dawce 1 g dziennie w kolejnym IRIS; drugi przypadek nasilił się z drgawkami i gwałtownym pogorszeniem stanu psychicznego, po czym został przyjęty na oddział intensywnej terapii z powodu zachyłstowego zapalenia płuc i zmarł;
  - w obu przypadkach kryptokokowego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych wykonano punkcję lędźwiową, u której wykazano pleocytozę limfocytarną, nieznacznie podwyższone lub prawidłowe białka oraz niski/prawidłowy poziom glukozy. MRI mózgu wykazało wzmocnienie kontrastowe opon mózgowo-rdzeniowych i nowe hiperintensywne zmiany w istocie białej T2 w różnych lokalizacjach, spośród których najbardziej istotne były te obejmujące zwoje podstawy, wzgórze i płaty ciemieniowo-potyliczne. JCV, HIV i inne patogeny badano przesiewowo w surowicy i płynie mózgowo-rdzeniowym, z wynikiem negatywnym. Antygen kryptokokowy i posew płynu mózgowo-rdzeniowego były pozytywne. Kandydoza skórna pojawiła się 5 miesięcy po rozpoczęciu leczenia natalizumabem od małej zmiany skórnej narządów płciowych, którą skutecznie leczono miejscowym klotrimazolem a następnie, przy 11. wstrzyknięciu, u pacjenta rozwinęły się wrzodziejące zmiany na 30,0% powierzchni ciała, które nie reagowały na miejscowy klotrimazol, ale zostały zatrzymane przez duże dawki flukonazolu o działaniu ogólnoustrojowym. Analiza płynu mózgowo-rdzeniowego nie wykazała oznak infekcji grzybiczej lub innej. MRI mózgu nie wykazało nasilenia stwardnienia rozsianego. Wirus JC nie został wykryty w teście PCR.
- Natalizumab przerwano we wszystkich trzech przypadkach.

Ogólny wskaźnik występowania inwazyjnych zakażeń grzybiczych u pacjentów leczonych DMT z powodu stwardnienia rozsianego jest niski.

### Badania obserwacyjne

#### Ebrahimi 2015 [92]

Celem niniejszego badania była ocena bezpieczeństwa stosowania natalizumabu w czasie pierwszego trymestru ciąży i jego wpływu na rozwój płodu u pacjentek z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego.

#### Metody

#### Wyniki

W grupie eksponowanej liczącej 101 chorych z RRMS raportowano 102 wyników położniczych. U 100 pacjentek stwierdzono ciążę pojedynczą, a u 1 pacjentki – ciążę bliźniaczą. Mediana czasu terapii natalizumabem przed ciążą wynosiła 18,9 miesięcy. Czas ekspozycji na lek w czasie ciąży podzielono na 4 okresy: 8 tygodni przed rozpoczęciem ostatniej miesiączki (n=20), od 0 do 9 tygodni od poczęcia (n=76), 10-13 tydzień ciąży (n=4); tylko 1 pacjentka eksponowana była do 31. tygodnia ciąży

### Randomizowane badania kliniczne

W 2006 roku w Bochum w Niemczech założono narodowy, niezależny rejestr ciężarnych pacjentek ze stwardnieniem rozsianym. Wszystkie chore uwzględnione w bazie były prospektywnie monitorowane, za pomocą wywiadu telefonicznego co 3 miesiące lub w trakcie wizyt w klinice.

Do badania włączono kobiety z potwierdzoną diagnozą RRMS (rekrutowane między 2006 a 2013 rokiem), które stosowały natalizumab od 8 tygodni przed datą rozpoczęcia ostatniej miesiączki. Pacjentki były monitorowane do 6 miesiąca po porodzie.

Jedną kohortę stanowiły ciężarne pacjentki z rozpoznaniem RRMS (rekrutowane między 1997 a 2013 rokiem), które nie stosowały natalizumabu (ang. *disease-matched*; DM), a drugą kohortę kontrolną stanowiły zdrowe ciężarne kobiety objęte programem *The Motherisk* w szpitalu w Toronto, którego celem było monitorowanie bezpieczeństwa farmakoterapii w czasie ciąży i laktacji (ang. *healthy control*; HC).

W niniejszym badaniu uwzględniono 276 kobiet: 101 chorych poddanych leczeniu natalizumabem (eksponowanych), 78 chorych w grupie nielezionej natalizumabem (DM) oraz 97 kobiet zdrowych (HC).

Łącznie 21 chorych doświadczyło nawrotu choroby w czasie ciąży, które wymagały co najmniej 1 cyklu sterydoterapii. W grupie pacjentek z RRMS nie leczonych natalizumabem liczącej 78 chorych raportowano 95 wyników położniczych. Przed zajściem w ciążę, 68 pacjentek otrzymywało leki modyfikujące przebieg choroby: 53 (56,4%) stosowało interferon beta-1a/1b, 11 (11,7%) – octan glatirameru, 3 (3,2%) – natalizumab oraz 1 chora przyjmowała fingolimod. Łącznie 22 pacjentki nie były wcześniej leczone.

Wskaźnik żywych urodzeń był istotnie statystycznie wyższy w zdrowej kohorcie kontrolnej w porównaniu do grupy eksponowanej oraz grupy DM ( $p=0,0004$ ). Wynik ten wiąże się z istotnie statystycznie wyższym wskaźnikiem poronień/ utraty ciąży w grupach pacjentek z RRMS, zarówno eksponowanej (17,3%), jak i nieeksponowanej (21,1%) na natalizumab względem kohorty kobiet zdrowych (4,1%);  $p=0,002$ . Spośród 20 przypadków poronień, 9 wystąpiło u kobiet starszych niż 35 lat; trzy z tych pacjentek doświadczyło 2 poronień. Średnia waga urodzeniowa dzieci była istotnie statystycznie niższa w grupie chorych eksponowanych ( $3159 \pm 478,9$  g) oraz grupie DM ( $3198 \pm 515,3$  g) w porównaniu do grupy HC ( $3436,7 \pm 549,5$  g);  $p=0,001$ . Po wykluczeniu pacjentek stosujących wysokie dawki glikokortykosteroidów w czasie rzutu choroby w kohorcie eksponowanej ( $n=21$ ), różnica odnośnie wagi urodzeniowej dzieci pozostawała istotna tylko między grupą chorych nie stosujących natalizumabu a zdrową kohortą.

Wskaźnik porodów naturalnych był istotnie statystycznie wyższy w grupie HC w porównaniu do grupy eksponowanej ( $p=0,006$ ) ale nie w porównaniu do grupy DM. W grupie eksponowanej było istotnie więcej planowanych cięć cesarskich (31,5%) względem grupy DM (6,1%) oraz grupy HC (8,1%);  $p<0,0001$ . Wskaźnik nagłych cięć cesarskich był istotnie wyższy w grupie DM w porównaniu do grupy eksponowanej ( $p=0,02$ ) ale nie w porównaniu do zdrowej kohorty.

Wady wrodzone raportowano w przypadku 3 z 77 (3,9%), 1 z 69 (1,4%) oraz 2 z 92 (2,2%) żywych urodzeń, odpowiednio w grupie eksponowanej, DM oraz HC, a między grupami nie wykazano istotnej statystycznie różnicy ( $p=0,67$ ). W grupie pacjentek poddanych leczeniu natalizumabem raportowano ubytek przegrody przedsiionkowej u terminowo urodzonej dziewczynki, przepuklinę u przedwcześnie urodzonego chłopca oraz heksadaktylię u terminowo urodzonego chłopca. We wszystkich 3 przypadkach matki odstawiły natalizumab w czasie pierwszego tygodnia ciąży. Dodatkowo, u jednego urodzonego w terminie dziecka rozpoznano neuroblastomę, hepatomegalię, niewydolność nerek oraz wątroby, sepsę oraz zatrzymanie rozwoju krótko po urodzeniu. Spośród martwych urodzeń, raportowano anomalie genetyczne: trisomię chromosomu 16 ( $n=1$ ), zespół heterotaksji z całkowitym ubytkiem przedsiionkowo-komorowym ( $n=1$ ) oraz zespół Turnera ( $n=1$ ). Wszystkie 3 matki odstawiły natalizumab w czasie pierwszych kilku tygodni ciąży.

W grupie pacjentek z RRMS nie otrzymujących natalizumabu (DM) raportowano deformację stopy u przedwcześnie urodzonej dziewczynki, wymagającą 3 zabiegów chirurgicznych. Wywiad wskazał na rodzinne obciążenie tego typu zaburzeniami; pacjentka stosowała octan glatirameru przez cały okres ciąży. W grupie DM obserwowano ponadto pojedyncze przypadki: wnetrostwa, podwójnej przepukliny oraz spodziectwa. W kohorcie kobiet zdrowych raportowano zwięźlenie połączenia miedniczkowo-moczowodowego u przedwcześnie urodzonej dziewczynki, a także ubytek przegrody międzykomorowej u przedwcześnie urodzonego chłopca.

Wyniki niniejszego badania wskazują na brak wyraźnego zwiększenia częstości występowania wad u dzieci urodzonych przez matki stosujące natalizumab w czasie pierwszego trymetru ciąży w porównaniu do kohorty kobiet chorych na SM ale nie leczonych natalizumabem, jak i względem kohorty zdrowych ciężarnych. Dodatkowo, ekspozycja na natalizumab nie wiązała się z mniejszą masą urodzeniową dzieci ani przedwczesnym porodem. Niemniej, w łącznej grupie chorych stosujących i nie stosujących natalizumab raportowano wyższe ryzyko poronienia i niższej masy urodzeniowej dzieci względem zdrowych kobiet, jednak różnica między chorymi poddanymi terapii natalizumabem, a chorymi, które nie otrzymywały natalizumabu nie była statystycznie istotna.

Friend 2016 [93]

### Randomizowane badania kliniczne

#### Metody

Celem tego prospektywnego badania była ocena efektów ekspozycji na natalizumab w czasie 3 miesięcy przed poczęciem oraz w czasie trwania ciąży u pacjentek z rozpoznaniem stwardnienia rozsianego lub choroby Crohna (ang. *Crohn Disease*; CD).

Dane ekstrahowano z rejestru TPER (ang. *The Tysabri Pregnancy Exposure Registry*) będącym międzynarodowym, obserwacyjnym badaniem rejestrującym i monitorującym ciężarne pacjentki z SM lub CD.

W okresie od lutego 2007 roku do kwietnia 2011 roku do badania prospektywne zakwalifikowano chore z SM lub CD ekspozowane na natalizumab w jakimkolwiek momencie w okresie 3 miesięcy przed poczęciem lub w czasie ciąży. Pacjentki pochodziły z badań obserwacyjnych TYGRIS (NCT00477113 oraz NCT00483847) oraz badania CD INFORM (NCT00707512), w których pacjenci otrzymywali natalizumab w ośrodkach klinicznych w USA lub innych krajach (ang. *rest of world*; ROW).

Łącznie 376 pacjentek zostało prospektywnie włączonych do rejestru, z których większość miała stwardnienie rozsiane; tylko u 7 z 376 pacjentek rozpoznano CD. Z grupy 376 kobiet, 6 (1,6%) pacjentek wycofało zgodę, a 15 (4,0%) chorych zostało utraconych z okresu obserwacji; u 355 (94,4%) chorych raportowano parametry ciąży. Więcej niż połowa pacjentek (58,8%) była wcześniej  $\geq 1$  ciąży, a wady u dzieci były rzadko raportowane.

Większość pacjentek (n=366, 97,3%) zrezygnowała z dalszego stosowania natalizumabu w momencie włączenia do badania. Z grupy 376 chorych, 71 (18,9%)

#### Wyniki

Spośród 363 wyników łożniczych u 355 pacjentek, 57 wad zostało potwierdzonych u 30 noworodków (włączając 3 przypadki bliźniąt), z których 29 urodziło się żywych. W 1 przypadku terminacji ciąży ze względu na wady płodu, chora stosowała natalizumab w czasie 3 miesięcy przed poczęciem. Spośród 29 żywych urodzeń z potwierdzonymi wadami, ekspozycja matek na natalizumab miała miejsce w czasie, przed poczęciem lub w trakcie pierwszego trymestru ciąży. Ponad połowa tych noworodków (n=17, 58,6%) po raz ostatni ekspozowana była na natalizumab pomiędzy 1. a 4. tygodniem ciąży, natomiast w przypadku pozostałych noworodków (20,7%) ekspozycja miała miejsce w okresie 90 dni przed ostatnią miesiączką, między 5. a 8. tygodniem ciąży (17,2%) lub między 9. a 13. tygodniem ciąży (3,4%). Średnia wieku pacjentek w chwili porodu wynosiła 31,8 lat (zakres: 24 – 45 lat).

Poza 57 potwierdzonymi wadami, te charakteryzujące się większymi strukturalnymi lub chromosomalnymi zaburzeniami zidentyfikowano u 25 noworodków żywo lub martwo urodzonych / terminowanych płodów spośród 317 przypadków (316 żywych urodzeń + 1 elektywna terminacja ciąży), co wskazuje na ogólny wskaźnik występowania dużych nieprawidłowości strukturalnych lub chromosomalnych wynoszący 7,9% (95% CI: 5,2; 11,4%). Adjustowany wskaźnik występowania dużych wad u noworodków/ płodów został ostatecznie ustalony na poziomie 5,05% (95% CI: 2,90; 8,11%) [16 z 317 noworodków].

W badaniu przeprowadzono analizę zależności potwierdzonych wad (mniejszych lub większych) od ekspozycji na natalizumab; możliwą i przejściową zależność stwierdzono w przypadku 26 wad, w tym 16 dużych defektów u 12 noworodków oraz 10 mniejszych defektów u 7 noworodków.

Spośród 355 ciąż i raportowanych 363 wyników łożniczych, średni czas trwania ciąży w momencie włączenia do badania wynosił 11,8 tygodni (zakres: 3 - 39 tygodni). Obserwowano 32 spontaniczne poronienia, średnio w 5,5 tygodniu ciąży (zakres: 4 -13 tygodni). Wskaźnik spontanicznych poronień (definiowany jako utrata płodu przed 22 tygodniem ciąży) wśród potwierdzonych ciąż wyniósł 9,0% (95% CI: 6,3; 12,5%). Spośród 355 ciąż, 339 zostało włączonych do badania przed 22 tygodniem ich trwania; wskaźnik spontanicznych poronień w tej grupie wyniósł 9,4% (95% CI: 6,6; 13,1%). Raportowano jedno martwe urodzenie (0,3%), u 14 pacjentek terminowano ciążę, w tym w 1 przypadku z powodu wad wrodzonych. Nie stwierdzono żadnej ciąży ektopowej. Spośród 316 żywych urodzeń, 287 (90,8%) noworodków nie miało wad wrodzonych (46,8% chłopców, 51,6% dziewczynek). Poród następował średnio w 38,3 tygodniu ciąży (zakres: 26 - 43 tygodnie). Większość dzieci urodziła się terminowo ( $\geq 37$ . tygodnia ciąży), 15,2% urodziło się przedwcześnie. W chwili narodzin, średnia punktów w skali APGAR wynosiła 8,0 (zakres: 1-10) w pierwszej minucie, 8,9 (zakres: 2-10) w 5. minucie oraz 9,6 (zakres: 6-10) w 10. minucie po porodzie.

### Randomizowane badania kliniczne

przerwało terapię w czasie 3 miesięcy przed poczęciem, 288 (76,6%) przerwało leczenie w czasie pierwszego trymestru, a 7 (1,9%) chorych przerwało leczenie w trakcie drugiego trymestru. Sześć pacjentek zrezygnowało z terapii po włączeniu do badania; 2 pacjentki, 3 pacjentki oraz 1 chora, odpowiednio w czasie pierwszego, drugiego oraz trzeciego trymestru.

W ramach rejestru *The Tysabri Pregnancy Exposure Registry* monitorowano parametry położnicze u pacjentek eksponowanych na natalizumab w czasie 3 miesięcy przed poczęciem oraz w trakcie ciąży. W wyniku analizy nie raportowano specyficznych wad wrodzonych mogących sugerować związek ze stosowaniem natalizumabu. Wskaźnik spontanicznych poronień pozostawał zgodny ze wskaźnikiem spodziewanym w ogólnej populacji. Jak podkreślono w publikacji, ulotka informacyjna dla natalizumabu zawiera informacje, że lek ten powinien być stosowany w czasie ciąży tylko w przypadku spodziewanych korzyści przewyższających potencjalne działania niepożądane u płodu; mimo że rejestr zawiera pewne ograniczenia, raportowane wyniki mogą stanowić wskazówki **dla lekarzy i pacjentów rozważających korzyści i ryzyko stosowania natalizumabu w czasie ciąży.**

### Giacoppo 2017 [94]

Celem tego obserwacyjnego badania retrospektywnego było oszacowanie częstości występowania działań niepożądanych u pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego leczonych natalizumabem w oparciu o dane z włoskiego systemu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii (ang. *regional pharmacovigilance program*).

#### Metody

Badana kohorta obejmowała 88 pacjentów z RRMS (63 kobiety, 25 mężczyzn w wieku od 21 do 74 lat), którzy poddani zostali co najmniej 1 terapii za pomocą natalizumabu w 2 sycylijskich ośrodkach klinicznych. Chorzy monitorowani byli przez okres 3 lat. Łącznie 16 pacjentów miało choroby współistniejące, głównie zaburzenia funkcji tarczycy, takie jak choroba Hashimoto (n=5) oraz niedoczynność tarczycy (n=5); dodatkowo: talasemię (n=1), nadciśnienie (n=3), łuszczycę (n=1), depresję (n=1), cukrzycę typu I (n=1) oraz hipercholesterolemię (n=2). Wszystkie choroby były odpowiednio leczone.

#### Wyniki

Łącznie u 55,68% pacjentów z RRMS poddanych leczeniu natalizumabem nie raportowano żadnych typów działań/ zdarzeń niepożądanych, a 35,22% chorych doświadczyło działań niepożądanych – spodziewanych i związanych z zastosowanym leczeniem (58,70% o nieznacznym nasileniu, 22,58% - umiarkowanym nasileniu oraz 19,35% - ciężkim nasileniu). Z kolei, u 9,10% pacjentów wystąpiły niespodziewane działania/ zdarzenia niepożądane (62,50% o nieznacznym nasileniu, 25,00% - umiarkowanym nasileniu oraz 12,50% - ciężkim nasileniu) w okresie obserwacji wynoszącym 3 lata.

Większość obserwowanych działań/ zdarzeń niepożądanych była drugorzędna, a ich charakter i częstość występowania były porównywalne do wyników obserwowanych w poprzednich badaniach. Najczęściej raportowano: bakteryjne infekcje dróg moczowych (n=6); infekcje dróg oddechowych oraz jamy ustnej, w tym zapalenie gardła (n=2), ból gardła (n=1), zapalenie jamy ustnej (n=1) [niespodziewane], zapalenie strun głosowych (n=1) [niespodziewane] oraz zapalenie płuc (n=1) [niespodziewane]; drożdżakowe infekcje powodowane *Candida albicans* (n=2), a także infekcje wirusowe (1 chory – zakażenie wirusem opryszczki, 1 chorych – zakażenie wirusem półpaśca). U 1 pacjenta wystąpiła infekcja skórna o nieznanym przyczynie. Wszystkie powyższe działania niepożądane były leczone objawowo i nie prowadziły do przerwania terapii natalizumabem. Raportowano 1 przypadek PML, który został określony jako spodziewany, uwzględniając liczbę pacjentów eksponowanych na natalizumab oraz czas trwania terapii.

W okresie obserwacji wynoszącym 3 lata, łącznie 4,54% chorych definitywnie przerwało leczenie natalizumabem, 9,10% tymczasowo przerwało terapię, podczas gdy 86,36% pacjentów kontynuowało leczenie po ustąpieniu wszystkich zdarzeń niepożądanych.

### Randomizowane badania kliniczne

W momencie włączenia do badania, pacjenci byli 5-75 razy leczeni natalizumabem (1 infuzja/ miesiąc). Spośród 88 chorych, 45 otrzymywało natalizumab przez okres dłuższy niż 24 miesiące. U wszystkich pacjentów wykonano testy na obecność przeciwciał anty-JCV. Wykazano, że 46,60% chorych było seropozytywnych przed rozpoczęciem terapii natalizumabem, a 53,40% chorych nie miało wcześniej kontaktu z wirusem JC.

Wyniki 3-letniej obserwacji wskazały, że większość działań niepożądanych raportowanych przez pacjentów z RRMS w czasie leczenia natalizumabem charakteryzuje się nieznacznym nasileniem. Raportowano tylko 1 przypadek PML, co pozostaje spójne z wynikami innych badań klinicznych. Odsetek chorych, którzy przerwali leczenie była mały i wyniósł jedynie 4,54%.

### Kramer 2017 [95]

Celem badania było określenie w jaki sposób pacjenci z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego oraz ich lekarze określają i radzą sobie z ryzykiem wystąpienia postępującej, wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML) w czasie terapii natalizumabem w rzeczywistej praktyce klinicznej.

#### Metody

Wieloośrodkowe, prospektywne badanie obserwacyjne będące częścią programu o akronimie PERCEPT (ang. PERCEPTion of risk in patients on NTZ and physicians) prowadzonego w niemieckich ośrodkach klinicznych między listopadem 2011 roku a sierpniem 2014 roku.

W badaniu uwzględniono 699 pacjentów z RRMS poddanych leczeniu natalizumabem oraz ich 99 lekarzy neurologów, którzy wypełniali odpowiedni kwestionariusz w 5 punktach czasowych. Pacjentów podzielono na 5 podgrup w zależności od czynników ryzyka PML, takich jak: wcześniejsza terapia lekami immunosupresyjnymi, obecność przeciwciał anty-JCV, czas trwania leczenia. Chorzy poddani wcześniejszej immunosupresji oraz ich lekarze (30 pacjentów leczonych przez 7 lekarzy) zostali jednak wykluczeni z analizy ze względu na małą liczebność. Indeks przeciwciał anty-JCV również nie był uwzględniony

#### Wyniki

We wszystkich podgrupach pacjentów i lekarzy oszacowane ryzyko wystąpienia PML było niskie. Stopień stosowania się do wymogów terapii był wysoki (87,0%). Jedynie 13,0% chorych zrezygnowało z dalszego leczenia natalizumabem.

Analiza regresji wykazała, że jedynie czynniki takie jak: personalne postrzeganie pacjenta odnośnie ryzyka PML, decyzja lekarza o kontynuacji/ przerwaniu leczenia natalizumabem oraz fakt pojawienia się lub nie przeciwciał anty-JCV w trakcie leczenia, były istotnie statystycznie związane z definitywnym przerwaniem dalszego leczenia natalizumabem.

Randomizowane badania kliniczne	
ponieważ rekrutacja chorych zakończyła się w 2014 roku. Za pomocą modelu Bayesian network oraz analizy metodą regresji badano korelację między czynnikami zależnymi od pacjenta, a zależnymi od lekarza, a także częstość przerywania terapii natalizumabem.	
Zgodnie z opracowanym w badaniu algorytmem stratyfikacji ryzyka, obiektywne ryzyko PML prawdopodobnie nie odgrywało dominującej roli w podejmowaniu decyzji o kontynuacji lub przerwaniu terapii natalizumabem. W procesie podejmowania decyzji kierowano się raczej subiektywnym zapatrywaniem pacjentów i doświadczeniem klinicznym neurologów.	
Oshima 2019 [96]	
<p style="text-align: center;"><u>Metody</u></p> <p>Post-marketingowe badanie retrospektywne oparte na danych gromadzonych w bazie FAERS nadzorowanej przez agencję FDA (ang. <i>FDA Adverse Event Reporting System</i>) w ramach którego analizowano występowanie postępującej, wielogniskowej leukoencefalopatii (PML) u chorych na stwardnienie rozsiane. Z bazy FAERS wyekstrahowano dane pacjentów zarejestrowanych w okresie od lipca 2015 roku do czerwca 2017 roku, którzy stosowali natalizumab, fingolimod, fumaran dimetylu, rytuksymab, octan glatirameru lub interferon beta i u których wystąpiła PML.</p>	<p style="text-align: center;"><u>Wyniki</u></p> <p>Analizowana kohorta obejmowała łącznie 100 921 pacjentów. Odsetek pacjentów, u których raportowano rozwój PML wynosił: 4,3% (95% CI: 4,0; 4,7) w przypadku stosowania natalizumabu, 2,9% (95% CI: 1,5; 5,5) - rytuksymabu, 0,23% (95% CI: 0,15; 0,35) – octanu glatirameru, 0,20% (95% CI: 0,15; 0,27) – fumaranu dimetylu oraz 0,07% (95% CI: 0,04; 0,11) dla interferonu beta. Mediana czasu do wystąpienia PML wynosiła 1463 dni u chorych stosujących natalizumab (n=533 zdarzeń) oraz 178 dni w przypadku stosowania pozostałych DMT (n=65 zdarzeń). Spośród 65 przypadków PML w grupie pacjentów poddanych terapii DMT innej niż natalizumab, w 14 raportowano wcześniejszą ekspozycję na natalizumab.</p>
Wartości p dla przeprowadzonego porównania wskazały, że ryzyko wystąpienia PML było najwyższe w czasie terapii natalizumabem i fingolimodem, a niższe w przypadku stosowania fumaranu dimetylu i rytuksymabu. Wykazano ponadto, że leczenie octanem glatirameru oraz interferonem beta nie wiąże się z ryzykiem rozwoju PML, jakkolwiek w czasie terapii raportowano takie przypadki.	
Dolladille 2021 [97]	
Celem retrospektywnego, międzynarodowego badania przekrojowego, opartego na danych zgłaszanych do WHO za pośrednictwem bazy VigiBase (w które zbierane są dane dotyczące bezpieczeństwa farmakoterapii), była ocena ryzyka wystąpienia raka (cancer) u [pacjentów ze stwardnieniem rozsianym, stosujących leki modyfikujące przebieg choroby: alemtuzumab, fumaran dimetylu, fingolimod, octan	<p style="text-align: center;"><u>Wyniki</u></p> <p>W kohorcie 240 933 pacjentów z przepisaniem DMT odnotowano 15 966 przypadków raka. W analizie jednoczynnikowej, fumaran dimetylu, interferon-β i natalizumab były istotnie związane ze zgłaszaniem raka. Po dostosowaniu ze względu na wiek, płeć i region geograficzny, natalizumab (r-OR=1,74, 95% CI: 1,63; 1,87; p&lt;0,0001), interferon-β (r-OR=1,39, 95% CI: 1,30; 1,49; p &lt;0,0001), fumaran dimetylu (r-OR =1,35, 95% CI: 1,25; 1,46; p &lt;0,0001) i fingolimod (r-OR=1,15, 95% CI: 1,06; 1,24; p&lt;0,0001) były istotnie związane ze zgłaszaniem raka, podczas gdy takiego powiązania nie wykazano dla octanu glatirameru, okrelizumabu, alemtuzumabu i teryflunomidu.</p>

### Randomizowane badania kliniczne

glatirameru, interferon beta, natalizumab, okrelizumab lub teryflunomid.

#### Metody

Pod uwagę brano raporty, w których wskazano, że pacjenci stosowali dany DMT w leczeniu SM. W celu oceny wpływu przepisanych DMT na występowanie raka przeprowadzono analizę nieproporcjonalności. Metoda ta stanowi odniesienie do oceny związku między lekiem a zdarzeniem niepożądanym (AE) w bazach danych nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii. Analiza nieproporcjonalności porównuje proporcję zgłoszenia konkretnego AE z podejrzanym lekiem z oczekiwanym odsetkiem, zakładając, że AE związane z tym lekiem są zgłaszane niezależnie. Iloraz szans zgłoszenia (r-OR) został wykorzystany do ilościowego określenia związku.

rOR oszacowano za pomocą jednowymiarowych i wielowymiarowych modeli regresji logistycznej dla wyników dychotomicznych oraz modeli regresji politomicznej dla wyników kategoriowych (porównanie rozkładu wieku wśród przypadków raka). Brakujące dane dotyczące wieku i płci imputowano.

Spośród 20 471 248 raportów w VigiBase® zidentyfikowano 240 993 raportów związanych z DMT przepisany z powodu SM i dla których zgłoszono ciężkie zdarzenie niepożądane. Ogółem 44% zgłoszeń dotyczyło interferonu beta, 15% natalizumabu, 15% fingolimodu, 10% fumaranu dimetylu, 10% octanu glatirameru, 5% teryflunomidu, 3% alemtuzumabu i 1% okrelizumabu. W niektórych raportach przepisano więcej niż jeden DMT (31 845, 13%). W DMT przypisanych do kohorty z SM brakujące dane wpłynęły na wiek u 32% (N=78 179) i płeć u 2% (N=5516).

**Analiza nieproporcjonalności dla związku leków modyfikujących przebieg choroby przepisanych dla pacjentów ze stwardnieniem rozsianym z raportowanymi przypadkami raka [97].**

Lek	N	Liczba przypadków raka	Skorygowany r-OR [95% Ci]	Wartość p
<b>Alemtuzumab</b>	7 555	329	0,87 [0,77; 0,99]	>0,05
<b>Fumaran dimetylu</b>	25 264	1801	1,35 [1,25; 1,46]	<b>&lt;0,05</b>
<b>Fingolimod</b>	35 678	2003	1,15 [1,06; 1,24]	<b>&lt;0,05</b>
<b>Octan glatirameru</b>	23 611	1170	0,93 [0,85; 1,01]	>0,05
<b>Interferon beta</b>	106 572	7744	1,39 [1,30; 1,49]	<b>&lt;0,05</b>
<b>Natalizumab</b>	37 194	324	1,74 [1,63; 1,87]	<b>&lt;0,05</b>
<b>Okrelizumab</b>	3 548	172	0,93 [0,79; 1,10]	>0,05
<b>Teryflunomid</b>	11 575	384	0,59 [0,52; 0,66]	<b>&lt;0,05</b>

Zmiany skorygowanych r-OR w czasie wykazały stale rosnącą liczbę sygnałów dla natalizumabu, stały sygnał dla interferonu-β oraz zmienny wzór dla fingolimodu i fumaranu dimetylu. Analizy eksploracyjne według typu raka dla poszczególnych DMT wykazały, że zgłaszanie nowotworów górnego odcinka przewodu pokarmowego, piersi, układu moczowego, w tym męskiego układu moczowo-płciowego oraz nowotwory układu nerwowego było związane z natalizumabem, interferonem-β i fumaranem dimetylu. Stosowanie fingolimodu było związane tylko z rakiem skóry. Natalizumab był również związany z raportowanymi nowotworami hematologicznymi. Włączenie do analizy nieciężkich zdarzeń niepożądanych spowodowało, że natalizumab był związany z występowaniem nowotworów, podczas gdy takiej zależności nie wykazano w przypadku innych DMT.

W przypadku raków związanych z natalizumabem, interferonem-β, fumaranem dimetylu i fingolimodem, pacjenci byli znacznie młodsi niż wszystkie inne przypadki raka raportowane w VigiBase® (p <0,0001 dla wszystkich czterech leków). Czas do zachorowania na raka różnił się istotnie wśród DMT związanych z rakiem (p < 0,0001). Czas do wystąpienia raka był znacznie krótszy w przypadku natalizumabu w porównaniu z fingolimodem i interferonem-β (p <0,0001 dla obu) i nie różnił się w porównaniu do fumaranu dimetylu (p =0,07). Czas do wystąpienia raka był znacznie dłuższy dla interferonu-β w porównaniu z natalizumabem, fumaranem dimetylu i fingolimodem (p <0,0001 dla wszystkich). Najwyższy odsetek zgonów spowodowanych rakiem stwierdzono dla interferonu-β i natalizumabu (odpowiednio 12,7% i 10,4%), podczas gdy fumaran dimetylu i fingolimod miały najniższy wskaźnik zgonów (odpowiednio 5,9 i 3,7%). Odsetek zgonów w przypadkach raka związanych z natalizumabem, interferonem-β, fumaranem dimetylu i fingolimodem był znacznie niższy niż we wszystkich innych przypadkach raka w VigiBase® (25,5% z 350 347 przypadków raka, p<0,0001 dla wszystkich).

Stosowanie natalizumabu, interferonu beta i fumaranu dimetylu u pacjentów z SM, wiązało się z większą częstością występowania raka (ang. cancer).

### Vukusic 2020 [98]

Randomizowane badania kliniczne	
<p style="text-align: center;"><u>Metody</u></p> <p>Wieloośrodkowe badanie obserwacyjne oparte na danych z francuskiego rejestru chorych na stwardnienie rozsiane OFSEP (fr. <i>Observatoire Francais de la Sclerose en Plaques</i>). W analizie uwzględniono pacjentów z rozpoznaniem SM oraz postępującą wieloogniskową leukoencefalopatią (PML) związaną z leczeniem natalizumabem w okresie od kwietnia 2007 roku. Do czerwca 2018 roku, kohorta pacjentów uwzględniona w OFSEP obejmowała 59 876 chorych na SM (dane analizowano w lipcu 2018 roku).</p> <p>łącznie 6352 (10,6%) pacjentów otrzymało co najmniej 1 infuzję natalizumabu, a do niniejszej analizy włączono 6318 chorych. Średni czas leczenia wynosił 39,6 miesięcy (zakres: 0,03-164,8 miesięcy), a 21,7% chorych było wcześniej ekspozowanych na co najmniej 1 lek immunosupresyjny.</p>	<p style="text-align: center;"><u>Wyniki</u></p> <p>Pierwotnie zarejestrowano 61 przypadków PML, a 10 dodatkowych zdarzeń raportowano w czasie walidacji procedur. Po wykluczeniu 26 przypadków, w analizie uwzględniono 55 pacjentów z PML. Surowy współczynnik występowania PML w okresie od 2007 do 2016 roku wynosił 2,00 (95% CI: 1,46; 2,69) na 1000 osobo-lat, co koresponduje z 45 chorymi z PML i 22 414 osobo-latami ekspozycji na natalizumab. Wskaźnik występowania PML wzrastał do 2013 roku (3,54 na 1000 osobo-lat) i następnie ulegał zmniejszeniu do 1,66 w 2015 roku oraz 1,82 w 2016 roku. Częstość występowania PML wzrosła o 45,3% (IRR=1,45; 95% CI: 1,15; 1,83; p=0,001) każdego roku przed 2013 rokiem oraz zmniejszyła się o 23,0% (IRR=0,77; 95% CI: 0,61; 0,97; p=0,03) każdego roku od 2013 do 2016.</p> <p>Co istotne, mimo, że populacja chorych ekspozowanych na natalizumab w 2017 i 2018 roku nie mogła być dokładnie oszacowana, autorzy badania wskazali na roczną liczbę rozpoznanych przypadków PML, która wynosiła jedynie 5 w 2017 roku oraz 2 w 2018 roku.</p>
<p>Raportowane wyniki sugerują, że zmniejszenie częstości występowania postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii od roku 2013 mogło być związane z rozpowszechnieniem wykonywania testów serologicznych na obecność wirusa JC, a także implementacją strategii minimalizacji ryzyka wdrożoną przez agencję EMA w przypadku stosowania terapii modyfikujących przebieg SM.</p>	
Luna 2020 [99]	
<p style="text-align: center;"><u>Metody</u></p> <p>Analiza oparta na danych ze szwedzkiego rejestru, której celem było oszacowanie ryzyka infekcji w czasie stosowania DMT u chorych na RRMS. W badaniu uwzględniono pacjentów, którzy rozpoczęli leczenie za pomocą natalizumabu, interferonu beta, octanu glatirameru, fingolimodu lub rytuksymabu w okresie od stycznia 2011 roku do grudnia 2017 roku.</p> <p>Pierwszorzędownym ocenianym punktem końcowym był czas do wystąpienia pierwszej ciężkiej infekcji tj. jakiegokolwiek udokumentowanej infekcji będącej główną przyczyną hospitalizacji.</p>	<p style="text-align: center;">Wyniki</p> <p>Surowy współczynnik występowania ciężkich infekcji był wyższy zarówno w przypadku stosowania interferonu beta/ octanu glatirameru (8,9 na 100 osobo-lat; 95% CI: 6,4-12,1), jak i natalizumabu (11,4 na 1000 osobo-lat; 95% CI: 8,3-15,3) w porównaniu do populacji generalnej (5,2 na 1000 osobo-lat; 95% CI: 4,8-5,5). Po adjustacji względem czynników zakłócających, różnica między interferonem beta/ octanem glatirameru a natalizumabem w zakresie ryzyka wystąpienia ciężkich infekcji nie była istotna statystycznie (HR=1,53; 95% CI: 0,99-2,35; adjustacja względem wieku i płci/ HR=1,12; 95% CI: 0,71-1,77; adjustacja względem szeregu czynników demograficznych i klinicznych).</p> <p>Przeprowadzone porównania, adjustowane względem czynnika zakłócającego jakim był wiek chorych, wskazały na istotną statystycznie różnicę między interferonem beta/ octanem glatirameru a natalizumabem w odniesieniu do:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- konieczności zastosowania jakichkolwiek antybiotyków (HR=1,21; 95% CI: 1,08-1,36),</li> <li>- konieczności zastosowania leków przeciw wirusom typu Herpes (HR=2,14; 95% CI: 1,62-2,84).</li> </ul> <p>W przypadku oszacowanego ryzyka ciężkich infekcji raportowano istotną różnicę na korzyść natalizumabu względem rytuksymabu.</p>



#### Randomizowane badania kliniczne

Całkowity czas stosowania natalizumabu wynosił 3969 osobo-lat (średnia: 2,5 roku), interferonu beta i octanu glatirameru – 4688 osobo-lat (średnia: 2,1 lat).

Chorzy na stwardnienie rozsiane mają ogólnie podwyższone ryzyko infekcji, które różni się w zależności od zastosowanego leczenia. Ryzyko ciężkich infekcji było najniższe w przypadku terapii interferonem beta i octanem glatirameru, a najwyższe w trakcie leczenia rytuksymabem.

#### 14.8. BADANIA NIEOPUBLIKOWANE

W wyniku przeszukiwania stron internetowych rejestrów badań klinicznych ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) oraz [clinicaltrialsregister.eu](http://clinicaltrialsregister.eu)) odnaleziono 5 badań nieopublikowane, dotyczące zastosowania natalizumabu podawanego drogą podskórną (SC) w leczeniu chorych ze stwardnieniem rozsianym. Badania te wydają się stanowić istotny punkt odniesienia dla dalszej oceny klinicznej produktu leczniczego Tysabri® do podawania we wstrzyknięciu podskórnym w analizowanym wskazaniu, w związku z powyższym ich charakterystyka i metody przeprowadzenia zostały szczegółowo opisane w tabeli poniżej.

**Tabela 295. Charakterystyka nieopublikowanych badań klinicznych dotyczących zastosowania natalizumabu podawanego drogą podskórną w leczeniu pacjentów ze stwardnieniem rozsianym.**

Ref.	Identyfikator/ Tytuł/ Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Docelowa wielkość próby	Schemat leczenia	Data rozpoczęcia/ zakończenia badania
[124]- [125]	<p><u>Identyfikator badania:</u> NCT03689972</p> <p><u>Oficjalny tytuł badania:</u> <i>A Randomized, Controlled, Open-Label, Rater-Blinded, Phase 3b Study of the Efficacy, Safety, and Tolerability of 6-Week Extended Interval Dosing (EID) of Natalizumab (BG00002) in Subjects With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis Switching From Treatment With 4-Week Natalizumab Standard Interval Dosing (SID) in Relation to Continued SID Treatment - Followed by an Open-Label Crossover Extension Study Comprising Subcutaneous and Intravenous Natalizumab Administration.</i></p> <p><u>Sponsor badania:</u> Biogen</p>	<p>Interwencyjne, randomizowane, wieloośrodkowe, otwarte, w układzie grup równoległych, III fazy.</p> <p><u>Planowany okres leczenia/obserwacji:</u> 150 tygodni.</p> <p><u>Najważniejsze oceniane punkty końcowe:</u> - liczba nowych lub nowopowiększających się zmian hiperintensywnych w obrazach T2, - odsetek pacjentów preferujących stosowanie natalizumabu w formie podania podskórnego, - czas do pierwszego nawrotu, - liczba nowych zmian po wzmocnieniu gadolinem oraz nowych zmian hipointensywnych w obrazach T1, - roczny wskaźnik rzutów, - zdarzenia niepożądane i ciężkie zdarzenia niepożądane, - czas do pogorszenia stanu sprawności, - satysfakcja z leczenia, - odsetek pacjentów z przeciwciałami anty-natalizumab, - profil farmakodynamiczny.</p>	Badanie w toku, brak rekrutacji.	<p><u>Najważniejsze kryteria włączenia:</u> - zrozumienie celów i ryzyka badania oraz pisemna zgoda na udział w badaniu, - zdiagnozowana RRMS zgodnie z kryteriami McDonald'a, - wcześniejsze leczenie natalizumabem przez co najmniej 12 miesięcy przed randomizacją, - stan sprawności <math>\leq 5,5</math> punktów w skali EDSS, - brak nawrotów w ostatnich 12 miesiącach przed randomizacją.</p> <p><u>Najważniejsze kryteria wykluczenia:</u> - zdiagnozowanie PPMS lub SPMS, - obecność zmian po wzmocnieniu gadolinem w obrazie MRI, - przeciwwskazania do wykonywania MRI, - historia występowania wszelkich istotnych klinicznie chorób sercowych, endokrynologicznych, hematologicznych, dotyczących wątroby, immunologicznych, metabolicznych (w tym cukrzycy), urologicznych, płucnych, neurologicznych (z wyjątkiem RRMS), dermatologicznych, psychiatrycznych, nerek lub innych poważnych chorób, które wykluczałyby udział w badaniu klinicznym w opinii badacza, - obecność przeciwciał anty-natalizumab.</p>	500 pacjentów	<p>Część I badania: - natalizumab 300 mg co 4 tygodnie (IV); - natalizumab 300 mg co 6 tygodni (IV);</p> <p>Część II badania: - natalizumab SC 300 mg co 6 tygodni przez 18 tygodni, a następnie natalizumab IV 300 mg co 6 tygodni przez 18 tygodni; - natalizumab IV 300 mg co 6 tygodni przez 18 tygodni, a następnie natalizumab SC 300 mg co 6 tygodni przez 18 tygodni.</p>	Grudzień 2018 - luty 2023

Ref.	Identyfikator/ Tytuł/ Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Docelowa wielkość próby	Schemat leczenia	Data rozpoczęcia/ zakończenia badania
[126]	<p><u>Identyfikator badania:</u> NCT05304520</p> <p><u>Oficjalny tytuł badania:</u> <i>SISTER - Subcutaneous: Non-Interventional Study for Tysabri Patient Preference - Experience From Real World.</i></p> <p><u>Sponsor badania:</u> Biogen</p>	<p>Badanie obserwacyjne, prospektywne, kohortowe.</p> <p><u>Planowany okres leczenia/obserwacji:</u> 12 miesięcy.</p> <p><u>Najważniejsze oceniane punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- odsetek pacjentów w zależności od preferowanej metody podawania natalizumabu;</li> <li>- odsetek pacjentów z przeciwciałami skierowanym przeciwko natalizumabowi;</li> <li>- roczny wskaźnik rzutów;</li> <li>- czas do wystąpienia rzutu;</li> <li>- odsetek pacjentów z poprawą niepełnosprawności i progresją.</li> </ul>	Rekrutacja w toku.	<p><u>Najważniejsze kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- wiek <math>\geq 18</math> lat;</li> <li>- diagnoza wysoce aktywnej rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego na podstawie kryteriów McDonald'a (z 2018 roku) i rozpoczęcie stosowania natalizumabu zgodnie ze wskazaniami zawartymi w aktualnej charakterystyce produktu leczniczego (ChPL);</li> <li>- w przypadku pacjentów już leczonych natalizumabem – kontynuacja terapii zgodnie ze wskazaniami z ChPL.</li> </ul> <p><u>Najważniejsze kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- zdiagnozowane postępujące formy stwardnienia rozsianego;</li> <li>- jednoczesne stosowanie innych leków na RRMS;</li> <li>- uczestnictwo w innym interwencyjnym badaniu klinicznym.</li> </ul>	500 pacjentów	<p>Kohorta I: - pacjenci stosujący natalizumab IV (300 mg), którzy zostali przedstawieni na natalizumab SC (2x150 mg).</p> <p>Kohorta II: pacjenci którzy rozpoczęli stosowanie natalizumabu IV, w dawce 300 mg.</p> <p>Kohorta III: pacjenci, którzy rozpoczęli stosowanie natalizumabu SC w dawce 2x150 mg.</p>	Październik 2021 – grudzień 2023

Ref.	Identyfikator/ Tytuł/ Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Docelowa wielkość próby	Schemat leczenia	Data rozpoczęcia/ zakończenia badania
[127]	<p><u>Identyfikator badania:</u> NCT05265728</p> <p><u>Oficjalny tytuł badania:</u> <i>A Single-Arm, Open-Label, Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy, Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Multiple Doses of Natalizumab (BG00002) Administered to Japanese Participants With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis Via a Subcutaneous Route of Administration.</i></p> <p><u>Sponsor badania:</u> Biogen</p>	<p>Interwencyjne, otwarte badanie jednoramienne.</p> <p><u>Planowany okres leczenia/obserwacji:</u> 48 tygodni.</p> <p><u>Najważniejsze oceniane punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- skumulowana liczba nowych zmian w obrazowaniu metodą rezonansu magnetycznego (nowych zmian GD+ lub nowych lub nowo powiększonych zmian z sekwencji T2);</li> <li>- odsetek pacjentów z jakimikolwiek nowymi aktywnymi zmianami w badaniu rezonansem magnetycznym (MRI);</li> <li>- odsetek pacjentów z nowymi hipointensywnymi zmianami w sekwencji T1;</li> <li>- rocznym wskaźnik rzutów;</li> <li>- odsetek pacjentów wolnych od rzutów;</li> <li>- ocena samopoczucia w skali VAS;</li> <li>- profil bezpieczeństwa, w tym zdarzenia niepożądane, przeciwciała skierowane na wirusa Johna-Cunninghama (JCV), przeciwciała przeciwko natalizumabowi;</li> <li>- zmiana stopnia niepełnosprawności w skali EDSS;</li> <li>- farmakokinetyka natalizumabu.</li> </ul>	Rekrutacja w toku.	<p><u>Najważniejsze kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- wiek od 18 do 65 lat;</li> <li>- rozpoznanie RRMS, zgodnie ze zmodyfikowanymi kryteriami McDonald 's z 2017 roku. W opinii badacza wszystkie inne możliwe diagnozy neurologiczne musiały zostać racjonalnie wykluczone za pomocą badań laboratoryjnych i/lub badań obrazowych;</li> <li>- wynik w skali EDSS między 0,0 a 5,5 włącznie;</li> <li>- dostępny wynik badania MRI lub wynik badania MRI w dokumentacji medycznej uczestnika w ciągu 12 miesięcy od wizyty przesiewowej, w którym widoczne były 3 lub więcej hiperintensywnych zmian T2 wskazujących na stwardnienie rozsiane;</li> <li>- osoby urodzone w Japonii – osoby, których biologiczni rodzice i dziadkowie byli pochodzenia japońskiego.</li> </ul> <p><u>Najważniejsze kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- dowód aktualnego zakażenia koronawirusem 2 (SARS-CoV-2) zespołu ostrej niewydolności oddechowej w ciągu 14 dni przed badaniem przesiewowym, między badaniem przesiewowym a wizytą wyjściową lub podczas wizyty początkowej, w tym między innymi gorączka (temperatura &gt; 37,5° C), nowy i uporczywy kaszel, duszność lub utrata smaku i (lub) zapachu;</li> </ul>	20 pacjentów	Natalizumab stosowany podskórnie, w dawce 300 mg, co 4 tygodnie, przez 48 tygodni.	Kwiecień 2022 – maj 2024.

Ref.	Identyfikator/ Tytuł/ Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Docelowa wielkość próby	Schemat leczenia	Data rozpoczęcia/ zakończenia badania
				<ul style="list-style-type: none"> <li>- bliski kontakt w ciągu 14 dni przed dniem 1 badania, z osobą z dodatnim wynikiem SARS-CoV-2.</li> <li>- diagnoza pierwotnie postępującego SM lub wtórnie postępującego SM;</li> <li>- rzut stwardnienia rozsianego w ciągu 30 dni przed włączeniem do badania lub, w opinii badacza, brak stabilizacji stanu po poprzednim rzucie przed włączeniem do badania;</li> <li>- brak możliwości wykonania badania MRI mózgu (np. uczestnik z metalowym klipsem do naprawy tętniaka mózgu);</li> <li>- wcześniejsza ekspozycja na natalizumab.</li> </ul>			
[128]	<p><u>Identyfikator badania:</u> NCT05701423 (SATURATE_MS)</p> <p><u>Oficjalny tytuł badania:</u> End of Dose Phenomena in Subcutaneous Natalizumab Treated MS Patients.</p> <p><u>Sponsor badania:</u> Biogen</p>	<p>Prospektywne, obserwacyjne, kohortowe, jednoramienne.</p> <p><u>Planowany okres leczenia/obserwacji:</u> 30 tygodni.</p> <p><u>Najważniejsze oceniane punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- odsetek pacjentów z objawami pojawiającymi się w pod koniec dawkowania (ang. <i>End of dose symptoms</i>);</li> <li>- Zmiana stopnia niepełnosprawności w skali EDSS;</li> <li>- zmiana nasilenia zmęczenie i funkcji kognitywnych;</li> <li>- zmiana jakości życia w skali WHOQOL-BREF (ang. World Health Organization Quality of Life Brief Version);</li> <li>- zmiana nasilenia zmęczenia w skali Brief Fatigue Inventory (BFI);</li> <li>- zmiana nasilenia choroby w skali Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC).</li> </ul>	Rekrutacja w toku	<p>Najważniejsze kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- wiek od 18 lat;</li> <li>- diagnoza RRMS na podstawie kryteriów McDonald'a z 2017 roku;</li> <li>- rozpoczęcia terapii natalizumabem IV lub SC zgodnie ze wskazaniami zawartymi w charakterystyce produktu leczniczego;</li> <li>- <b>umiejętność korzystania ze smartfona.</b></li> </ul> <p>Najważniejsze kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ostry rzut i/lub terapia sterydami w ciągu 6 wcześniejszych miesięcy;</li> <li>- jakiegokolwiek schrozenie współistniejące, mogące zaburzać zdolność zrozumienia i ukończenia badania;</li> </ul>	100 pacjentów	Natalizumab stosowany dożylnie lub podskórnym, w standardowym schemacie lub natalizumab stosowany podskórnym w schemacie z wydłużonymi przerwami pomiędzy dawkami.	Luty 2023 – lipiec 2024.

Ref.	Identyfikator/ Tytuł/ Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Docelowa wielkość próby	Schemat leczenia	Data rozpoczęcia/ zakończenia badania
				- zdiagnozowane pierwotnie i wtórnie postępujące stwardnienie rozsiane; - stosowania innych immunosupresantów, oprócz nataizumabu.			
[129]	<p><u>Identyfikator badania:</u> NCT05532163</p> <p><u>Oficjalny tytuł badania:</u> <i>A Prospective, Multicenter, Interventional, Open-Label, Single-arm Phase IV Study Over 24 Weeks to Investigate the Radiological Onset of Action After Treatment Initiation With Subcutaneous Natalizumab in Patients With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (TYS-ON).</i></p> <p><u>Sponsor badania:</u> Biogen</p>	<p>Interwencyjne, otwarte badanie jednoramienne, fazy IV.</p> <p><u>Planowany okres leczenia/obserwacji:</u> 24 tygodnie.</p> <p><u>Najważniejsze oceniane punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- skumulowana liczba aktywnych zmian w MRI;</li> <li>- całkowita liczba aktywnych zmian w MRI;</li> <li>- średnia zmiana liczby zmian względem wartości wyjściowych;</li> <li>- skumulowana liczba nowych zmian GD+, nowych lub nowo powiększonych zmian w sekwencji T2;</li> <li>- średnia zmiana liczby nowych zmian GD+, nowych lub nowo powiększonych zmian w sekwencji T2 względem wartości wyjściowych;</li> <li>- roczny wskaźnik rzutów;</li> <li>- czas do pierwszego rzutu;</li> <li>- odsetek pacjentów z poprawą, stabilizacją lub pogorszeniem wyniku w skali EDSS;</li> <li>- farmakokinetyka natalizumabu;</li> <li>- profil bezpieczeństwa.</li> </ul>	Aktywne, jeszcze nierekrutujące.	<p><u>Najważniejsze kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- wiek od 18 do 60 lat;</li> <li>- diagnoza RRMS na podstawie kryteriów McDonald'a;</li> <li>- pacjenci nieleczeni wcześniej natalizumabem z powodu RRMS;</li> <li>- brak lub nie więcej niż jedna wcześniejsza terapia modyfikująca przebieg SM;</li> <li>- wysoce aktywna RRMS, zdefiniowana jako co najmniej jeden rzut w poprzednim roku i co najmniej jedna zmiana w obrazach T1 GD+ lub <math>\geq 3</math> nowe lub powiększające się zmiany w obrazach T2-zależnych;</li> <li>- wynik w skali EDSS <math>\leq 5,5</math> punktu podczas badania przesiewowego;</li> <li>- szacowany wskaźnik przesączania kłębuszkowego (eGFR) <math>&gt;30</math> mililitrów na minutę (ml/min), oszacowany za pomocą wzoru Cockcrofta-Gaulta.</li> </ul> <p><u>Najważniejsze kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- zdiagnozowane pierwotnie i wtórnie postępujące stwardnienie rozsiane;</li> <li>- przeciwwskazania do wykonywania badania MRI;</li> </ul>	40 pacjentów	Natalizumab stosowany podskórnie, w dawce 300 mg (2x 150 mg), co 4 tygodnie, przez 24 tygodnie.	Listopad 2022 – luty 2025.

Ref.	Identyfikator/ Tytuł/ Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Docelowa wielkość próby	Schemat leczenia	Data rozpoczęcia/ zakończenia badania
				- w przeszłości jakakolwiek istotna klinicznie choroba serca, endokrynologiczna, hematologiczna, wątrobowa, immunologiczna, metaboliczna (w tym cukrzyca), urologiczna, płucna, neurologiczna (z wyjątkiem RRMS), dermatologiczna, psychiatryczna, nerek lub inna poważna choroba która wykluczałaby udział w badaniu klinicznym; - w przeszłości ciężkie reakcje alergiczne lub anafilaktyczne lub znana nadwrażliwość na jakiegokolwiek leczenie przeciwciałami.			

ChPL – charakterystyka produktu leczniczego; IV – dożylnie, SC – podanie podskórne, SM – stwardnienie rozсіяne; RRMS – rzutowo-remisyjna postać stwardnienia rozсіяnego, MRI – magnetyczny rezonans jądrowy.

## 14.9. OCENA BADAŃ KLINICZNYCH (RCT) ZA POMOCĄ NARZĘDZIA ZALECANEGO PRZEZ *COCHRANE COLABORATION* - OCENA OPARTA NA KATEGORIACH

Tabela 296. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania REFINE [1]-[4].

Kategoria	Decyzja	Komentarz
Zastosowana metoda randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Wysokie/ niejasne ryzyko	Brak opisu metody randomizacji.
Zastosowany sposób randomizacji – utajnienie randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Wysokie/ niejasne ryzyko	Brak opisu metody randomizacji.
Zaślepienie uczestników i personelu medycznego (błąd systematyczny związany z odmiennym traktowaniem pacjentów)	Niejasne ryzyko	Pacjenci i badacze nie znali stosowanej dawki i częstości podawania natalizumabu, ale nie byli zaślepieni pod względem formy administracji leku.
Zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktów końcowych (błąd systematyczny z diagnozowania); (wyniki zgłaszane przez pacjentów)	Niejasne ryzyko	Pacjenci i badacze nie znali stosowanej dawki i częstości podawania natalizumabu, ale nie byli zaślepieni pod względem formy administracji leku.
Niekompletne dane (błąd systematyczny z wycofania)	Niskie ryzyko	Przedstawiono informację o liczbie pacjentów, którzy nie ukończyli badania oraz o przyczynach nieukończenia badania.
Wybiórcze raportowanie wyników (błąd systematyczny związany z wybiórczym publikowaniem)	Niejasne ryzyko	Brak danych.
Inne źródła błędu systematycznego	Niejasne ryzyko	-

Tabela 297. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania DELIVER [5]-[6].

Kategoria	Decyzja	Komentarz
Zastosowana metoda randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Niskie ryzyko	Randomizacja prosta w stosunku 1:1, wygenerowana za pomocą systemu głosowego
Zastosowany sposób randomizacji – utajnienie randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Niskie ryzyko	Randomizacja centralna.
Zaślepienie uczestników i personelu medycznego (błąd systematyczny związany z odmiennym traktowaniem pacjentów)	Wysokie ryzyko	Badanie otwarte
Zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktów końcowych (błąd systematyczny z diagnozowania); (wyniki zgłaszane przez pacjentów)	Wysokie ryzyko	Badanie otwarte
Niekompletne dane (błąd systematyczny z wycofania)	Niskie ryzyko	Przedstawiono liczbę osób utraconych z badania w każdej z grup, jak i podano powody utraty/wykluczenia z badania
Wybiórcze raportowanie wyników (błąd systematyczny związany z wybiórczym publikowaniem)	Niejasne ryzyko	Brak danych
Inne źródła błędu systematycznego	Niejasne ryzyko	-



**Tabela 298. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania Mazdeh 2018 [12].**

Kategoria	Decyzja	Komentarz
Zastosowana metoda randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Niejasne ryzyko	Brak opisu metody randomizacji; w publikacji podano informację, że pacjenci zostali zrandomizowani do 2 grup przez personel medyczny w szpitalu.
Zastosowany sposób randomizacji – utajnienie randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Wysokie ryzyko	Brak danych.
Zaślepienie uczestników i personelu medycznego (błąd systematyczny związany z odmiennym traktowaniem pacjentów)	Wysokie ryzyko	Brak zamaskowania.
Zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktów końcowych (błąd systematyczny z diagnozowania) (wyniki zgłaszane przez pacjentów)	Wysokie ryzyko	Brak zamaskowania.
Niekompletne dane (błąd systematyczny z wycofania)	Niskie ryzyko	Podano informację o wycofaniu pacjentów z badania.
Wybiórcze raportowanie wyników (błąd systematyczny związany z wybiórczym publikowaniem)	Niskie ryzyko	Podano wyniki dla wszystkich raportowanych punktów końcowych.
Inne źródło błędu systematycznego	Niejasne ryzyko	Niewielka liczba zrandomizowanych pacjentów. Jednośrodkowy charakter badania

**Tabela 299. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania SURPASS (NCT NCT01058005)\* [13].**

Kategoria	Decyzja	Komentarz
Zastosowana metoda randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Niejasne ryzyko	Podano jedynie informację że badanie było randomizowane, brak danych na temat metody randomizacji,
Zastosowany sposób randomizacji – utajnienie randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Wysokie/niejasne ryzyko	Brak danych.
Zaślepienie uczestników i personelu medycznego (błąd systematyczny związany z odmiennym traktowaniem pacjentów)	Wysokie ryzyko	Badanie otwarte.
Zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktów końcowych (błąd systematyczny z diagnozowania) (wyniki zgłaszane przez pacjentów)	Wysokie ryzyko	Badanie otwarte.
Niekompletne dane (błąd systematyczny z wycofania)	Wysokie ryzyko	Żaden z pacjentów nie ukończył badania, głównie z uwagi na jego przedwczesne zakończenie, brak danych czy i ilu pacjentów zostało utraconych z okresu obserwacji.
Wybiórcze raportowanie wyników (błąd systematyczny związany z wybiórczym publikowaniem)	Niskie ryzyko	Zaraportowano wyniki dla wszystkich wymienionych punktów końcowych.
Inne źródło błędu systematycznego	Niejasne ryzyko	Niewielka liczba pacjentów w każdej z grup, badanie przedwczesnie zakończone.

\*badanie częściowo opublikowane, na stronach rejestru badań klinicznych –dostęp do niewielu informacji o metodyce może zaniżyć rzeczywistą ocenę badania.

**Tabela 300. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania Gobbi 2013 [14]-[15].**

Kategoria	Decyzja	Komentarz
Zastosowana metoda randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Niskie ryzyko	Lista randomizacyjna przygotowana przez agencję monitorującą.
Zastosowany sposób randomizacji – utajnienie randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Niskie ryzyko	Przydział do grup przekazany w zapieczętowanych kopertach.

Kategoria	Decyzja	Komentarz
Zaślepienie uczestników i personelu medycznego (błąd systematyczny związany z odmiennym traktowaniem pacjentów)	Wysokie ryzyko	Komentarz: brak zaślepienie w przypadku pacjentów i personelu medycznego (poza neurologami oceniającymi wyniki skuteczności)
Zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktów końcowych (błąd systematyczny z diagnozowania); (wyniki zgłaszane przez pacjentów)	Niskie ryzyko	Zaślepienie lekarzy (neurologów) oceniających wyniki skuteczności tzn. wynik w skali EDSS, wyniki MRI oraz wystąpienie rzutów choroby.
Niekompletne dane (błąd systematyczny z wycofania)	Niskie ryzyko	Komentarz: przedstawiono liczbę zrandomizowanych osób, które nie ukończyły badania oraz powody utraty/wykluczenia z badania. Zarówno w grupie badanej jak i w grupie kontrolnej nie utracono żadnego pacjenta z okresu obserwacji.
Wybiórcze raportowanie wyników (błąd systematyczny związany z wybiórczym publikowaniem)	Niskie ryzyko	Podano wyniki dla wszystkich raportowanych punktów końcowych.
Inne źródło błędu systematycznego	Niejasne ryzyko	Niewielka liczba zrandomizowanych pacjentów.

Tabela 301. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania Fox 2014 [16].

Kategoria	Decyzja	Komentarz
Zastosowana metoda randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Niejasne ryzyko	Randomizacja centralna do grup w stosunku 1:1:2 – natalizumab: placebo: inne terapie, ze stratyfikacją ze względu na kraj i stopień aktywności choroby (wysoki/niski). Przy czym podano informację, że nie przeprowadzono randomizacji do poszczególnych typów „innych terapii” (tj. w ramach innych terapii brak randomizacji do grupy stosującej interferon, octan glatirameru, metyloprednizolon)
Zastosowany sposób randomizacji – utajnienie randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Niskie ryzyko	Randomizacja centralna, z zastosowaniem interaktywnego systemu głosowego (ang. <i>interactive voice response system</i> )
Zaślepienie uczestników i personelu medycznego (błąd systematyczny związany z odmiennym traktowaniem pacjentów)	Niejasne ryzyko	Komentarz: zaślepienie tylko w przypadku pacjentów z grupy stosującej natalizumab oraz placebo. Brak danych na temat wyglądu placebo.
Zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktów końcowych (błąd systematyczny z diagnozowania); (wyniki zgłaszane przez pacjentów)	Niejasne ryzyko	Zaślepienie lekarzy oceniających wyniki skuteczności tzn. wynik w skali EDSS, ocenę funkcji poznawczych czy wyników MRI. Nie sprecyzowano, czy lekarze przeprowadzający badania fizykalne czy oceniający wystąpienia działań/zdarzeń niepożądanych byli zaślepieni.
Niekompletne dane (błąd systematyczny z wycofania)	Niskie ryzyko	Komentarz: przedstawiono liczbę zrandomizowanych osób, które nie ukończyły badania oraz powody utraty/wykluczenia z badania. Zarówno w grupie badanej jak i w grupie kontrolnej nie utracono żadnego pacjenta z okresu obserwacji.
Wybiórcze raportowanie wyników (błąd systematyczny związany z wybiórczym publikowaniem)	Niskie ryzyko	Podano wyniki dla wszystkich raportowanych punktów końcowych.
Inne źródło błędu systematycznego	Wysokie ryzyko	Otwarty (niezaślepiiony) schemat badania w przypadku „innych terapii”, terapia metyloprednizolonem rozpoczęta w 12 tygodniu po randomizacji. Badanie nie zostało zaprojektowane w celu bezpośredniego porównania natalizumabu z interferonem beta, octanem glatirameru lub metyloprednizolonem.

Tabela 302. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania REVEAL - Butzkueven i wsp., 2020 [17].

Kategoria	Decyzja	Komentarz
Zastosowana metoda randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Niejasne ryzyko	Podano jedynie informację że badanie było randomizowane (randomizacja w stosunku 1:1), brak danych na temat metody randomizacji,

Kategoria	Decyzja	Komentarz
Zastosowany sposób randomizacji – utajnienie randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Wysokie/niejasne ryzyko	Brak danych.
Zaślepienie uczestników i personelu medycznego (błąd systematyczny związany z odmiennym traktowaniem pacjentów)	Wysokie/niejasne ryzyko	Pacjenci niezaślepieni, za zaślepienie sponsora i osób oceniających wystąpienie punktów końcowych.
Zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktów końcowych (błąd systematyczny z diagnozowania) (wyniki zgłaszane przez pacjentów)	Wysokie ryzyko	Badanie otwarte.
Niekompletne dane (błąd systematyczny z wycofania)	Wysokie ryzyko	Ponad 90% pacjentów nie ukończyło badania, głównie z uwagi na jego przedwczesne zakończenie decyzją sponsora.
Wybiórcze raportowanie wyników (błąd systematyczny związany z wybiórczym publikowaniem)	Wysokie ryzyko	Z uwagi na zbyt niski odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli badania nie było możliwe przedstawienie wyników dla głównego punktu końcowego. Dostępne były wyniki dla dodatkowych punktów końcowych.
Inne źródło błędu systematycznego	Niejasne ryzyko	Niewielka liczba pacjentów w każdej z grup, badanie przedwczesnie zakończone.

Tabela 9. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania AFFIRM [57]-[61].

Kategoria	Decyzja	Komentarz
Zastosowana metoda randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Niskie ryzyko	Randomizacja komputerowa, w stosunku 2:1 do grupy badanej i kontrolnej, ze stratyfikacją w zależności od ośrodka (stratyfikacja stanowi pewne ograniczenie randomizacji), blokowa (wielkość bloku: 3) – generowano wielocyfrowy numer identyfikacyjny, przekazywany przez interaktywny system zapowiedzi głosowych (IVRS).
Zastosowany sposób randomizacji – utajnienie randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Niskie ryzyko	Tak, z zastosowaniem interaktywnego systemu zapowiedzi głosowych
Zaślepienie uczestników i personelu medycznego (błąd systematyczny związany z odmiennym traktowaniem pacjentów)	Niskie ryzyko	Zaślepienie pełne, brak wiedzy na temat przyporządkowania do końca badania.
Zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktów końcowych (błąd systematyczny z diagnozowania); (wyniki zgłaszane przez pacjentów)	Niskie ryzyko	Zaślepienie pełne, brak wiedzy na temat przyporządkowania do końca badania.
Niekompletne dane (błąd systematyczny z wycofania)	Niskie ryzyko	Komentarz: przedstawiono liczbę zrandomizowanych osób, które nie ukończyły badania wraz z podaniem powodów utraty/wykluczenia z badania.
Wybiórcze raportowanie wyników (błąd systematyczny związany z wybiórczym publikowaniem)	Niskie ryzyko	Podano wyniki dla wszystkich raportowanych punktów końcowych.
Inne źródło błędu systematycznego	Niskie ryzyko	Nie stwierdzono innych źródeł błędu systematycznego.

Tabela 303. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania Saída 2017 [100].

Kategoria	Decyzja	Komentarz
Zastosowana metoda randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Niskie ryzyko	Randomizacja przy zastosowaniu schematu generowanego komputerowo i wielocyfrowych numerów identyfikacyjnych; przydział do grupy badanej i kontrolnej w stosunku 1:1;
Zastosowany sposób randomizacji – utajnienie randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Niskie ryzyko	Zastosowanie interaktywnego systemu głosowego (ang. <i>interactive voice response system</i> ) lub systemu internetowego.

Kategoria	Decyzja	Komentarz
Zaślepienie uczestników i personelu medycznego (błąd systematyczny związany z odmiennym traktowaniem pacjentów)	Niskie ryzyko	Zaślepienie pacjentów, personelu medycznego, personelu sponsora oraz komitetu oceniającego.
Zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktów końcowych (błąd systematyczny z diagnozowania) (wyniki zgłaszane przez pacjentów)	Niskie ryzyko	Zaślepienie komitetu oceniającego (ang. <i>investigator advisory committee</i> ); skany MRI oceniane przez zaślepionych lekarzy.
Niekompletne dane (błąd systematyczny z wycofania)	Niskie ryzyko	Wysoki odsetek pacjentów ukończył badania, nie utracono żadnego pacjenta z okresu obserwacji.
Wybiórcze raportowanie wyników (błąd systematyczny związany z wybiórczym publikowaniem)	Niskie ryzyko	Zaraportowano wyniki dla wszystkich wymienionych punktów końcowych.
Inne źródło błędu systematycznego	Niskie ryzyko	-

Tabela 304. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania OPTIMUM [121].

Kategoria	Decyzja	Komentarz
Zastosowana metoda randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Niejasne ryzyko	Randomizacja ze stratyfikacją ze względu na wcześniej stosowane DMT oraz wyjściowy wynik w skali EDSS; brak danych na temat metody randomizacji (tylko informacja że wykorzystano kod randomizacji).
Zastosowany sposób randomizacji – utajnienie randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Wysokie/niejasne ryzyko	Brak danych
Zaślepienie uczestników i personelu medycznego (błąd systematyczny związany z odmiennym traktowaniem pacjentów)	Niskie ryzyko	Badanie podwójnie zaślepienie
Zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktów końcowych (błąd systematyczny z diagnozowania) (wyniki zgłaszane przez pacjentów)	Niskie ryzyko	Badanie podwójnie zaślepienie
Niekompletne dane (błąd systematyczny z wycofania)	Niskie ryzyko	Podano odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli badania wraz z przyczynami, niewielki odsetek pacjentów został utracony z okresu obserwacji
Wybiórcze raportowanie wyników (błąd systematyczny związany z wybiórczym publikowaniem)	Niskie ryzyko	Zaraportowano wyniki dla wszystkich wymienionych punktów końcowych.
Inne źródło błędu systematycznego	Niskie ryzyko	-

Tabela 305. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania RADIANCE [122].

Kategoria	Decyzja	Komentarz
Zastosowana metoda randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Niskie ryzyko	Randomizacja w stosunku 1:1:1, sekwencja randomizacji została wygenerowana przez kontraktową organizację badawczą i oparta na zablokowanym algorytmie ze stratyfikacją ze względu na kraj i wyjściowy wynik w skali EDSS.
Zastosowany sposób randomizacji – utajnienie randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Niskie ryzyko	Zastosowano interaktywny system zapowiedzi głosowych
Zaślepienie uczestników i personelu medycznego (błąd systematyczny związany z odmiennym traktowaniem pacjentów)	Niskie ryzyko	Badanie podwójnie zaślepienie (technika <i>double-dummy</i> )

Kategoria	Decyzja	Komentarz
<b>Zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktów końcowych (błąd systematyczny z diagnozowania) (wyniki zgłaszane przez pacjentów)</b>	Niskie ryzyko	Badanie podwójnie zaślepienie (technika <i>double-dummy</i> )
<b>Niekompletne dane (błąd systematyczny z wycofania)</b>	Niskie ryzyko	Podano odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli badania wraz z przyczynami, niewielki odsetek pacjentów został utracony z okresu obserwacji
<b>Wybiórcze raportowanie wyników (błąd systematyczny związany z wybiórczym publikowaniem)</b>	Niskie ryzyko	Zaraportowano wyniki dla wszystkich wymienionych punktów końcowych.
<b>Inne źródło błędu systematycznego</b>	Niskie ryzyko	-

**Tabela 306. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania SUNBEAM [123].**

Kategoria	Decyzja	Komentarz
<b>Zastosowana metoda randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)</b>	Niskie ryzyko	Randomizacja w stosunku 1:1:1, sekwencja randomizacji została wygenerowana przez kontraktową organizację badawczą i oparta na zablokowanym algorytmie ze stratyfikacją ze względu na kraj i wyjściowy wynik w skali EDSS.
<b>Zastosowany sposób randomizacji – utajnienie randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)</b>	Niskie ryzyko	Zastosowano interaktywny system zapowiedzi głosowych
<b>Zaślepienie uczestników i personelu medycznego (błąd systematyczny związany z odmiennym traktowaniem pacjentów)</b>	Niskie ryzyko	Badanie podwójnie zaślepienie (technika <i>double-dummy</i> )
<b>Zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktów końcowych (błąd systematyczny z diagnozowania) (wyniki zgłaszane przez pacjentów)</b>	Niskie ryzyko	Badanie podwójnie zaślepienie (technika <i>double-dummy</i> )
<b>Niekompletne dane (błąd systematyczny z wycofania)</b>	Niskie ryzyko	Podano odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli badania wraz z przyczynami, niewielki odsetek pacjentów został utracony z okresu obserwacji
<b>Wybiórcze raportowanie wyników (błąd systematyczny związany z wybiórczym publikowaniem)</b>	Niskie ryzyko	Zaraportowano wyniki dla wszystkich wymienionych punktów końcowych.
<b>Inne źródło błędu systematycznego</b>	Niskie ryzyko	-

## 14.10. OCENA BADAŃ NIERANDOMIZOWANYCH Z GRUPĄ KONTROLNĄ W SKALI NOS

Tabela 307. Formularz oceny wiarygodności badań kohortowych na podstawie NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE (część 1).

		Pytanie							
Referencja		SISTER Gold i wsp. 2022 [9]	Lanzillo 2012 [18]	Spelman 2015 [19]	Prosperini 2012 [20]	Castillo-Triviano 2011 [21]	Johnson 2015 [22]	Prosperini 2017 [23]	
Wybór badania	Reprezentatywność grupy (kohorty) poddanej ekspozycji na dany czynnik	W pełni reprezentatywna dla przeciętnej populacji	*	*	*	*		*	*
		Częściowo reprezentatywna dla przeciętnej populacji					*		
		Wybrana grupa ekspozycyjna np. pielęgniarki, zdrowi ochotnicy itp.							
		Brak charakterystyki grupy ekspozycyjnej							
	Wybór grupy (kohorty) kontrolnej – nieekspozycyjnej na dany czynnik	Wybrana z tej samej populacji co grupa ekspozycyjna	*	*		*	*	*	*
		Wybrana z odmiennej populacji			*				
		Brak charakterystyki grupy nieekspozycyjnej							
	Ustalenie ekspozycji	Pewna dokumentacja medyczna (np. rejestr chirurgiczny)		*	*	*	*	*	*
		Na podstawie wywiadu w przypadku zamaskowania grupy przypadków i grupy kontrolnej							
		Na podstawie wywiadu w przypadku braku zamaskowania grup	*						
		Raportowanie przez samego chorego							
	Wykazanie, że nie stwierdzono oczekiwanego punktu końcowego w momencie rozpoczęcia ekspozycji na badany czynnik (wywołujący ten punkt końcowy)	Tak		*	*	*	*	*	*
Nie		*							
Porównywalność SC	Jednorodność kohorty oraz kontroli na podstawie metod przeprowadzenia badania i analizy	Wybór kontroli ze względu na ----(podać najbardziej istotny czynnik)	Postać farmaceutyczna natalizumabu	rodzaj terapii II linii	rodzaj terapii II linii	rodzaj terapii II linii	rodzaj terapii II linii	rodzaj terapii	rodzaj terapii I rzutu
		Wybór grupy kontrolnej ze względu na inne czynniki							
Wyniki	Ocena poszukiwanych punktów końcowych (skutków ekspozycji)	Niezależna, przeprowadzona w sposób wiarygodny		*	*	*	*	*	*
		Tak, ale za pomocą mniej wiarygodnych metod oceny							
		Niewiarygodne, raportowanie przez samego chorego	*						
		Brak opisu							
	Czy okres obserwacji był wystarczająco długi aby skutek ekspozycji mógł się pojawić	Tak	*	*	*	*	*	*	*
Nie									

Pytanie		SISTER Gold i wsp. 2022 [9]	Lanzillo 2012 [18]	Spelman 2015 [19]	Prosperini 2012 [20]	Castillo-Triviano 2011 [21]	Johnson 2015 [22]	Prosperini 2017 [23]
Adekwatność okresu obserwacji dla wybranej grupy eksponowanej (kohorty)	Całkowita; żadna osoba z kohorty nie została utracona z okresu obserwacji			*			*	*
	Utrata z okresu obserwacji niewielkiego odsetka osób bez generowania tzw. „błędu utraty”		*		*			
	Odsetek osób nieutraconych z okresu obserwacji <80 % oraz brak charakterystyki osób utraconych							
	Brak informacji	*				*		

\*według Wells GA i wsp. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. URL: <http://www.lri.ca/programs/ceu/oxford.htm>.

**Tabela 308. Formularz oceny wiarygodności badań kohortowych na podstawie NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE (część 2).**

Pytanie		Kapica 2019 [24]	Spelman 2016 [26]	De Masi 2021 [27]	Vollmer 2019 [25]	Sacca 2018 [28]	Oshima 2019 [96]	Luna 2020 [99]	Ebrahimi 2015 [92]	
Wybór badania	Reprezentatywność grupy (kohorty) poddanej ekspozycji na dany czynnik	W pełni reprezentatywna dla przeciętnej populacji		*	*	*	*	*		
		Częściowo reprezentatywna dla przeciętnej populacji	*							
		Wybrana grupa eksponowana np. pielęgniarki, zdrowi ochotnicy itp.								*
		Brak charakterystyki grupy eksponowanej								
	Wybór grupy (kohorty) kontrolnej – nieeksponowanej na dany czynnik	Wybrana z tej samej populacji co grupa eksponowana	*		*	*	*	*	*	
		Wybrana z odmiennej populacji		*						*
		Brak charakterystyki grupy nieeksponowanej								
	Ustalenie ekspozycji	Pewna dokumentacja medyczna (np. rejestr chirurgiczny)	*	*	*	*	*	*	*	*
		Na podstawie wywiadu w przypadku zamaskowania grupy przypadków i grupy kontrolnej								
		Na podstawie wywiadu w przypadku braku zamaskowania grup								
		Raportowanie przez samego chorego								
		Tak	*	*	*	*	*	*	*	*

		Pytanie								
Referencja		Kapica 2019 [24]	Spelman 2016 [26]	De Masi 2021 [27]	Vollmer 2019 [25]	Sacca 2018 [28]	Oshima 2019 [96]	Luna 2020 [99]	Ebrahimi 2015 [92]	
	Wykazanie, że nie stwierdzono oczekiwanego punktu końcowego w momencie rozpoczęcia ekspozycji na badany czynnik (wywołujący ten punkt końcowy)	Nie								
Porównywalno	Jednorodność kohorty oraz kontroli na podstawie metod przeprowadzenia badania i analizy	Wybór kontroli ze względu na ----(podać najbardziej istotny czynnik)	rodzaj terapii I lub II rzutu	rodzaj terapii I rzutu	rodzaj terapii	rodzaj terapii	Rodzaj terapii	rodzaj terapii	rodzaj terapii	leczenie w czasie ciąży
		Wybór grupy kontrolnej ze względu na inne czynniki								
Wyniki	Ocena poszukiwanych punktów końcowych (skutków ekspozycji)	Niezależna, przeprowadzona w sposób wiarygodny	*	*	*	*		*	*	*
		Tak, ale za pomocą mniej wiarygodnych metod oceny					*			
		Niewiarygodne, raportowanie przez samego chorego								
		Brak opisu								
	Czy okres obserwacji był wystarczająco długi aby skutek ekspozycji mógł się pojawić	Tak	*	*	*	*	*	*	*	*
		Nie								
	Adekwatność okresu obserwacji dla wybranej grupy ekspozowanej (kohorty)	Całkowita; żadna osoba z kohorty nie została utracona z okresu obserwacji	*	*		*			*	
		Utrata z okresu obserwacji niewielkiego odsetka osób bez generowania tzw. „błędu utraty”			*					*
		Odsetek osób nieutraconych z okresu obserwacji <80 % oraz brak charakterystyki osób utraconych								
		Brak informacji					*	*		

\*według Wells GA i wsp. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. URL: <http://www.lri.ca/programs/ceu/oxford.htm>.



**Tabela 309. Formularz oceny wiarygodności badań kohortowych na podstawie NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE (część 2).**

Referencja		Kalincik i wsp. 2017 [55]	Signori i wsp. 2020 [56]	Silva Julian i wsp. 2020 [30]	Hillert i wsp. 2021 [31]	
Wybór badania	Reprezentatywność grupy (kohorty) poddanej ekspozycji na dany czynnik	W pełni reprezentatywna dla przeciętnej populacji	*		*	*
		Częściowo reprezentatywna dla przeciętnej populacji		*		
		Wybrana grupa ekspozycyjna np. pielęgniarki, zdrowi ochotnicy itp.				
		Brak charakterystyki grupy ekspozycyjnej				
	Wybór grupy (kohorty) kontrolnej – nieekspozycyjnej na dany czynnik	Wybrana z tej samej populacji co grupa ekspozycyjna	*	*	*	*
		Wybrana z odmiennej populacji				
		Brak charakterystyki grupy nieekspozycyjnej				
	Ustalenie ekspozycji	Pewna dokumentacja medyczna (np. rejestr chirurgiczny)	*	*	*	*
		Na podstawie wywiadu w przypadku zamaskowania grupy przypadków i grupy kontrolnej				
		Na podstawie wywiadu w przypadku braku zamaskowania grup				
		Raportowanie przez samego chorego				
	Wykazanie, że nie stwierdzono oczekiwanego punktu końcowego w momencie rozpoczęcia ekspozycji na badany czynnik (wywołujący ten punkt końcowy)	Tak	*	*		
Nie				*	*	
Porównywalność	Jednorodność kohorty oraz kontroli na podstawie metod przeprowadzenia badania i analizy	Wybór kontroli ze względu na ----(podać najbardziej istotny czynnik)	Rodzaj terapii	Rodzaj terapii	Rodzaj terapii	Rodzaj terapii
		Wybór grupy kontrolnej ze względu na inne czynniki				
Wyniki	Ocena poszukiwanych punktów końcowych (skutków ekspozycji)	Niezależna, przeprowadzona w sposób wiarygodny	*	*		
		Tak, ale za pomocą mniej wiarygodnych metod oceny			*	*
		Niewiarygodne, raportowanie przez samego chorego				
		Brak opisu				
	Czy okres obserwacji był wystarczająco długi aby skutek ekspozycji mógł się pojawić	Tak	*	*	*	*
		Nie				
	Adekwatność okresu obserwacji dla wybranej grupy ekspozycyjnej (kohorty)	Całkowita; żadna osoba z kohorty nie została utracona z okresu obserwacji	*			
		Utrata z okresu obserwacji niewielkiego odsetka osób bez generowania tzw. „błędu utraty”				
Odsetek osób nieutraconych z okresu obserwacji <80 % oraz brak charakterystyki osób utraconych						
Brak informacji			*	*	*	

\*według Wells GA i wsp. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. URL: <http://www.lri.ca/programs/ceu/oxford.htm>.

**Tabela 310. Formularz oceny wiarygodności badań kohortowych na podstawie NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE (część 1).**

		Pytania					
Referencja		Meca-Lallana 2020 [32]	Guger 2017 [33]	Koch-Henriksen 2016 [34]	Baroncini 2016 [35]	Cohen 2020 [36]	
Wybór badania	Reprezentatywność grupy (kohorty) poddanej ekspozycji na dany czynnik	W pełni reprezentatywna dla przeciętnej populacji	*	*	*	*	*
		Częściowo reprezentatywna dla przeciętnej populacji					
		Wybrana grupa ekspozycyjna np. pielęgniarzy, zdrowi ochotnicy itp.					
		Brak charakterystyki grupy ekspozycyjnej					
	Wybór grupy (kohorty) kontrolnej – nieekspozycyjnej na dany czynnik	Wybrana z tej samej populacji co grupa ekspozycyjna	*	*	*	*	*
		Wybrana z odmiennej populacji					
		Brak charakterystyki grupy nieekspozycyjnej					
	Ustalenie ekspozycji	Pewna dokumentacja medyczna (np. rejestr chirurgiczny)	*	*	*	*	*
		Na podstawie wywiadu w przypadku zamaskowania grupy przypadków i grupy kontrolnej					
		Na podstawie wywiadu w przypadku braku zamaskowania grup					
		Raportowanie przez samego chorego					
	Tak		*	*	*	*	*

Pytania							
Referencja			Meca-Lallana 2020 [32]	Guger 2017 [33]	Koch-Henriksen 2016 [34]	Baroncini 2016 [35]	Cohen 2020 [36]
	Wykazanie, że nie stwierdzono oczekiwanego punktu końcowego w momencie rozpoczęcia ekspozycji na badany czynnik (wywołujący ten punkt końcowy)	Nie					
Porównywalność	Jednorodność kohorty oraz kontroli na podstawie metod przeprowadzenia badania i analizy	Wybór kontroli ze względu na - (podać najbardziej istotny czynnik)	Rodzaj terapii drugiego rzutu	Rodzaj terapii drugiego rzutu	Rodzaj terapii drugiego rzutu	Rodzaj terapii drugiego rzutu	Rodzaj terapii drugiego rzutu
		Wybór grupy kontrolnej ze względu na inne czynniki					
Wyniki	Ocena poszukiwanych punktów końcowych (skutków ekspozycji)	Niezależna, przeprowadzona w sposób wiarygodny	*	*	*	*	*
		Tak, ale za pomocą mniej wiarygodnych metod oceny					
		Niewiarygodne, raportowanie przez samego chorego					
		Brak opisu					
	Czy okres obserwacji był wystarczająco długi aby skutek ekspozycji mógł się pojawić	Tak	*	*	*	*	*
		Nie					
	Adekwatność okresu obserwacji dla wybranej grupy eksponowanej (kohorty)	Całkowita; żadna osoba z kohorty nie została utracona z okresu obserwacji			*		
Utrata z okresu obserwacji niewielkiego odsetka osób bez generowania tzw. „błędu utraty”		*	*		*	*	
Odsetek osób nieutraconych z okresu							

Pytania						
Referencja		Meca-Lallana 2020 [32]	Guger 2017 [33]	Koch-Henriksen 2016 [34]	Baroncini 2016 [35]	Cohen 2020 [36]
	obserwacji <80% oraz brak charakterystyki osób utraconych					
	Brak informacji					

\*według Wells GA i wsp. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. URL: <http://www.lri.ca/programs/ceu/oxford.htm>.

**Tabela 311. Formularz oceny wiarygodności badań kohortowych na podstawie NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE (część 2).**

Referencja		Boz 2023 [37]	Sharim 2021 [38]	Preziosa 2020 [39]	Curti 2019 [40]	Borealm 2019 [41]	
Wybór badania	Reprezentatywność grupy (kohorty) poddanej ekspozycji na dany czynnik	W pełni reprezentatywna dla przeciętnej populacji	*	*	*	*	
		Częściowo reprezentatywna dla przeciętnej populacji					
		Wybrana grupa ekspozowana np. pielęgniarce, zdrowi ochotnicy itp.					
		Brak charakterystyki grupy ekspozowanej					
	Wybór grupy (kohorty) kontrolnej – nieekspozowanej na dany czynnik	Wybrana z tej samej populacji co grupa ekspozowana	*	*	*		*
		Wybrana z odmiennej populacji					
		Brak charakterystyki grupy nieekspozowanej				*	
	Ustalenie ekspozycji	Pewna dokumentacja medyczna (np. rejestr chirurgiczny)	*	*	*	*	*
Na podstawie wywiadu w przypadku zamaskowania							

Referencja		Boz 2023 [37]	Sharim 2021 [38]	Preziosa 2020 [39]	Curti 2019 [40]	Boremalm 2019 [41]	
	grupy przypadków i grupy kontrolnej						
	Na podstawie wywiadu w przypadku braku zamaskowania grup						
	Raportowanie przez samego chorego						
	Wykazanie, że nie stwierdzono oczekiwanego punktu końcowego w momencie rozpoczęcia ekspozycji na badany czynnik (wywołujący ten punkt końcowy)	Tak	*	*	*	*	*
	Nie						
Porównywalność	Jednorodność kohorty oraz kontroli na podstawie metod przeprowadzenia badania i analizy	Wybór kontroli ze względu na - (podać najbardziej istotny czynnik)	Rodzaj terapii drugiego rzutu	Rodzaj terapii drugiego rzutu	Rodzaj terapii drugiego rzutu	Rodzaj terapii drugiego rzutu	Rodzaj terapii drugiego rzutu
	Wybór grupy kontrolnej ze względu na inne czynniki						
Wyniki	Ocena poszukiwanych punktów końcowych (skutków ekspozycji)	Niezależna, przeprowadzona w sposób wiarygodny	*	*	*	*	*
		Tak, ale za pomocą mniej wiarygodnych metod oceny					
		Niewiarygodne, raportowanie przez samego chorego					
		Brak opisu					
	Czy okres obserwacji był wystarczająco długi aby skutek ekspozycji mógł się pojawić	Tak	*	*	*	*	*
		Nie					

Referencja		Boz 2023 [37]	Sharim 2021 [38]	Preziosa 2020 [39]	Curti 2019 [40]	Borealm 2019 [41]
Adekwatność okresu obserwacji dla wybranej grupy eksponowanej (kohorty)	Całkowita; żadna osoba z kohorty nie została utracona z okresu obserwacji					
	Utrata z okresu obserwacji niewielkiego odsetka osób bez generowania tzw. „błędu utraty”		*	*	*	*
	Odsetek osób nieutraconych z okresu obserwacji <80% oraz brak charakterystyki osób utraconych					
	Brak informacji	*			*	

\*według Wells GA i wsp. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. URL: <http://www.lri.ca/programs/ceu/oxford.htm>.

**Tabela 312. Formularz oceny wiarygodności badań kohortowych na podstawie NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE (część 3).**

Referencja		Pytania					
		Lorschneider 2018 [42]	Lanzillo 2016 [43]	Barbin 2016 [44]	Frisell 2015 [45]	Kalincik 2015 [46]	
Wybór badania	Reprezentatywność grupy (kohorty) poddanej ekspozycji na dany czynnik	W pełni reprezentatywna dla przeciętnej populacji	*	*	*	*	
		Częściowo reprezentatywna dla przeciętnej populacji				*	
		Wybrana grupa eksponowana np. pielęgniarki, zdrowi ochotnicy itp.					
		Brak charakterystyki grupy eksponowanej					
	Wybór grupy (kohorty) kontrolnej – nieeksponowanej na dany czynnik	Wybrana z tej samej populacji co grupa eksponowana			*	*	
		Wybrana z odmiennej populacji					
		Brak charakterystyki grupy nieeksponowanej	*	*			*
Ustalenie ekspozycji	Pewna dokumentacja medyczna (np. rejestr chirurgiczny)	*	*	*	*	*	

Pytania							
Referencja		Lorschneider 2018 [42]	Lanzillo 2016 [43]	Barbin 2016 [44]	Frisell 2015 [45]	Kalincik 2015 [46]	
		Na podstawie wywiadu w przypadku zamaskowania grupy przypadków i grupy kontrolnej					
		Na podstawie wywiadu w przypadku braku zamaskowania grup					
		Raportowanie przez samego chorego					
	Wykazanie, że nie stwierdzono oczekiwanego punktu końcowego w momencie rozpoczęcia ekspozycji na badany czynnik (wywołujący ten punkt końcowy)	Tak	*	*	*	*	*
		Nie					
Porównywalność	Jednorodność kohorty oraz kontroli na podstawie metod przeprowadzenia badania i analizy	Wybór kontroli ze względu na - (podać najbardziej istotny czynnik)	Rodzaj terapii drugiego rzutu	Rodzaj terapii drugiego rzutu	Rodzaj terapii drugiego rzutu	Rodzaj terapii drugiego rzutu	Rodzaj terapii drugiego rzutu
		Wybór grupy kontrolnej ze względu na inne czynniki					
Wyniki	Ocena poszukiwanych punktów końcowych (skutków ekspozycji)	Niezależna, przeprowadzona w sposób wiarygodny	*	*	*	*	*
		Tak, ale za pomocą mniej wiarygodnych metod oceny					
		Niewiarygodne, raportowanie przez samego chorego					
		Brak opisu					
	Czy okres obserwacji był wystarczająco długi aby skutek ekspozycji mógł się pojawić	Tak	*	*	*	*	*
Nie							

Pytania						
Referencja		Lorschneider 2018 [42]	Lanzillo 2016 [43]	Barbin 2016 [44]	Frisell 2015 [45]	Kalincik 2015 [46]
Adekwatność okresu obserwacji dla wybranej grupy eksponowanej (kohorty)	Całkowita; żadna osoba z kohorty nie została utracona z okresu obserwacji					
	Utrata z okresu obserwacji niewielkiego odsetka osób bez generowania tzw. „błędu utraty”	*			*	*
	Odsetek osób nieutraconych z okresu obserwacji <80% oraz brak charakterystyki osób utraconych					
	Brak informacji		*	*		

\*według Wells GA i wsp. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. URL: <http://www.lri.ca/programs/ceu/oxford.htm>.

**Tabela 313. Formularz oceny wiarygodności badań kohortowych na podstawie NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE (część 4).**

Pytania							
Referencja		Carruthers 2014 [47]	Puthenparampil 2018 [48]	Bergavall 2014 [49]	Gajofatto 2014 [50]	Braune 2013 [51]	
Wybór badania	Reprezentatywność grupy (kohorty) poddanej ekspozycji na dany czynnik	W pełni reprezentatywna dla przeciętnej populacji	*	*		*	
		Częściowo reprezentatywna dla przeciętnej populacji					
		Wybrana grupa eksponowana np. pielęgniarce, zdrowi ochotnicy itp.					
		Brak charakterystyki grupy eksponowanej					
	Wybór grupy (kohorty) kontrolnej – nieeksponowanej na dany czynnik	Wybrana z tej samej populacji co grupa eksponowana	*				
		Wybrana z odmiennej populacji					
		Brak charakterystyki grupy nieeksponowanej		*			*
	Ustalenie ekspozycji	Pewna dokumentacja medyczna (np. rejestr chirurgiczny)	*	*			*



Pytania							
Referencja		Carruthers 2014 [47]	Puthenparampil 2018 [48]	Bergavall 2014 [49]	Gajofatto 2014 [50]	Braune 2013 [51]	
		Na podstawie wywiadu w przypadku zamaskowania grupy przypadków i grupy kontrolnej					
		Na podstawie wywiadu w przypadku braku zamaskowania grup					
		Raportowanie przez samego chorego					
	Wykazanie, że nie stwierdzono oczekiwanego punktu końcowego w momencie rozpoczęcia ekspozycji na badany czynnik (wywołujący ten punkt końcowy)	Tak	*	*			*
		Nie					
Porównywalność	Jednorodność kohorty oraz kontroli na podstawie metod przeprowadzenia badania i analizy	Wybór kontroli ze względu na - (podać najbardziej istotny czynnik)	Rodzaj terapii drugiego rzutu	Rodzaj terapii drugiego rzutu	Rodzaj terapii drugiego rzutu	Rodzaj terapii drugiego rzutu	Rodzaj terapii drugiego rzutu
		Wybór grupy kontrolnej ze względu na inne czynniki					
Wyniki	Ocena poszukiwanych punktów końcowych (skutków ekspozycji)	Niezależna, przeprowadzona w sposób wiarygodny	*	*			*
		Tak, ale za pomocą mniej wiarygodnych metod oceny					
		Niewiarygodne, raportowanie przez samego chorego					
		Brak opisu					
	Czy okres obserwacji był wystarczająco długi aby skutek ekspozycji mógł się pojawić	Tak	*	*			*
		Nie					

Pytania						
Referencja		Carruthers 2014 [47]	Puthenparampil 2018 [48]	Bergavall 2014 [49]	Gajofatto 2014 [50]	Braune 2013 [51]
Adekwatność okresu obserwacji dla wybranej grupy eksponowanej (kohorty)	Całkowita; żadna osoba z kohorty nie została utracona z okresu obserwacji					
	Utrata z okresu obserwacji niewielkiego odsetka osób bez generowania tzw. „błędu utraty”	*				
	Odsetek osób nieutraconych z okresu obserwacji <80% oraz brak charakterystyki osób utraconych					
	Brak informacji		*			*

\*według Wells GA i wsp. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. URL: <http://www.lri.ca/programs/ceu/oxford.htm>.

**Tabela 314. Formularz oceny wiarygodności badań kohortowych na podstawie NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE (część 4).**

Pytanie					
Referencja		Boziki 2021 [52]	Jamroz-Wiśniewska 2021 [53]	Molazedeh [54]	
Wybór badania	Reprezentatywność grupy (kohorty) poddanej ekspozycji na dany czynnik	W pełni reprezentatywna dla przeciętnej populacji	*	*	*
		Częściowo reprezentatywna dla przeciętnej populacji			
		Wybrana grupa eksponowana np. pielęgniarce, zdrowi ochotnicy itp.			
		Brak charakterystyki grupy eksponowanej			
Wybór grupy (kohorty) kontrolnej – nieeksponowanej na dany czynnik	Wybór grupy (kohorty) kontrolnej – nieeksponowanej na dany czynnik	Wybrana z tej samej populacji co grupa eksponowana	*		
		Wybrana z odmiennej populacji			
		Brak charakterystyki grupy nieeksponowanej		*	*
Ustalenie ekspozycji	Pewna dokumentacja medyczna (np. rejestr chirurgiczny)	*	*		

Referencja		Pytanie			
		Boziki 2021 [52]	Jamroz-Wiśniewska 2021 [53]	Molazedeh [54]	
		Na podstawie wywiadu w przypadku zamaskowania grupy przypadków i grupy kontrolnej			
		Na podstawie wywiadu w przypadku braku zamaskowania grup			
		Raportowanie przez samego chorego			*
	Wykazanie, że nie stwierdzono oczekiwanego punktu końcowego w momencie rozpoczęcia ekspozycji na badany czynnik (wywołujący ten punkt końcowy)	Tak	*	*	*
		Nie			
Porównywalność	Jednorodność kohorty oraz kontroli na podstawie metod przeprowadzenia badania i analizy	Wybór kontroli ze względu na - (podać najbardziej istotny czynnik)	Rodzaj terapii drugiego rzutu	Rodzaj terapii drugiego rzutu	
		Wybór grupy kontrolnej ze względu na inne czynniki			
Wyniki	Ocena poszukiwanych punktów końcowych (skutków ekspozycji)	Niezależna, przeprowadzona w sposób wiarygodny	*	*	
		Tak, ale za pomocą mniej wiarygodnych metod oceny			
		Niewiarygodne, raportowanie przez samego chorego			*
		Brak opisu			
	Czy okres obserwacji był wystarczająco długi aby skutek ekspozycji mógł się pojawić	Tak	*	*	
		Nie			*
	Adekwatność okresu obserwacji dla wybranej grupy eksponowanej (kohorty)	Całkowita; żadna osoba z kohorty nie została utracona z okresu obserwacji			
Utrata z okresu obserwacji niewielkiego odsetka osób bez generowania tzw. „błędu utraty”		*			

Pytanie				
Referencja		Boziki 2021 [52]	Jamroz-Wiśniewska 2021 [53]	Molazedeh [54]
		Odsetek osób nieutraconych z okresu obserwacji <80% oraz brak charakterystyki osób utraconych		
		Brak informacji	*	*

\*według Wells GA i wsp. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. URL: <http://www.lri.ca/programs/ceu/oxford.htm>.

**Tabela 315. Formularz oceny wiarygodności badań kliniczno-kontrolnych na podstawie NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE.**

Pytanie				
Referencja		Dolladille 2021 [97]	Zivadinov 2012 [29]	
Wybór badania	Czy kryteria włączenia do grupy klinicznej zostały zdefiniowane we właściwy sposób	Tak, niezależna walidacja kryteriów	*	*
		Tak, np. łączenie rekordów (ang. <i>rekord linkage</i> )^^ lub sposób bazujący na zgłoszeniach spontanicznych przez pacjentów		
		Brak opisu		
	Reprezentatywność grupy przypadków	Seria kolejnych przypadków/ reprezentatywna (w sposób oczywisty) seria przypadków		*
		Potencjalnie reprezentatywna (możliwy błąd selekcji) lub nieokreślona	*	
	Wybór grupy kontrolnej	Pacjenci z grupy kontrolnej dobrani z tej samej społeczności, co pacjenci w grupie badanej	*	*
		Pacjenci z grupy kontrolnej dobrani z tego samego ośrodka, co pacjenci w grupie badanej		
		Brak opisu		
	Zdefiniowanie grupy kontrolnej	Spełnienie takich samych kryteriów kwalifikacji jak kohorta badana	*	*

		Pytanie		
		Referencja	Dolladille 2021 [97]	Zivadinov 2012 [29]
		Brak opisu		
Porównywalność	Czy grupa kontrolna była pod względem innych czynników determinujących stan zdrowia identyczna, jak grupa, w której występował potencjalny czynnik szkodliwy?	Grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem <u>rozpoznania choroby</u>	*	*
		Grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników zakłócających		
Ekspozycja	Ustalenie ekspozycji	Wiarygodna dokumentacja medyczna		*
		Ustrukturyzowany wywiad, z zamaskowaniem przynależności respondenta do grupy		
		Wywiad, bez zamaskowania		
		Raportowana przez pacjenta lub na podstawie niezwyfikowanej dokumentacji medycznej		
		Brak opisu	* (do bazy danych wyniki mogły być zgłaszane przez pracowników służby zdrowia lub pacjentów)	
	Czy zastosowano tę samą metodą oceny ekspozycji w grupie klinicznej i kontrolnej?	Tak	*	*
		Nie		
	Odsetek pacjentów z brakiem informacji o ekspozycji na czynnik	Taki sam/ zbliżony odsetek pacjentów w obu grupach		*
Różne odsetki w obu grupach lub brak opisu		*		

\*według Wells GA i wsp. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. URL: <http://www.lri.ca/programs/ceu/oxford.htm>. ^Łączenie danych zawartych w różnych zbiorach np. historii choroby czy dokumentach statystyki ludności, umożliwiające powiązanie informacji istotnych, ale odległych w czasie lub przestrzeni. Procedura łączenia rekordów pochodzących z różnych zbiorów jest możliwa tylko w oparciu o jednoznaczny system identyfikujący poszczególne osoby.

#### 14.11. OCENA BADAŃ JEDNORAMIENNYCH ZGODNIE Z KRYTERIAMI NICE

Tabela 316. Ocena badań zgodnie z kryteriami NICE [133] (część 1).

Oceniane kryterium	TONic Mills i wsp. 2022 [8]	Edwards i wsp. 2022 [11]
<b>Seria przypadków pacjentów pochodzących z więcej niż jednego ośrodka klinicznego (badanie wieloośrodkowe).</b>	TAK (1 punkt)	NIE (0 punktów)
<b>Czy hipoteza/założenia/cel badania zostały jasno opisane?</b>	TAK (1 punkt)	NIE (0 punktów)
<b>Czy kryteria włączenia/wykluczenia (definicja przypadku) zostały jasno opisane?</b>	NIE (0 punktów)	TAK (1 punkt)
<b>Czy podano dokładną definicję ocenianych punktów końcowych?</b>	TAK (1 punkt)	NIE (0 punktów)
<b>Czy dane zbierane były prospektywnie?</b>	TAK (1 punkt)	NIE (0 punktów)
<b>Czy wyraźnie zdefiniowano, że pacjenci byli kolejno włączani do badania?</b>	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)
<b>Czy główne rezultaty/wyniki badania zostały jasno opisane?</b>	NIE (0 punktów)	TAK (1 punkt)
<b>Czy analizowane punkty końcowe oceniane były w warstwach (grupach pacjentów wyodrębnionych ze względu np. na stadium zaawansowania choroby, nieprawidłowe wyniki badań, charakterystykę pacjentów)?</b>	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)
<b>Ocena</b>	<b>4 punkty</b>	<b>2 punkty</b>

Tabela 317. Ocena badań zgodnie z kryteriami NICE [133] (część 2).

Oceniane kryterium	Vukusic 2020 [98]	Friend 2016 [93]	[94]	Krämer 2017 [95]	Saida 2017 [101]
<b>Seria przypadków pacjentów pochodzących z więcej niż jednego ośrodka klinicznego (badanie wieloośrodkowe).</b>	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)
<b>Czy hipoteza/założenia/cel badania zostały jasno opisane?</b>	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)
<b>Czy kryteria włączenia/wykluczenia (definicja przypadku) zostały jasno opisane?</b>	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)
<b>Czy podano dokładną definicję ocenianych punktów końcowych?</b>	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	NIE (0 punktów)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)
<b>Czy dane zbierane były prospektywnie?</b>	NIE (0 punktów)	TAK (1 punkt)	NIE (0 punktów)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)
<b>Czy wyraźnie zdefiniowano, że pacjenci byli kolejno włączani do badania?</b>	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)	TAK (1 punkt)	NIE (0 punktów)
<b>Czy główne rezultaty/wyniki badania zostały jasno opisane?</b>	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)
<b>Czy analizowane punkty końcowe oceniane były w warstwach (grupach pacjentów wyodrębnionych ze względu np. na stadium zaawansowania choroby, nieprawidłowe wyniki badań, charakterystykę pacjentów)?</b>	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)
<b>Ocena</b>	<b>6 punktów</b>	<b>7 punktów</b>	<b>5 punktów</b>	<b>8 punktów</b>	<b>7 punktów</b>

## 14.12. OCENA WŁĄCZONYCH PRZEGLĄDÓW SYSTEMATYCZNYCH W SKALI AMSTAR 2

Tabela 318. Ocena przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2 (część 1).

Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi	Giovannoni 2020 [103]	Lucchetta 2018 [104]	Xu 2018 [105]	Li 2020 [106]	Lucchetta 2019 [107]
<b>1. Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierają elementy PICO?</b>	<p><u>TAK, jeśli jest zawarta:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- populacja,</li> <li>- interwencja,</li> <li>- komparator,</li> <li>- punkty końcowe.</li> </ul> <p><u>Opcjonalnie (rekomendowane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ramy czasowe okresu obserwacji.</li> </ul>	TAK NIE	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
<b>2. Czy przegląd systematyczny zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody zastosowane w przeglądzie zostały ustalone przed jego przeprowadzeniem i czy uzasadniono wszystkie istotne odstępstwa od protokołu? [Kluczowa domena]</b>	<p><u>Częściowo TAK, jeśli:</u></p> <p>Autorzy przeglądu oświadczyli, że posiadają spisany protokół lub wytyczne, zawierające <u>wszystkie</u> poniższe elementy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- pytanie (pytania) badawcze,</li> <li>- strategię wyszukiwania,</li> <li>- kryteria włączenia/wykluczenia,</li> <li>- ocenę ryzyka wystąpienia błędu systematycznego.</li> </ul> <p><u>TAK, jeśli:</u></p> <p>Spełnione są wszystkie kryteria dla „częściowego TAK”, a dodatkowo protokół przeglądu został zarejestrowany i zawarto w nim:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- plan meta-analizy/syntezy danych, jeśli będzie wykonana ORAZ</li> <li>- plan badania przyczyn heterogeniczności,</li> <li>- uzasadnienie jakichkolwiek odstępstw od protokołu.</li> </ul>	TAK Częściowo TAK NIE	Częściowo TAK	TAK	Częściowo TAK	Częściowo TAK	TAK
<b>3. Czy uzasadniono wybór rodzaju badań włączonych do przeglądu?</b>	<p><u>TAK, jeśli uwzględniono jedno z poniższych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- uzasadnienie włączenia jedynie badań randomizowanych (RCT),</li> <li>- LUB uzasadnienie włączenia jedynie badań nierandomizowanych (nie-RCT),</li> <li>- LUB uzasadnienie włączenia zarówno badań RCT jak i nie-RCT.</li> </ul>	TAK NIE	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
<b>4. Czy przeprowadzono kompleksową strategię wyszukiwania literatury? [Kluczowa domena]</b>	<p><u>Częściowo TAK, jeśli (wszystkie z poniższych):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- przeszukano co najmniej 2 bazy informacji medycznej (istotne dla pytania badawczego),</li> <li>- przedstawiono słowa kluczowe i/lub strategię wyszukiwania,</li> <li>- w przypadku zastosowania ograniczeń (np. dla języka publikacji) uzasadniono takie postępowanie.</li> </ul> <p><u>TAK, jeśli dodatkowo (wszystkie z poniższych):</u></p>	TAK Częściowo TAK NIE	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK

Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi	Giovannoni 2020 [103]	Lucchetta 2018 [104]	Xu 2018 [105]	Li 2020 [106]	Lucchetta 2019 [107]
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- przeszukano referencje/bibliografie odnalezionych badań,</li> <li>- przeszukano rejestry badań klinicznych,</li> <li>- uwzględniono opinie ekspertów z danej dziedziny,</li> <li>- przeszukano w uzasadnionych przypadkach „szarą literaturę”,</li> <li>- przeszukiwanie przeprowadzono w ciągu 24 miesięcy przed zakończeniem tworzenia przeglądu.</li> </ul>						
<b>5. Czy selekcja badań do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?</b>	<p><u>TAK, jeśli jedno z poniższych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- co najmniej dwóch analityków niezależnie kwalifikowało badania do przeglądu i uzyskali konsensus co do tego, które badania zostaną włączone,</li> <li>- LUB dwóch analityków kwalifikowało zidentyfikowane badania do przeglądu i uzyskało dobrą zgodność (<math>\geq 80\%</math>); a pozostała część badań została zakwalifikowana przez jednego analityka.</li> </ul>	TAK NIE	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
<b>6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?</b>	<p><u>TAK, jeśli jedno z poniższych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- co najmniej dwóch analityków osiągnęło konsensus, co do tego, które dane należy wyekstrahować z włączonych badań,</li> <li>- LUB dwóch analityków ekstrahowało dane z części włączonych badań i osiągnęli oni dobrą zgodność (<math>\geq 80\%</math>); pozostała część danych została wyekstrahowana przez jednego z analityków.</li> </ul>	TAK NIE	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
<b>7. Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z przyczynami wykluczenia? [Kluczowa domena]</b>	<p><u>Częściowo TAK, jeśli:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- przedstawiono listę wszystkich potencjalnie kwalifikujących się do przeglądu badań, które na podstawie analizy pełnych tekstów zostały wykluczone z przeglądu.</li> </ul> <p><u>TAK, jeśli dodatkowo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- podano uzasadnienie wykluczenia każdego badania potencjalnie kwalifikującego się do przeglądu.</li> </ul>	TAK Częściowo TAK NIE	TAK	TAK	NIE	NIE	TAK
<b>8. Czy przedstawiono wystarczająco dokładną charakterystykę badań włączonych do przeglądu?</b>	<p><u>Częściowo TAK, jeśli (wszystkie poniższe):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- opisano populację,</li> <li>- opisano interwencje,</li> <li>- opisano komparatory,</li> <li>- opisano punkty końcowe,</li> <li>- opisano projekt badania.</li> </ul> <p><u>TAK, jeśli dodatkowo (wszystkie poniższe):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- szczegółowo opisano populację,</li> <li>- szczegółowo opisano interwencję (uwzględniając w uzasadnionych przypadkach dawki),</li> <li>- szczegółowo opisano komparator (uwzględniając w uzasadnionych przypadkach dawki),</li> </ul>	TAK Częściowo TAK NIE	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK



Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi	Giovannoni 2020 [103]	Lucchetta 2018 [104]	Xu 2018 [105]	Li 2020 [106]	Lucchetta 2019 [107]
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- opisano założenia/warunki w jakich przeprowadzano badania (ang. <i>study's setting</i>),</li> <li>- określono ramy czasowe okresu obserwacji.</li> </ul>						
<p><b>9. Czy zastosowano odpowiednie narzędzia do oceny ryzyka błędu systematycznego (ang. <i>risk of bias</i>, RoB) dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu?</b> <b>[Kluczowa domena]</b></p>	<p><b>Dla badań RCT:</b> Dla „częściowego TAK” RoB powinno być ocenione na podstawie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- braku ukrycia kodu alokacji (ang. <i>unconcealed allocation</i>) ORAZ</li> <li>- braku zaślepienia pacjentów oraz osób oceniających wyniki (niewymagane w przypadku obiektywnych punktów końcowych, takich jak zgon z jakiegokolwiek przyczyny).</li> </ul> <p>TAK, jeśli dodatkowo oceniono RoB na podstawie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- nieprawidłowej techniki randomizacji (nie w pełni losowej) ORAZ</li> <li>- selektywnego raportowania wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla określonego punktu końcowego.</li> </ul>	<p>TAK Częściowo TAK NIE Uwzględniono jedynie badania nie-RCT</p>	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
	<p><b>Dla badań nie-RCT:</b> Dla „częściowego TAK” RoB powinno być ocenione na podstawie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- czynników zakłócających ORAZ</li> <li>- błędów systematycznego doboru próby (ang. <i>selection bias</i>).</li> </ul> <p>TAK, jeśli dodatkowo oceniono RoB na podstawie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- metod zastosowanych w celu ustalenia pewności ekspozycji oraz punktów końcowych ORAZ</li> <li>- selekcji raportowanych wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla danego punktu końcowego.</li> </ul>	<p>TAK Częściowo TAK NIE Uwzględniono jedynie badania RCT</p>	Uwzględniono jedynie badania RCT	Uwzględniono jedynie badania RCT	Uwzględniono jedynie badania RCT	Uwzględniono jedynie badania RCT	TAK
<p><b>10. Czy przedstawiono informację na temat źródła finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu?</b></p>	<p>TAK, jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- zamieszczono źródła finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu. <i>Komentarz: Jeżeli w przeglądzie podano informację, że poszukiwano informacji odnośnie źródeł finansowania, ale nie były one raportowane we włączonych badaniach, należy zaznaczyć odpowiedź „TAK”.</i></li> </ul>	TAK NIE	NIE	TAK	NIE	TAK	TAK
<p><b>11. Czy w przypadku przeprowadzenia meta-analizy zastosowano odpowiednią metodę syntezy wyników?</b> <b>[Kluczowa domena]</b></p>	<p><b>Dla badań RCT:</b> Tak, jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- uzasadniono syntezę danych w meta-analizie</li> <li>- ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu syntezy wyników badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka wystąpiła</li> <li>- ORAZ zbadano przyczyny jakiegokolwiek heterogeniczności.</li> </ul>	<p>TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy</p>	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK

Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi	Giovannoni 2020 [103]	Lucchetta 2018 [104]	Xu 2018 [105]	Li 2020 [106]	Lucchetta 2019 [107]
	<p><b><u>Dla badań nie-RCT:</u></b>  <u>Tak, jeśli:</u>                      - uzasadniono syntezę danych w meta-analizie                      - ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu syntezy wyników badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka wystąpiła,                      - ORAZ wyniki łączne uzyskano na podstawie danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających zamiast na podstawie danych surowych; w przypadku braku danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających uzasadniono kumulację wyników na podstawie danych surowych,                      - ORAZ przedstawiono odrębne wyniki dla badań RCT i nie-RCT,                      w przypadku, gdy do przeglądu włączono oba typy badań.</p>	TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy	Uwzględniono jedynie badania RCT	Uwzględniono jedynie badania RCT	Uwzględniono jedynie badania RCT	Uwzględniono jedynie badania RCT	Uwzględniono jedynie badania RCT
12. Jeżeli przeprowadzono meta-analizę, to czy oceniono potencjalny wpływ RoB w poszczególnych badaniach na wyniki meta-analizy lub innej syntezy wyników?	<p><u>Tak, jeśli:</u>                      - uwzględniono jedynie badania RCT o niskim RoB,                      - LUB w przypadku kumulacji wyników przeprowadzonej z uwzględnieniem badań RCT i/lub nie-RCT o zróżnicowanym RoB, przeprowadzono odpowiednie analizy oceniające potencjalny wpływ RoB na uzyskane wyniki.</p>	TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
13. Czy wzięto pod uwagę RoB dla poszczególnych badań w przypadku interpretacji/omówienia wyników przeglądu? [Kluczowa domena]	<p><u>Tak, jeśli:</u>                      - w przeglądzie uwzględniono wyłącznie badania RCT o niskim ryzyku wystąpienia błędu systematycznego,                      - LUB jeśli uwzględniono badania RCT o umiarkowanym lub wysokim RoB lub badania nie-RCT; przedyskutowano wpływ RoB na wyniki przeglądu.</p>	TAK NIE	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
14. Czy wyjaśniono w wystarczający sposób i przedyskutowano zaobserwowaną w przeglądzie heterogeniczność wyników?	<p><u>Tak, jeśli:</u>                      - w przeglądzie nie obserwowano heterogeniczności wyników,                      - LUB w przypadku heterogeniczności wyników przeprowadzono analizę potencjalnych źródeł heterogeniczności i omówiono ich wpływ na wyniki przeglądu.</p>	TAK NIE	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
15. Jeżeli przeprowadzono ilościową syntezę wyników, to czy zamieszczono odpowiednią ocenę prawdopodobieństwa błędu publikacji (ang. <i>publication bias</i> ) i przedyskutowano jej prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu? [Kluczowa domena]	<p><u>Tak, jeśli:</u>                      - wyniki oceny błędu publikacji przedstawiono graficznie lub wykonano testy statystyczne i przedyskutowano jego wpływ na wyniki przeglądu.</p>	TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy	NIE	NIE	TAK	TAK	NIE

Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi	Giovannoni 2020 [103]	Lucchetta 2018 [104]	Xu 2018 [105]	Li 2020 [106]	Lucchetta 2019 [107]
<b>16. Czy przedstawiono informacje o źródłach potencjalnego konfliktu interesów, w tym finansowania jakie autorzy otrzymywali w trakcie przeprowadzania przeglądu?</b>	<p><u>Tak, jeśli:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- autorzy przeglądu zaznaczyli brak konfliktu interesów,</li> <li>- LUB opisano źródła finansowania wraz z wyjaśnieniem sposobu postępowania w przypadku wystąpienia konfliktu interesów.</li> </ul>	TAK NIE	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
<b>Końcowa ocena jakości metodologicznej (wiarygodności) przeglądu systematycznego</b>	<p><b>WYSOKA</b> - brak negatywnych odpowiedzi lub jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanej za niekluczową; przegląd systematyczny zapewnia dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań</p> <p><b>UMIARKOWANA</b> - więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanej za niekluczową*; przegląd systematyczny może zapewniać dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań</p> <p><b>NISKA</b> - jedna negatywna odpowiedź w kluczowej domenie bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach niekluczowych; przegląd systematyczny może nie zapewniać dostatecznie dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań</p> <p><b>KRYTYCZNIE NISKA</b> - więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej z lub bez negatywnych odpowiedzi w domenach niekluczowych; nie należy traktować przeglądu systematycznego jako dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań</p> <p>**Liczne negatywne odpowiedzi w domenach niekluczowych mogą obniżyć jakość przeglądu – w takim przypadku należy rozważyć obniżenie oceny jego jakości do niskiej:</p>	WYSOKA UMIARKOWANA NISKA KRYTYCZNIE NISKA	NISKA	NISKA	NISKA	NISKA	NISKA

Tabela 319. Ocena przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2 (część 2).

Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi	Fogarty 2016 [102]	Liu i wsp., 2021 [108]	ICER 2017 [109]	Huisman i wsp., 2017 [110]
<b>1. Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierają elementy PICO?</b>	<p><u>TAK, jeśli jest zawarta:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- populacja,</li> <li>- interwencja,</li> <li>- komparator,</li> </ul>	TAK NIE	TAK	TAK	TAK	TAK

Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi	Fogarty 2016 [102]	Liu i wsp., 2021 [108]	ICER 2017 [109]	Huisman i wsp., 2017 [110]
	- punkty końcowe.  <u>Opcjonalnie (rekomendowane):</u> - ramy czasowe okresu obserwacji.					
<b>2. Czy przegląd systematyczny zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody zastosowane w przeglądzie zostały ustalone przed jego przeprowadzeniem i czy uzasadniono wszystkie istotne odstępstwa od protokołu? [Kluczowa domena]</b>	<u>Częściowo TAK, jeśli:</u> Autorzy przeglądu oświadczyli, że posiadają spisany protokół lub wytyczne, zawierające <u>wszystkie</u> poniższe elementy: - pytanie (pytania) badawcze, - strategię wyszukiwania, - kryteria włączenia/wykluczenia, - ocenę ryzyka wystąpienia błędu systematycznego.  <u>TAK, jeśli:</u> Spełnione są wszystkie kryteria dla „częściowego TAK”, a dodatkowo protokół przeglądu został zarejestrowany i zawarto w nim: - plan meta-analizy/syntezy danych, jeśli będzie wykonana ORAZ - plan badania przyczyn heterogeniczności, - uzasadnienie jakichkolwiek odstępstw od protokołu.	TAK Częściowo TAK NIE	Częściowo TAK	TAK	TAK	TAK
<b>3. Czy uzasadniono wybór rodzaju badań włączonych do przeglądu?</b>	<u>TAK, jeśli uwzględniono jedno z poniższych:</u> - uzasadnienie włączenia jedynie badań randomizowanych (RCT), - LUB uzasadnienie włączenia jedynie badań nierandomizowanych (nie-RCT), - LUB uzasadnienie włączenia zarówno badań RCT jak i nie-RCT.	TAK NIE	TAK	TAK	TAK	TAK
<b>4. Czy przeprowadzono kompleksową strategię wyszukiwania literatury? [Kluczowa domena]</b>	<u>Częściowo TAK, jeśli (wszystkie z poniższych):</u> - przeszukano co najmniej 2 bazy informacji medycznej (istotne dla pytania badawczego), - przedstawiono słowa kluczowe i/lub strategię wyszukiwania, - w przypadku zastosowania ograniczeń (np. dla języka publikacji) uzasadniono takie postępowanie.  <u>TAK, jeśli dodatkowo (wszystkie z poniższych):</u> - przeszukano referencje/bibliografie odnalezionych badań, - przeszukano rejestry badań klinicznych, - uwzględniono opinie ekspertów z danej dziedziny, - przeszukano w uzasadnionych przypadkach „szarą literaturę”, - przeszukanie przeprowadzono w ciągu 24 miesięcy przed zakończeniem tworzenia przeglądu.	TAK Częściowo TAK NIE	TAK	Częściowo TAK	Częściowo TAK	Częściowo TAK

Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi	Fogarty 2016 [102]	Liu i wsp., 2021 [108]	ICER 2017 [109]	Huisman i wsp., 2017 [110]
<b>5. Czy selekcja badań do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?</b>	<p><u>TAK, jeśli jedno z poniższych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- co najmniej dwóch analityków niezależnie kwalifikowało badania do przeglądu i uzyskali konsensus co do tego, które badania zostaną włączone,</li> <li>- LUB dwóch analityków kwalifikowało zidentyfikowane badania do przeglądu i uzyskało dobrą zgodność (<math>\geq 80\%</math>); a pozostała część badań została zakwalifikowana przez jednego analityka.</li> </ul>	TAK NIE	NIE (brak informacji)	TAK	NIE	TAK
<b>6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?</b>	<p><u>TAK, jeśli jedno z poniższych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- co najmniej dwóch analityków osiągnęło konsensus, co do tego, które dane należy wyekstrahować z włączonych badań,</li> <li>- LUB dwóch analityków ekstrakowało dane z części włączonych badań i osiągnęli oni dobrą zgodność (<math>\geq 80\%</math>); pozostała część danych została wyekstrahowana przez jednego z analityków.</li> </ul>	TAK NIE	NIE (brak informacji)	TAK	TAK	TAK
<b>7. Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z przyczynami wykluczenia? [Kluczowa domena]</b>	<p><u>Częściowo TAK, jeśli:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- przedstawiono listę wszystkich potencjalnie kwalifikujących się do przeglądu badań, które na podstawie analizy pełnych tekstów zostały wykluczone z przeglądu.</li> </ul> <p><u>TAK, jeśli dodatkowo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- podano uzasadnienie wykluczenia każdego badania potencjalnie kwalifikującego się do przeglądu.</li> </ul>	TAK Częściowo TAK NIE	NIE	NIE	NIE	NIE
<b>8. Czy przedstawiono wystarczająco dokładną charakterystykę badań włączonych do przeglądu?</b>	<p><u>Częściowo TAK, jeśli (wszystkie poniższe):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- opisano populację,</li> <li>- opisano interwencje,</li> <li>- opisano komparatory,</li> <li>- opisano punkty końcowe,</li> <li>- opisano projekt badania.</li> </ul> <p><u>TAK, jeśli dodatkowo (wszystkie poniższe):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- szczegółowo opisano populację,</li> <li>- szczegółowo opisano interwencję (uwzględniając w uzasadnionych przypadkach dawki),</li> <li>- szczegółowo opisano komparator (uwzględniając w uzasadnionych przypadkach dawki),</li> <li>- opisano założenia/warunki w jakich przeprowadzano badania (ang. <i>study's setting</i>),</li> <li>- określono ramy czasowe okresu obserwacji.</li> </ul>	TAK Częściowo TAK NIE	TAK	TAK	TAK	TAK
<b>9. Czy zastosowano odpowiednie narzędzia do oceny ryzyka błędu systematycznego (ang. <i>risk</i>)</b>	<p><u>Dla badań RCT:</u></p> <p><u>Dla „częściowego TAK” RoB powinno być ocenione na podstawie:</u></p>	TAK Częściowo TAK NIE	TAK	TAK	TAK	TAK

Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi	Fogarty 2016 [102]	Liu i wsp., 2021 [108]	ICER 2017 [109]	Huisman i wsp., 2017 [110]
<b>of bias, RoB) dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu? [Kluczowa domena]</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- braku ukrycia kodu alokacji (ang. <i>unconcealed allocation</i>) ORAZ</li> <li>- braku zaślepienia pacjentów oraz osób oceniających wyniki (niewymagane w przypadku obiektywnych punktów końcowych, takich jak zgon z jakiegokolwiek przyczyny).</li> </ul> <p><b>TAK, jeśli dodatkowo oceniono RoB na podstawie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- nieprawidłowej techniki randomizacji (nie w pełni losowej) ORAZ</li> <li>- selektywnego raportowania wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla określonego punktu końcowego.</li> </ul>	Uwzględniono jedynie badania nie-RCT				
	<p><b>Dla badań nie-RCT:</b></p> <p><u>Dla „częściowego TAK” RoB powinno być ocenione na podstawie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- czynników zakłócających ORAZ</li> <li>- błędów systematycznego doboru próby (ang. <i>selection bias</i>).</li> </ul> <p><b>TAK, jeśli dodatkowo oceniono RoB na podstawie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- metod zastosowanych w celu ustalenia pewności ekspozycji oraz punktów końcowych ORAZ</li> <li>- selekcji raportowanych wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla danego punktu końcowego.</li> </ul>	TAK Częściowo TAK NIE Uwzględniono jedynie badania RCT	Uwzględniono jedynie badania RCT	Uwzględniono jedynie badania RCT	Uwzględniono jedynie badania RCT	Uwzględniono jedynie badania RCT
<b>10. Czy przedstawiono informację na temat źródła finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu?</b>	<p><b>TAK, jeśli:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- zamieszczono źródła finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu. <i>Komentarz: Jeżeli w przeglądzie podano informację, że poszukiwano informacji odnośnie źródeł finansowania, ale nie były one raportowane we włączonych badaniach, należy zaznaczyć odpowiedź „TAK”.</i></li> </ul>	TAK NIE	NIE	NIE	NIE	NIE
<b>11. Czy w przypadku przeprowadzenia meta-analizy zastosowano odpowiednią metodę syntezy wyników? [Kluczowa domena]</b>	<p><b>Dla badań RCT:</b></p> <p><b>Tak, jeśli:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- uzasadniono syntezę danych w meta-analizie</li> <li>- ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu syntezy wyników badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka wystąpiła</li> <li>- ORAZ badano przyczyny jakiegokolwiek heterogeniczności.</li> </ul>	TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy	TAK	TAK	TAK	TAK
	<p><b>Dla badań nie-RCT:</b></p> <p><b>Tak, jeśli:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- uzasadniono syntezę danych w meta-analizie</li> <li>- ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu syntezy wyników badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka wystąpiła,</li> </ul>	TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy	Uwzględniono jedynie badania RCT	Uwzględniono jedynie badania RCT	Uwzględniono jedynie badania RCT

Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi	Fogarty 2016 [102]	Liu i wsp., 2021 [108]	ICER 2017 [109]	Huisman i wsp., 2017 [110]
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ORAZ wyniki łączne uzyskano na podstawie danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających zamiast na podstawie danych surowych; w przypadku braku danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających uzasadniono kumulację wyników na podstawie danych surowych,</li> <li>- ORAZ przedstawiono odrębne wyniki dla badań RCT i nie-RCT,</li> </ul> w przypadku, gdy do przeglądu włączono oba typy badań.					
<b>12. Jeżeli przeprowadzono meta-analizę, to czy oceniono potencjalny wpływ RoB w poszczególnych badaniach na wyniki meta-analizy lub innej syntezy wyników?</b>	<p><u>Tak, jeśli:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- uwzględniono jedynie badania RCT o niskim RoB,</li> <li>- LUB w przypadku kumulacji wyników przeprowadzonej z uwzględnieniem badań RCT i/lub nie-RCT o zróżnicowanym RoB, przeprowadzono odpowiednie analizy oceniające potencjalny wpływ RoB na uzyskane wyniki.</li> </ul>	TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy	TAK	TAK	TAK	TAK
<b>13. Czy wzięto pod uwagę RoB dla poszczególnych badań w przypadku interpretacji/omówienia wyników przeglądu? [Kluczowa domena]</b>	<p><u>Tak, jeśli:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- w przeglądzie uwzględniono wyłącznie badania RCT o niskim ryzyku wystąpienia błędu systematycznego,</li> <li>- LUB jeśli uwzględniono badania RCT o umiarkowanym lub wysokim RoB lub badania nie-RCT; przedyskutowano wpływ RoB na wyniki przeglądu.</li> </ul>	TAK NIE	TAK	TAK	TAK	TAK
<b>14. Czy wyjaśniono w wystarczający sposób i przedyskutowano zaobserwowaną w przeglądzie heterogeniczność wyników?</b>	<p><u>Tak, jeśli:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- w przeglądzie nie obserwowano heterogeniczności wyników,</li> <li>- LUB w przypadku heterogeniczności wyników przeprowadzono analizę potencjalnych źródeł heterogeniczności i omówiono ich wpływ na wyniki przeglądu.</li> </ul>	TAK NIE	TAK	TAK	TAK	TAK
<b>15. Jeżeli przeprowadzono ilościową syntezę wyników, to czy zamieszczono odpowiednią ocenę prawdopodobieństwa błędu publikacji (ang. <i>publication bias</i>) i przedyskutowano jej prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu? [Kluczowa domena]</b>	<p><u>Tak, jeśli:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- wyniki oceny błędu publikacji przedstawiono graficznie lub wykonano testy statystyczne i przedyskutowano jego wpływ na wyniki przeglądu.</li> </ul>	TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy	NIE	TAK	TAK	NIE
<b>16. Czy przedstawiono informacje o źródłach potencjalnego konfliktu interesów, w tym finansowania jakie autorzy otrzymywali w trakcie przeprowadzania przeglądu?</b>	<p><u>Tak, jeśli:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- autorzy przeglądu zaznaczyli brak konfliktu interesów,</li> <li>- LUB opisano źródła finansowania wraz z wyjaśnieniem sposobu postępowania w przypadku wystąpienia konfliktu interesów.</li> </ul>	TAK NIE	TAK	TAK	TAK	TAK
<b>Końcowa ocena jakości metodologicznej (wiarygodności) przeglądu systematycznego</b>	<b>WYSOKA</b> - brak negatywnych odpowiedzi lub jedna negatywna odpowiedź w zakresie uznanej za niekluczową; przegląd systematyczny zapewnia dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań	WYSOKA UMIARKOWANA NISKA	NISKA	NISKA	NISKA	KRYTYCZNIE NISKA

Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi	Fogarty 2016 [102]	Liu i wsp., 2021 [108]	ICER 2017 [109]	Huisman i wsp., 2017 [110]
	<p><b>UMIARKOWANA</b> - więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanej za niekluczową*; przegląd systematyczny może zapewniać dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań</p> <p><b>NISKA</b> - jedna negatywna odpowiedź w kluczowej domenie bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach niekluczowych; przegląd systematyczny może nie zapewniać dostatecznie dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań</p> <p><b>KRYTYCZNIE NISKA</b> - więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej z lub bez negatywnych odpowiedzi w domenach niekluczowych; nie należy traktować przeglądu systematycznego jako dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań</p> <p>**Liczne negatywne odpowiedzi w domenach niekluczowych mogą obniżyć jakość przeglądu – w takim przypadku należy rozważyć obniżenie oceny jego jakości do niskiej:</p>	KRYTYCZNIE NISKA				

Tabela 320. Ocena przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2 (część 3).

Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi	Chen i wsp. 2022 [113]	Bose i wsp. 2022 [112]	Śladowska i wsp. 2022 [111]	Graves i wsp. 2022 [114]	Samjoo i wsp. 2020 [115]
1. Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierają elementy PICO?	<p><u>TAK, jeśli jest zawarta:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- populacja,</li> <li>- interwencja,</li> <li>- komparator,</li> <li>- punkty końcowe.</li> </ul> <p><u>Opcjonalnie (rekomendowane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ramy czasowe okresu obserwacji.</li> </ul>	TAK NIE	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
2. Czy przegląd systematyczny zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody zastosowane w przeglądzie zostały ustalone przed jego przeprowadzeniem i czy uzasadniono wszystkie istotne odstępstwa od protokołu? [Kluczowa domena]	<p><u>Częściowo TAK, jeśli:</u></p> <p>Autorzy przeglądu oświadczyli, że posiadają spisany protokół lub wytyczne, zawierające <u>wszystkie</u> poniższe elementy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- pytanie (pytania) badawcze,</li> <li>- strategię wyszukiwania,</li> <li>- kryteria włączenia/wykluczenia,</li> </ul>	TAK Częściowo TAK NIE	Częściowo TAK	TAK	TAK	Częściowo TAK	TAK



Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi	Chen i wsp. 2022 [113]	Bose i wsp. 2022 [112]	Śladowska i wsp. 2022 [111]	Graves i wsp. 2022 [114]	Samjoo i wsp. 2020 [115]
	<p>- ocenę ryzyka wystąpienia błędu systematycznego.</p> <p><u>TAK, jeśli:</u> Spełnione są wszystkie kryteria dla „częściowego TAK”, a dodatkowo protokół przeglądu został zarejestrowany i zawarto w nim:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- plan meta-analizy/syntezy danych, jeśli będzie wykonana ORAZ</li> <li>- plan badania przyczyn heterogeniczności,</li> <li>- uzasadnienie jakichkolwiek odstępstw od protokołu.</li> </ul>						
<b>3. Czy uzasadniono wybór rodzaju badań włączonych do przeglądu?</b>	<p><u>TAK, jeśli uwzględniono jedno z poniższych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- uzasadnienie włączenia jedynie badań randomizowanych (RCT),</li> <li>- LUB uzasadnienie włączenia jedynie badań nierandomizowanych (nie-RCT),</li> <li>- LUB uzasadnienie włączenia zarówno badań RCT jak i nie-RCT.</li> </ul>	TAK NIE	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
<b>4. Czy przeprowadzono kompleksową strategię wyszukiwania literatury? [Kluczowa domena]</b>	<p><u>Częściowo TAK, jeśli (wszystkie z poniższych):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- przeszukano co najmniej 2 bazy informacji medycznej (istotne dla pytania badawczego),</li> <li>- przedstawiono słowa kluczowe i/lub strategię wyszukiwania,</li> <li>- w przypadku zastosowania ograniczeń (np. dla języka publikacji) uzasadniono takie postępowanie.</li> </ul> <p><u>TAK, jeśli dodatkowo (wszystkie z poniższych):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- przeszukano referencje/bibliografie odnalezionych badań,</li> <li>- przeszukano rejestry badań klinicznych,</li> <li>- uwzględniono opinie ekspertów z danej dziedziny,</li> <li>- przeszukano w uzasadnionych przypadkach „szarą literaturę”,</li> <li>- przeszukiwanie przeprowadzono w ciągu 24 miesięcy przed zakończeniem tworzenia przeglądu.</li> </ul>	TAK Częściowo TAK NIE	TAK	TAK	Częściowo TAK	Częściowo TAK	Częściowo TAK
<b>5. Czy selekcja badań do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?</b>	<p><u>TAK, jeśli jedno z poniższych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- co najmniej dwóch analityków niezależnie kwalifikowało badania do przeglądu i uzyskali konsensus co do tego, które badania zostaną włączone,</li> </ul>	TAK NIE	TAK	TAK	NIE	TAK	TAK

Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi	Chen i wsp. 2022 [113]	Bose i wsp. 2022 [112]	Śladowska i wsp. 2022 [111]	Graves i wsp. 2022 [114]	Samjoo i wsp. 2020 [115]
	- LUB dwóch analityków kwalifikowało zidentyfikowane badania do przeglądu i uzyskało dobrą zgodność ( $\geq 80\%$ ); a pozostała część badań została zakwalifikowana przez jednego analityka.						
<b>6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?</b>	<u>TAK, jeśli jedno z poniższych:</u> - co najmniej dwóch analityków osiągnęło konsensus, co do tego, które dane należy wyekstrahować z włączonych badań, - LUB dwóch analityków ekstrahowało dane z części włączonych badań i osiągnęli oni dobrą zgodność ( $\geq 80\%$ ); pozostała część danych została wyekstrahowana przez jednego z analityków.	TAK NIE	TAK	TAK	TAK	NIE	TAK
<b>7. Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z przyczynami wykluczenia? [Kluczowa domena]</b>	<u>Częściowo TAK, jeśli:</u> - przedstawiono listę wszystkich potencjalnie kwalifikujących się do przeglądu badań, które na podstawie analizy pełnych tekstów zostały wykluczone z przeglądu.  <u>TAK, jeśli dodatkowo:</u> - podano uzasadnienie wykluczenia każdego badania potencjalnie kwalifikującego się do przeglądu.	TAK Częściowo TAK NIE	NIE	NIE	TAK	NIE	NIE
<b>8. Czy przedstawiono wystarczająco dokładną charakterystykę badań włączonych do przeglądu?</b>	<u>Częściowo TAK, jeśli (wszystkie poniższe):</u> - opisano populację, - opisano interwencje, - opisano komparatory, - opisano punkty końcowe, - opisano projekt badania.  <u>TAK, jeśli dodatkowo (wszystkie poniższe):</u> - szczegółowo opisano populację, - szczegółowo opisano interwencję (uwzględniając w uzasadnionych przypadkach dawki), - szczegółowo opisano komparator (uwzględniając w uzasadnionych przypadkach dawki), - opisano założenia/warunki w jakich przeprowadzano badania (ang. <i>study's setting</i> ), - określono ramy czasowe okresu obserwacji.	TAK Częściowo TAK NIE	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
<b>9. Czy zastosowano odpowiednie narzędzia do oceny ryzyka błędu systematycznego</b>	<u>Dla badań RCT:</u> <u>Dla „częściowego TAK” RoB powinno być ocenione na podstawie:</u>	TAK Częściowo TAK NIE	TAK	TAK	TAK	NIE	TAK

Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi	Chen i wsp. 2022 [113]	Bose i wsp. 2022 [112]	Śladowska i wsp. 2022 [111]	Graves i wsp. 2022 [114]	Samjoo i wsp. 2020 [115]
<b>(ang. <i>risk of bias</i>, RoB) dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu? [Kluczowa domena]</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- braku ukrycia kodu alokacji (ang. <i>unconcealed allocation</i>) ORAZ</li> <li>- braku zaślepienia pacjentów oraz osób oceniających wyniki (niewymagane w przypadku obiektywnych punktów końcowych, takich jak zgon z jakiegokolwiek przyczyny).</li> </ul> <p><u>TAK, jeśli dodatkowo oceniono RoB na podstawie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- nieprawidłowej techniki randomizacji (nie w pełni losowej) ORAZ</li> <li>- selektywnego raportowania wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla określonego punktu końcowego.</li> </ul>	Uwzględniono jedynie badania nie-RCT					
	<p><b>Dla badań nie-RCT:</b> Dla „częściowego TAK” RoB powinno być ocenione na podstawie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- czynników zakłócających ORAZ</li> <li>- błędów systematycznego doboru próby (ang. <i>selection bias</i>).</li> </ul> <p><u>TAK, jeśli dodatkowo oceniono RoB na podstawie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- metod zastosowanych w celu ustalenia pewności ekspozycji oraz punktów końcowych ORAZ</li> <li>- selekcji raportowanych wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla danego punktu końcowego.</li> </ul>	TAK Częściowo TAK NIE Uwzględniono jedynie badania RCT	Uwzględniono jedynie badania RCT	Uwzględniono jedynie badania RCT	Uwzględniono jedynie badania RCT	TAK	TAK
<b>10. Czy przedstawiono informację na temat źródła finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu?</b>	<p><u>TAK, jeśli:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- zamieszczono źródła finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu. <i>Komentarz: Jeżeli w przeglądzie podano informację, że poszukiwano informacji odnośnie źródeł finansowania, ale nie były one raportowane we włączonych badaniach, należy zaznaczyć odpowiedź „TAK”.</i></li> </ul>	TAK NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE
<b>11. Czy w przypadku przeprowadzenia meta-analizy zastosowano odpowiednią metodę syntezy wyników? [Kluczowa domena]</b>	<p><b>Dla badań RCT:</b> <u>Tak, jeśli:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- uzasadniono syntezy danych w meta-analizie</li> <li>- ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu syntezy wyników badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka wystąpiła</li> <li>- ORAZ zbadano przyczyny jakiegokolwiek heterogeniczności.</li> </ul>	TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy	TAK (niejasne w przypadku progresji niepełnosprawności)	TAK	TAK	TAK	TAK

Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi	Chen i wsp. 2022 [113]	Bose i wsp. 2022 [112]	Śladowska i wsp. 2022 [111]	Graves i wsp. 2022 [114]	Samjoo i wsp. 2020 [115]
	<p><b>Dla badań nie-RCT:</b>  <u>Tak, jeśli:</u>                      - uzasadniono syntezę danych w meta-analizie                      - ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu syntezy wyników badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka wystąpiła,                      - ORAZ wyniki łączne uzyskano na podstawie danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających zamiast na podstawie danych surowych; w przypadku braku danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających uzasadniono kumulację wyników na podstawie danych surowych,                      - ORAZ przedstawiono odrębne wyniki dla badań RCT i nie-RCT, w przypadku, gdy do przeglądu włączono oba typy badań.</p>	TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy	Uwzględniono jedynie badania RCT	Uwzględniono jedynie badania RCT	TAK	TAK
12. Jeżeli przeprowadzono meta-analizę, to czy oceniono potencjalny wpływ RoB w poszczególnych badaniach na wyniki meta-analizy lub innej syntezy wyników?	<p><u>Tak, jeśli:</u>                      - uwzględniono jedynie badania RCT o niskim RoB,                      - LUB w przypadku kumulacji wyników przeprowadzonej z uwzględnieniem badań RCT i/lub nie-RCT o zróżnicowanym RoB, przeprowadzono odpowiednie analizy oceniające potencjalny wpływ RoB na uzyskane wyniki.</p>	TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy	TAK	TAK	TAK	NIE	TAK
13. Czy wzięto pod uwagę RoB dla poszczególnych badań w przypadku interpretacji/omówienia wyników przeglądu? [Kluczowa domena]	<p><u>Tak, jeśli:</u>                      - w przeglądzie uwzględniono wyłącznie badania RCT o niskim ryzyku wystąpienia błędu systematycznego,                      - LUB jeśli uwzględniono badania RCT o umiarkowanym lub wysokim RoB lub badania nie-RCT; przedyskutowano wpływ RoB na wyniki przeglądu.</p>	TAK NIE	TAK	TAK	TAK	NIE	TAK
14. Czy wyjaśniono w wystarczający sposób i przedyskutowano zaobserwowaną w przeglądzie heterogeniczność wyników?	<p><u>Tak, jeśli:</u>                      - w przeglądzie nie obserwowano heterogeniczności wyników,                      - LUB w przypadku heterogeniczności wyników przeprowadzono analizę potencjalnych źródeł heterogeniczności i omówiono ich wpływ na wyniki przeglądu.</p>	TAK NIE	NIE	TAK	TAK	NIE	TAK
15. Jeżeli przeprowadzono ilościową syntezę wyników, to czy zamieszczono odpowiednią ocenę prawdopodobieństwa błędu publikacji (ang. <i>publication bias</i> )	<p><u>Tak, jeśli:</u>                      - wyniki oceny błędu publikacji przedstawiono graficznie lub wykonano testy statystyczne i</p>	TAK NIE	NIE	TAK	TAK	NIE	NIE

Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi	Chen i wsp. 2022 [113]	Bose i wsp. 2022 [112]	Śladowska i wsp. 2022 [111]	Graves i wsp. 2022 [114]	Samjoo i wsp. 2020 [115]
<b>i przedyskutowano jej prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu? [Kluczowa domena]</b>	przedyskutowano jego wpływ na wyniki przeglądu.	Nie przeprowadzono meta-analizy					
<b>16. Czy przedstawiono informacje o źródłach potencjalnego konfliktu interesów, w tym finansowania jakie autorzy otrzymywali w trakcie przeprowadzania przeglądu?</b>	<u>Tak, jeśli:</u> - autorzy przeglądu zaznaczyli brak konfliktu interesów, - LUB opisano źródła finansowania wraz z wyjaśnieniem sposobu postępowania w przypadku wystąpienia konfliktu interesów.	TAK NIE	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
<b>Końcowa ocena jakości metodologicznej (wiarygodności) przeglądu systematycznego</b>	<p><b>WYSOKA</b> - brak negatywnych odpowiedzi lub jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanej za niekluczową; przegląd systematyczny zapewnia dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań</p> <p><b>UMIARKOWANA</b> - więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanej za niekluczową*; przegląd systematyczny może zapewniać dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań</p> <p><b>NISKA</b> - jedna negatywna odpowiedź w kluczowej domenie bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach niekluczowych; przegląd systematyczny może nie zapewniać dostatecznie dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań</p> <p><b>KRYTYCZNIE NISKA</b> - więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej z lub bez negatywnych odpowiedzi w domenach niekluczowych; nie należy traktować przeglądu systematycznego jako dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań</p> <p>**Liczne negatywne odpowiedzi w domenach niekluczowych mogą obniżyć jakość przeglądu – w takim przypadku należy rozważyć obniżenie oceny jego jakości do niskiej:</p>	WYSOKA UMIARKOWANA NISKA KRYTYCZNIE NISKA	NISKA	NISKA	UMIARKOWANA	KRYTYCZNIE NISKA	<b>UMIARKOWANA</b>

**Tabela 321. Ocena przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2 (część 4).**

Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi	Tsvigoulis i wsp. 2016 [116]	Siddiqui i wsp. 2018 [117]	Piasecka-Stryczyńska i wsp. 2022 [118]	Drudge i wsp. 2022 [119]	Samjoo i wsp. 2023 [120]
<b>1. Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierają elementy PICO?</b>	<p><u>TAK, jeśli jest zawarta:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- populacja,</li> <li>- interwencja,</li> <li>- komparator,</li> <li>- punkty końcowe.</li> </ul> <p><u>Opcjonalnie (rekomendowane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ramy czasowe okresu obserwacji.</li> </ul>	TAK NIE	TAK	TAK	TAK	TAK	<b>Brak możliwości wiarygodnej oceny z uwagi na fakt, że w momencie sporządzania analizy klinicznej nie był jeszcze dostępny suplement do przeglądu.</b>
<b>2. Czy przegląd systematyczny zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody zastosowane w przeglądzie zostały ustalone przed jego przeprowadzeniem i czy uzasadniono wszystkie istotne odstępstwa od protokołu? [Kluczowa domena]</b>	<p><u>Częściowo TAK, jeśli:</u></p> <p>Autorzy przeglądu oświadczyli, że posiadają spisany protokół lub wytyczne, zawierające <u>wszystkie</u> poniższe elementy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- pytanie (pytania) badawcze,</li> <li>- strategię wyszukiwania,</li> <li>- kryteria włączenia/wykluczenia,</li> <li>- ocenę ryzyka wystąpienia błędu systematycznego.</li> </ul> <p><u>TAK, jeśli:</u></p> <p>Spełnione są wszystkie kryteria dla „częściowego TAK”, a dodatkowo protokół przeglądu został zarejestrowany i zawarto w nim:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- plan meta-analizy/syntezy danych, jeśli będzie wykonana ORAZ</li> <li>- plan badania przyczyn heterogeniczności,</li> <li>- uzasadnienie jakichkolwiek odstępstw od protokołu.</li> </ul>	TAK Częściowo TAK NIE	NIE	NIE	NIE	Częściowo TAK	
<b>3. Czy uzasadniono wybór rodzaju badań włączonych do przeglądu?</b>	<p><u>TAK, jeśli uwzględniono jedno z poniższych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- uzasadnienie włączenia jedynie badań randomizowanych (RCT),</li> <li>- LUB uzasadnienie włączenia jedynie badań nierandomizowanych (nie-RCT),</li> <li>- LUB uzasadnienie włączenia zarówno badań RCT jak i nie-RCT.</li> </ul>	TAK NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	
<b>4. Czy przeprowadzono kompleksową strategię wyszukiwania literatury? [Kluczowa domena]</b>	<p><u>Częściowo TAK, jeśli (wszystkie z poniższych):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- przeszukano co najmniej 2 bazy informacji medycznej (istotne dla pytania badawczego),</li> <li>- przedstawiono słowa kluczowe i/lub strategię wyszukiwania,</li> <li>- w przypadku zastosowania ograniczeń (np. dla języka publikacji) uzasadniono takie postępowanie.</li> </ul>	TAK Częściowo TAK NIE	Częściowo TAK	Częściowo TAK	Częściowo TAK	TAK	

Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi	Tsivgoulis i wsp. 2016 [116]	Siddiqui i wsp. 2018 [117]	Piasecka-Stryczyńska i wsp. 2022 [118]	Drudge i wsp. 2022 [119]	Samjoo i wsp. 2023 [120]
	<p><u>TAK, jeśli dodatkowo (wszystkie z poniższych):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- przeszukano referencje/bibliografie odnalezionych badań,</li> <li>- przeszukano rejestry badań klinicznych,</li> <li>- uwzględniono opinie ekspertów z danej dziedziny,</li> <li>- przeszukano w uzasadnionych przypadkach „szarą literaturę”,</li> <li>- przeszukiwanie przeprowadzono w ciągu 24 miesięcy przed zakończeniem tworzenia przeglądu.</li> </ul>						
<b>5. Czy selekcja badań do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?</b>	<p><u>TAK, jeśli jedno z poniższych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- co najmniej dwóch analityków niezależnie kwalifikowało badania do przeglądu i uzyskali konsensus co do tego, które badania zostaną włączone,</li> <li>- LUB dwóch analityków kwalifikowało zidentyfikowane badania do przeglądu i uzyskało dobrą zgodność (<math>\geq 80\%</math>); a pozostała część badań została zakwalifikowana przez jednego analityka.</li> </ul>	TAK NIE	TAK	TAK	TAK	TAK	
<b>6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?</b>	<p><u>TAK, jeśli jedno z poniższych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- co najmniej dwóch analityków osiągnęło konsensus, co do tego, które dane należy wyekstrahować z włączonych badań,</li> <li>- LUB dwóch analityków ekstrahowało dane z części włączonych badań i osiągnęli oni dobrą zgodność (<math>\geq 80\%</math>); pozostała część danych została wyekstrahowana przez jednego z analityków.</li> </ul>	TAK NIE	TAK	TAK	TAK	TAK	
<b>7. Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z przyczynami wykluczenia? [Kluczowa domena]</b>	<p><u>Częściowo TAK, jeśli:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- przedstawiono listę wszystkich potencjalnie kwalifikujących się do przeglądu badań, które na podstawie analizy pełnych tekstów zostały wykluczone z przeglądu.</li> </ul> <p><u>TAK, jeśli dodatkowo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- podano uzasadnienie wykluczenia każdego badania potencjalnie kwalifikującego się do przeglądu.</li> </ul>	TAK Częściowo TAK NIE	TAK	Częściowo TAK	Częściowo TAK	TAK	
<b>8. Czy przedstawiono wystarczająco dokładną charakterystykę badań włączonych do przeglądu?</b>	<p><u>Częściowo TAK, jeśli (wszystkie poniższe):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- opisano populację,</li> <li>- opisano interwencje,</li> <li>- opisano komparatory,</li> </ul>	TAK Częściowo TAK NIE	TAK	TAK	TAK	TAK	

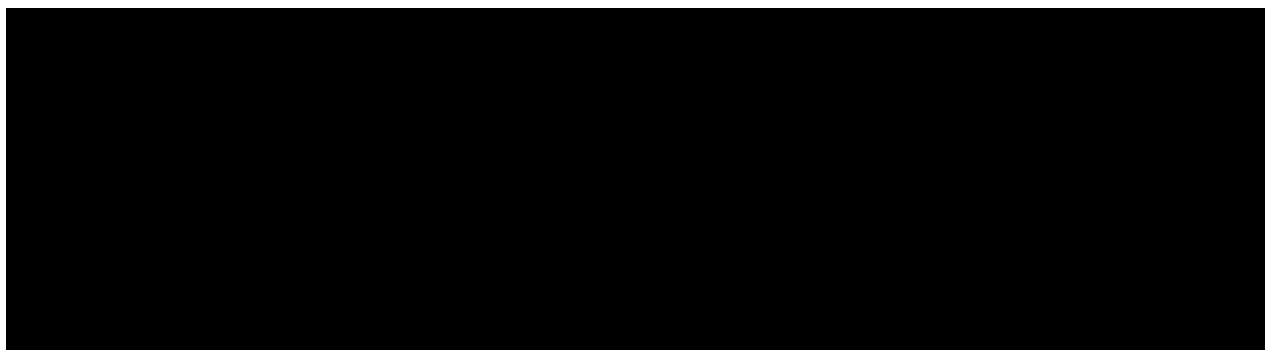
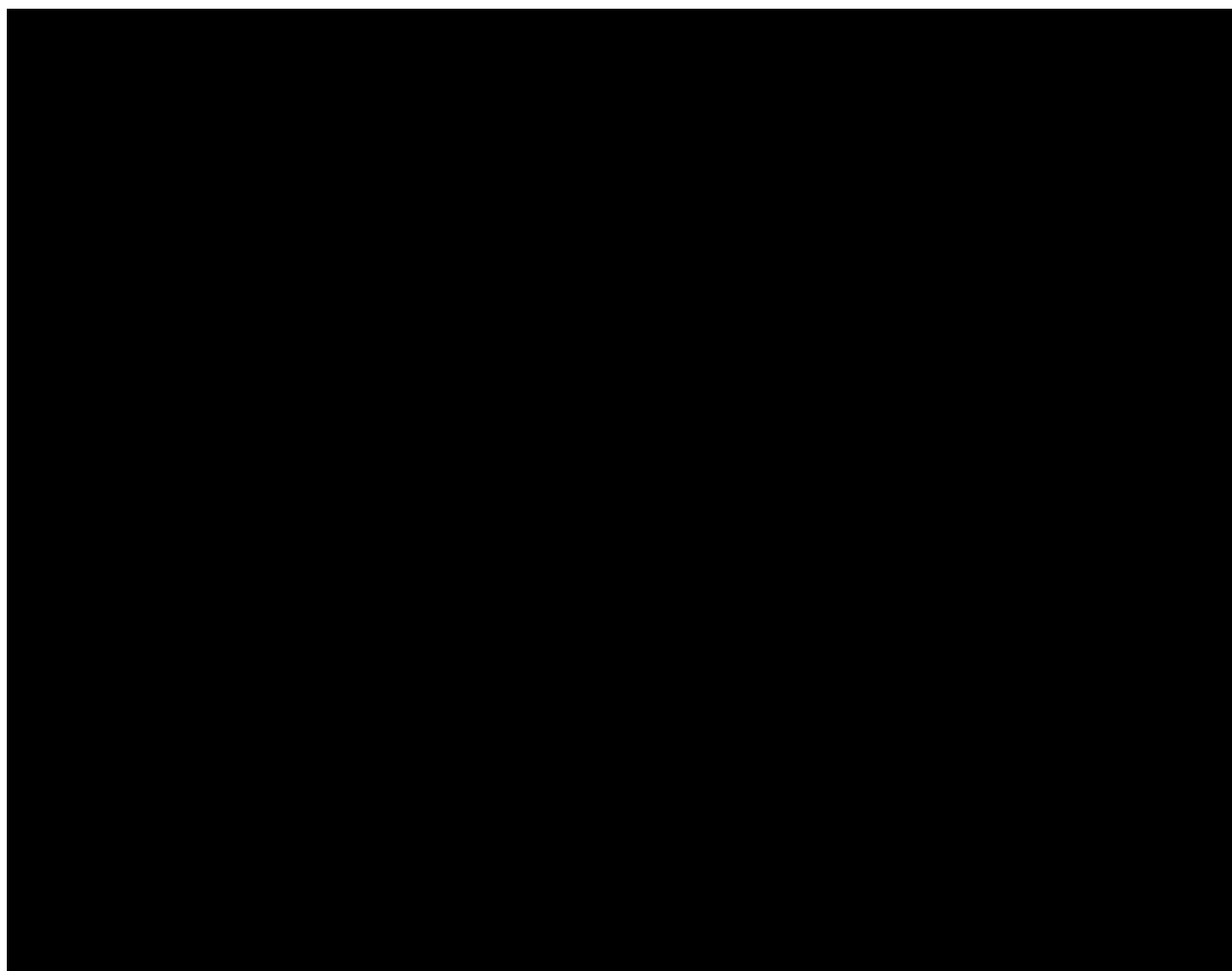
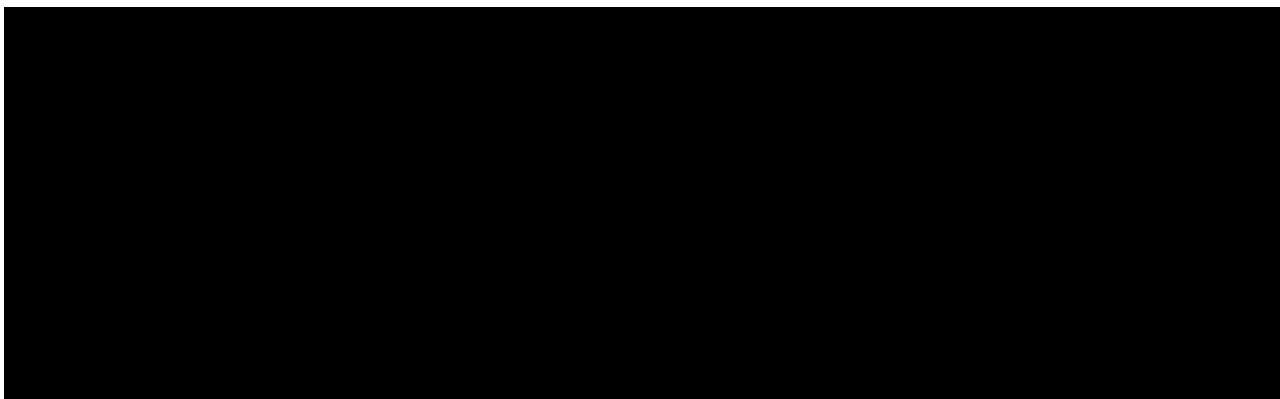
Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi	Tsivgoulis i wsp. 2016 [116]	Siddiqui i wsp. 2018 [117]	Piasecka-Stryczyńska i wsp. 2022 [118]	Drudge i wsp. 2022 [119]	Samjoo i wsp. 2023 [120]
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- opisano punkty końcowe,</li> <li>- opisano projekt badania.</li> </ul> <p><u>TAK, jeśli dodatkowo (wszystkie poniższe):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- szczegółowo opisano populację,</li> <li>- szczegółowo opisano interwencję (uwzględniając w uzasadnionych przypadkach dawki),</li> <li>- szczegółowo opisano komparator (uwzględniając w uzasadnionych przypadkach dawki),</li> <li>- opisano założenia/warunki w jakich przeprowadzono badania (ang. <i>study's setting</i>),</li> <li>- określono ramy czasowe okresu obserwacji.</li> </ul>						
<p><b>9. Czy zastosowano odpowiednie narzędzia do oceny ryzyka błędu systematycznego (ang. <i>risk of bias</i>, RoB) dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu? [Kluczowa domena]</b></p>	<p><b><u>Dla badań RCT:</u></b></p> <p><u>Dla „częściowego TAK” RoB powinno być ocenione na podstawie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- braku ukrycia kodu alokacji (ang. <i>unconcealed allocation</i>) ORAZ</li> <li>- braku zaślepienia pacjentów oraz osób oceniających wyniki (niewymagane w przypadku obiektywnych punktów końcowych, takich jak zgon z jakiegokolwiek przyczyny).</li> </ul> <p><u>TAK, jeśli dodatkowo oceniono RoB na podstawie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- nieprawidłowej techniki randomizacji (nie w pełni losowej) ORAZ</li> <li>- selektywnego raportowania wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla określonego punktu końcowego.</li> </ul>	<p>TAK Częściowo TAK NIE Uwzględniono jedynie badania nie-RCT</p>	NIE	Częściowo TAK	TAK	TAK	
	<p><b><u>Dla badań nie-RCT:</u></b></p> <p><u>Dla „częściowego TAK” RoB powinno być ocenione na podstawie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- czynników zakłócających ORAZ</li> <li>- błędu systematycznego doboru próby (ang. <i>selection bias</i>).</li> </ul> <p><u>TAK, jeśli dodatkowo oceniono RoB na podstawie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- metod zastosowanych w celu ustalenia pewności ekspozycji oraz punktów końcowych ORAZ</li> </ul>	<p>TAK Częściowo TAK NIE Uwzględniono jedynie badania RCT</p>	NIE	Uwzględniono jedynie badania RCT	TAK	Uwzględniono jedynie badania RCT	

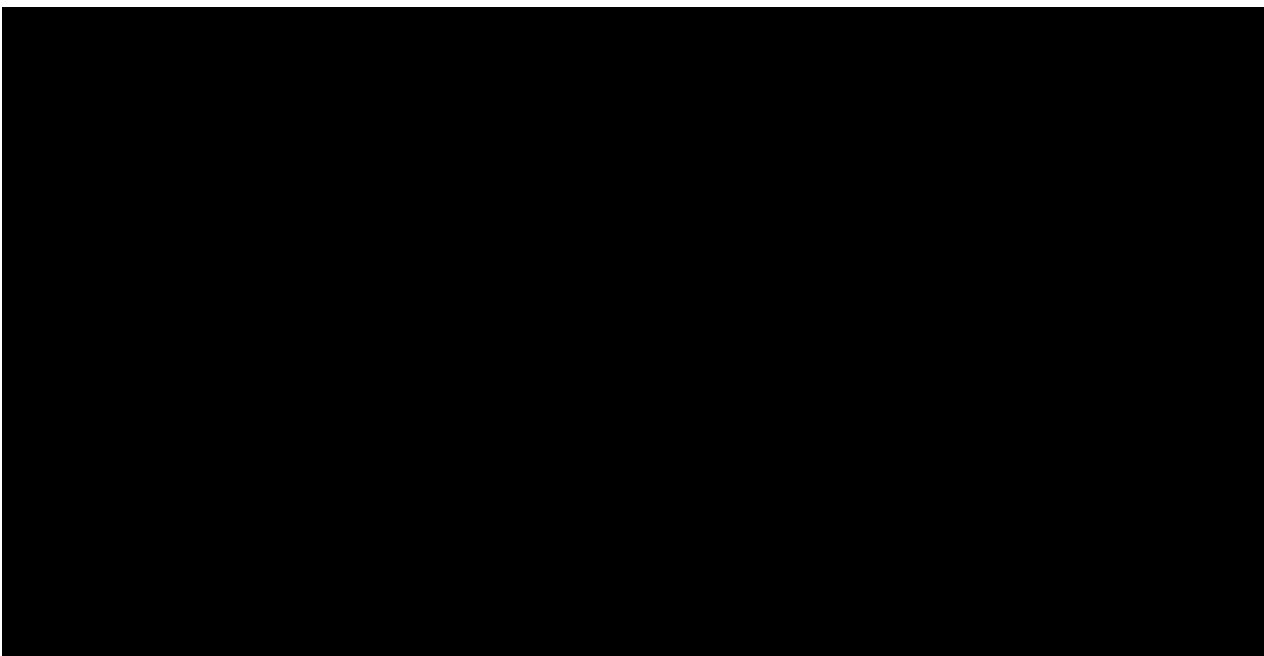
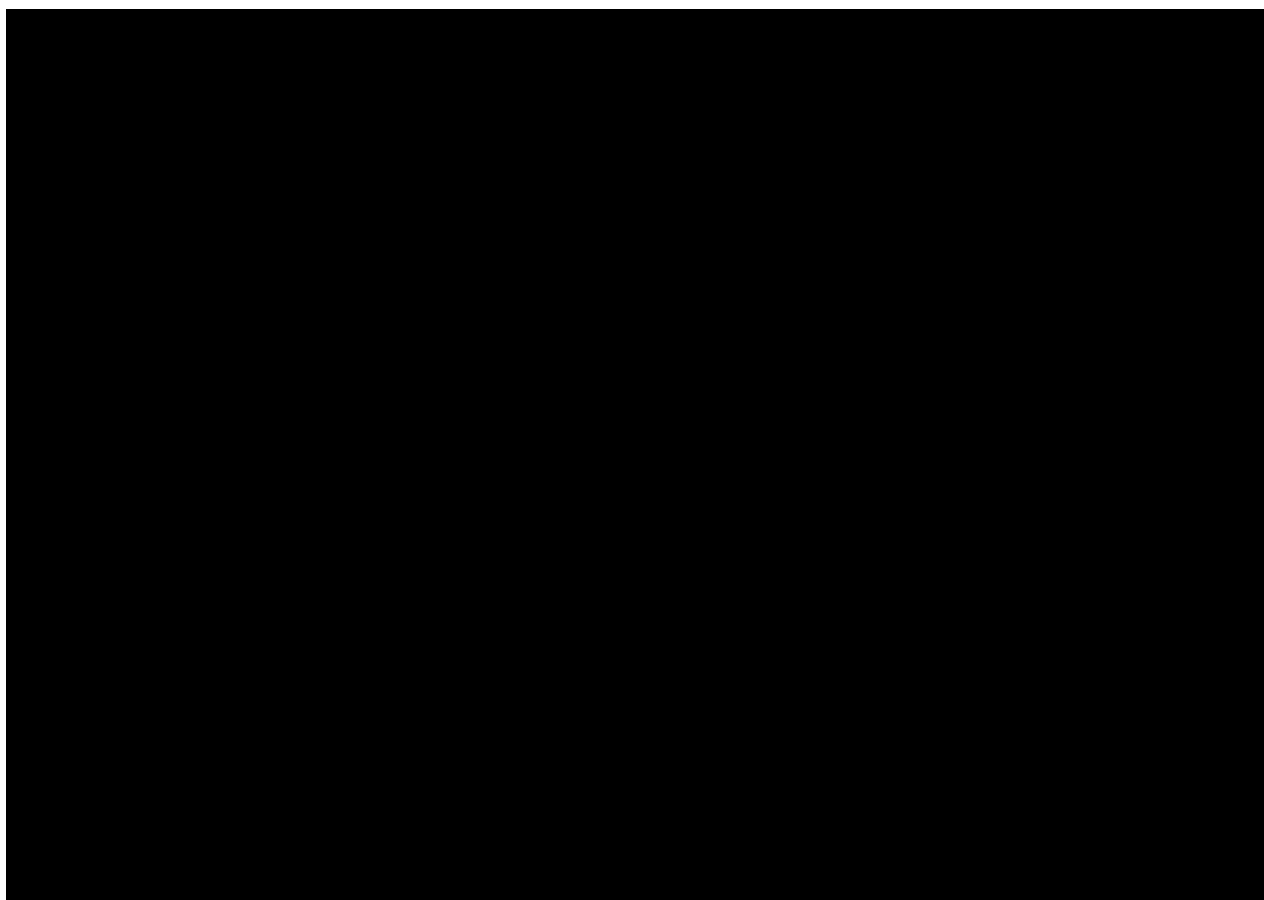


Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi	Tsivgoulis i wsp. 2016 [116]	Siddiqui i wsp. 2018 [117]	Piasecka-Stryczyńska i wsp. 2022 [118]	Drudge i wsp. 2022 [119]	Samjoo i wsp. 2023 [120]
	- selekcji raportowanych wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla danego punktu końcowego.						
<b>10. Czy przedstawiono informację na temat źródła finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu?</b>	<p><u>TAK, jeśli:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- zamieszczono źródła finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu. <i>Komentarz: Jeżeli w przeglądzie podano informację, że poszukiwano informacji odnośnie źródeł finansowania, ale nie były one raportowane we włączonych badaniach, należy zaznaczyć odpowiedź „TAK”.</i></li> </ul>	TAK NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	
<b>11. Czy w przypadku przeprowadzenia meta-analizy zastosowano odpowiednią metodę syntezy wyników? [Kluczowa domena]</b>	<p><u>Dla badań RCT:</u></p> <p><u>Tak, jeśli:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- uzasadniono syntezę danych w meta-analizie</li> <li>- ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu syntezy wyników badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka wystąpiła</li> <li>- ORAZ zbadano przyczyny jakiegokolwiek heterogeniczności.</li> </ul>	TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy	TAK	TAK	TAK	
	<p><u>Dla badań nie-RCT:</u></p> <p><u>Tak, jeśli:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- uzasadniono syntezę danych w meta-analizie</li> <li>- ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu syntezy wyników badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka wystąpiła,</li> <li>- ORAZ wyniki łączne uzyskano na podstawie danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających zamiast na podstawie danych surowych; w przypadku braku danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających uzasadniono kumulację wyników na podstawie danych surowych,</li> <li>- ORAZ przedstawiono odrębne wyniki dla badań RCT i nie-RCT,</li> </ul> <p>w przypadku, gdy do przeglądu włączono oba typy badań.</p>	TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy	TAK	Nie przeprowadzono meta-analizy	TAK	Nie przeprowadzono meta-analizy	
<b>12. Jeżeli przeprowadzono meta-analizę, to czy oceniono potencjalny wpływ RoB w poszczególnych badaniach na wyniki meta-analizy lub innej syntezy wyników?</b>	<p><u>Tak, jeśli:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- uwzględniono jedynie badania RCT o niskim RoB,</li> <li>- LUB w przypadku kumulacji wyników przeprowadzonej z uwzględnieniem badań RCT i/lub nie-RCT o zróżnicowanym RoB, przeprowadzono odpowiednie analizy</li> </ul>	TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy	NIE	TAK	NIE	TAK	

Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi	Tsivgoulis i wsp. 2016 [116]	Siddiqui i wsp. 2018 [117]	Piasecka-Stryczyńska i wsp. 2022 [118]	Drudge i wsp. 2022 [119]	Samjoo i wsp. 2023 [120]
	oceniające potencjalny wpływ RoB na uzyskane wyniki.						
<b>13. Czy wzięto pod uwagę RoB dla poszczególnych badań w przypadku interpretacji/omówienia wyników przeglądu? [Kluczowa domena]</b>	<p><u>Tak, jeśli:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- w przeglądzie uwzględniono wyłącznie badania RCT o niskim ryzyku wystąpienia błędu systematycznego,</li> <li>- LUB jeśli uwzględniono badania RCT o umiarkowanym lub wysokim RoB lub badania nie-RCT; przedyskutowano wpływ RoB na wyniki przeglądu.</li> </ul>	TAK NIE	NIE	TAK	NIE	TAK	
<b>14. Czy wyjaśniono w wystarczający sposób i przedyskutowano zaobserwowaną w przeglądzie heterogeniczność wyników?</b>	<p><u>Tak, jeśli:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- w przeglądzie nie obserwowano heterogeniczności wyników,</li> <li>- LUB w przypadku heterogeniczności wyników przeprowadzono analizę potencjalnych źródeł heterogeniczności i omówiono ich wpływ na wyniki przeglądu.</li> </ul>	TAK NIE	TAK	TAK	TAK	NIE	
<b>15. Jeżeli przeprowadzono ilościową syntezę wyników, to czy zamieszczono odpowiednią ocenę prawdopodobieństwa błędu publikacji (ang. <i>publication bias</i>) i przedyskutowano jej prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu? [Kluczowa domena]</b>	<p><u>Tak, jeśli:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- wyniki oceny błędu publikacji przedstawiono graficznie lub wykonano testy statystyczne i przedyskutowano jego wpływ na wyniki przeglądu.</li> </ul>	TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analazy	NIE	NIE	NIE	NIE	
<b>16. Czy przedstawiono informacje o źródłach potencjalnego konfliktu interesów, w tym finansowania jakie autorzy otrzymywali w trakcie przeprowadzania przeglądu?</b>	<p><u>Tak, jeśli:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- autorzy przeglądu zaznaczyli brak konfliktu interesów,</li> <li>- LUB opisano źródła finansowania wraz z wyjaśnieniem sposobu postępowania w przypadku wystąpienia konfliktu interesów.</li> </ul>	TAK NIE	TAK	TAK	TAK	TAK	
<b>Końcowa ocena jakości metodologicznej (wiarygodności) przeglądu systematycznego</b>	<p><b>WYSOKA</b> - brak negatywnych odpowiedzi lub jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanej za niekluczową; przegląd systematyczny zapewnia dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań</p> <p><b>UMIARKOWANA</b> - więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanej za niekluczową*; przegląd systematyczny może zapewniać dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań</p>	WYSOKA UMIARKOWANA NISKA KRYTYCZNIE NISKA	KRYTYCZNIE NISKA	KRYTYCZNIE NISKA	KRYTYCZNIE NISKA	NISKA	

Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi	Tsivgoulis i wsp. 2016 [116]	Siddiqui i wsp. 2018 [117]	Piasecka-Stryczyńska i wsp. 2022 [118]	Drudge i wsp. 2022 [119]	Samjoo i wsp. 2023 [120]
	<p><b>NISKA</b> - jedna negatywna odpowiedź w kluczowej domenie bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach niekluczowych; przegląd systematyczny może nie zapewniać dostatecznie dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań</p> <p><b>KRYTYCZNIE NISKA</b> - więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej z lub bez negatywnych odpowiedzi w domenach niekluczowych; nie należy traktować przeglądu systematycznego jako dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań</p> <p>**Liczne negatywne odpowiedzi w domenach niekluczowych mogą obniżyć jakość przeglądu – w takim przypadku należy rozważyć obniżenie oceny jego jakości do niskiej:</p>						

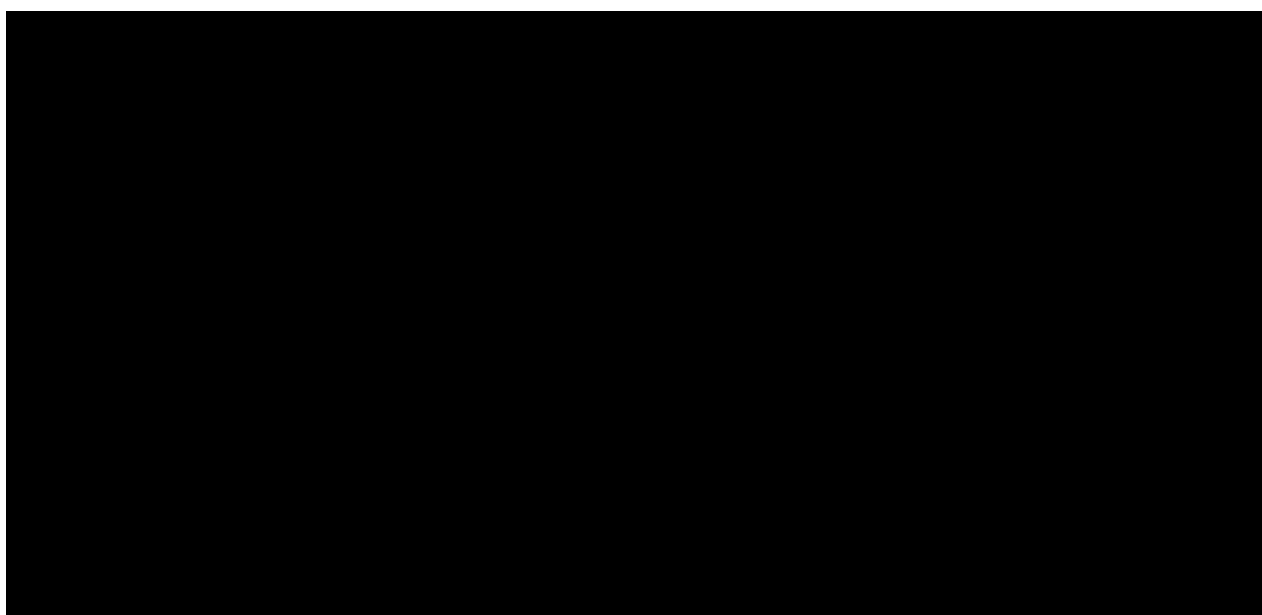
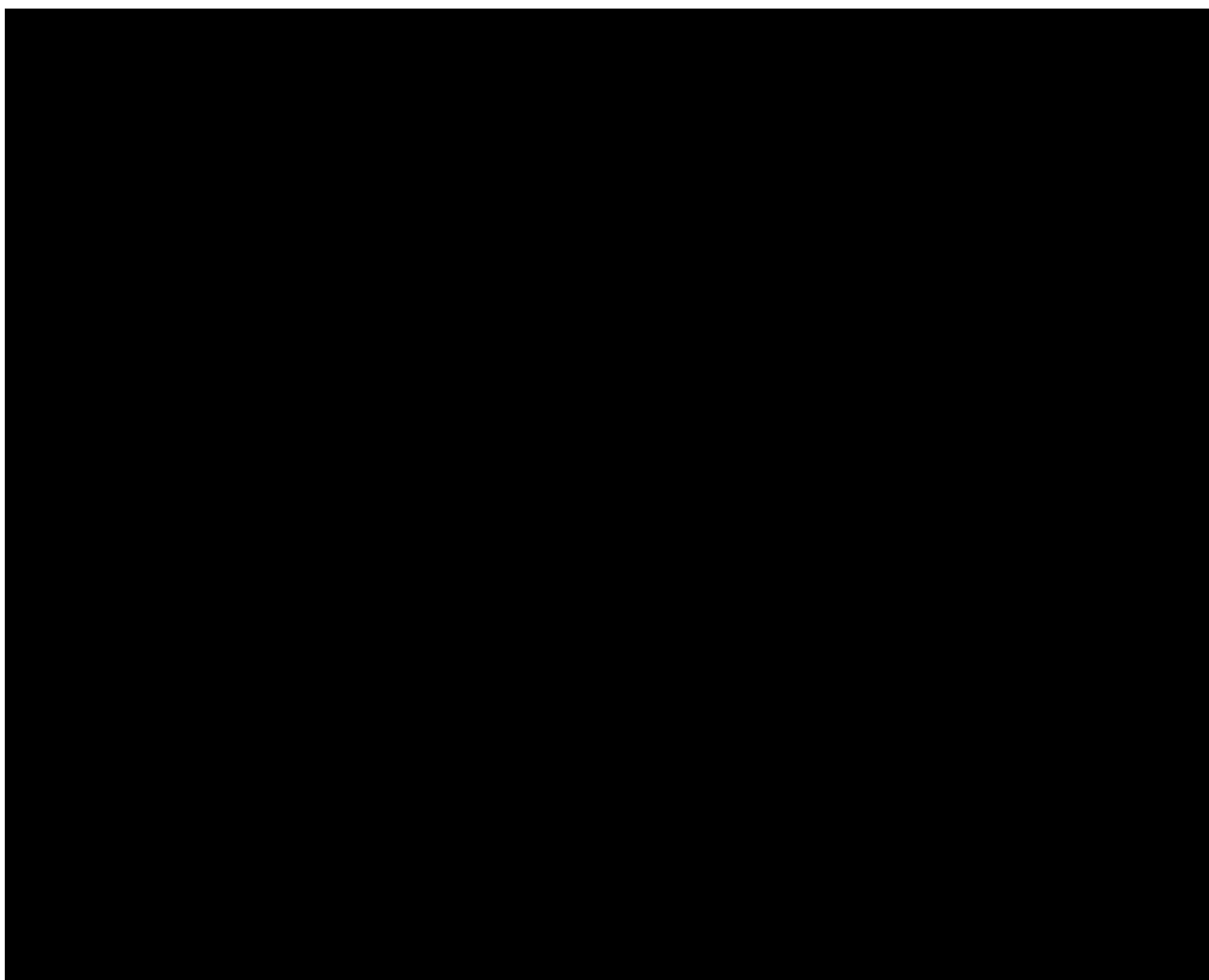




---

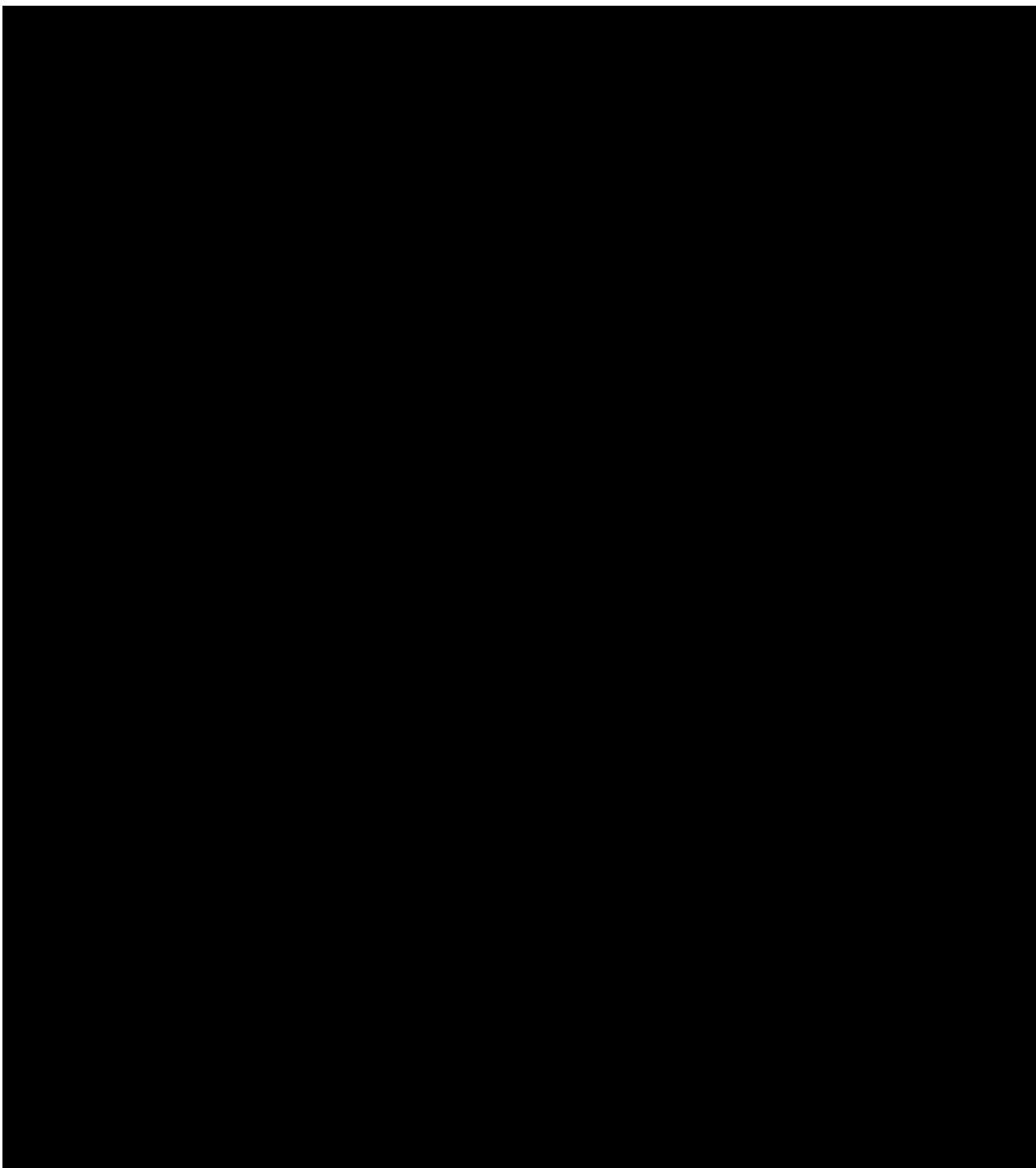
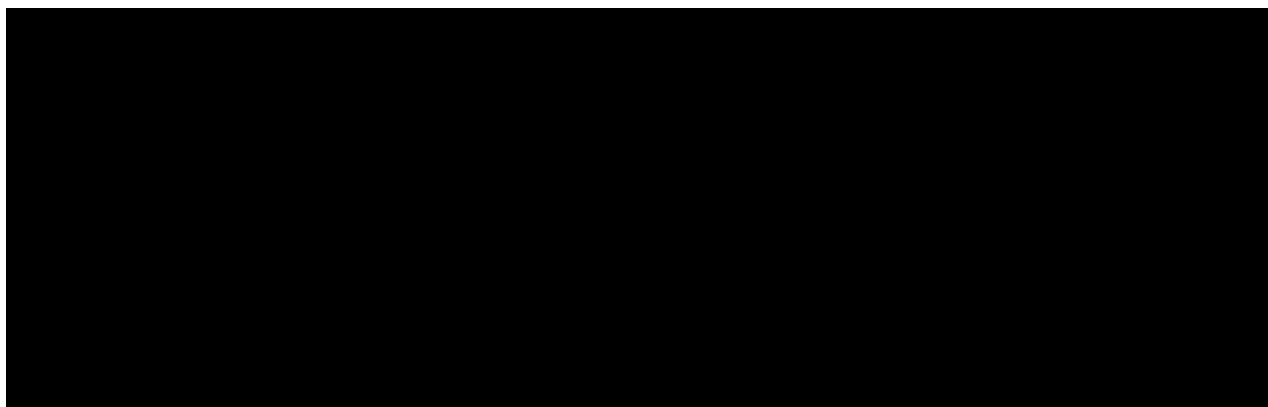
\*\*\*\* Watkins C, Bennett I. A simple method for combining binomial counts or proportions with hazard ratios for evidence synthesis of time-to-event data. *Res Synth Methods*. 2018;9(3):352-360. doi:10.1002/jrsm.1301

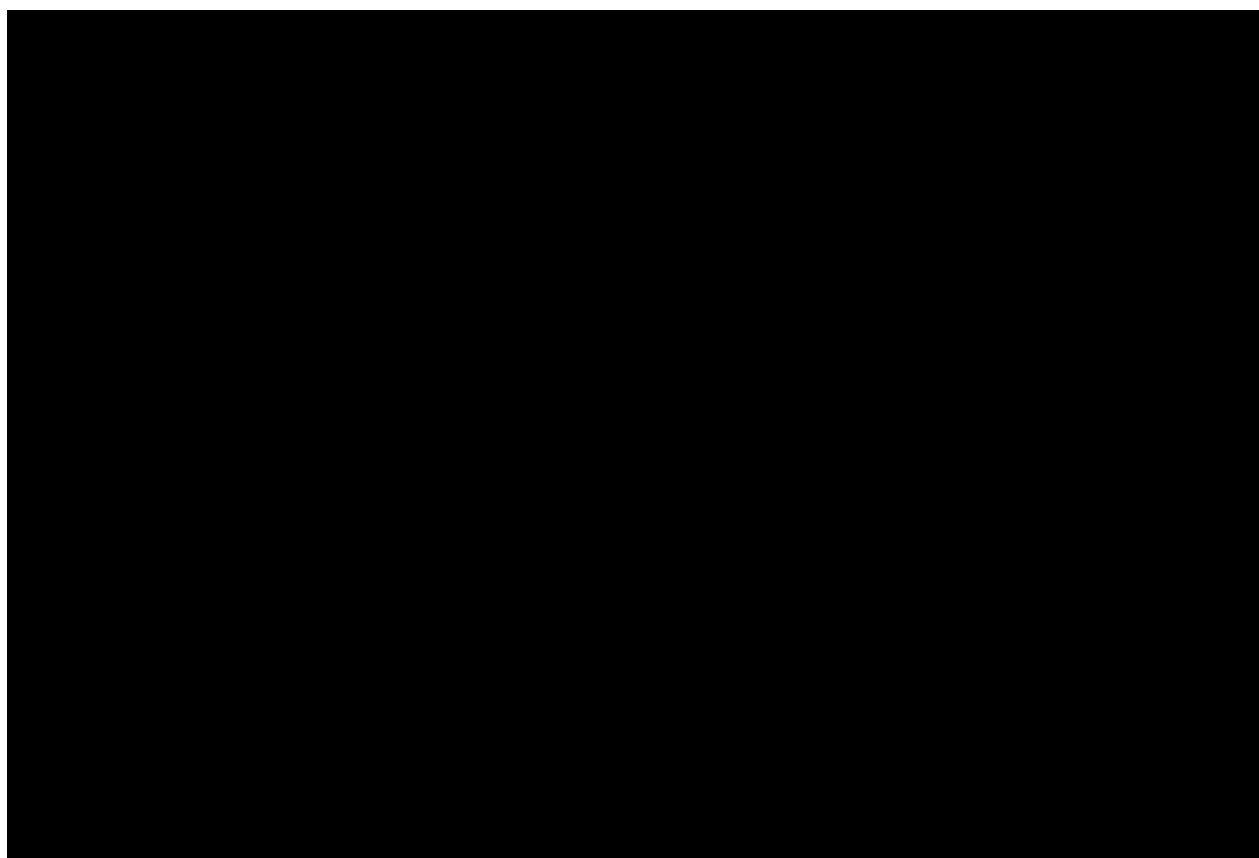
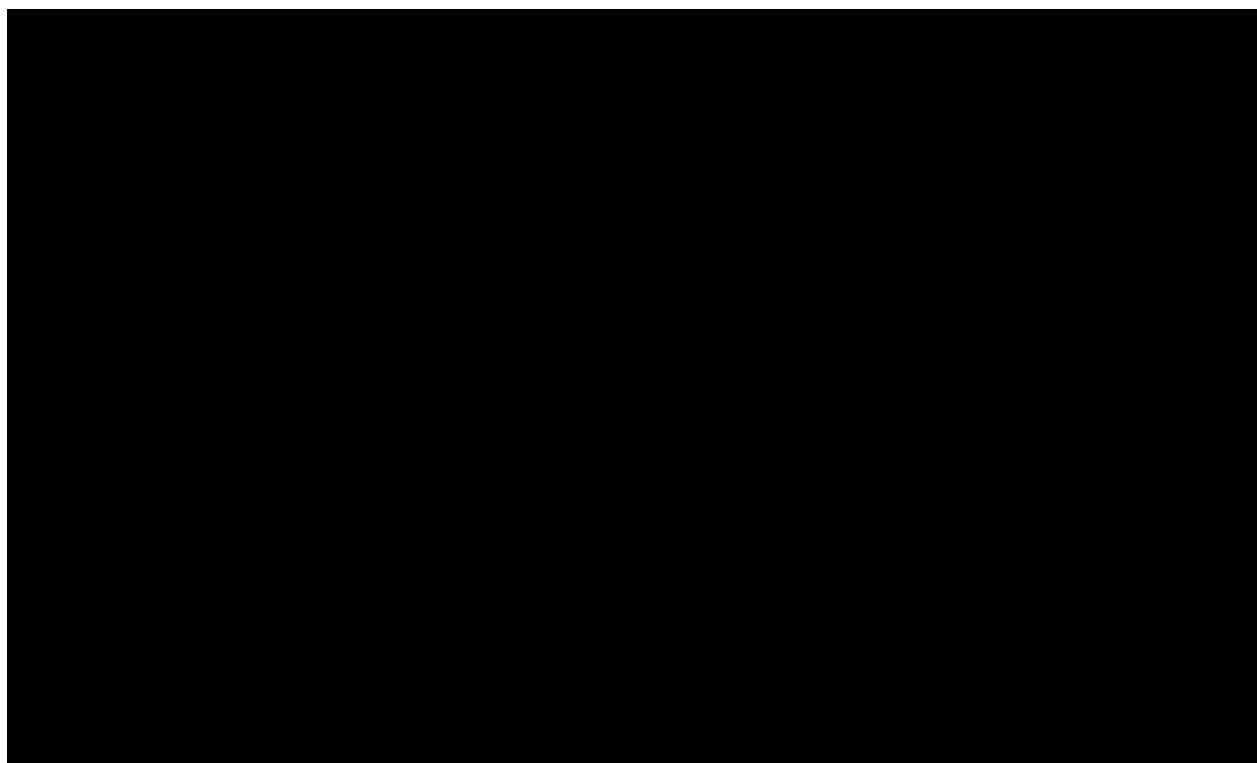
\*\*\*\*\* Tierney JF, Stewart LA, Ghersi D, Burdett S, Sydes MR. Practical methods for incorporating summary time-to-event data into meta-analysis. *Trials*. 2007;8:16. Published 2007 Jun 7. doi:10.1186/1745-6215-8-16



---

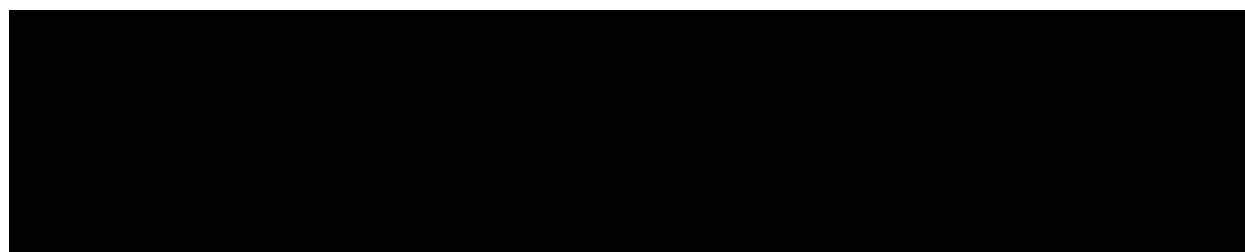
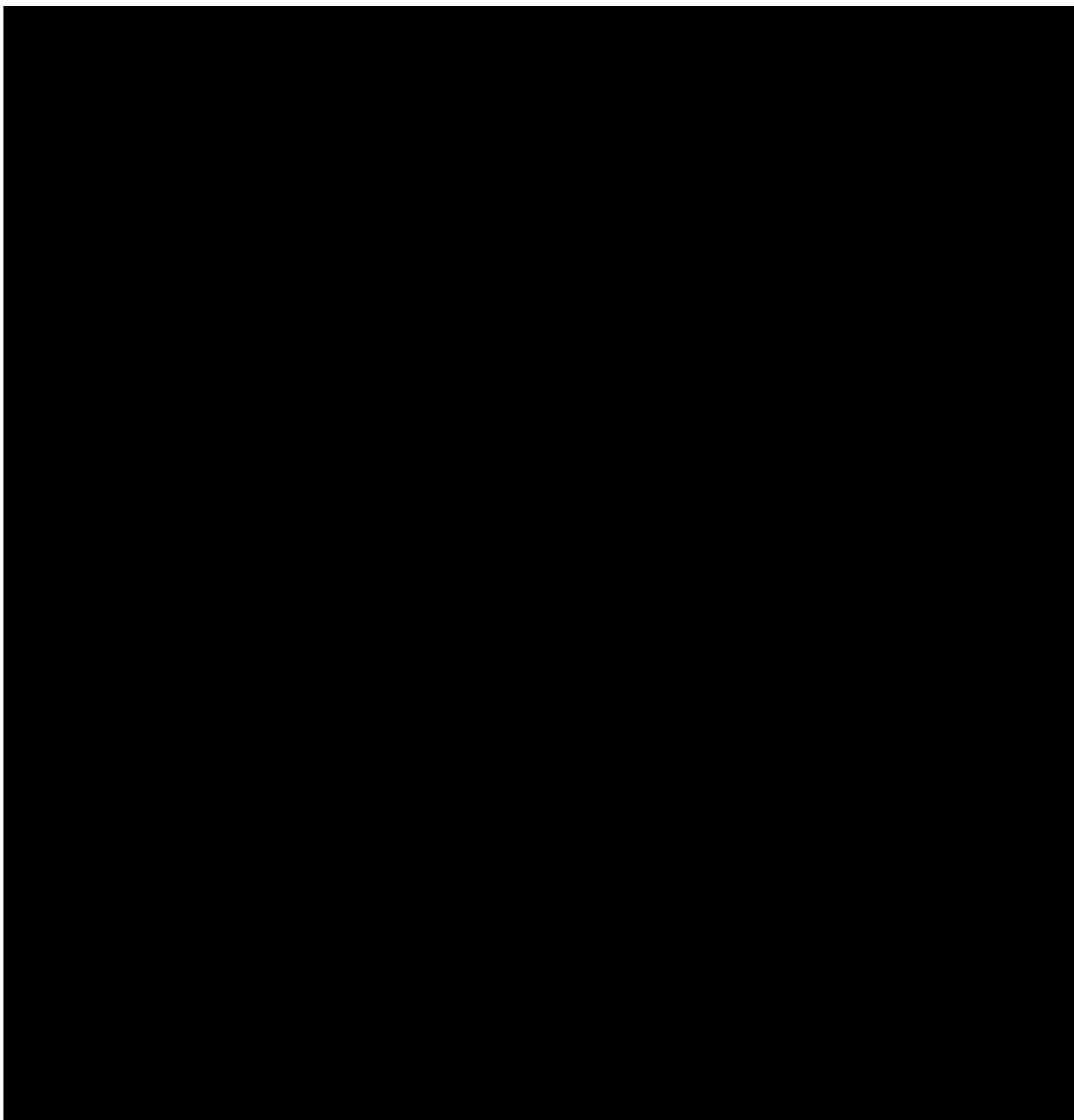
\*\*\*\* Durelli L, Verdun E, Barbero P, et al. Every-other-day interferon beta-1b versus once-weekly interferon beta-1a for multiple sclerosis: results of a 2-year prospective randomised multicentre study (INCOMIN). *Lancet*. 2002;359(9316):1453-1460. doi:10.1016/s0140-6736(02)08430-1





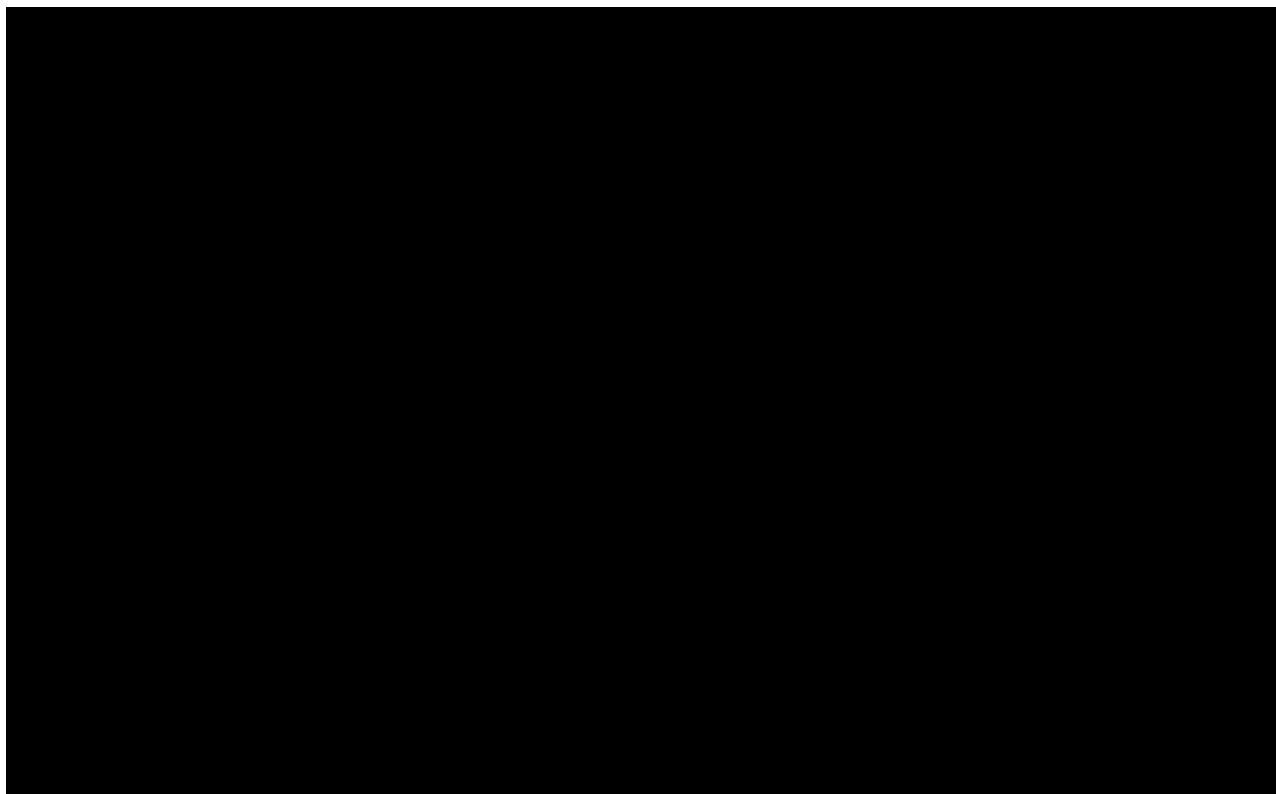
§§§§§ McCool R, Wilson K, Arber M, Fleetwood K, Toupin S et al. (2019) Systematic review and network metaanalysis comparing ocrelizumab with other treatments for relapsing multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders* 29 55-61  
National Institute for Health and Care Excellence (2018). Technology appraisal guidance TA533:ocrelizumab for treating relapsing–remitting multiple sclerosis. <http://www.nice.org.uk/guidance/ta533>  
Vartanian T (2003) An examination of the results of the EVIDENCE, INCOMIN, and phase III studies of interferon beta products in the treatment of multiple sclerosis. *Clinical Therapeutics* 25 (1): 105-118





---

\*\*\*\*\* McCool R, Wilson K, Arber M, Fleetwood K, Toupin S et al. (2019) Systematic review and network metaanalysis comparing ocrelizumab with other treatments for relapsing multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders* 29 55-61  
National Institute for Health and Care Excellence (2018). Technology appraisal guidance TA533:ocrelizumab for treating relapsing–remitting multiple sclerosis. <http://www.nice.org.uk/guidance/ta533>  
Vartanian T (2003) An examination of the results of the EVIDENCE, INCOMIN, and phase III studies of interferon beta products in the treatment of multiple sclerosis. *Clinical Therapeutics* 25 (1): 105-118



+++++ Rücker G (2012) Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. *Res Synth Methods* 3(4):312–324.

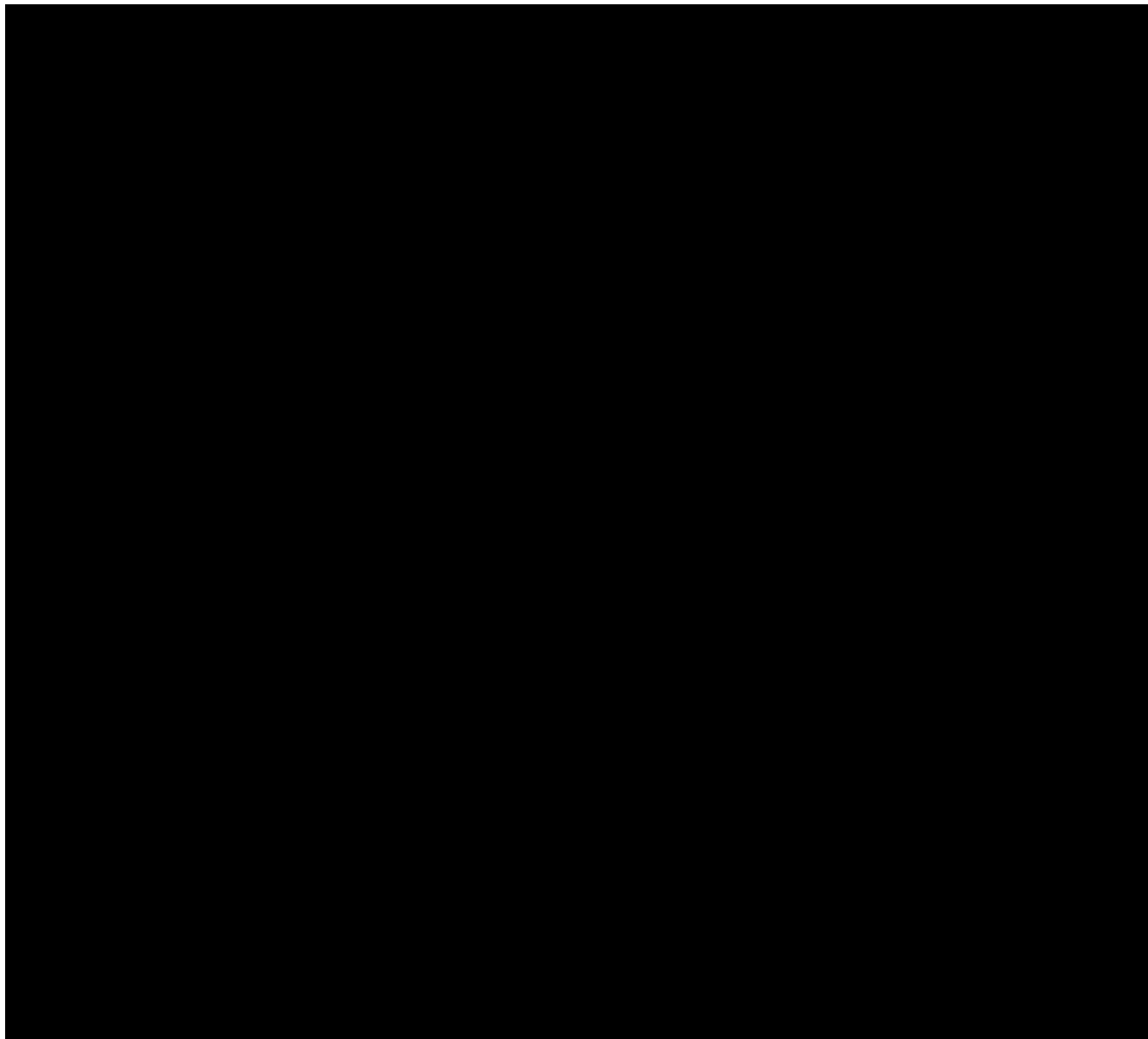
Rücker, G., Schwarzer, G. Ranking treatments in frequentist network meta-analysis works without resampling methods. *BMC Med Res Methodol* 15, 58 (2015). <https://doi.org/10.1186/s12874-015-0060-8>

+++++ Neupane B, Richer D, Bonner AJ et al (2014) Network metaanalysis using R: a review of currently available automated packages. *PLoS ONE* 9(12):e115065. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0115065>

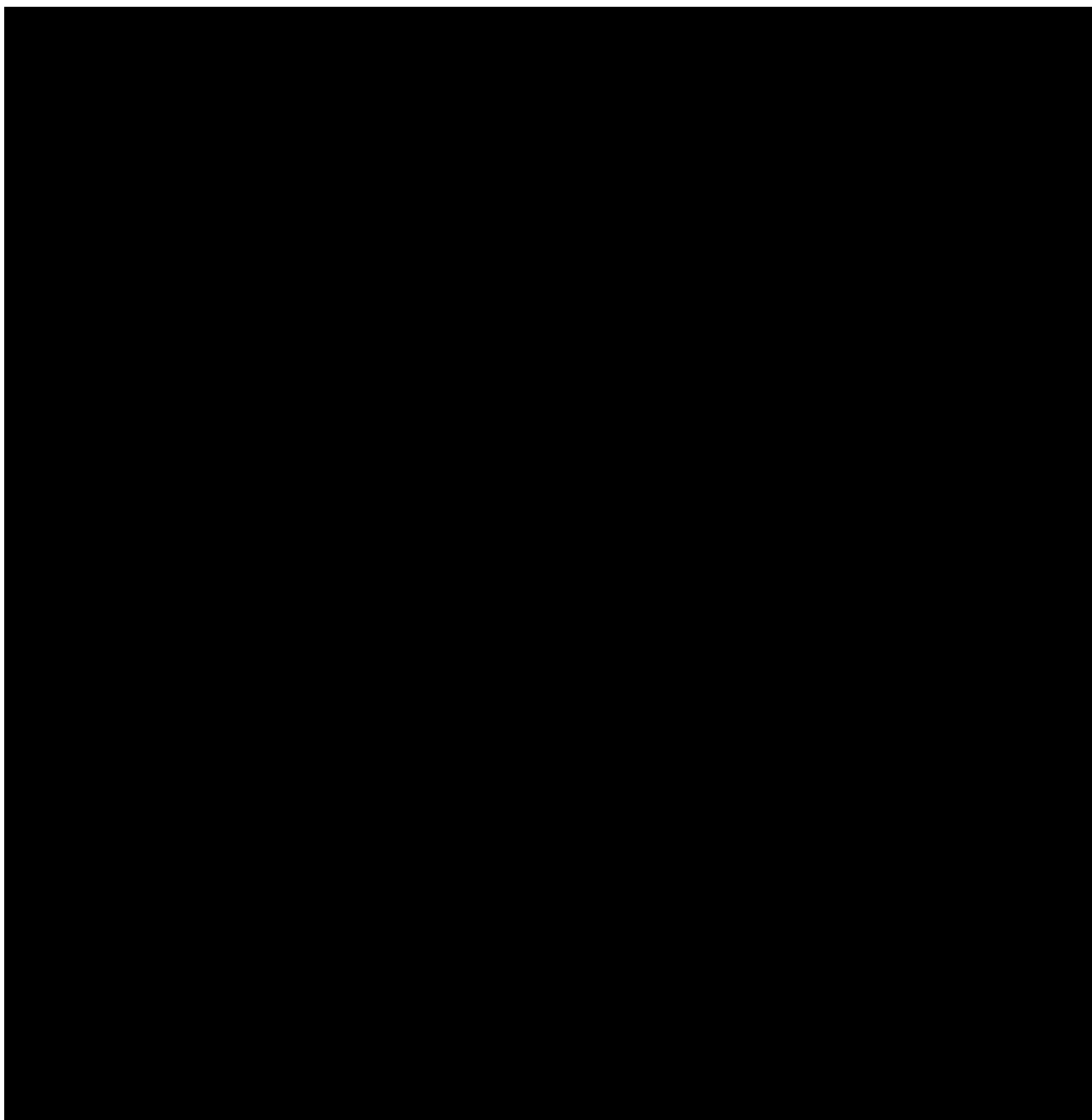
§§§§§ Freeman SC, Fisher D, White IR et al (2019) Identifying inconsistency in network meta-analysis: is the net heat plot a reliable method? *Stat Med* 38:5547–5564.

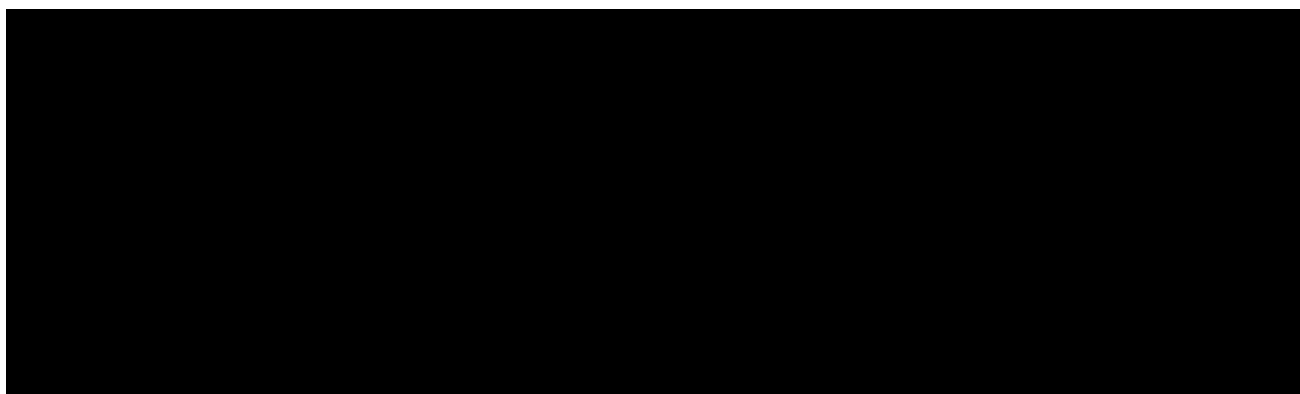
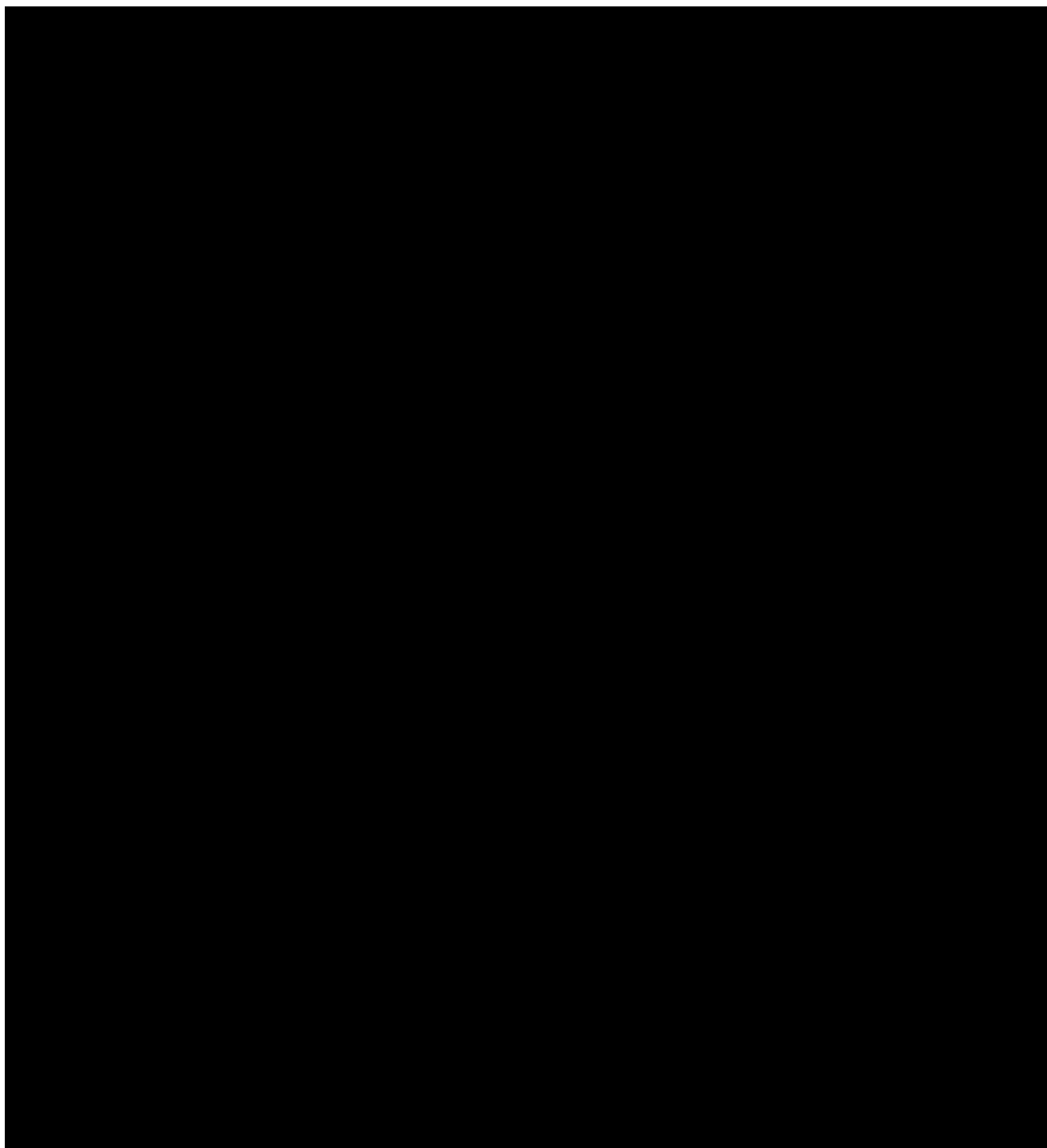
\*\*\*\*\* Rücker G, Schwarzer G (2015) Ranking treatments in frequentist network meta-analysis works without resampling methods. *BMC Med Res Methodol* 15:58

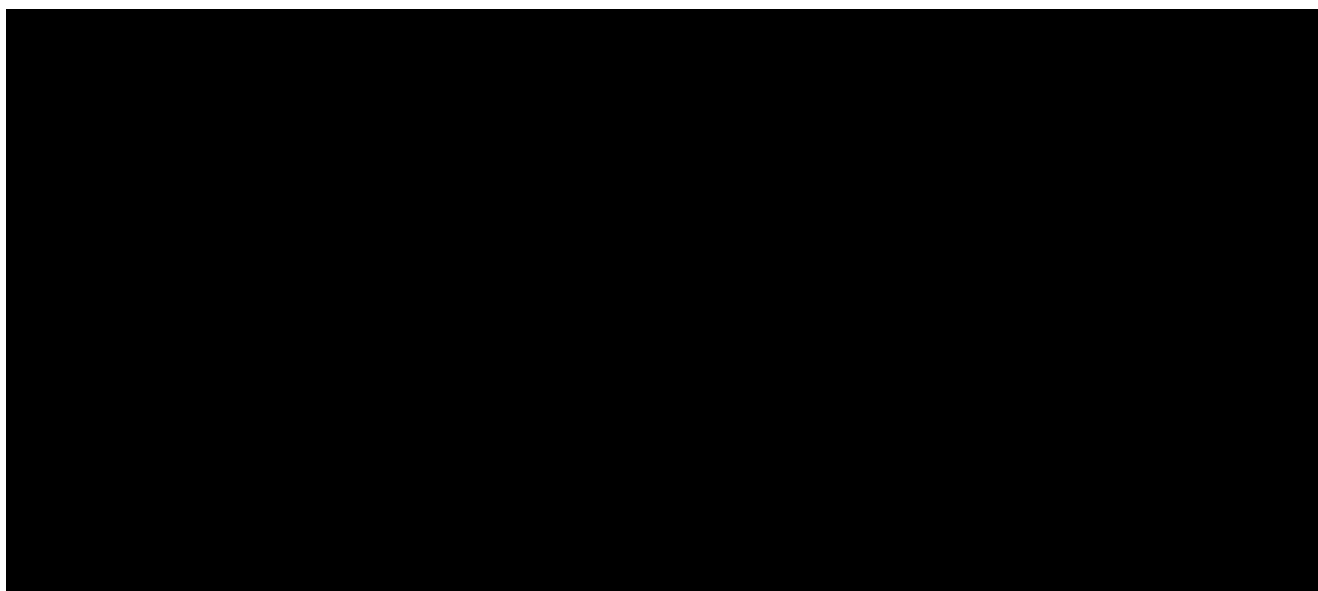
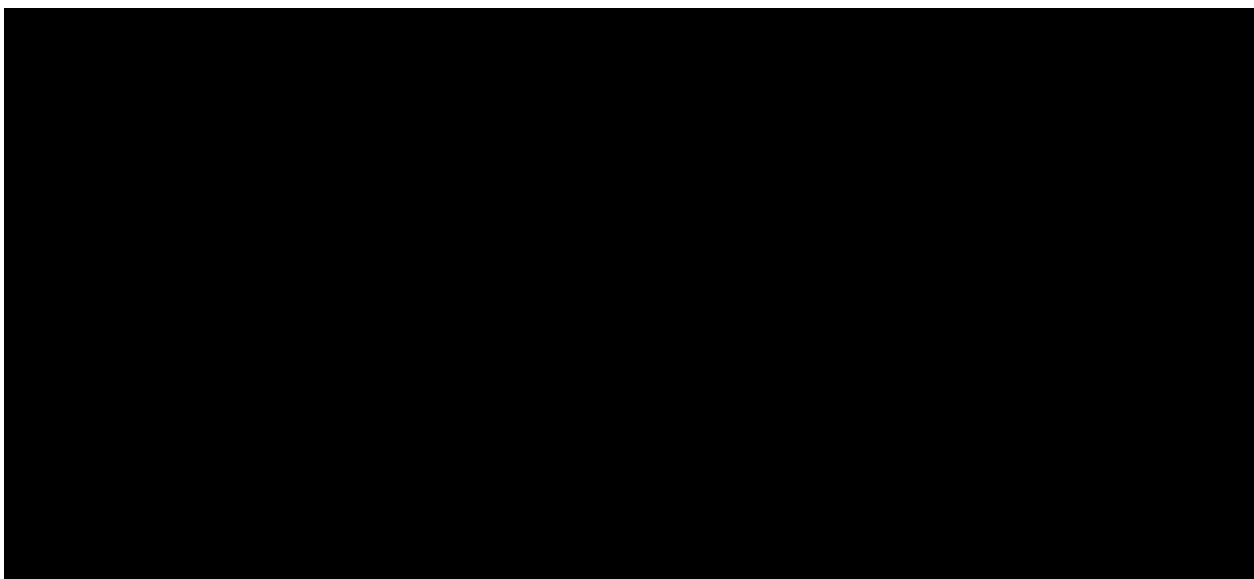
Produkt leczniczy Tysabri® (natalizumab 150 mg, roztwór do wstrzykiwań, do podania podskórnego) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Produkt leczniczy Tysabri® (natalizumab 150 mg, roztwór do wstrzykiwań, do podania podskórnego) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.





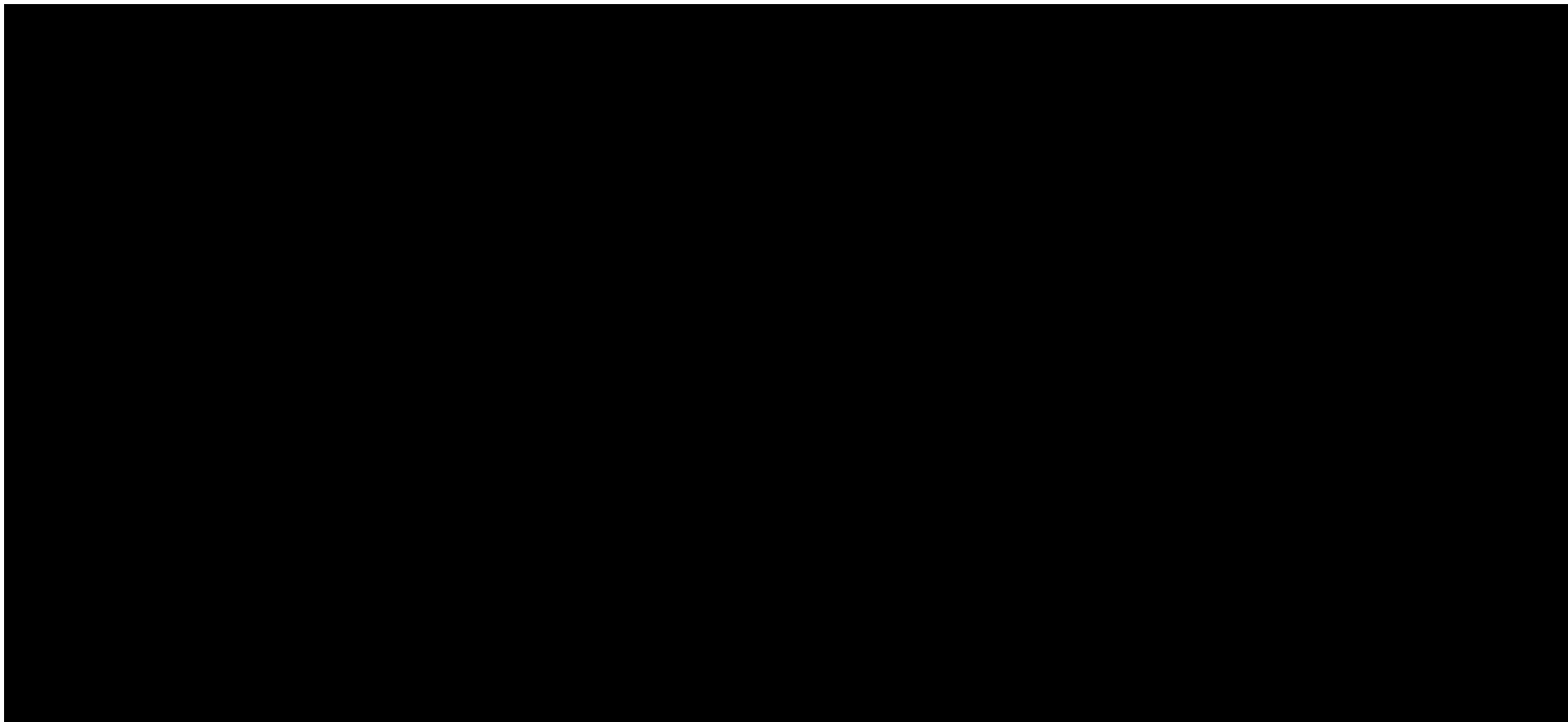


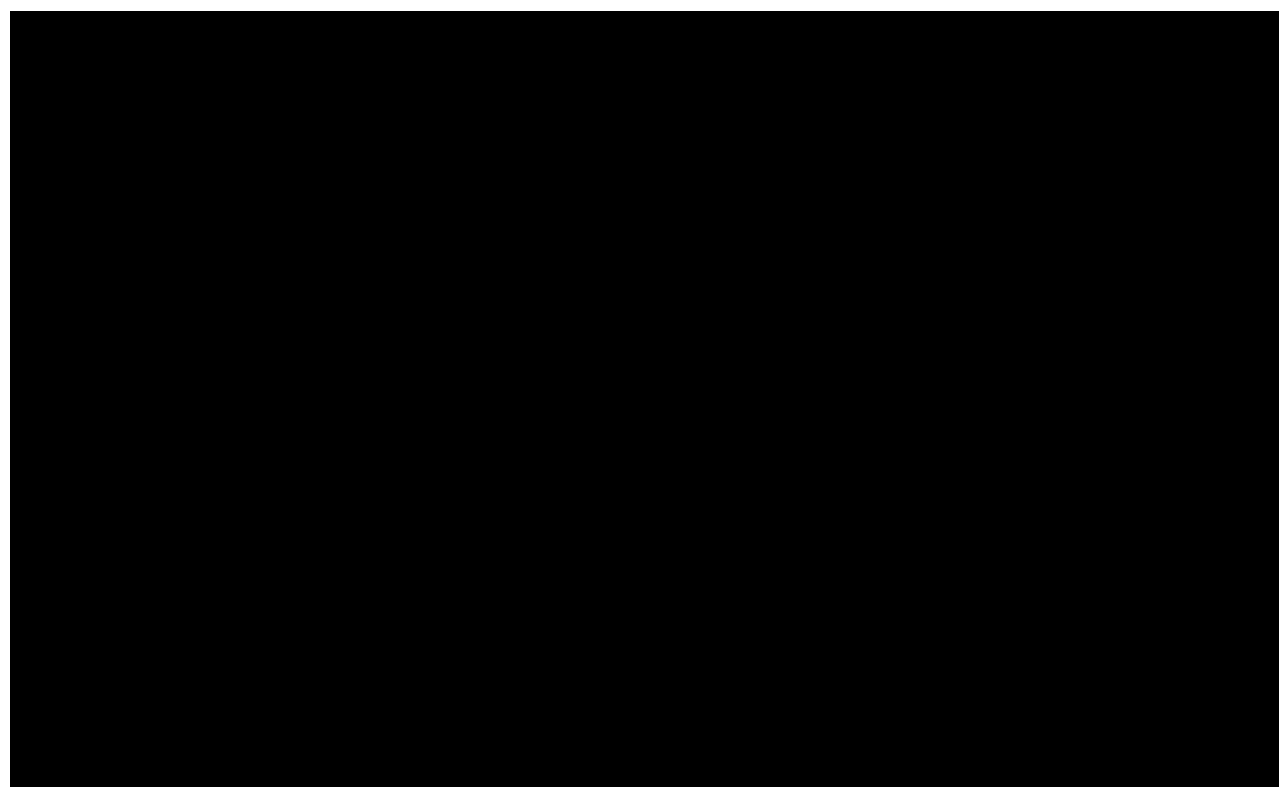
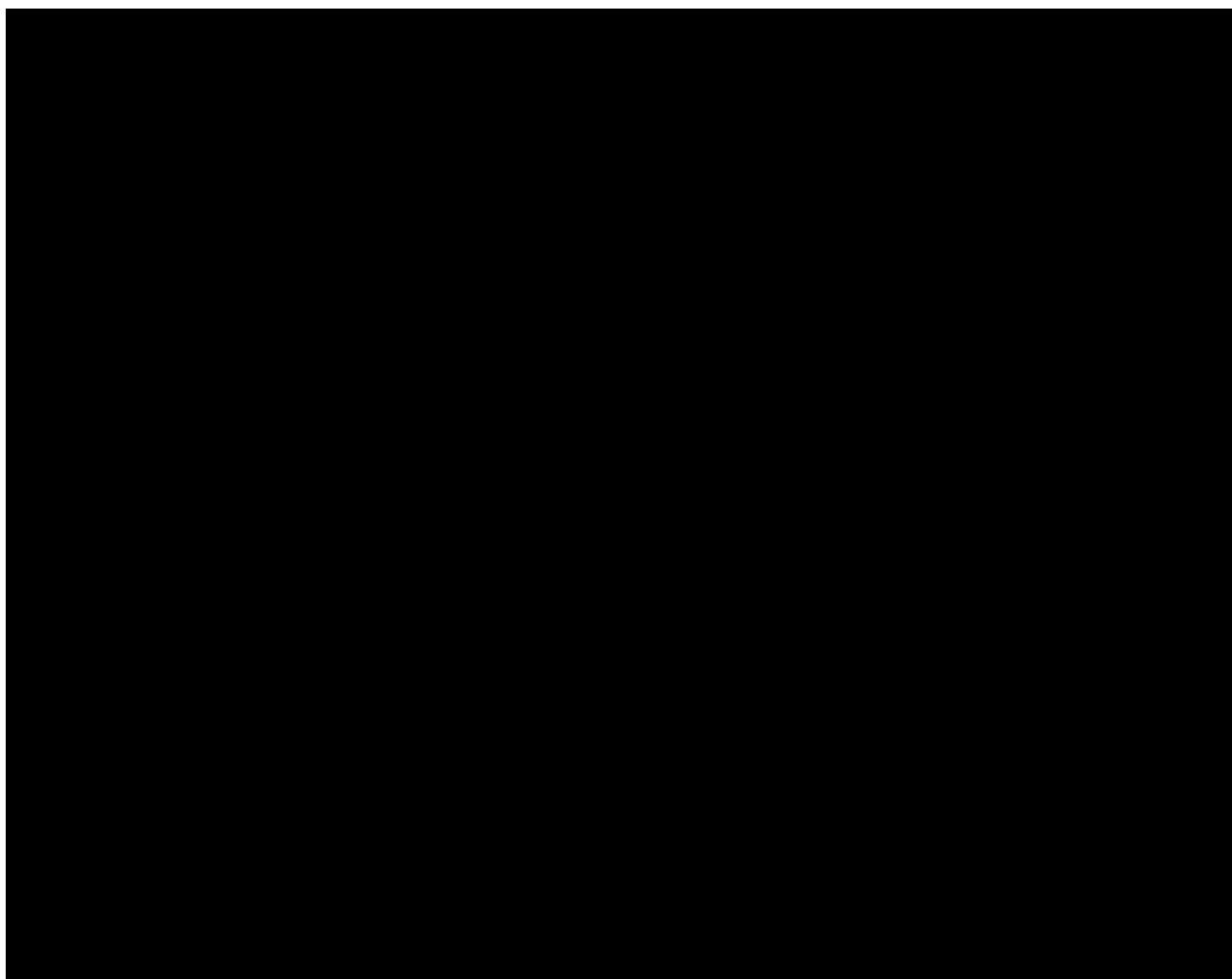
---

††††††† W NMA Chen i wsp. 2022 dla CDP-3M zaobserwowano takie rozbieżności również dla porównania natalizumabu z placebo co świadczy o potencjalnym błędzie technicznym przeprowadzenia NMA dla tego punktu końcowego i/lub błędzie w raportowaniu danych zamieszczonych w suplemencie badania Chen i wsp. 2022

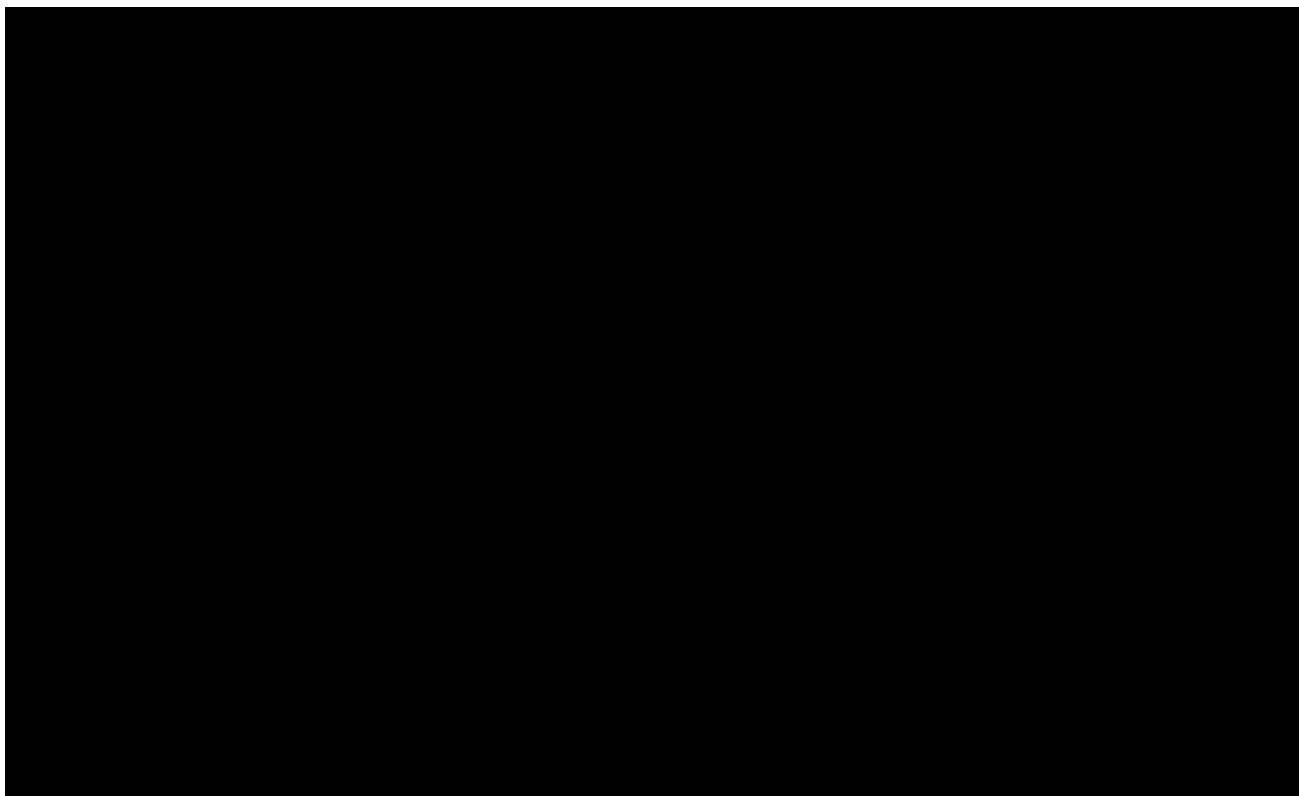
Produkt leczniczy Tysabri® (natalizumab 150 mg, roztwór do wstrzykiwań, do podania podskórnego) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.

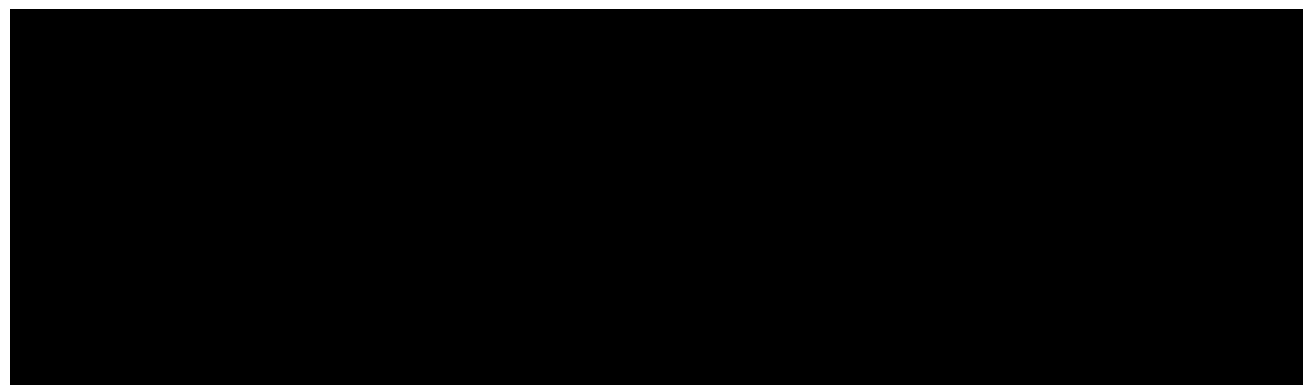
---

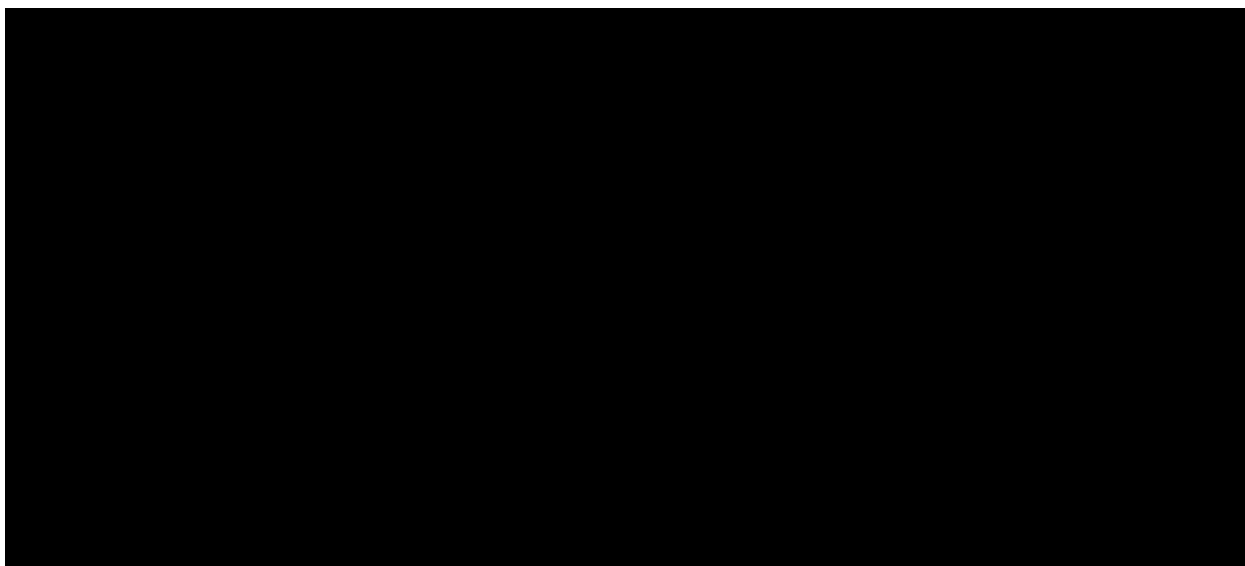
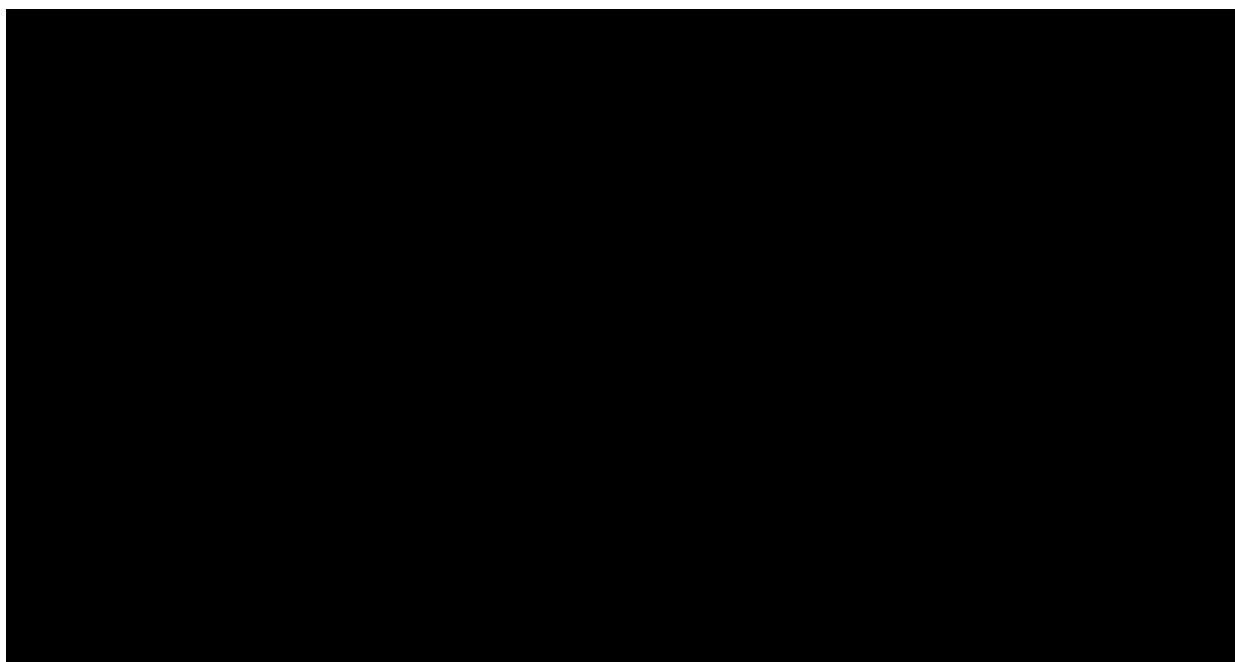










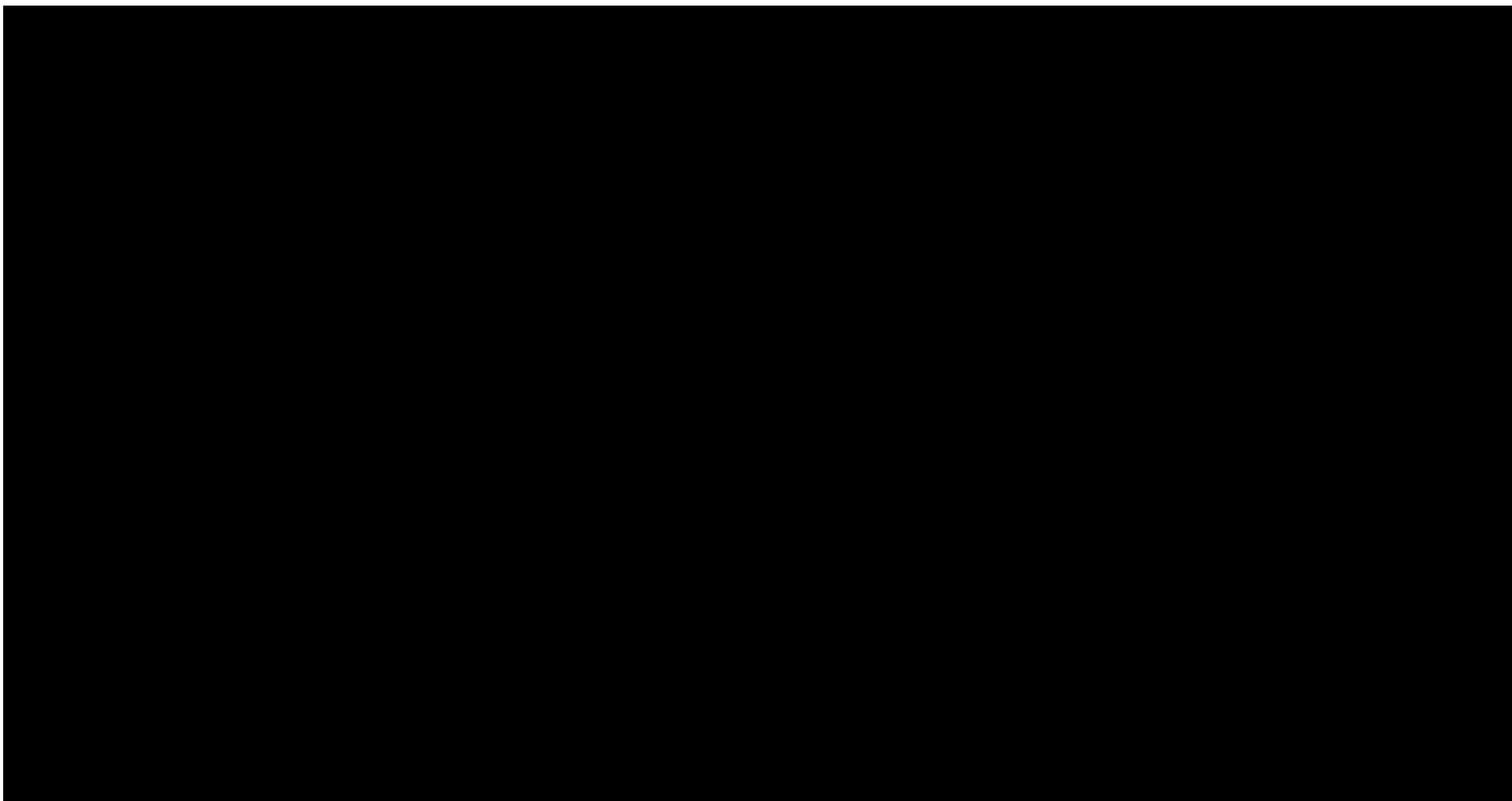


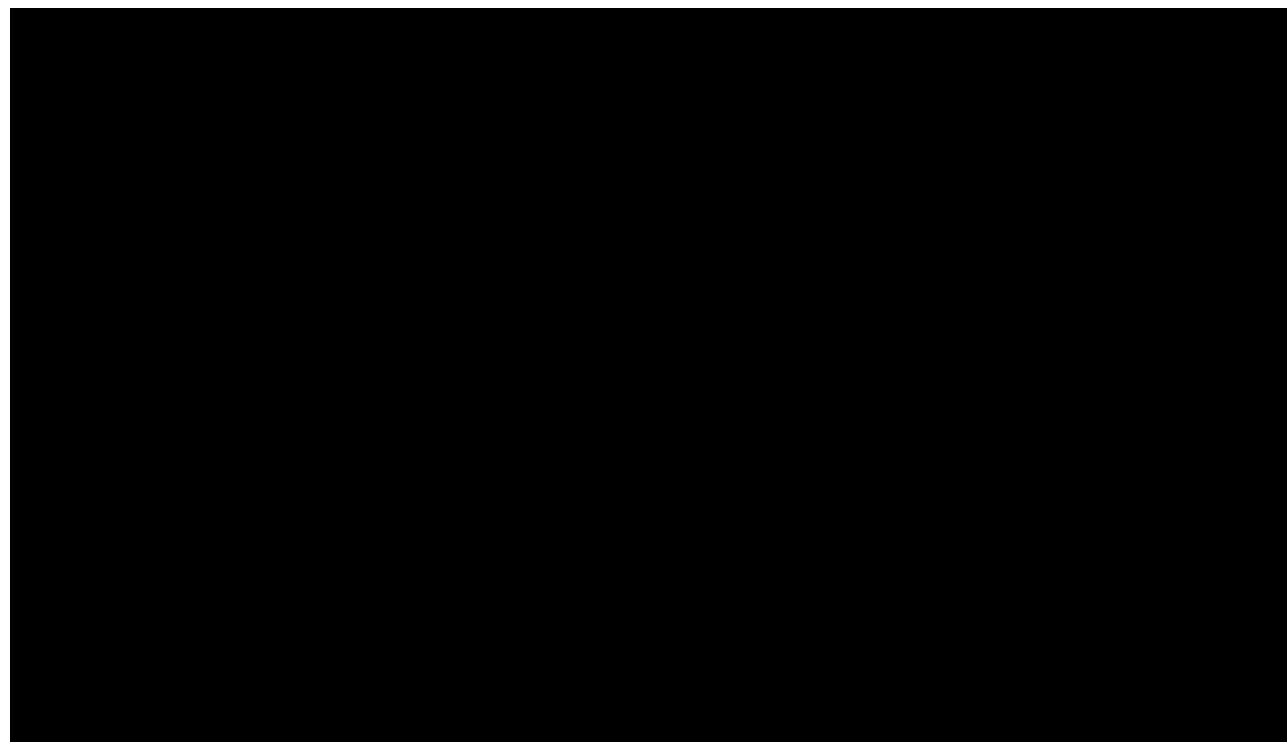
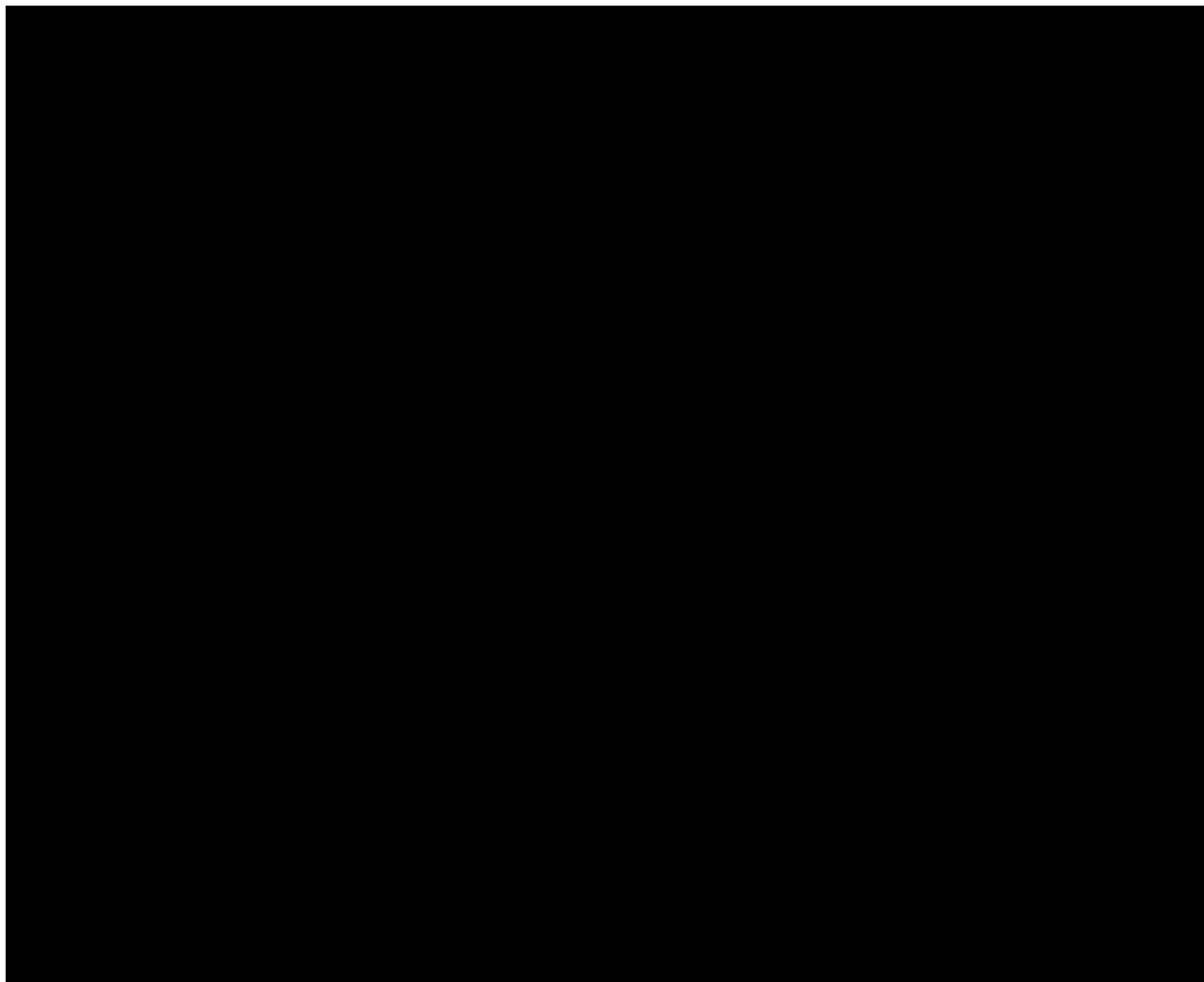
---

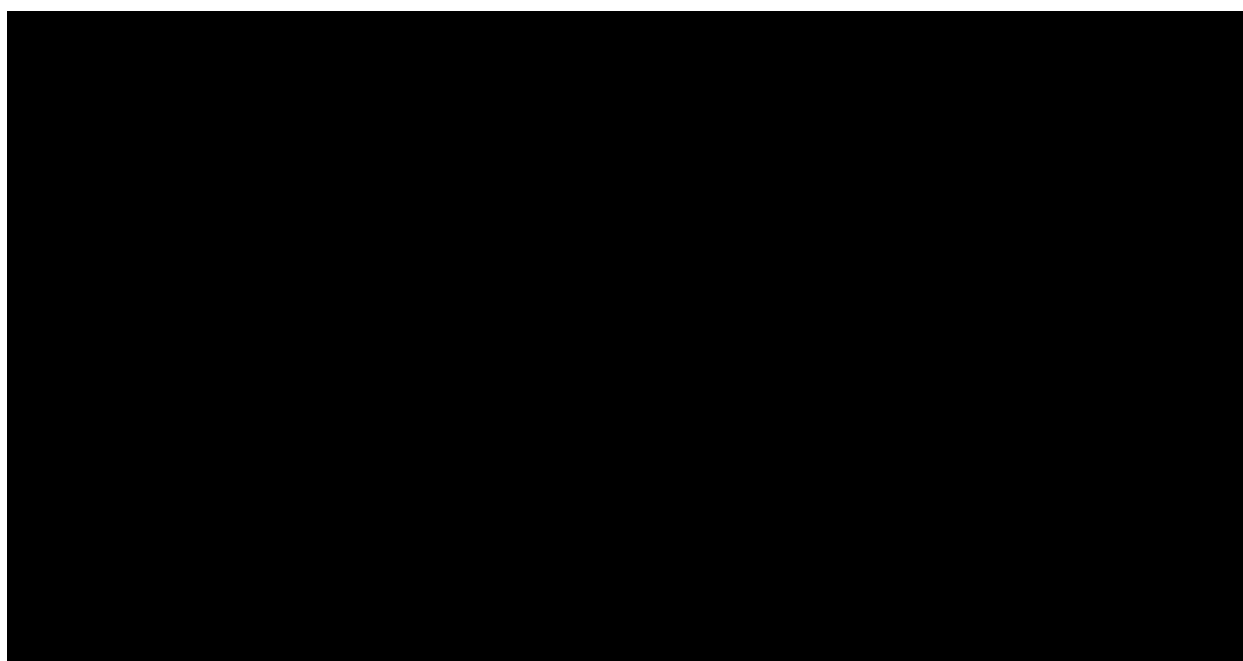
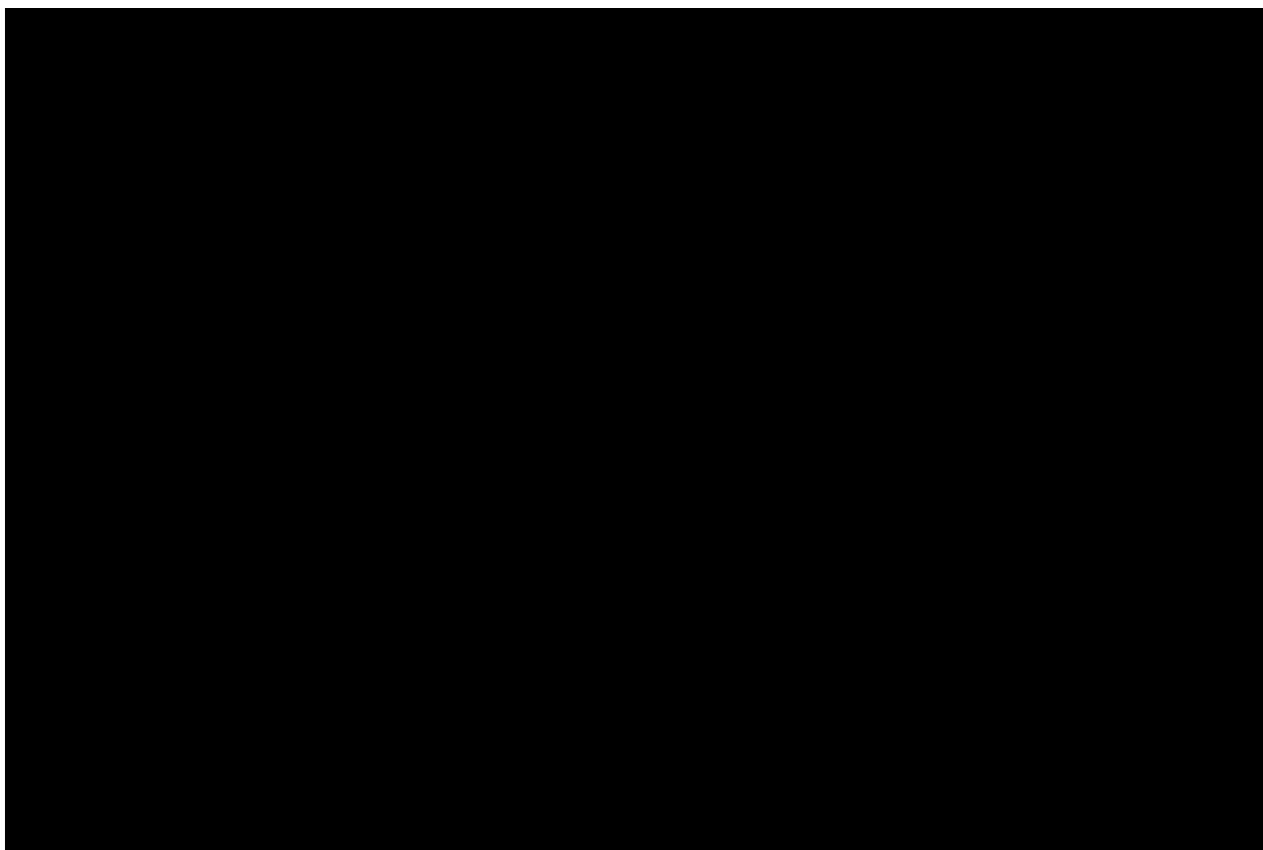
\*\*\*\*\* W NMA Chen i wsp. 2022 dla CDP-3M zaobserwowano takie rozbieżności również dla porównania natalizumabu z placebo co świadczy o potencjalnym błędzie technicznym przeprowadzenia NMA dla tego punktu końcowego i/lub błędzie w raportowaniu danych zamieszczonych w suplemencie badania Chen i wsp. 2022

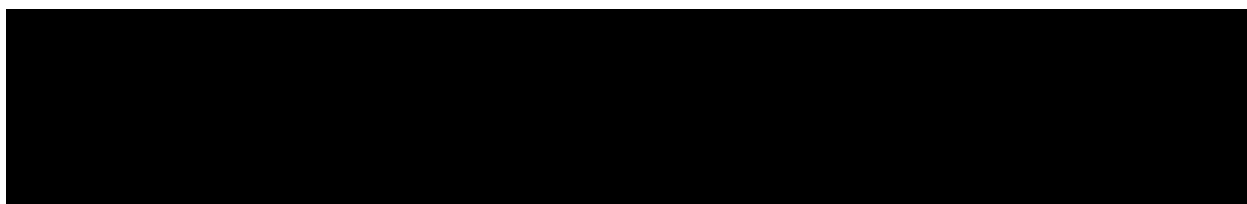
Produkt leczniczy Tysabri® (natalizumab 150 mg, roztwór do wstrzykiwań, do podania podskórnego) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.

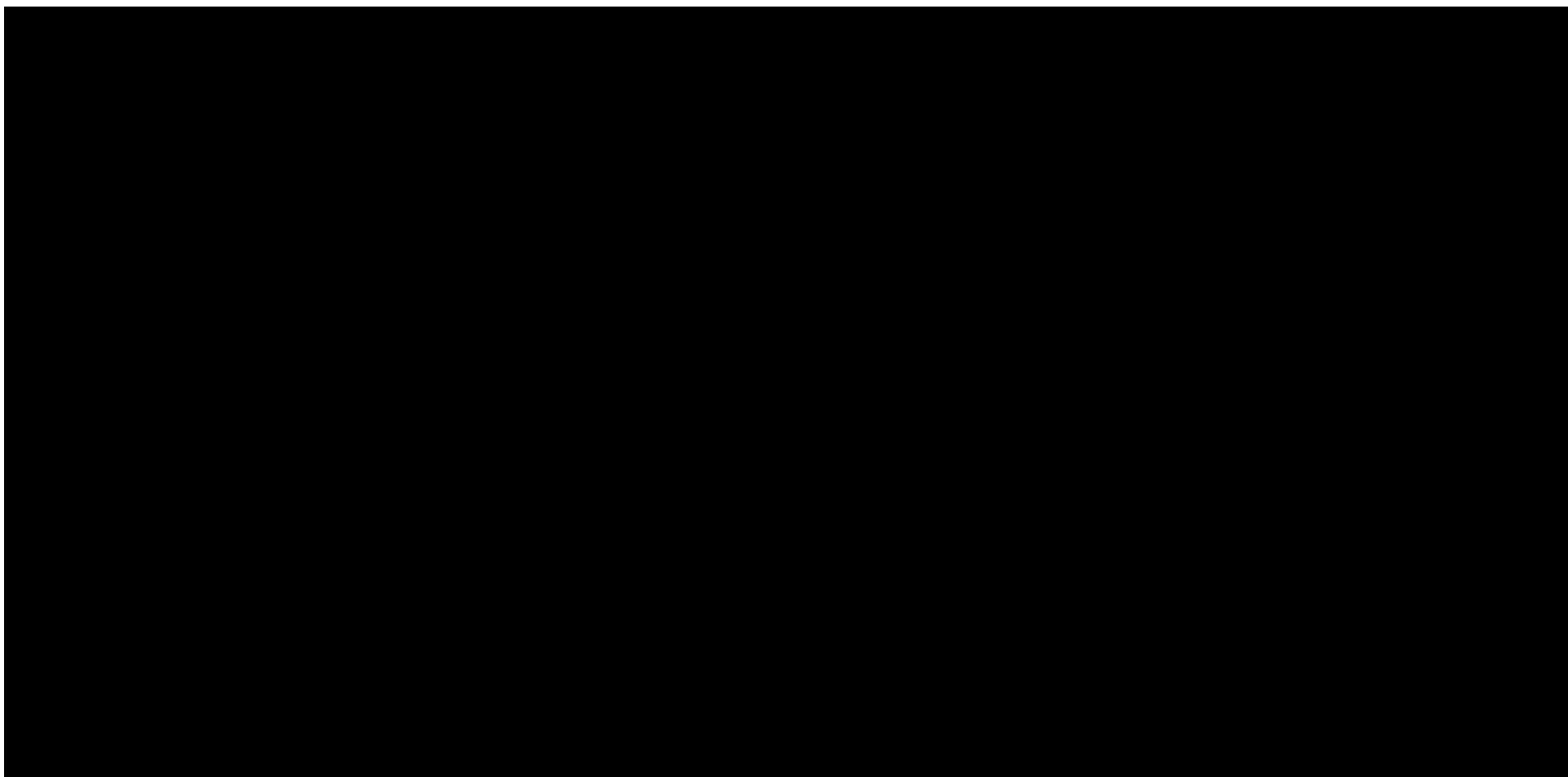
---



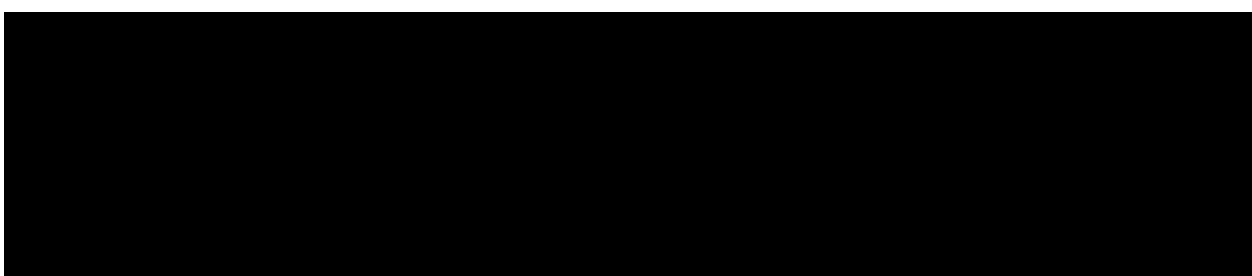
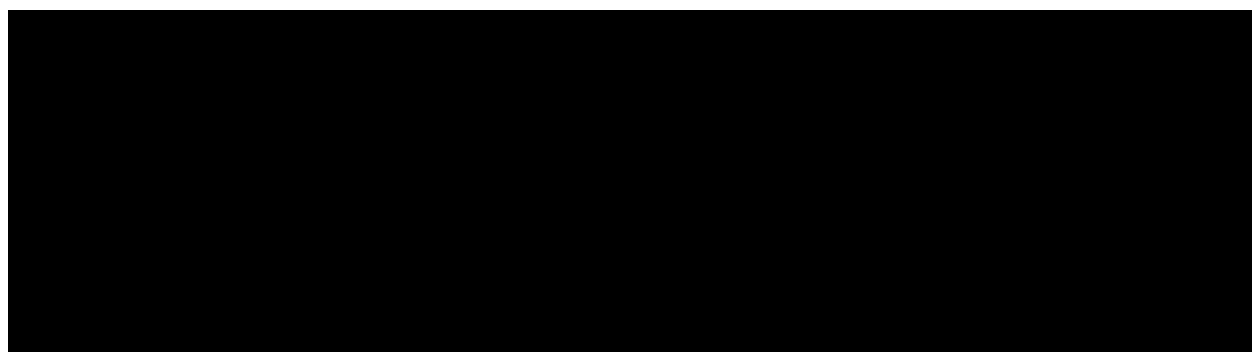
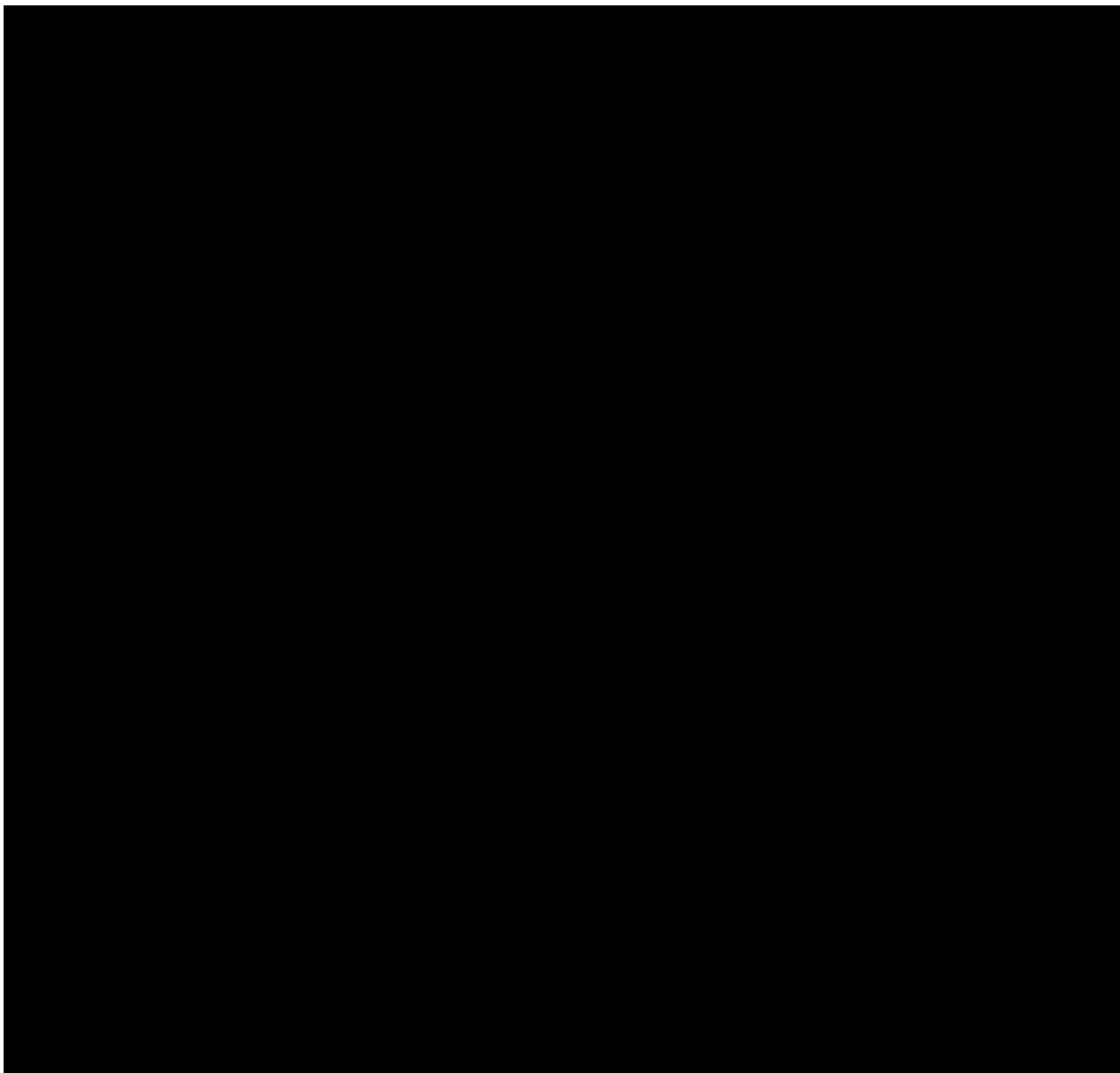




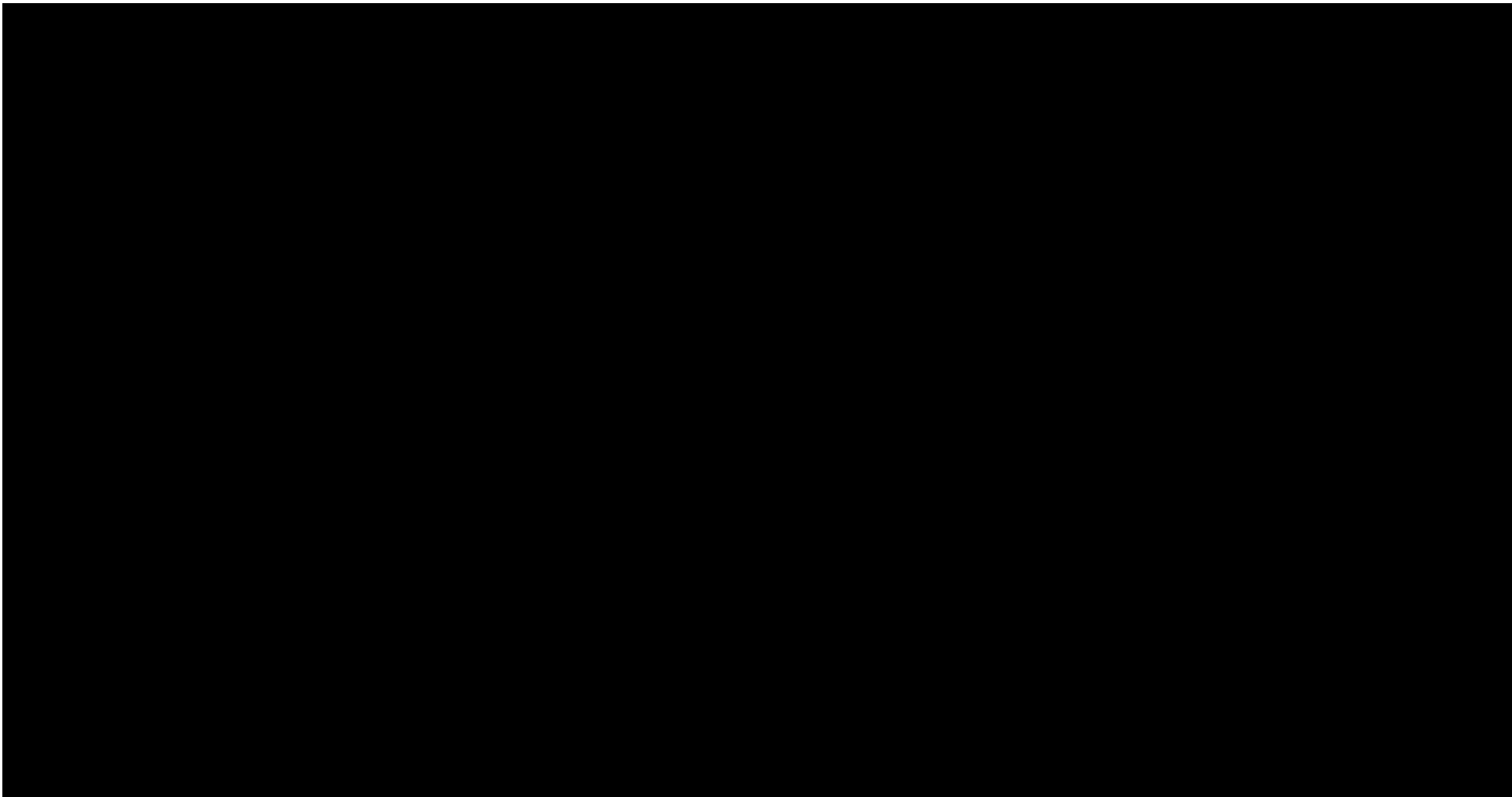


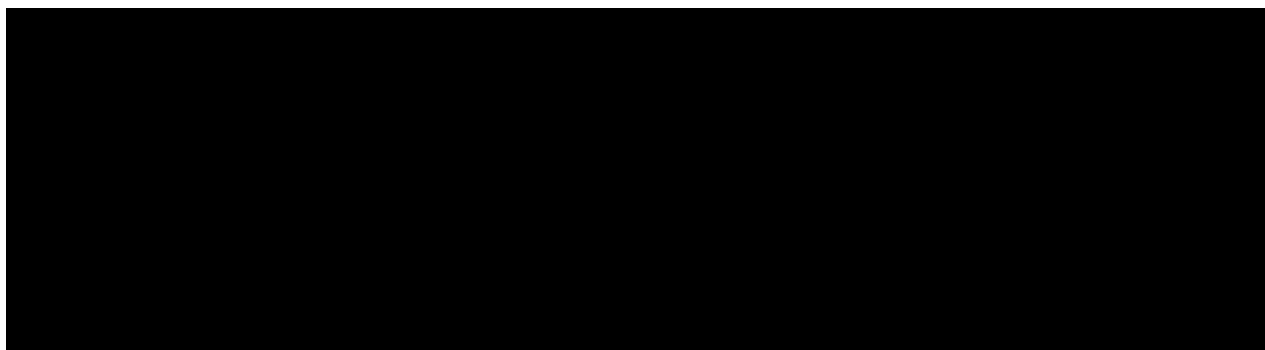
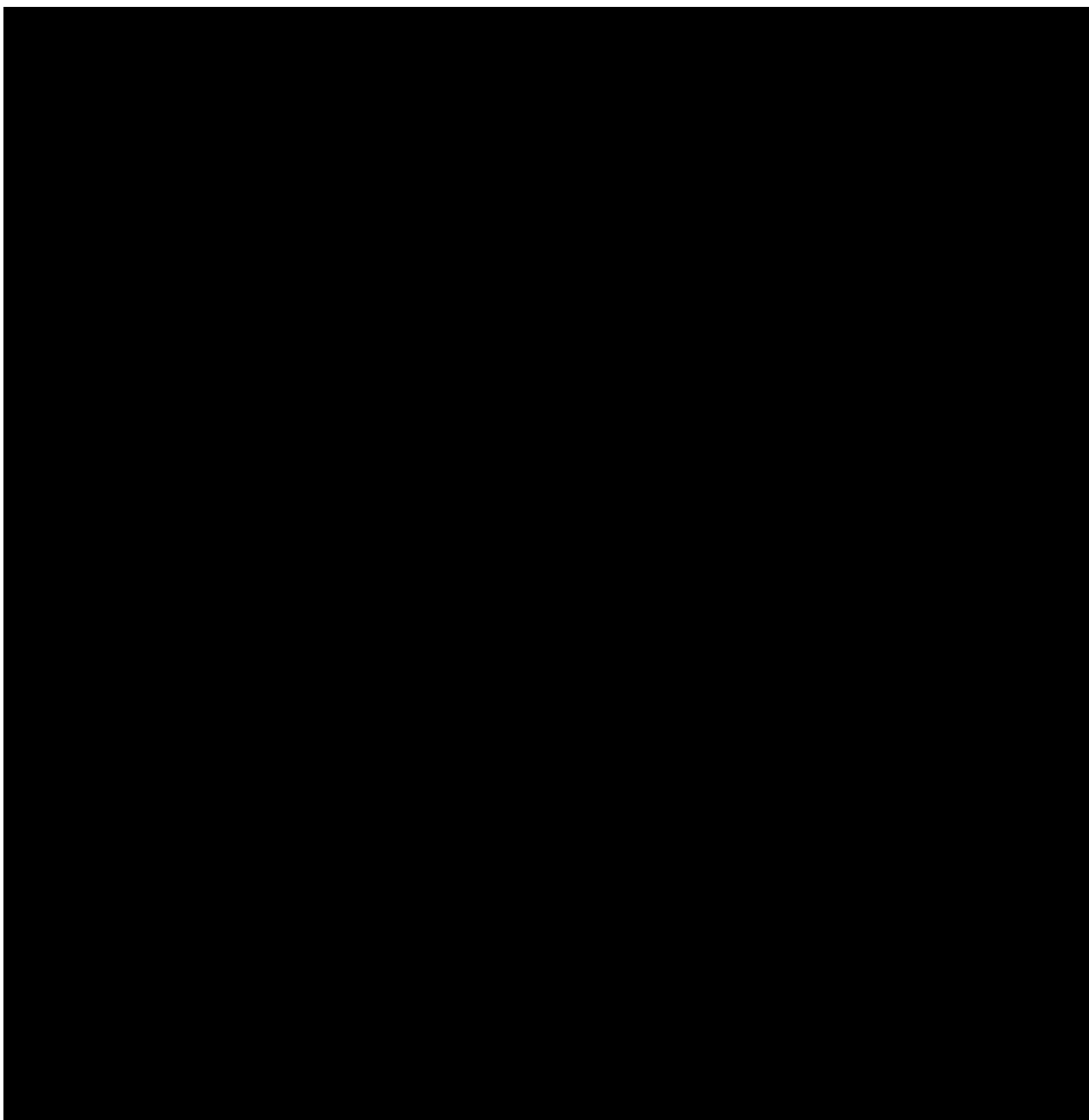






Produkt leczniczy Tysabri® (natalizumab 150 mg, roztwór do wstrzykiwań, do podania podskórnego) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.





## 14.14. OPIS SKAL/ KWESTIONARIUSZY WYKORZYSTANYCH W BADANIACH UWZGLĘDNIONYCH W ANALIZIE KLINICZNEJ

**Tabela 337. Charakterystyka skal/testów/kwestionariuszy wykorzystanych w badaniach uwzględnionych w analizie klinicznej.**

Nazwa skali/ kwestionariusza	Opis																																		
<b>EDSS (ang. <i>Expanded Disability Status Scale</i>); Skala niewydolności [niepełnosprawności]</b>	Skala EDSS (ang. <i>Extended Disability Status Scale</i> ) – skala oceny niepełnosprawności Kurtzkiego, opisana została szczegółowo w dokumencie APD opracowanym przez Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Spółka komandytowa [137].																																		
	<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="440 566 576 600">Stopień</th> <th data-bbox="576 566 1388 600">Charakterystyka chorego</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="440 600 576 656">0</td> <td data-bbox="576 600 1388 656">Prawidłowe badanie neurologiczne (wszystkie stopnie 0 w skali czynności układów Kurtzkiego FS).</td> </tr> <tr> <td data-bbox="440 656 576 712">1,0</td> <td data-bbox="576 656 1388 712">Bez upośledzenia czynności; minimalne objawy w jednym punkcie FS, minimalne objawy w jednym punkcie FS.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="440 712 576 745">1,5</td> <td data-bbox="576 712 1388 745">Bez upośledzenia czynności, minimalne objawy w więcej niż jednym punkcie FS.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="440 745 576 801">2,0</td> <td data-bbox="576 745 1388 801">Minimalne upośledzenie czynności w jednym punkcie FS (jeden punkt FS o stopniu 2, pozostałe 0 lub 1).</td> </tr> <tr> <td data-bbox="440 801 576 857">2,5</td> <td data-bbox="576 801 1388 857">Minimalne upośledzenie czynności w dwóch punktach FS (dwa punkty FS o stopniu 2, pozostałe 0 lub 1).</td> </tr> <tr> <td data-bbox="440 857 576 936">3,0</td> <td data-bbox="576 857 1388 936">W pełni chodzący, ale z umiarkowanym upośledzeniem czynności w jednym punkcie FS (jeden punkt FS o stopniu 3, inne 0 lub 1) albo łagodnym upośledzeniem czynności w trzech lub czterech punktach FS (trzy/ cztery punkty FS o stopniu 2, pozostałe 0 lub 1).</td> </tr> <tr> <td data-bbox="440 936 576 1014">3,5</td> <td data-bbox="576 936 1388 1014">W pełni chodzący, ale z umiarkowanym upośledzeniem czynności w jednym punkcie FS (jeden punkt o stopniu 3) i jeden lub dwa punkty FS o stopniu 2, albo dwa punkty o stopniu 3, albo pięć punktów o stopniu 2 (pozostałe 0 lub 1).</td> </tr> <tr> <td data-bbox="440 1014 576 1149">4,0</td> <td data-bbox="576 1014 1388 1149">W pełni chodzący bez pomocy oraz samoobsługujący się powyżej 12 godzin dziennie, pomimo stosunkowo ciężkiego upośledzenia czynności, na który składa się zwykle jeden punkt FS o stopniu 4 (pozostałe 0 lub 1) albo kombinacje niższych stopni o wartościach wyższych od poprzednich. Zdolny do przejścia 500 m bez pomocy lub odpoczynku.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="440 1149 576 1283">4,5</td> <td data-bbox="576 1149 1388 1283">W pełni chodzący bez pomocy przez większość dnia mogący jednak wymagać minimalnej pomocy, charakteryzujący się stosunkowo ciężkim upośledzeniem czynności, na który składa się zwykle jeden punkt FS o stopniu 4 (pozostałe 0 lub 1) albo kombinacje niższych stopni o wartościach wyższych od poprzednich. Zdolny do przejścia 300 m bez pomocy lub odpoczynku.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="440 1283 576 1395">5,0</td> <td data-bbox="576 1283 1388 1395">Zdolny do przejścia bez pomocy lub odpoczynku około 200 m. Niewydolność ruchowa wystarczająco ciężka, aby upośledzić całkowicie codzienne czynności; zwykle odpowiednia punktacja FS - jeden punkt o stopniu 5, pozostałe 0 lub 1 albo kombinacje niższych stopni zwykle przekraczające wartość 4.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="440 1395 576 1507">5,5</td> <td data-bbox="576 1395 1388 1507">Zdolny do przejścia bez pomocy lub odpoczynku około 100 m. Niewydolność ruchowa wystarczająco ciężka, aby uniemożliwić całkowicie codzienne czynności; (zwykle odpowiednia punktacja FS - jeden punkt o stopniu 5, pozostałe 0 lub 1, albo kombinacje niższych stopni zwykle przekraczające wartości poprzednich stopni).</td> </tr> <tr> <td data-bbox="440 1507 576 1574">6,0</td> <td data-bbox="576 1507 1388 1574">Stosowane okresowo lub jednostronne wspomaganie (laska, kula) konieczne do przejścia około 100 metrów z lub bez odpoczynku (zwykle odpowiednia punktacja FS jest kombinacją przynajmniej dwóch punktów o stopniu 3).</td> </tr> <tr> <td data-bbox="440 1574 576 1664">6,5</td> <td data-bbox="576 1574 1388 1664">Stałe obustronne wspomaganie (laska, kula) konieczne do przejścia 20 m bez odpoczynku (zwykle odpowiednia punktacja FS jest kombinacją przynajmniej dwóch punktów FS o stopniu 3).</td> </tr> <tr> <td data-bbox="440 1664 576 1765">7,0</td> <td data-bbox="576 1664 1388 1765">Niezdolny do przejścia ponad 5 metrów nawet z pomocą, poruszający się głównie na wózku, porusza kołami wózka i przemieszcza się przy jego pomocy samodzielnie, przebywa w wózku ponad 12 godzin dziennie (zwykle odpowiednia punktacja FS jest kombinacją z więcej niż jednym punktem FS o stopniu 4, bardzo rzadko jedynie czynność układu piramidowego 5).</td> </tr> <tr> <td data-bbox="440 1765 576 1955">7,5</td> <td data-bbox="576 1765 1388 1955">Niezdolny do przejścia więcej niż kilka kroków, porusza się na wózku, może wymagać pomocy przy przemieszczaniu się, porusza kołami wózka samodzielnie, ale nie może przebywać w standardowym wózku przez cały dzień (zwykle odpowiednia punktacja FS jest kombinacją z więcej niż jednym punktem FS o stopniu 4), porusza się jedynie na wózku lub jest w nim wożony, ale przebywa poza wózkiem przez większość dnia. Zachowanych wiele czynności samoobsługi, zazwyczaj potrafi efektywnie używać kończyn górnych (zwykle odpowiednia punktacja jest kombinacją stopnia 4 w kilku układach).</td> </tr> <tr> <td data-bbox="440 1955 576 2033">8,5</td> <td data-bbox="576 1955 1388 2033">Przebywający jedynie w łóżku przez większość dnia. Potrafi efektywnie wykonywać niektóre czynności jedną lub obydwoma kończynami górnymi. Zachowane są niektóre czynności samoobsługi (zwykle odpowiednia punktacja jest kombinacją stopnia 4 w kilku układach).</td> </tr> </tbody> </table>	Stopień	Charakterystyka chorego	0	Prawidłowe badanie neurologiczne (wszystkie stopnie 0 w skali czynności układów Kurtzkiego FS).	1,0	Bez upośledzenia czynności; minimalne objawy w jednym punkcie FS, minimalne objawy w jednym punkcie FS.	1,5	Bez upośledzenia czynności, minimalne objawy w więcej niż jednym punkcie FS.	2,0	Minimalne upośledzenie czynności w jednym punkcie FS (jeden punkt FS o stopniu 2, pozostałe 0 lub 1).	2,5	Minimalne upośledzenie czynności w dwóch punktach FS (dwa punkty FS o stopniu 2, pozostałe 0 lub 1).	3,0	W pełni chodzący, ale z umiarkowanym upośledzeniem czynności w jednym punkcie FS (jeden punkt FS o stopniu 3, inne 0 lub 1) albo łagodnym upośledzeniem czynności w trzech lub czterech punktach FS (trzy/ cztery punkty FS o stopniu 2, pozostałe 0 lub 1).	3,5	W pełni chodzący, ale z umiarkowanym upośledzeniem czynności w jednym punkcie FS (jeden punkt o stopniu 3) i jeden lub dwa punkty FS o stopniu 2, albo dwa punkty o stopniu 3, albo pięć punktów o stopniu 2 (pozostałe 0 lub 1).	4,0	W pełni chodzący bez pomocy oraz samoobsługujący się powyżej 12 godzin dziennie, pomimo stosunkowo ciężkiego upośledzenia czynności, na który składa się zwykle jeden punkt FS o stopniu 4 (pozostałe 0 lub 1) albo kombinacje niższych stopni o wartościach wyższych od poprzednich. Zdolny do przejścia 500 m bez pomocy lub odpoczynku.	4,5	W pełni chodzący bez pomocy przez większość dnia mogący jednak wymagać minimalnej pomocy, charakteryzujący się stosunkowo ciężkim upośledzeniem czynności, na który składa się zwykle jeden punkt FS o stopniu 4 (pozostałe 0 lub 1) albo kombinacje niższych stopni o wartościach wyższych od poprzednich. Zdolny do przejścia 300 m bez pomocy lub odpoczynku.	5,0	Zdolny do przejścia bez pomocy lub odpoczynku około 200 m. Niewydolność ruchowa wystarczająco ciężka, aby upośledzić całkowicie codzienne czynności; zwykle odpowiednia punktacja FS - jeden punkt o stopniu 5, pozostałe 0 lub 1 albo kombinacje niższych stopni zwykle przekraczające wartość 4.	5,5	Zdolny do przejścia bez pomocy lub odpoczynku około 100 m. Niewydolność ruchowa wystarczająco ciężka, aby uniemożliwić całkowicie codzienne czynności; (zwykle odpowiednia punktacja FS - jeden punkt o stopniu 5, pozostałe 0 lub 1, albo kombinacje niższych stopni zwykle przekraczające wartości poprzednich stopni).	6,0	Stosowane okresowo lub jednostronne wspomaganie (laska, kula) konieczne do przejścia około 100 metrów z lub bez odpoczynku (zwykle odpowiednia punktacja FS jest kombinacją przynajmniej dwóch punktów o stopniu 3).	6,5	Stałe obustronne wspomaganie (laska, kula) konieczne do przejścia 20 m bez odpoczynku (zwykle odpowiednia punktacja FS jest kombinacją przynajmniej dwóch punktów FS o stopniu 3).	7,0	Niezdolny do przejścia ponad 5 metrów nawet z pomocą, poruszający się głównie na wózku, porusza kołami wózka i przemieszcza się przy jego pomocy samodzielnie, przebywa w wózku ponad 12 godzin dziennie (zwykle odpowiednia punktacja FS jest kombinacją z więcej niż jednym punktem FS o stopniu 4, bardzo rzadko jedynie czynność układu piramidowego 5).	7,5	Niezdolny do przejścia więcej niż kilka kroków, porusza się na wózku, może wymagać pomocy przy przemieszczaniu się, porusza kołami wózka samodzielnie, ale nie może przebywać w standardowym wózku przez cały dzień (zwykle odpowiednia punktacja FS jest kombinacją z więcej niż jednym punktem FS o stopniu 4), porusza się jedynie na wózku lub jest w nim wożony, ale przebywa poza wózkiem przez większość dnia. Zachowanych wiele czynności samoobsługi, zazwyczaj potrafi efektywnie używać kończyn górnych (zwykle odpowiednia punktacja jest kombinacją stopnia 4 w kilku układach).	8,5	Przebywający jedynie w łóżku przez większość dnia. Potrafi efektywnie wykonywać niektóre czynności jedną lub obydwoma kończynami górnymi. Zachowane są niektóre czynności samoobsługi (zwykle odpowiednia punktacja jest kombinacją stopnia 4 w kilku układach).
	Stopień	Charakterystyka chorego																																	
	0	Prawidłowe badanie neurologiczne (wszystkie stopnie 0 w skali czynności układów Kurtzkiego FS).																																	
	1,0	Bez upośledzenia czynności; minimalne objawy w jednym punkcie FS, minimalne objawy w jednym punkcie FS.																																	
	1,5	Bez upośledzenia czynności, minimalne objawy w więcej niż jednym punkcie FS.																																	
	2,0	Minimalne upośledzenie czynności w jednym punkcie FS (jeden punkt FS o stopniu 2, pozostałe 0 lub 1).																																	
	2,5	Minimalne upośledzenie czynności w dwóch punktach FS (dwa punkty FS o stopniu 2, pozostałe 0 lub 1).																																	
	3,0	W pełni chodzący, ale z umiarkowanym upośledzeniem czynności w jednym punkcie FS (jeden punkt FS o stopniu 3, inne 0 lub 1) albo łagodnym upośledzeniem czynności w trzech lub czterech punktach FS (trzy/ cztery punkty FS o stopniu 2, pozostałe 0 lub 1).																																	
	3,5	W pełni chodzący, ale z umiarkowanym upośledzeniem czynności w jednym punkcie FS (jeden punkt o stopniu 3) i jeden lub dwa punkty FS o stopniu 2, albo dwa punkty o stopniu 3, albo pięć punktów o stopniu 2 (pozostałe 0 lub 1).																																	
	4,0	W pełni chodzący bez pomocy oraz samoobsługujący się powyżej 12 godzin dziennie, pomimo stosunkowo ciężkiego upośledzenia czynności, na który składa się zwykle jeden punkt FS o stopniu 4 (pozostałe 0 lub 1) albo kombinacje niższych stopni o wartościach wyższych od poprzednich. Zdolny do przejścia 500 m bez pomocy lub odpoczynku.																																	
	4,5	W pełni chodzący bez pomocy przez większość dnia mogący jednak wymagać minimalnej pomocy, charakteryzujący się stosunkowo ciężkim upośledzeniem czynności, na który składa się zwykle jeden punkt FS o stopniu 4 (pozostałe 0 lub 1) albo kombinacje niższych stopni o wartościach wyższych od poprzednich. Zdolny do przejścia 300 m bez pomocy lub odpoczynku.																																	
	5,0	Zdolny do przejścia bez pomocy lub odpoczynku około 200 m. Niewydolność ruchowa wystarczająco ciężka, aby upośledzić całkowicie codzienne czynności; zwykle odpowiednia punktacja FS - jeden punkt o stopniu 5, pozostałe 0 lub 1 albo kombinacje niższych stopni zwykle przekraczające wartość 4.																																	
	5,5	Zdolny do przejścia bez pomocy lub odpoczynku około 100 m. Niewydolność ruchowa wystarczająco ciężka, aby uniemożliwić całkowicie codzienne czynności; (zwykle odpowiednia punktacja FS - jeden punkt o stopniu 5, pozostałe 0 lub 1, albo kombinacje niższych stopni zwykle przekraczające wartości poprzednich stopni).																																	
6,0	Stosowane okresowo lub jednostronne wspomaganie (laska, kula) konieczne do przejścia około 100 metrów z lub bez odpoczynku (zwykle odpowiednia punktacja FS jest kombinacją przynajmniej dwóch punktów o stopniu 3).																																		
6,5	Stałe obustronne wspomaganie (laska, kula) konieczne do przejścia 20 m bez odpoczynku (zwykle odpowiednia punktacja FS jest kombinacją przynajmniej dwóch punktów FS o stopniu 3).																																		
7,0	Niezdolny do przejścia ponad 5 metrów nawet z pomocą, poruszający się głównie na wózku, porusza kołami wózka i przemieszcza się przy jego pomocy samodzielnie, przebywa w wózku ponad 12 godzin dziennie (zwykle odpowiednia punktacja FS jest kombinacją z więcej niż jednym punktem FS o stopniu 4, bardzo rzadko jedynie czynność układu piramidowego 5).																																		
7,5	Niezdolny do przejścia więcej niż kilka kroków, porusza się na wózku, może wymagać pomocy przy przemieszczaniu się, porusza kołami wózka samodzielnie, ale nie może przebywać w standardowym wózku przez cały dzień (zwykle odpowiednia punktacja FS jest kombinacją z więcej niż jednym punktem FS o stopniu 4), porusza się jedynie na wózku lub jest w nim wożony, ale przebywa poza wózkiem przez większość dnia. Zachowanych wiele czynności samoobsługi, zazwyczaj potrafi efektywnie używać kończyn górnych (zwykle odpowiednia punktacja jest kombinacją stopnia 4 w kilku układach).																																		
8,5	Przebywający jedynie w łóżku przez większość dnia. Potrafi efektywnie wykonywać niektóre czynności jedną lub obydwoma kończynami górnymi. Zachowane są niektóre czynności samoobsługi (zwykle odpowiednia punktacja jest kombinacją stopnia 4 w kilku układach).																																		

Nazwa skali/ kwestionariusza	Opis						
	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="434 277 577 338">9,0</td> <td data-bbox="577 277 1385 338">Chory leżący, bezradny, może porozumiewać się i jeść (zwykle punktacja FS jest kombinacją najczęściej stopni 4).</td> </tr> <tr> <td data-bbox="434 338 577 398">9,5</td> <td data-bbox="577 338 1385 398">Chory leżący, całkowicie bezradny, nie może efektywnie porozumiewać się i jeść/polykać (zwykle odpowiednia punktacja FS jest kombinacją prawie wyłącznie stopni 4).</td> </tr> <tr> <td data-bbox="434 398 577 427">10,0</td> <td data-bbox="577 398 1385 427">Śmierć z powodu stwardnienia rozsianego.</td> </tr> </table>	9,0	Chory leżący, bezradny, może porozumiewać się i jeść (zwykle punktacja FS jest kombinacją najczęściej stopni 4).	9,5	Chory leżący, całkowicie bezradny, nie może efektywnie porozumiewać się i jeść/polykać (zwykle odpowiednia punktacja FS jest kombinacją prawie wyłącznie stopni 4).	10,0	Śmierć z powodu stwardnienia rozsianego.
9,0	Chory leżący, bezradny, może porozumiewać się i jeść (zwykle punktacja FS jest kombinacją najczęściej stopni 4).						
9,5	Chory leżący, całkowicie bezradny, nie może efektywnie porozumiewać się i jeść/polykać (zwykle odpowiednia punktacja FS jest kombinacją prawie wyłącznie stopni 4).						
10,0	Śmierć z powodu stwardnienia rozsianego.						
<p><b>FAMS (ang. Functional Assessment of Multiple Sclerosis)</b></p>	<p>Kwestionariusz do Oceny Jakości Życia w Stwardnieniu Rozsianym zawiera 59 pozycji; 44 z nich wchodzi w skład 6 podskali: <i>Zdolność poruszania się, Objawy, Stan emocjonalny, Zadowolenie z życia, Myślenie i zmęczenie, Życie rodzinne i towarzyskie</i>. 15 pozostałych pozycji, których nie wlicza się do wyniku ogólnego, wchodzi w skład podskali <i>Inne dolegliwości</i>. Punktacja wynosi od 0 do 176, a wyższa oznacza lepszą jakość życia.</p> <p>Źródło: Kossakowska, M. Standaryzacja polskiej wersji Kwestionariusza do Oceny Jakości Życia w Stwardnieniu Rozsianym (FAMS). Psychologia Jakości Życia 2204; tom 3, nr 1, s. 61-80.</p>						
<p><b>FSMC (ang. Fatigue Scale for Motor and Cognitive functions)</b></p>	<p>Kwestionariusz służący do oceny nasilenia objawów zmęczenia w przebiegu stwardnienia rozsianego, który składa się z 20 pozycji pozwalających na określenie nasilenia zmęczenia oraz odrębną ocenę komponenty motorycznej oraz poznawczej. Każde z pytań oceniane jest w 5-punktowej skali Likerta. Łączna punktacja &gt;43 wskazuje na występowanie zmęczenia, a jego nasilenie wzrasta proporcjonalnie do maksymalnej liczby 100 punktów.</p>						
<p><b>Klasyfikacja działań niepożądanych NCI-CTCAE wersja 4.</b></p>	<p>Skala oceny stopnia nasilenia działań niepożądanych (<a href="http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/ctcae3.pdf">http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/ctcae3.pdf</a>).</p> <p>1 stopień nasilenia: łagodne działania niepożądane. 2 stopień nasilenia: umiarkowane działania niepożądane. 3 stopień nasilenia: poważne działania niepożądane. 4 stopień nasilenia: działania niepożądane zagrażające życiu lub powodujące niezdolność do funkcjonowania. 5 stopień nasilenia: działania niepożądane zakończone śmiercią.</p>						
<p><b>MSFC (ang. Multiple Sclerosis Functional Composite); Złożona skala stanu sprawności w stwardnieniu rozsianym</b></p>	<p>Skala MSFC służy do oceny układu motorycznego i funkcji poznawczych pacjentów z SM. Jest to 3-stopniowa skala, która obejmuje ocenę trzech aspektów – sprawność kończyn dolnych wraz ze zdolnością do samodzielnego poruszania się, sprawność kończyn górnych (zwłaszcza rąk) oraz czynności poznawczych. Badanie kończyn dolnych przeprowadza się z użyciem testu szybkości chodzenia na odcinku 7,5 m (25 stóp) (ang. <i>Timed 25-Foot Walk</i>; T25FW). Badanie kończyn górnych polega na pomiarze szybkości ułożenia 9 patyczków w 9 odpowiadającym im otworach (ang. <i>9-Hole Peg Test</i>). Do oceny funkcji poznawczych służy test dodawania ze słuchu (ang. <i>Paced Auditory Serial Addition Test</i>; PASAT).</p> <p>Źródło: Analiza Problemu Decyzyjnego [137].</p>						
<p><b>PASAT (ang. Paced Auditory Serial Addition Test, 3 sec)</b></p>	<p>Test PASAT pozwala na oszacowanie upośledzenia w sferze poznawczej i polega na odtwarzaniu liczb w dwu- lub trzysekundowych odstępach. Pacjent jest proszony o dodawanie następujących po sobie liczb.</p> <p>Źródło: Neuropsychologia.org</p>						
<p><b>SDMT (ang. Symbol Digit Modalities Test), Test do oceny zaburzeń funkcji poznawczych</b></p>	<p>Test oceniający szybkość przetwarzania informacji, którego przeprowadzenie trwa około 2 minuty, a efekt powtarzalności jest niewielki. Test opiera się na powiązaniu określonych liczb z figurami geometrycznymi w oparciu o odpowiedni wzór (klucz referencyjny). Ponieważ uczestnicy mogą udzielać pisemnych lub ustnych odpowiedzi, test ten jest odpowiedni również dla osób z niepełnosprawnością ruchową lub zaburzeniami mowy. Wyższy wynik oznacza lepsze zdolności poznawcze.</p> <p>Źródło: <a href="https://podyplomie.pl/publish/system/articles/pdfarticles/000/013/568/original/21-32.pdf?1477054764">https://podyplomie.pl/publish/system/articles/pdfarticles/000/013/568/original/21-32.pdf?1477054764</a> (lipiec 2021) oraz <a href="https://www.annarbor.co.uk/index.php?main_page=index&amp;cPath=416_249_306">https://www.annarbor.co.uk/index.php?main_page=index&amp;cPath=416_249_306</a> (lipiec 2021).</p>						
<p><b>VAS (ang. Visual Analogue Scale); Wizualna skala analogowa</b></p>	<p>Skala VAS to prosta metoda służąca do oceny jakiejś zmiennej subiektywnej cechy lub postawy (np. bólu), która może przybierać wartości w sposób ciągły i nie daje się precyzyjnie zmierzyć dostępnymi urządzeniami. Skala najczęściej ma postać liniiki o długości 10 cm, ze skrajnymi określeniami na obu końcach. Pacjent wskazuje palcem lub suwakiem własną ocenę danej cechy lub postawy.</p> <p>Źródło: <a href="https://www.physio-pedia.com/Visual_Analogue_Scale">https://www.physio-pedia.com/Visual_Analogue_Scale</a> (lipiec 2021).</p>						
<p><b>VFT (ang. Visual Function Test), Test funkcji wzrokowych</b></p>	<p>Test funkcji wzrokowych trwa 10 minut i jest bezbolesny. Przypomina okulistyczne badanie wzroku. VFT jest to czuły test wykrywający zaburzenia funkcji wzroku pacjenta. Polega na czytaniu zestawów liter z trzech tablic o różnym kontraście z tłem: 100%, 2,5% oraz 1,25% nasycenia. Zadaniem pacjenta jest czytanie kolejnych zestawów trzech liter, ustawionych w rzędy, od góry do dołu stojąc w dobrze oświetlonym pomieszczeniu 2 metry od tablicy. Możliwe jest używanie okularów lub soczewek korekcyjnych, z których pacjent korzysta na co dzień. Test trwa do momentu, gdy pacjent nie jest w stanie odczytać całego zestawu (trzech kolejnych liter w rzędzie). Ilość rozpoznanych liter w każdym rzędzie jest zliczana, a następnie wyniki są sumowane dla każdej tablicy. Im wyższy wynik tym lepsze funkcje wzrokowe pacjenta.</p> <p>Źródło: <a href="https://www.medbon.pl/tablica-do-badania-funkcji-wrazliwosci-na-kontrast-p-3397.html">https://www.medbon.pl/tablica-do-badania-funkcji-wrazliwosci-na-kontrast-p-3397.html</a> (lipiec 2021).</p>						
<p><b>Kwestionariusz Satysfakcji z Leczenia dla Leków (ang. Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication, TSQM)</b></p>	<p>Celem kwestionariusza jest ocena poziomu zadowolenia lub niezadowolenia z leku, który pacjent przyjmuje. Ocena dotyczy skuteczności, skutków ubocznych i wygody stosowania leku w ciągu ostatnich dwóch do trzech tygodni lub od ostatniego użycia. W skład kwestionariusza wchodzi 14 pytań. Wyższy wynik oznacza większe zadowolenie pacjenta z leczenia.</p> <p>Źródło: <a href="https://cdn-links.lww.com/permalink/jcp/a/jcp_32_1_2011_11_02_trujols_201286_sdc1.pdf">https://cdn-links.lww.com/permalink/jcp/a/jcp_32_1_2011_11_02_trujols_201286_sdc1.pdf</a></p>						

## 14.15. TABELLE POMOCNICZE

Tabela 338. Klasyfikacja doniesień naukowych \*.

Typ badania	Podtyp badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	IA	Meta-analiza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT.
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy.
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją (ang. <i>randomised controlled trial</i> , RCT), w tym pragmatyczna próba kliniczna z randomizacją (ang. <i>pragmatic randomized controlled trial</i> , pRCT).
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją.
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji (ang. <i>clinical controlled trial</i> , CCT).
	IID	Badanie jednoramienne.
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych.
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną.
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną.
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną.
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne).
Badanie opisowe	IVA	Seria przypadków – badanie pretest/posttest.
	IVB	Seria przypadków – badanie posttest.
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów.
	IVD	Opis przypadku.
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne oraz raporty panelów ekspertów.

\* Na podstawie: *Undertaking systemic reviews of research on effectiveness: ang. CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews. Centre for Reviews and Dissemination (CRD) report #4, University of York, York 1996.*

Tabela 339. Narzędzie *Cochrane Collaboration* do oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego [131].

Kategoria	Opis	Komentarz
<b>Błąd systematyczny doboru próby</b>		
<b>Zastosowana metoda randomizacji (poprawność randomizacji)</b>	Należy opisać metodę zastosowanej randomizacji na tyle szczegółowo by było możliwe dokonanie oceny czy grupy są ze sobą porównywalne.	Błąd systematyczny doboru próby wynikający z nieadekwatnego wygenerowania sekwencji losowej (zastosowania odpowiedniej metody randomizacji).
<b>Zastosowany sposób randomizacji (utajnienie randomizacji)</b>	Należy opisać sposób przeprowadzenia randomizacji by można było ustalić, czy przydział do grup był możliwy do przewidzenia przed lub w trakcie rejestracji uczestników.	Błąd systematyczny selekcji z powodu braku zastosowania odpowiedniego sposobu przeprowadzenia randomizacji.
<b>Błąd systematyczny związany z odmiennym traktowaniem pacjentów</b>		
<b>Zaślepienie uczestników i personelu medycznego</b> <i>Oceny należy dokonać dla każdego głównego punktu końcowego (lub kategorii)</i>	Należy opisać sposób zaślepienia uczestników i personelu medycznego w celu oceny czy zaślepienie było skuteczne.	Błąd systematyczny związany z posiadaną wiedzą o przynależności do danej grupy (badanej lub kontrolnej) przez uczestników i personel medyczny.
<b>Błąd systematyczny z diagnozowania</b>		
<b>Zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktów końcowych</b> <i>Oceny należy dokonać dla każdego głównego punktu końcowego (lub kategorii)</i>	Należy opisać sposób zaślepienia personelu oceniającego wystąpienie danego punktu końcowego w celu oceny jego skuteczności.	Błąd systematyczny związany z posiadaną wiedzą o przynależności do danej grupy (badanej lub kontrolnej) przez personel oceniający wystąpienie danego punktu końcowego.
<b>Błąd systematyczny z wycofania</b>		
<b>Niekompletne dane (utrata z badania)</b> <i>Oceny należy dokonać dla każdego głównego punktu końcowego (lub kategorii)</i>	Należy opisać kompletność danych wyników dla głównego punktu końcowego badania. Należy określić czy przedstawiono: liczbę osób utraconych z badania w każdej z grup w porównaniu do populacji poddanej randomizacji, oraz powody utraty/wykluczenia z badania.	Błąd systematyczny utraty z badania związany z liczbą, rodzajem brakujących danych.
<b>Błąd systematyczny związany z wybiórczym publikowaniem</b>		
<b>Wybiórcze raportowanie wyników</b>	Należy opisać w jaki sposób autorzy	Błąd systematyczny raportowania

Kategoria	Opis	Komentarz
	przeglądu zbadałi prawdopodobieństwo wybiórczego raportowania wyniku oraz co zostało wykazane.	wyników związany z selektywnym/wybiórczym raportowaniem wyników leczenia.
<b>Inny błąd systematyczny</b>		
<b>Inne źródło błędu systematycznego</b>	Należy opisać, przedstawić inne elementy, które mogą wpływać na ryzyko wystąpienia błędu systematycznego nie uwzględnione w powyższych kategoriach.	Błąd systematyczny nie uwzględniony w powyższych domenach.

**Tabela 340. Formularz oceny wiarygodności badań kohortowych na podstawie NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE.**

Pytanie		Referencja
Wybór badania	Reprezentatywność grupy (kohorty) poddanej ekspozycji na dany czynnik	W pełni reprezentatywna dla przeciętnej populacji
		Częściowo reprezentatywna dla przeciętnej populacji
		Wybrana grupa ekspozycyjna np. pielęgniarki, zdrowi ochotnicy itp.
		Brak charakterystyki grupy ekspozycyjnej
	Wybór grupy kontrolnej – nieekspozycyjnej na dany czynnik	Wybrana z tej samej populacji co grupa ekspozycyjna
		Wybrana z odmiennej populacji
		Brak charakterystyki grupy ekspozycyjnej
	Ustalenie ekspozycji	Pewna dokumentacja medyczna (np. rejestr chirurgiczny)
		Na podstawie wywiadu w przypadku zamaskowania grupy przypadków i grupy kontrolnej
		Na podstawie wywiadu w przypadku braku zamaskowania grup
		Raportowanie przez samego chorego
	Wykazanie, że nie stwierdzono oczekiwanego punktu końcowego w momencie rozpoczęcia ekspozycji na badany czynnik (wywołujący ten punkt końcowy)	Tak
Nie		
Porównywalność	Jednorodność kohorty oraz kontroli na podstawie metod przeprowadzenia badania i analizy	Wybór kontroli ze względu na _____ (podać najbardziej istotny czynnik)
		Wybór grupy kontrolnej ze względu na inne czynniki
Wyniki	Ocena poszukiwanych punktów końcowych (skutków ekspozycji)	Niezależna, przeprowadzona w sposób wiarygodny
		Tak, ale za pomocą mniej wiarygodnych metod oceny
		Niewiarygodne, raportowanie przez samego chorego
		Brak opisu
	Czy okres obserwacji był wystarczająco długi aby skutek ekspozycji mógł się pojawić	Tak
		Nie
	Adekwatność okresu obserwacji dla wybranej grupy ekspozycyjnej (kohorty)	Całkowita; żadna osoba z kohorty nie została utracona z okresu obserwacji
		Utrata z okresu obserwacji niewielkiego odsetka osób bez generowania tzw. „błędu utraty”
Odsetek osób nieutraconych z okresu obserwacji < 80 % oraz brak charakterystyki osób utraconych		
	Brak informacji	

\*według Wells GA i wsp. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. URL: <http://www.lri.ca/programs/ceu/oxford.htm>. ^^łączenie danych zawartych w różnych zbiorach np. historii choroby czy dokumentach statystyki ludności, umożliwiające powiązanie informacji istotnych, ale odległych w czasie lub przestrzeni. Procedura łączenia rekordów pochodzących z różnych zbiorów jest możliwa tylko w oparciu o jednoznaczny system identyfikujący poszczególne osoby.

**Tabela 341. Formularz oceny wiarygodności badań kliniczno-kontrolnych na podstawie NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE.**

Pytanie		Referencja
W	W	Tak, niezależna walidacja kryteriów

Pytanie		
Referencja		
	Czy kryteria włączenia do grupy klinicznej zostały zdefiniowane we właściwy sposób	Tak, np. łączenie rekordów (ang. <i>rekord linkage</i> ) lub sposób bazujący na zgłoszeniach spontanicznych przez pacjentów
		Brak opisu
	Reprezentatywność grupy przypadków	Seria kolejnych przypadków/ reprezentatywna (w sposób oczywisty) seria przypadków
		Potencjalnie reprezentatywna (możliwy błąd selekcji) lub nieokreślona
	Wybór grupy kontrolnej	Pacjenci z grupy kontrolnej dobrani z tej samej społeczności, co pacjenci w grupie badanej
		Pacjenci z grupy kontrolnej dobrani z tego samego ośrodka, co pacjenci w grupie badanej
		Brak opisu
	Zdefiniowanie grupy kontrolnej	Spełnienie takich samych kryteriów kwalifikacji jak kohorta badana
		Brak opisu
	Porównywalność	Czy grupa kontrolna była pod względem innych czynników determinujących stan zdrowia identyczna, jak grupa, w której występował potencjalny czynnik szkodliwy?
		Grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników zakłócających
Ekspozycja	Ustalenie ekspozycji	Wiarygodna dokumentacja medyczna
		Ustrukturyzowany wywiad, z zamaskowaniem przynależności respondenta do grupy
		Wywiad, bez zamaskowania
		Raportowana przez pacjenta lub na podstawie niezwyfikowanej dokumentacji medycznej
		Brak opisu
	Czy zastosowano tę samą metodę oceny ekspozycji w grupie klinicznej i kontrolnej?	Tak
	Nie	
Odsetek pacjentów z brakiem informacji o ekspozycji na czynnik	Taki sam/ zbliżony odsetek pacjentów w obu grupach	
	Różne odsetki w obu grupach lub brak opisu	

\*według Wells GA, i wsp. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. URL: <http://www.lri.ca/programs/ceu/oxford.htm>.<sup>^^</sup>łączenie danych zawartych w różnych zbiorach np. historii choroby czy dokumentach statystyki ludności, umożliwiające powiązanie informacji istotnych, ale odległych w czasie lub przestrzeni. Procedura łączenia rekordów pochodzących z różnych zbiorów jest możliwa tylko w oparciu o jednoznaczny system identyfikujący poszczególne osoby.

**Tabela 342. Opis arkusza do oceny badań prospektywnych jednoramiennych zgodnie z kryteriami NICE [133].**

Oceniane kryterium	Odpowiedź/Punkty
<b>Seria przypadków pacjentów pochodzących z więcej niż jednego ośrodka klinicznego (badanie wieloośrodkowe).</b>	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
<b>Czy hipoteza/założenia/cel badania zostały jasno opisane?</b>	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
<b>Czy kryteria włączenia/wykluczenia (definicja przypadku) zostały jasno opisane?</b>	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
<b>Czy podano dokładną definicję ocenianych punktów końcowych?</b>	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
<b>Czy dane zbierane były prospektywnie?</b>	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
<b>Czy wyraźnie zdefiniowano, że pacjenci byli kolejno włączani do badania?</b>	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
<b>Czy główne rezultaty/wyniki badania zostały jasno opisane?</b>	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
<b>Czy analizowane punkty końcowe oceniane były w warstwach (grupach pacjentów wyodrębnionych ze względu np. na stadium zaawansowania choroby, nieprawidłowe wyniki badań, charakterystykę pacjentów)?</b>	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
<b>Ocena maksymalna</b>	<b>0-8 punktów</b>

**Tabela 343. Opis arkusza do oceny metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR2\* [134].**

Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi
<b>1. Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierają elementy PICO?</b>	<p><u>TAK, jeśli jest zawarta:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- populacja,</li> <li>- interwencja,</li> <li>- komparator,</li> <li>- punkty końcowe.</li> </ul> <p><u>Opcjonalnie (rekomendowane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ramy czasowe okresu obserwacji.</li> </ul>	TAK NIE



Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi
<p><b>2. Czy przegląd systematyczny zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody zastosowane w przeglądzie zostały ustalone przed jego przeprowadzeniem i czy uzasadniono wszystkie istotne odstępstwa od protokołu?</b> [Kluczowa domena]</p>	<p><u>Częściowo TAK, jeśli:</u> Autorzy przeglądu oświadczyli, że posiadają spisany protokół lub wytyczne, zawierające <u>wszystkie</u> poniższe elementy: - pytanie (pytania) badawcze, - strategię wyszukiwania, - kryteria włączenia/wykluczenia, - ocenę ryzyka wystąpienia błędu systematycznego.</p> <p><u>TAK, jeśli:</u> Spełnione są wszystkie kryteria dla „częściowego TAK”, a dodatkowo protokół przeglądu został zarejestrowany i zawarto w nim: - plan meta-analizy/syntezy danych, jeśli będzie wykonana ORAZ - plan badania przyczyn heterogeniczności, - uzasadnienie jakichkolwiek odstępstw od protokołu.</p>	<p>TAK Częściowo TAK NIE</p>
<p><b>3. Czy uzasadniono wybór rodzaju badań włączonych do przeglądu?</b></p>	<p><u>TAK, jeśli uwzględniono jedno z poniższych:</u> - uzasadnienie włączenia jedynie badań randomizowanych (RCT), - LUB uzasadnienie włączenia jedynie badań nierandomizowanych (nie-RCT), - LUB uzasadnienie włączenia zarówno badań RCT jak i nie-RCT.</p>	<p>TAK NIE</p>
<p><b>4. Czy przeprowadzono kompleksową strategię wyszukiwania literatury?</b> [Kluczowa domena]</p>	<p><u>Częściowo TAK, jeśli (wszystkie z poniższych):</u> - przeszukano co najmniej 2 bazy informacji medycznej (istotne dla pytania badawczego), - przedstawiono słowa kluczowe i/lub strategię wyszukiwania, - w przypadku zastosowania ograniczeń (np. dla języka publikacji) uzasadniono takie postępowanie.</p> <p><u>TAK, jeśli dodatkowo (wszystkie z poniższych):</u> - przeszukano referencje/bibliografie odnalezionych badań, - przeszukano rejestry badań klinicznych, - uwzględniono opinie ekspertów z danej dziedziny, - przeszukano w uzasadnionych przypadkach „szarą literaturę”, - przeszukiwanie przeprowadzono w ciągu 24 miesięcy przed zakończeniem tworzenia przeglądu.</p>	<p>TAK Częściowo TAK NIE</p>
<p><b>5. Czy selekcja badań do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?</b></p>	<p><u>TAK, jeśli jedno z poniższych:</u> - co najmniej dwóch analityków niezależnie kwalifikowało badania do przeglądu i uzyskali konsensus co do tego, które badania zostaną włączone, - LUB dwóch analityków kwalifikowało zidentyfikowane badania do przeglądu i uzyskało dobrą zgodność (<math>\geq 80\%</math>); a pozostała część badań została zakwalifikowana przez jednego analityka.</p>	<p>TAK NIE</p>
<p><b>6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?</b></p>	<p><u>TAK, jeśli jedno z poniższych:</u> - co najmniej dwóch analityków osiągnęło konsensus, co do tego, które dane należy wyekstrahować z włączonych badań, - LUB dwóch analityków ekstrahowało dane z części włączonych badań i osiągnęli oni dobrą zgodność (<math>\geq 80\%</math>); pozostała część danych została wyekstrahowana przez jednego z analityków.</p>	<p>TAK NIE</p>
<p><b>7. Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z przyczynami wykluczenia?</b> [Kluczowa domena]</p>	<p><u>Częściowo TAK, jeśli:</u> - przedstawiono listę wszystkich potencjalnie kwalifikujących się do przeglądu badań, które na podstawie analizy pełnych tekstów zostały wykluczone z przeglądu.</p> <p><u>TAK, jeśli dodatkowo:</u> - podano uzasadnienie wykluczenia każdego badania potencjalnie kwalifikującego się do przeglądu.</p>	<p>TAK Częściowo TAK NIE</p>
<p><b>8. Czy przedstawiono wystarczająco dokładną charakterystykę badań włączonych do przeglądu?</b></p>	<p><u>Częściowo TAK, jeśli (wszystkie poniższe):</u> - opisano populację, - opisano interwencje, - opisano komparatory, - opisano punkty końcowe, - opisano projekt badania.</p> <p><u>TAK, jeśli dodatkowo (wszystkie poniższe):</u> - szczegółowo opisano populację, - szczegółowo opisano interwencję (uwzględniając w uzasadnionych przypadkach dawki), - szczegółowo opisano komparator (uwzględniając w uzasadnionych przypadkach dawki), - opisano założenia/warunki w jakich przeprowadzano badania (ang. <i>study's setting</i>), - określono ramy czasowe okresu obserwacji.</p>	<p>TAK Częściowo TAK NIE</p>
<p><b>9. Czy zastosowano odpowiednie narzędzia do oceny ryzyka błędu systematycznego (ang. <i>risk of bias</i>, RoB) dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu?</b> [Kluczowa domena]</p>	<p><u>Dla badań RCT:</u> <u>Dla „częściowego TAK” RoB powinno być ocenione na podstawie:</u> - braku ukrycia kodu alokacji (ang. <i>unconcealed allocation</i>) ORAZ - braku zaślepienia pacjentów oraz osób oceniających wyniki (niewymagane w przypadku obiektywnych punktów końcowych, takich jak zgon z jakiegokolwiek przyczyny).</p>	<p>TAK Częściowo TAK NIE Uwzględniono jedynie</p>

Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi
	<p><u>TAK, jeśli dodatkowo oceniono RoB na podstawie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- nieprawidłowej techniki randomizacji (nie w pełni losowej) ORAZ</li> <li>- selektywnego raportowania wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla określonego punktu końcowego.</li> </ul>	badania nie-RCT
	<p><u>Dla badań nie-RCT:</u></p> <p><u>Dla „częściowego TAK” RoB powinno być ocenione na podstawie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- czynników zakłócających ORAZ</li> <li>- błędu systematycznego doboru próby (ang. <i>selection bias</i>).</li> </ul> <p><u>TAK, jeśli dodatkowo oceniono RoB na podstawie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- metod zastosowanych w celu ustalenia pewności ekspozycji oraz punktów końcowych ORAZ</li> <li>- selekcji raportowanych wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla danego punktu końcowego.</li> </ul>	TAK Częściowo TAK NIE Uwzględniono jedynie badania RCT
10. Czy przedstawiono informację na temat źródła finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu?	<p><u>TAK, jeśli:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- zamieszczono źródła finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu. <i>Komentarz: Jeżeli w przeglądzie podano informację, że poszukiwano informacji odnośnie źródeł finansowania, ale nie były one raportowane we włączonych badaniach, należy zaznaczyć odpowiedź „TAK”.</i></li> </ul>	TAK NIE
11. Czy w przypadku przeprowadzenia meta-analizy zastosowano odpowiednią metodę syntezy wyników? [Kluczowa domena]	<p><u>Dla badań RCT:</u></p> <p><u>Tak, jeśli:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- uzasadniono syntezę danych w meta-analizie</li> <li>- ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu syntezy wyników badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka wystąpiła</li> <li>- ORAZ zbadano przyczyny jakiegokolwiek heterogeniczności.</li> </ul>	TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy
	<p><u>Dla badań nie-RCT:</u></p> <p><u>Tak, jeśli:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- uzasadniono syntezę danych w meta-analizie</li> <li>- ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu syntezy wyników badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka wystąpiła,</li> <li>- ORAZ wyniki łączne uzyskano na podstawie danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających zamiast na podstawie danych surowych; w przypadku braku danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających uzasadniono kumulację wyników na podstawie danych surowych,</li> <li>- ORAZ przedstawiono odrębne wyniki dla badań RCT i nie-RCT, w przypadku, gdy do przeglądu włączono oba typy badań.</li> </ul>	TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy
12. Jeżeli przeprowadzono meta-analizę, to czy oceniono potencjalny wpływ RoB w poszczególnych badaniach na wyniki meta-analizy lub innej syntezy wyników?	<p><u>Tak, jeśli:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- uwzględniono jedynie badania RCT o niskim RoB,</li> <li>- LUB w przypadku kumulacji wyników przeprowadzonej z uwzględnieniem badań RCT i/lub nie-RCT o zróżnicowanym RoB, przeprowadzono odpowiednie analizy oceniające potencjalny wpływ RoB na uzyskane wyniki.</li> </ul>	TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy
13. Czy wzięto pod uwagę RoB dla poszczególnych badań w przypadku interpretacji/omówienia wyników przeglądu? [Kluczowa domena]	<p><u>Tak, jeśli:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- w przeglądzie uwzględniono wyłącznie badania RCT o niskim ryzyku wystąpienia błędu systematycznego,</li> <li>- LUB jeśli uwzględniono badania RCT o umiarkowanym lub wysokim RoB lub badania nie-RCT; przedyskutowano wpływ RoB na wyniki przeglądu.</li> </ul>	TAK NIE
14. Czy wyjaśniono w wystarczający sposób i przedyskutowano zaobserwowaną w przeglądzie heterogeniczność wyników?	<p><u>Tak, jeśli:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- w przeglądzie nie obserwowano heterogeniczności wyników,</li> <li>- LUB w przypadku heterogeniczności wyników przeprowadzono analizę potencjalnych źródeł heterogeniczności i omówiono ich wpływ na wyniki przeglądu.</li> </ul>	TAK NIE
15. Jeżeli przeprowadzono ilościową syntezę wyników, to czy zamieszczono odpowiednią ocenę prawdopodobieństwa błędu publikacji (ang. <i>publication bias</i> ) i przedyskutowano jej prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu? [Kluczowa domena]	<p><u>Tak, jeśli:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- wyniki oceny błędu publikacji przedstawiono graficznie lub wykonano testy statystyczne i przedyskutowano jego wpływ na wyniki przeglądu.</li> </ul>	TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy
16. Czy przedstawiono informacje o źródłach potencjalnego konfliktu interesów, w tym finansowania jakie autorzy otrzymywali w trakcie przeprowadzania przeglądu?	<p><u>Tak, jeśli:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- autorzy przeglądu zaznaczyli brak konfliktu interesów,</li> <li>- LUB opisano źródła finansowania wraz z wyjaśnieniem sposobu postępowania w przypadku wystąpienia konfliktu interesów.</li> </ul>	TAK NIE
Końcowa ocena jakości metodologicznej (wiarygodności) przeglądu systematycznego	<p><b>WYSOKA</b> - brak negatywnych odpowiedzi lub jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanej za niekluczową; przegląd systematyczny zapewnia dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań</p> <p><b>UMIARKOWANA</b> - więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanej za niekluczową*; przegląd systematyczny może zapewniać dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań</p>	WYSOKA  UMIARKOWANA  NISKA

Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi
	<p><b>NISKA</b> - jedna negatywna odpowiedź w kluczowej domenie bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach niekluczowych; przegląd systematyczny może nie zapewniać dostatecznie dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań</p> <p><b>KRYTYCZNIE NISKA</b> - więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej z lub bez negatywnych odpowiedzi w domenach niekluczowych; nie należy traktować przeglądu systematycznego jako dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań</p> <p>**Liczne negatywne odpowiedzi w domenach niekluczowych mogą obniżyć jakość przeglądu – w takim przypadku należy rozważyć obniżenie oceny jego jakości do niskiej:</p>	KRYTYCZNIE NISKA

**Tabela 344. Ocena poziomu dowodów naukowych w ocenie trójklasowej (A-B-C)\*.**

Poziom dowodów	Opis poziomu dowodów
<b>A</b>	Dane z randomizowanych, wielośrodkowych badań klinicznych lub meta-analiz
<b>B</b>	Dane z randomizowanych badań jednośrodkowych lub badań nierandomizowanych
<b>C</b>	Tylko zgodne opinie ekspertów, przypadki lub standardy opieki

\* na podstawie: Grabowski M, Filipiak KJ: Evidence Based Medicine na przykładzie badań z lekami hipolipemizującymi. 44 pytania i odpowiedzi. Wyd. Medical Education, 2008. ISBN 978-83-926656-2-5.

**Tabela 345. Ocena jakości wyników naukowych zawartych w artykułach\*.**

Jakość metod przeprowadzenia badań lub wyników	Opis jakości	
	Metod przeprowadzenia badań	Wyników
<b>Wysoka</b>	Badanie randomizowane podwójnie zamaskowane.	Dalsze badania prawdopodobnie nie zmienią naszego przekonania o trafności oszacowania efektu interwencji.
<b>Średnia</b>	Badanie randomizowane pojedynczo zamaskowane.	Dalsze badania prawdopodobnie będą miały istotny wpływ na przekonanie o trafności oszacowania efektu i mogą również zmienić to oszacowanie.
<b>Niska</b>	Badania o niższej wiarygodności (nierandomizowane).	Dalsze badania najpewniej będą miały istotny wpływ na nasze przekonanie o trafności oszacowania efektu i najpewniej zmienią to oszacowanie
<b>Bardzo niska</b>	-	Jakiegokolwiek oszacowanie efektu jest bardzo niepewne

\* na podstawie Guyatt GH i wsp. What is quality of evidence and why is it important to clinicians? BMJ, 2008; 336 (7651): 995-998.

**Tabela 346. Formularz ekstrakcji danych z badań.**

Badacz: XXXXXXXXXX

Szczegóły badania		
Kod badania: Autorzy: Tytuł: Szczegóły dotyczące publikacji:		
Ocena badania:		
Ocena randomizowanych badań klinicznych zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w Cochrane Handbook. Ocena nierandomizowanych badań z grupą kontrolną w skali NOS. Ocena badań jednoramiennych zgodnie z kryteriami NICE.		
Uczestnicy		
Liczba pacjentów włączonych do badania: Liczba i lokalizacja ośrodków:		
<u>Kryteria włączenia pacjentów do badania:</u>		
<u>Kryteria wykluczenia pacjentów z badania:</u>		
Interwencja (dawka, schemat i droga podawania itp.)		
	Rodzaj:	Liczba pacjentów:
Grupa badana:		
Grupa kontrolna:		
Charakterystyka pacjentów (rodzaj mutacji, wiek, nasilenie objawów itp.)		
Poszczególne cechy	Grupa badana	Grupa kontrolna
Wyniki		

Produkt leczniczy Tysabri® (natalizumab 150 mg, roztwór do wstrzykiwań, do podania podskórnego) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Oceniany parametr	Grupa badana	Grupa kontrolna

#### **14.16. ANALIZA MOŻLIWOŚCI PRZEPROWADZENIA PORÓWNIANIA POŚREDNIEGO NATALIZUMABU SC Z KOMPARATORAMI**

Z uwagi na różne kryteria włączenia pacjentów z RRMS w badaniach REFINE [1]-[4] i DELIVER [5]-[6] pod względem wcześniejszego stosowania natalizumabu IV (tzn. pacjenci wcześniej nieleczeni natalizumabem IV vs leczeni wcześniej natalizumabem IV), przeprowadzenie meta-analizy ww. badań było niemożliwe.

Zidentyfikowano natomiast badania randomizowane, uwzględniające porównanie natalizumabu IV (który byłby wykorzystany w porównaniu pośrednim jako tzw. wspólny komparator) z komparatorami zdefiniowanymi dla natalizumabu SC:

- REVEAL - Butzkueven i wsp., 2020 [17] (natalizumab IV vs fingolimod);
- Mazdeh i wsp., 2018 [12] (natalizumab IV vs interferon beta-1a);
- SURPASS [13] (natalizumab IV vs interferon beta-1a vs octan glatirameru);
- Gobbi i wsp., 2013 [14] /Zecca i wsp., 2014 [15] (natalizumabu vs interferon beta-1b)
- RESTORE Fox i wsp., 2014 [16] (natalizumabu vs interferon beta-1a/ octan glatirameru).

Rozpatrując wcześniejsze stosowanie natalizumabu w formie dożylniej, rozważono zatem możliwość przeprowadzenia porównania pośredniego natalizumabu w formie podskórnej z komparatorami, z zastosowaniem wspólnego komparatora (natalizumabu w formie dożylniej):

- a) w populacji pacjentów nieleczonych wcześniej natalizumabem IV: DELIVER [5]-[6] vs badania 1) REVEAL - Butzkueven i wsp., 2020 [17], 2) Mazdeh i wsp., 2018 [12], 3) SURPASS [13];
- b) w populacji pacjentów leczonych wcześniej natalizumabem IV: REFINE [1]-[4], [7] vs badania 1) Gobbi i wsp., 2013 [14] /Zecca i wsp., 2014 [15] i 2) RESTORE Fox i wsp., 2014 [16].

Wyniki i wnioski z możliwości porównania pośredniego natalizumabu SC z komparatorami przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 347. Charakterystyka randomizowanych badań klinicznych potencjalnie przydatnych do pośredniego porównania skuteczności i profilu bezpieczeństwa natalizumabu SC z komparatorami - subpopulacja NIELECZONA wcześniej natalizumabem.**

Badanie kliniczne	DELIVER [5]-[6] oraz dane z opracowania dostarczonego przez Zamawiającego [7]	REVEAL - Butzkueven i wsp., 2020 [17]	Mazdeh i wsp., 2018 [12]	SURPASS [13]
<b>Metody badania</b>	Badanie eksperymentalne I fazy, wieloośrodkowe, randomizowane, otwarte, przeprowadzone w układzie grup równoległych	Badanie randomizowane, IV fazy, pojedynczo zaślepienie (sponsor i osoby oceniające wystąpienie punktów końcowych) wieloośrodkowe, w układzie grup równoległych	Badanie z randomizacją, otwarte, jednoośrodkowe, przeprowadzone w układzie grup równoległych	Badanie randomizowane, III fazy, otwarte, wieloośrodkowe, w układzie grup równoległych
<b>Populacja/ najważniejsze kryteria włączenia</b>	<p>Pacjenci z RRMS lub SPMS, w wieku <math>\geq 18-65</math> lat, nieleczeni wcześniej natalizumabu (N=76, z czego 24 pacjentów z RRMS).</p> <p><u>Najważniejsze kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- pacjenci w wieku 18-65 lat z zdiagnozowanym RRMS lub SPMS, ze stopniem niepełnosprawności ocenionym w skali EDSS na odpowiednio 0,0- 6,5 lub 2,5-6,5;</li> <li>- pacjenci z wskaźnikiem masy ciała pomiędzy 18 a 35 kg/m<sup>2</sup>;</li> <li>- pacjenci nieleczeni wcześniej natalizumabem,</li> <li>- pacjenci u których w obrazie MRI widoczne zmiany charakterystyczne dla stwardnienia rozsianego.</li> </ul> <p><b>Brak danych jakie leki wcześniej stosowali pacjenci, ale około 80% było wcześniej leczonych.</b></p>	<p>Pacjenci z RRMS, w wieku 18-60 lat, wcześniej nieleczeni lub leczeni octanem glatirameru lub interferonem beta-1a.</p> <p><u>Najważniejsze kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- pacjenci z wieku 18-60 lat, z aktywnym rzutowo-remisyjnym stwardnieniem rozsianym, <b>nieleczeni wcześniej natalizumabem, fingolimodem lub immunosupresantami</b>, z co najmniej 1 nową zmianą GD+ w ciągu 6 miesięcy przed fazą przesiewową lub co najmniej 2 nowymi zmianami w sekwencji T2 w badaniu MRI w ciągu 6 miesięcy przed fazą przesiewową (w porównaniu z wynikiem badania MRI na 18 miesięcy przed fazą przesiewową);</li> <li>- wynik w skali EDSS <math>\leq 5,5</math>;</li> <li>- <b>pacjenci mogli być wcześniej leczeni octanem glatirameru lub interferonem beta przez <math>\geq 6</math> miesięcy, jeśli mieli <math>\geq 9</math> hiperintensywnych zmian T2-zależnych w badaniu MRI mózgu i doświadczyli <math>\geq 1</math> rzutu podczas leczenia, w ciągu 6 miesięcy poprzedzających badanie przesiewowe.</b></li> </ul> <p>Pacjenci ze stwardnieniem rozsianym wcześniej nieleczeni i pacjenci, którzy byli wcześniej leczeni przez <math>&lt; 6</math> miesięcy octanem glatirameru lub preparatem interferonu beta, zostali włączeni tylko wtedy, gdy mieli <math>\geq 2</math> rzuty powodujące</p>	<p>Pacjenci z RRMS, w wieku 18-50 lat, nieleczeni wcześniej natalizumabem, N=50</p> <p><u>Najważniejsze kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-wiek 18-50 lat,</li> <li>- rozpoznanie rzutowo-remisyjnej postaci SM,</li> <li>- wystąpienie 2 potwierdzonych nawrotów w czasie poprzedniego roku <b>mimo leczenia interferonem beta</b>,</li> <li>- prawidłowa odpowiedź na pulsacyjną, wysokodawkową terapię kortykosteroidami,</li> <li>- nasilenie niepełnosprawności <math>&lt; 6,0</math> w skali EDSS.</li> </ul>	<p>Pacjenci z RRMS, w wieku 18-60 lat, wcześniej leczeni octanem glatirameru lub interferonem beta-1a</p> <p><u>Najważniejsze kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- pacjenci z wieku 18-60 lat, ze zdiagnozowanym rzutowo-remisyjnym stwardnieniem rozsianym na podstawie zrewidowanych kryteriów McDonald (Polman 2005);</li> <li>- pacjenci leczenia <b>octanem glatirameru (20 mg, podskórnie 1x dobę) lub interferonem beta-1a (44 mg, podskórnie, 3x w tygodniu)</b>, w ramach terapii I linii przez 6-18 miesięcy przed randomizacją (dozwolone leczenie inną terapią na SM przez łącznie <math>\leq 30</math> dni);</li> <li>- aktywność choroby w ciągu 12 miesięcy przed fazą skringingową, w czasie terapii ww. lekami; aktywność choroby musiała być obserwowana przez minimum 6 miesięcy stosowania terapii; aktywność choroby definiowano jako <math>\geq 1</math> rzut kliniczny LUB <math>\geq 2</math> nowe zmiany w MRI (GD+ i/lub w obrazach T2);</li> <li>- pacjenci niestosujący wcześniej natalizumabu,</li> <li>- udokumentowany wynik w skali EDSS pomiędzy 0 a 5,5.</li> </ul>

Badanie kliniczne	DELIVER [5]-[6] oraz dane z opracowania dostarczonego przez Zamawiającego [7]	REVEAL - Butzkueven i wsp., 2020 [17]	Mazdeh i wsp., 2018 [12]	SURPASS [13]
		<p>niesprawność w ciągu 12 miesięcy przed badaniem przesiewowym; - pisemna, świadoma zgoda na udział w badaniu.</p>		
<b>Dawkowanie/okres leczenia i obserwacji</b>	<p><u>Grupa badana:</u> natalizumab SC 300 mg; N=12 <u>Grupa kontrolna:</u> natalizumab IV 300 mg; N=12</p> <p><u>Okres leczenia:</u> W przypadku RRMS – 32 tygodnie: - I faza [pojedyncza dawka natalizumabu, analiza PK i PD] – 8 tygodni; - II faza – 24 tygodnie.</p>	<p>Grupa badana: natalizumab 300 mg dożylnie, co 4 tygodnie, N=56 Grupa kontrolna: fingolimod 0,5 mg raz na dobę, doustnie, N=55.</p> <p>Okres obserwacji - do 64 tygodni. Okres leczenia – do 52 tygodni.</p> <p>Finalnie jednak badania zostało przedwcześnie przerwane decyzją sponsora, z uwagi na zbyt powolną rekrutację. Zaledwie 3,7% pacjentów w grupie badanej i 1,9% w grupie kontrolnej ukończyło 52 tygodnie terapii ocenianymi lekami.</p> <p>Mediana (zakres) czasu obserwacji wynosiła 40,1 (7,1–64,7) tygodni dla natalizumabu i 36,7 (7,0–64,1) tygodni dla fingolimodu.</p>	<p><u>Grupa badana:</u> natalizumab w dawce 300 mg w infuzji dożylniej co 4 tygodnie), N=20; <u>Grupa kontrolna:</u> interferon beta-1a w dawce 20 µg/3x tydzień domięśniowo, N=30</p> <p><u>Okres leczenia:</u> 12 miesięcy.</p>	<p>Grupa badana: natalizumab (Tysabri®) 300 mg dożylnie, co 4 tygodnie, N=38 Grupa kontrolna I: interferon beta-1a (Rebif®), 44 mg podskórnie, 3x w tygodniu, N=25 Grupa kontrolna II: octan glatirameru (Copaxone®) 20 mg podskórnie, 1x dobę, N=21.</p> <p>Okres obserwacji - do 108 tygodni. Okres leczenia – do 96 tygodni.</p> <p><b>Żaden z pacjentów planowo nie ukończył badania, z uwagi na jedno przedwcześnie przerwanie decyzją sponsora (głównie z uwagi na wolno przebiegającą rekrutację).</b></p>
<b>Oceniane punkty końcowe</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- profil farmakokinetyczny,</li> <li>- profil farmakodynamiczny,</li> <li>- stopień niepełnosprawności oceniany w skali EDSS oraz MSFC,</li> <li>- nieadjustowany roczny wskaźnik rzutów,</li> <li>- obecność nowych zmian po wzmocnieniu gadolinem,</li> <li>- zaburzenia funkcji poznawczych oceniane za pomocą testu SDMT,</li> <li>- zaburzenia widzenia oceniane za pomocą testu VFT,</li> <li>- ogólne samopoczucie oceniane za pomocą skali VAS,</li> <li>- immunogenność,</li> <li>- profil bezpieczeństwa (nie przedstawiono żadnych danych)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- przekształcenie zmian GD+ w trwałe „czarne dziury” w 52 tygodniu badania;</li> <li>- zmiana liczby nowych zmian Gd+ oraz odsetek pacjentów ze zmianami GD+;</li> <li>- zmiana liczby nowych/nowo powiększonych zmian w sekwencji T2 oraz odsetek pacjentów ze zmianami w sekwencji T2;</li> <li>- ARR;</li> <li>- skumulowane prawdopodobieństwo rzutu;</li> <li>- profil bezpieczeństwa.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- wskaźnik rzutów,</li> <li>- zmiany stopnia niepełnosprawności według skali EDSS.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- profil bezpieczeństwa (ocena zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie terapii [TEAE], w tym ciężkich)</li> </ul>

Badanie kliniczne	DELIVER [5]-[6] oraz dane z opracowania dostarczonego przez Zamawiającego [7]	REVEAL - Butzkueven i wsp., 2020 [17]	Mazdeh i wsp., 2018 [12]	SURPASS [13]
	liczbowych z zakresu częstości występowania zdarzeń niepożądanych (przedstawiono jedynie informację o braku różnic pomiędzy analizowanymi grupami).			
Finalna ocena możliwości porównania pośredniego natalizumabu SC w zakresie skuteczności i/lub bezpieczeństwa z komparatorami		<p><b>Z uwagi na:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- różnice w okresie leczenia/obserwacji (zbyt krótki okres obserwacji w badaniu DELIVER – łącznie 32 tygodnie vs do 52 tygodni leczenia w badaniu REVEAL, przy czym badanie REVEAL zostało przedwcześnie przerwane, zaledwie 3,7% pacjentów w grupie badanej i 1,9% w grupie kontrolnej ukończyło 52 tygodnie terapii ocenianymi lekami);</li> <li>- różnice w projektach badań (w badaniu DELIVER były dwie fazy – pierwsza z pojedynczą dawką z okresem obserwacji do 56 dni, a druga 24-tygodniowa, podczas której podawano natalizumab co 4 tygodnie vs jeden okres leczenia i obserwacji w badaniu REVEAL);</li> <li>- z uwagi na zbyt niski odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli badania nie było możliwe przedstawienie wyników dla głównego punktu końcowego w badaniu REVEAL; dostępne były wyniki dla dodatkowych punktów końcowych;</li> </ul> <p>przeprowadzenie porównania pośredniego z badaniem DELIVER uznano za niezasadne.</p>	<p><b>Z uwagi na:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- różnice w okresie obserwacji (zbyt krótki okres obserwacji w badaniu DELIVER – łącznie 32 tygodnie vs 12 miesięcy w badaniu Mazdeh,</li> <li>- różnice w projektach badań (w badaniu DELIVER były dwie fazy – pierwsza z pojedynczą dawką z okresem obserwacji do 56 dni, a druga 24-tygodniowa, podczas której podawano natalizumab co 4 tygodnie vs jeden okres leczenia i obserwacji w badaniu Mazdeh);</li> </ul> <p>przeprowadzenie porównania pośredniego z badaniem DELIVER uznano za niezasadne.</p>	<p><b>Z uwagi na:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- różnice w okresie obserwacji (zbyt krótki okres obserwacji w badaniu DELIVER – łącznie 32 tygodnie vs do 96 tygodni w badaniu SURPASS, przy czym badanie SURPASS zostało przedwcześnie przerwane, żaden z pacjentów nie ukończył planowo badania a nie podano średniej długości okresu obserwacji);</li> <li>- różnice w projektach badań (w badaniu DELIVER były dwie fazy – pierwsza z pojedynczą dawką z okresem obserwacji do 56 dni, a druga 24-tygodniowa, podczas której podawano natalizumab co 4 tygodnie vs jeden okres leczenia i obserwacji w badaniu SURPASS);</li> <li>- różnice w ocenianych punktach końcowych: w badaniu SURPASS oceniano jedynie bezpieczeństwo terapii, bez oceny skuteczności; przeprowadzenie porównania pośredniego z badaniem DELIVER uznano za niezasadne.</li> </ul>



Z uwagi na różnice w projektach badań, długości okresów leczenia/obserwacji oraz różnice w ocenianych punktach końcowych przeprowadzenie wiarygodnego porównania pośredniego natalizumabu SC (badania DELIVER) z komparatorami (tj. z wykorzystaniem badań REVEAL - Butzkueven i wsp., 2020 [17], Mazdeh i wsp., 2018 [12], SURPASS [13]), w subpopulacji pacjentów wcześniej nieleczonych natalizumabem, uznano za niemożliwe.

Należy zaznaczyć, że wszystkie badania z powyższej tabeli zostały również wykluczone ze zidentyfikowanych opracowań wtórnych (przełgądów systematycznych z meta-analizami sieciowymi z uwagi na projekty i zbyt krótkie okresy leczenia/obserwacji czy przedwczesne przerwanie.

**Tabela 348. Charakterystyka randomizowanych badań klinicznych potencjalnie przydatnych do pośredniego porównania skuteczności i profilu bezpieczeństwa natalizumabu SC z komparatorami - subpopulacja LECZONA wcześniej natalizumabem.**

Badanie kliniczne	Badanie REFINE [1]-[4]	Gobbi i wsp., 2013 [14] / Zecca i wsp., 2014 [15]	RESTORE Fox i wsp., 2014 [16]
<b>Metody badania</b>	Badanie eksperymentalne II fazy, wieloośrodkowe randomizowane, przeprowadzone w układzie grup równoległych, podwójnie zamaskowane	Randomizowane, częściowo zaślepienie (neurolog oceniający wynik w skali EDSS, rzuty MS, wyniki MRI), jednoośrodkowe, badanie kliniczne w układzie grup równoległych; IV fazy	Randomizowane, podwójnie zaślepienie częściowo kontrolowane placebo, wieloośrodkowe, badanie kliniczne w układzie grup równoległych; IV fazy
<b>Populacja/ najważniejsze kryteria włączenia</b>	<p>Pacjenci z RRMS w wieku 18-55 lat, leczeni wcześniej natalizumabem przez co najmniej 12 miesięcy, bez rzutów choroby w ostatnim roku; N=290.</p> <p><u>Najważniejsze kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- potwierdzenie rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozсіяnego,</li> <li>- wiek 18-55 lat włącznie w momencie wyrażenia zgody na udział w badaniu,</li> <li>- brak nawrotu w ciągu 12 miesięcy przed randomizacją,</li> <li>- otrzymanie wcześniej co najmniej 11 dawek natalizumabu w czasie 12 miesięcy przed randomizacją, bez pominięcia żadnej dawki leku w ciągu ostatnich 3 miesięcy przed randomizacją,</li> <li>- wystąpienie: co najmniej 2 udokumentowanych nawrotów choroby lub 1 nawrót i co najmniej 1 zmiana GD+ widoczna w obrazie MRI, niezwiązana z nawrotem, w okresie 12 miesięcy przed rozpoczęciem podawania natalizumabu,</li> <li>- pisemna zgoda na udział w badaniu.</li> </ul>	<p>Pacjenci (18-60 lat) z nawracająco-ustępującą postacią stwardnienia rozсіяnego leczeni natalizumabem.</p> <p><u>Najważniejsze kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- pacjenci (mężczyźni i kobiety) w wieku 18-60 lat, z nawracająco-ustępującą postacią stwardnienia rozсіяnego (zgodnie z kryteriami McDonalda z 2005 roku), leczeni natalizumabem przez ≥12 miesięcy i obawiający się lub będący w grupie wysokiego ryzyka rozwoju postępującej, wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML); za wysokie ryzyko PML przyjmowano czas trwania terapii natalizumabem równy lub dłuższy niż 12 miesięcy;</li> <li>- brak aktywności MS w czasie terapii natalizumabem (brak rzutów lub progresji niepełnosprawności przez ostatnie 6 miesięcy i brak nowych zmian po wzmocnieniu gadolinem w momencie wykonania MRI przed włączeniem do badania);</li> <li>- pisemna zgoda na udział w badaniu.</li> </ul>	<p>Pacjenci (18-60 lat) z nawracającą postacią stwardnienia rozсіяnego leczeni natalizumabem.</p> <p><u>Najważniejsze kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- pacjenci w wieku 18-60 lat, z nawracającą postacią stwardnienia rozсіяnego, leczeni natalizumabem przez co najmniej 12 miesięcy przed włączeniem do badania;</li> <li>- brak rzutów MS w ciągu 12 miesięcy przed włączeniem do badania;</li> <li>- pisemna zgoda na udział w badaniu.</li> </ul>

Badanie kliniczne	Badanie REFINE [1]-[4]	Gobbi i wsp., 2013 [14] / Zecca i wsp., 2014 [15]	RESTORE Fox i wsp., 2014 [16]
<p><b>Dawkowanie/okres leczenia i obserwacji</b></p>	<p>W badaniu analizowano 6 różnych schematów i dawek natalizumabu. W niniejszym opracowaniu uwzględniono jedynie grupy w których zastosowano dawkowanie zgodne z ChPL Tysabri czyli 300 mg co 4 tygodnie.</p> <p><u>Grupa badana</u>: natalizumab SC; N=45 <u>Grupa kontrolna</u>: natalizumab IV; N=54</p> <p><u>Schemat leczenia</u>: Natalizumab podawano w dawce 300 mg co 4 tygodnie</p> <p><u>Okres leczenia/ obserwacji</u>: 72 tygodnie, w tym 60 tygodni okresu randomizowanej, zaślepionej fazy leczenia oraz 12 tygodni okresu dalszej obserwacji, w której wszyscy pacjenci otrzymywali <u>natalizumab IV w dawce 300 mg co 4 tygodnie</u>.</p>	<p><u>Grupa kontrolna</u>: zaprzestanie terapii natalizumabem, rozpoczęcie terapii interferonem beta-1b (250 µg podskórnym, co drugi dzień) w ciągu 30 dni po ostatniej dawce natalizumabu, N=9; w przypadku nietolerancji interferonu beta-1b pacjenci mogli zmienić terapię na octan glatirameru (20 mg, podskórnym, codziennie).</p> <p><u>Grupa badana</u>: natalizumab (300 mg dożylnie, co miesiąc), N=10.</p> <p><u>Okres leczenia/obserwacji</u>: 12 miesięcy.</p>	<p><u>Grupa badana I</u>: interferon beta-1a (Avonex; brak danych dot. dawkowania)</p> <p>natalizumab (Tysabri, 300 mg w postaci infuzji, co 4 tygodnie), N=45.</p> <p><u>Okres leczenia/obserwacji</u>: 24-28 tygodni fazy randomizowanej + 24 tygodnie fazy otwartej.</p> <p>W 28. tygodniu pacjenci wznowili stosowanie natalizumabu (niezaślepiena faza badania) i zaprzestali stosowania placebo lub innych terapii. Uczestnicy byli obserwowani przez kolejne 24 tygodnie.</p> <p>Łączny czas obserwacji (faza randomizowana+faza otwarta) wynosił 52 tygodnie.</p>
<p><b>Oceniane punkty końcowe</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- łączna liczba unikalnych aktywnych zmian w obrazie MRI (suma liczby nowych zmian po wzmocnieniu gadolinem oraz nowych lub nowo powiększonych zmian hiperintensywnych w obrazach T2-zależnych) [<u>pierwszorzędowy punkt końcowy</u>],             <ul style="list-style-type: none"> <li>- roczny wskaźnik rzutów,</li> <li>- odsetek pacjentów z nawrotem,</li> <li>- profil farmakokinetyczny (stężenie natalizumabu w surowicy oznaczone testem immunoenzymatycznym),</li> <li>- profil farmakodynamiczny (nasycenie receptora integryny α4),</li> </ul> </li> <li>- immunogenność (obecność przeciwciał anty-natalizumab),</li> <li>- profil bezpieczeństwa.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- czas do pierwszego rzutu MS;</li> <li>- liczba rzutów MS;</li> <li>- nasilenie rzutów MS;</li> <li>- odsetek pacjentów bez rzutów MS;</li> <li>- potwierdzona progresja niepełnosprawności po 3 miesiącach;</li> <li>- liczba nowych hiperintensywnych zmian w obrazach T2-zależnych;</li> <li>- liczba nowych zmian po wzmocnieniu gadolinem;</li> <li>- profil bezpieczeństwa.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ocena radiologiczna i kliniczna aktywności choroby;</li> <li>- czas do rzutu choroby; (nawrót choroby definiowano jako (1) 1 zmiana Gd+ o objętości &gt;0,8 cm<sup>3</sup>; (2) 2 lub więcej zmian Gd+ o dowolnej objętości, raportowanych przez centralny komitet oceniający wyniki MRI; (3) rzut definiowany jako nowy lub nawracający neurologiczny objaw choroby, niezwiązany z gorączką lub infekcją, trwający co najmniej 24 godziny i związany ze: wzrostem o ≥1 stopień w ≥2 skalach funkcjonalnych EDSS; wzrost o ≥2 stopnie w jednej skali funkcjonalnej EDSS; wzrost o ≥1,0 punktu w całkowitym wyniku w skali EDSS w przypadku, gdy wcześniejszy wynik mieścił się w przedziale 0,0-5,5 punktu; lub wzrost o 0,5 punktu, gdy wcześniejszy wynik wynosił &gt;5,5 punktu),             <ul style="list-style-type: none"> <li>- odsetek pacjentów z rzutem MS;</li> <li>- ocena jakości życia;</li> <li>- ocena zdolności poznawczych;</li> </ul> </li> <li>- ocena sprawności ruchowej w skali EDSS;</li> <li>- profil bezpieczeństwa.</li> </ul>
<p><b>Finalna ocena możliwości porównania pośredniego</b></p>	<p>-</p>	<p><b>Z uwagi na zbliżone kryteria kwalifikacji pacjentów do badań oraz okres leczenia/obserwacji przeanalizowano zbieżność</b></p>	<p><b>Z uwagi na:</b></p> <p><b>- znaczne różnice w okresie leczenia/obserwacji dla fazy RCT badań REFINE i RESTORE,</b></p>

Badanie kliniczne	Badanie REFINE [1]-[4]	Gobbi i wsp., 2013 [14] / Zecca i wsp., 2014 [15]	RESTORE Fox i wsp., 2014 [16]
natalizumabu SC w zakresie skuteczności i/lub bezpieczeństwa z komparatorami		definicji i sposobów raportowania ocenianych punktów końcowych z obu badań.	- różnice w definicji lub sposobie raportowania ocenianych punktów końcowych (np. oceny niepełnosprawności skali EDSS) przeprowadzenie porównania pośredniego z badaniem REFINE uznano za niezasadne.

Z uwagi na różnice w projektach badań i wynikające z tego różnice w długości okresów leczenia/obserwacji oraz różnice w definicji i sposobie raportowania większości ocenianych punktach końcowych przeprowadzenie wiarygodnego porównania pośredniego natalizumabu SC (badania REFINE) z komparatorami (tj. z wykorzystaniem badania RESTORE Fox i wsp., 2014 [16]), w subpopulacji pacjentów wcześniej leczonych natalizumabem, uznano za niemożliwe. Należy zaznaczyć, że wszystkie badania z powyższej tabeli zostały również wykluczone ze zidentyfikowanych opracowań wtórnych (przeeglądów systematycznych z meta-analizami sieciowymi) z uwagi na wcześniejsze leczenie natalizumabem, projekty i/lub zbyt krótkie okresy leczenia/obserwacji w fazach RCT.

**Tabela 349. Charakterystyka randomizowanych badań klinicznych potencjalnie przydatnych do pośredniego porównania skuteczności i profilu bezpieczeństwa natalizumabu SC z komparatorami - subpopulacja LECZONA wcześniej natalizumabem.**

Badanie REFINE [1]-[4]	Gobbi i wsp., 2013 [14] / Zecca i wsp., 2014 [15]	Komentarz odnośnie zbieżności definicji/raportowania punktów końcowych w obu badaniach
Łączna liczba unikalnych aktywnych zmian w obrazie MRI (suma liczby nowych zmian po wzmocnieniu gadolinem oraz nowych lub nowo powiększonych zmian hiperintensywnych w obrazach T2-zależnych) [pierwszorzędowy punkt końcowy] Raportowany jako średnia (SD) <i>Dodatkowo analiza post-hoc</i> skorygowana o wyjściową objętość zmian w obrazie T2	Nie oceniano	-
Dodatkowo: pacjenci z jakimikolwiek zmianami z MRI, raportowany jako średnia (95% CI)	Nie oceniano	-
Odsetek pacjentów spełniających kryteria kwalifikacji do leczenia ratunkowego, w tym poszczególne kryteria.	Nie oceniano	-
Roczny wskaźnik rzutów [Nieadjustowany roczny wskaźników rzutów (ARR) był obliczany na podstawie łącznej liczby nawrotów (zdefiniowanych zgodnie z protokołem), które wystąpiły u chorych w każdej z grup, podzielonej przez okres leczenia (dni) i pomnożonej przez 365,25], raportowano jako ARR ale nie podano miary rozrzutu	Roczny wskaźnik rzutów, ale nie podano miary rozrzutu	Brak miary rozrzutu uniemożliwia przeprowadzenie porównania pośredniego
Odsetek pacjentów z nawrotem (w referencjach nie podano liczby pacjentów uwzględnionych w analizie danych)	Odsetek pacjentów z nawrotem	Z uwagi na wątpliwości co do liczebności pacjentów uwzględnionych w analizie danych dla tego punktu

Badanie REFINE [1]-[4]	Gobbi i wsp., 2013 [14] /Zecca i wsp., 2014 [15]	Komentarz odnośnie zbieżności definicji/raportowania punktów końcowych w obu badaniach
		końcowego w badaniu REFINE przeprowadzenie porównania pośredniego uznano za niemożliwe
Odsetek pacjentów z pogorszeniem niepełnosprawności	Odsetek pacjentów z pogorszeniem niepełnosprawności (brak definicji)	Z uwagi na brak definicji przeprowadzenie porównania pośredniego niemożliwe
Zmiana stopnia niepełnosprawności w skali EDSS, raportowany jako średnia ale brak miary rozrzutu	Zmiana stopnia niepełnosprawności w skali EDSS, raportowany mediana [zakres]	Różne sposoby raportowania punktu końcowego uniemożliwiają porównanie pośrednie
Profil farmakokinetyczny (stężenie natalizumabu w surowicy oznaczone testem immunoenzymatycznym),	Nie oceniano	-
Profil farmakodynamiczny (nasylenie receptora integryny α4)	Nie oceniano	-
Immunogenność (obecność przeciwciał anty-natalizumab)	Nie oceniano (tylko przeciwciała przeciwko interferonowi)	-
Profil bezpieczeństwa (jakiegokolwiek AE, poszczególne AE, działania niepożądane ogółem, poszczególne, AE o poważnym nasileniu ogółem, SAE, wycofanie z badania)	Profil bezpieczeństwa (tylko ocena występowania infekcji, PML)	Brak zbieżności w raportowanych punktach końcowych uniemożliwia porównanie pośrednie

Z uwagi na różnice w definicjach i/lub sposobie raportowania większości ocenianych punktach końcowych przeprowadzenie wiarygodnego porównania pośredniego natalizumabu SC (badania REFINE) z komparatorami (tj. z wykorzystaniem badania Gobbi i wsp., 2013 [14] /Zecca i wsp., 2014 [15]), w subpopulacji pacjentów wcześniej leczonych natalizumabem, uznano za niemożliwe.

## 14.17. ANKIETA ZGODNOŚCI PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ Z „WYTYCZNYMI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH”, OPUBLIKOWANYMI NA STRONACH AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI (AOTMIT) WE WRZEŚNIU 2016 ROKU

### Dane podstawowe

<b>Tytuł Analizy klinicznej:</b>	Tysabri® (natalizumab 150 mg, roztwór do wstrzykiwań, do podania podskórnego) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego
<b>Autor/ autorzy Analizy klinicznej:</b>	
<b>Data wypełnienia ankiety (dd-mm-rr):</b>	20.06.2023

Wyjaśnienie pojęć stosowanych w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku	
<b>Badanie pierwotne</b>	Badanie dostarczające oryginalnych danych, uzyskanych na podstawie pomiarów dokonanych w grupie osób badanych.
<b>Badanie wtórne</b>	Analiza danych pochodzących z badań pierwotnych.
<b>Porównanie</b>	Przedstawienie badań, których przedmiotem jest wykazanie lub opis różnic pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, a w przypadku braku takich badań – przedstawienie odrębnych badań odnoszących się do technologii wnioskowanej oraz technologii opcjonalnej lub naturalnego przebiegu choroby.
<b>Przegląd systematyczny</b>	Badanie wtórne przeprowadzone w oparciu o zestaw konsekwentnie stosowanych, jawnych, predefiniowanych kryteriów selekcji badań, zgodnie z opisanym schematem umożliwiającym powtórzenie, uwzględniające ocenę wiarygodności wyselekcjonowanych badań oraz zawierające systematyczny, obiektywny przegląd wyników wyselekcjonowanych badań.
<b>Refundowana technologia opcjonalna</b>	Technologia opcjonalna finansowana ze środków publicznych na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.
<b>Technologia</b>	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42a ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008r. Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.2) lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt. 21 i 28 ustawy.
<b>Technologia opcjonalna</b>	Procedura medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.

Pytanie	Sprawdzenie (rozdział oraz numery stron, na których podano te informacje)
<b>1. Informacje wstępne</b>	
<i>Czy zamieszczono informacje o autorach analizy i wkładzie każdego z nich w opracowanie analizy?</i>	Tak, str. 2
<i>Czy zamieszczono informacje o ewentualnym konflikcie interesów Autorów analizy?</i>	Tak, str. 2
<i>Czy zamieszczono informacje o źródłach finansowania opracowania dowodów naukowych dołączonych do wniosku?</i>	Tak, str. 2
<i>Czy zamieszczono informacje o Zleceniodawcy opracowania dowodów naukowych dołączonych do wniosku?</i>	Tak, str. 2
<i>Czy zdefiniowano cel analizy?</i>	Tak, rozdz. 1.
<b>2. Analiza kliniczna</b>	
<b>2.1. Dane</b>	
<i>Czy poszukiwane w toku analizy klinicznej dane dotyczą zarówno efektywności eksperymentalnej (ang. efficacy) – badania RCT, jak i efektywności praktycznej (ang. effectiveness) – badania obserwacyjne/opisowe?</i>	Tak, rozdz. 2.6., rozdz. 5., 6, i 14.5.
<i>Czy w kryteriach włączenia badań przedstawiono: szczegółowo zdefiniowaną populację, interwencję wraz ze szczegółowym opisem sposobu jej podania i dawkowania, komparatory oraz oceniane punkty końcowe?</i>	Tak, rozdz. 2.4. oraz rozdz. 3.

Pytanie	Sprawdzenie (rozdział oraz numery stron, na których podano te informacje)
<i>Czy wyszukiwanie i selekcja danych odbyła się w oparciu o szczegółowy protokół, opracowany przed przystąpieniem do tego działania, który zawiera określone kryteria włączania badań do analizy oraz kryteria ich wykluczania i zgodny jest ze zdefiniowanym schematem PICOS? Czy protokół ten został dołączony do analizy klinicznej?</i>	Tak, rozdz. 2.4., rozdz. 3., rozdz. 14.1.
<b>2.1.1. Źródła danych</b>	
<i>Czy przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie istniejących, niezależnych raportów oceny technologii (raporty HTA) oraz przeglądów systematycznych na dany temat dostępnych w: Biblioteka Cochrane, bazie MEDLINE i EMABSE?</i>	Tak, rozdz. 14.1.
<i>Czy przeprowadzono systematyczne poszukiwanie badań pierwotnych, dotyczących rozpatrywanego problemu i spełniających kryteria włączenia do analizy (w pierwszej kolejności uwzględniające porównanie badanej technologii z wybranym komparatorem/komparatorami) w podstawowych bazach (MEDLINE, EMBASE, Biblioteka Cochrane)?</i>	Tak, rozdz. 14.1.
<i>Czy w uzasadnionych przypadkach przeprowadzono również przeszukiwanie innych baz danych?</i>	Tak, rozdz. 14.1.
<i>Czy przeprowadzono przegląd rejestrów badań klinicznych (co najmniej rejestr clinicaltrials.gov i clinicaltrialsregister.eu)?</i>	Tak, rozdz. 14.1.
<p><i>Czy przeszukiwanie uzupełniono o inne źródła danych? (odpowiednie pogrubić):</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>przeszukano odniesienia bibliograficzne zawarte w publikacjach dotyczących efektywności klinicznej i praktycznej,</b></li> <li>• przeprowadzono konsultacje z ekspertami klinicznymi,</li> <li>• przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie danych publikowanych w czasopismach specjalistycznych zajmujących się ocenianą technologią i nieindeksowanych w wykorzystywanych bazach informacji medycznej,</li> <li>• kontaktowano się z autorami badań klinicznych, m.in. w celu uzyskania i włączenia do analizy szczegółowych danych niepublikowanych,</li> <li>• <b>przeprowadzono wyszukanie poprzez wyszukiwarki internetowe,</b></li> <li>• przeprowadzono konsultacje z producentami, w szczególności w zakresie informacji o zdarzeniach/działaniach niepożądanych,</li> <li>• <b>wykorzystano dane z dokumentacji rejestracyjnej leku dostępnej na stronach internetowych agencji rejestracyjnych, tj. Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), EMA, FDA, UMC, Lareb, Health Canada</b></li> <li>• <b>przeszukano doniesienia i streszczenia z konferencji naukowych.</b></li> </ul>	Tak, rozdz. 2.3., rozdz. 14.1.
<b>2.1.2. Strategia wyszukania</b>	
<i>Czy opracowana strategia wyszukiwania jest strategią o możliwie najwyższej czułości?</i>	Tak, rozdz. 2.3., rozdz. 14.1.
<i>Jeżeli w różnych bazach zastosowano strategie różniące się istotnie czułością czy uzasadniono takie postępowanie?</i>	Nie dotyczy
<i>Czy kryteria wyszukiwania uwzględniają elementy założonego schematu PICOS?</i>	Tak, rozdz. 14.1.
<i>Czy strategia wyszukiwania jest szczegółowo opisana i możliwa do weryfikacji?</i>	Tak, rozdz. 14.1.
<p><i>Czy przedstawienie wyników wyszukiwania uwzględnia następujące informacje:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• słowa kluczowe i deskryptory użyte w czasie wyszukiwania,</li> <li>• użyte operatory logiki Boole'a,</li> <li>• użyte filtry,</li> <li>• przedział czasowy objęty wyszukiwaniem/datę ostatniego wyszukiwania,</li> <li>• liczbę odnalezionych rekordów oddzielnie dla poszczególnych zapytań (kwerend) użytych w strategii wyszukiwania.</li> </ul>	Tak, rozdz. 14.1.
<b>2.1.3. Selekcja informacji</b>	
<i>Czy selekcja doniesień naukowych wykonana została wieloetapowo, tzn. najpierw wykonano selekcję na podstawie tytułów i streszczeń, a w dalszej kolejności w oparciu o pełne teksty publikacji?</i>	Tak, rozdz. 14.1.
<i>Czy rozróżniono doniesienia naukowe stanowiące podstawę oceny efektywności eksperymentalnej i praktycznej?</i>	Tak, rozdz. 14.4.
<i>Czy selekcja dotyczyła publikacji co najmniej w języku angielskim i polskim?</i>	Tak, rozdz. 14.1.
<i>Czy postępowanie w procesie selekcji i włączania badań było zgodne z algorytmem przedstawionym w „Wytocznych oceny technologii medycznych”, opublikowanych na stronach Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) we wrześniu 2016 roku?</i>	Tak, rozdz. 14.1.
<i>Czy selekcja badań klinicznych do przeglądu systematycznego była wykonywana przez co najmniej dwóch pracujących niezależnie analityków? (podać inicjały)</i>	Tak, rozdz. 14.1., 2.2. oraz 2.3.

Pytanie	Sprawdzenie (rozdział oraz numery stron, na których podano te informacje)
<i>Czy podano stopień zgodności między analitykami dokonującymi selekcji doniesień? Czy w przypadku wystąpienia ewentualnych niezgodności między analitykami dokonującymi selekcji doniesień rozwiązywano je metodą konsensusu?</i>	Tak, rozdz. 2.6., rozdz. 14.1.
<i>Czy w analizie przejrzystość podano liczbę dostępnych doniesień naukowych na poszczególnych etapach wyszukiwania i selekcji badań?</i>	Tak, rozdz. 14.1.
<i>Czy przedstawiono w postaci diagramu zgodnego z zaleceniami PRISMA proces prowadzący do ostatecznej selekcji doniesień, z podaniem przyczyn wykluczenia w kolejnych fazach selekcji oraz liczby dostępnych doniesień naukowych na poszczególnych etapach wyszukiwania?</i>	Tak, rozdz. 14.1.3.
<i>Czy wzory wszystkich skal i kwestionariuszy zostały dołączone do przeglądu?</i>	Tak, rozdz. 14.16, rozdz. 14.17.
<b>2.1.4. Ocena jakości informacji</b>	
<i>Czy w analizie klinicznej oceniono podobieństwo próby z badań klinicznych do potencjalnej populacji, podobieństwo interwencji, zbieżność wyników obserwowanych w badaniach naukowych z wynikami oczekiwanymi, metodykę przeprowadzania poszczególnych badań, ryzyko błędu systematycznego (ang. bias), spójność pomiędzy wynikami poszczególnych badań włączonych do przeglądu, stopień, w jakim wyniki stwierdzone w badaniach naukowych można przenieść (uogólnić) na populację, której dotyczy analiza.</i>	Tak, rozdz. 9. (Dyskusja)
<i>Czy przeprowadzono ocenę wiarygodności wyselekcjonowanych badań z randomizacją zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w Cochrane Handbook? Czy wyselekcjonowane badania prospektywne z grupą kontrolną i randomizacją oceniono za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration dla badań z randomizacją?</i>	Tak, rozdz. 14.9.
<i>Czy wyselekcjonowane badania bez randomizacji lub badania retrospektywne oceniono za pomocą kwestionariusza NOS?</i>	Tak, rozdz. 14.10.
<i>Czy wyselekcjonowane badania jednoramienne oceniono w skali NICE?</i>	Tak, rozdz. 14.11.
<i>Czy wyselekcjonowane przeglądy systematyczne oceniano zgodnie z aktualną skalą AMSTAR?</i>	Tak, rozdz. 14.12.
<i>Czy w przypadku oceny wyselekcjonowanych badań za pomocą zmodyfikowanych skal uzasadniono ich wybór?</i>	Nie dotyczy
<b>2.1.5. Przedstawienie badań włączonych i ekstrakcja danych</b>	
<i>Czy przedstawiono wnioski płynące z odszukanych opracowań wtórnych oraz omówienie ograniczeń odnalezionych prac?</i>	Tak, rozdz. 5.2, 8, 10 oraz 14.6.
<i>Czy przedstawiono odrębne dane na temat efektywności eksperymentalnej i praktycznej?</i>	Tak, 5 (efektywność eksperymentalna i praktyczna) oraz rozdz. 6. i 14.5 (efektywność praktyczna)
<i>Czy oceniono stopień zgodności efektywności eksperymentalnej i praktycznej?</i>	Tak, rozdz. 9.
<i>Czy jeżeli populacja docelowa zdefiniowana na etapie analizy problemu decyzyjnego nie odpowiada próbie ocenianej w odnalezionym materiale dowodowym, przedyskutowano potencjalny wpływ różnic pomiędzy populacjami na wyniki uzyskane w analizie klinicznej?</i>	Tak, rozdz. 9.
<i>Czy wykonano zestawienie zawierające liczbę włączonych badań dla danego problemu klinicznego wraz z charakterystyką każdego włączonego badania odnoszącego się do określonego problemu klinicznego (informacje dotyczące: okresu obserwacji, liczby ośrodków wykonujących, listy sponsorów, wielkości próby badanej, charakterystyki pacjentów, szczegółów interwencji i uzyskanych wyników oraz innych informacji, które mają znaczenie dla oceny wiarygodności zewnętrznej)?</i>	Tak, rozdz. 4.2 i 14.4.
<i>Czy każde badanie włączone do analizy posiada zwięzłą ocenę krytyczną (critical appraisal), zgodną z zasadami Cochrane Collaboration?</i>	Tak, rozdz. 14.4.
<i>Czy zestawienie badań jest wykonane zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych przedstawioną w „Wytycznych oceny technologii medycznych”, opublikowanych na stronach Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) we wrześniu 2016 roku i oznaczeniem numeru podtypu każdego włączonego badania?</i>	Tak, rozdz. 14.4 oraz 4.2.
<i>Czy w ostatecznej ocenie wykorzystano badania z najwyższego dostępnego poziomu w klasyfikacji?</i>	Tak, rozdz. 5. oraz 6.
<i>Czy w przypadku włączonych do analizy badań randomizowanych określono przyjęte podejście do testowania hipotezy (superiority, non-inferiority)?</i>	Tak, rozdz. 14.4.
<i>Czy plan postępowania w procesie ekstrahowania danych z wyselekcjonowanych badań określa: rodzaje informacji wypisywanych z publikacji, liczbę osób dokonujących ekstrakcji i ich identyfikatory oraz formularz ekstrakcji danych?</i>	Tak, rozdz. 2.8., rozdz. 14.14 (formularz ekstrakcji danych)
<b>2.2. Synteza danych w zakresie skuteczności</b>	

Pytanie	Sprawdzenie (rozdział oraz numery stron, na których podano te informacje)
<i>Czy przedstawiono lub oszacowano wyniki dla punktów końcowych zdefiniowanych w ramach analizy problemu decyzyjnego?</i>	Tak, rozdz. 5., rozdz. 6.
<i>Czy opracowanie wyników przedstawiono za pomocą metaanalizy, pod warunkiem niestwierdzenia istotnej heterogeniczności klinicznej, metodycznej i statystycznej badań?</i>	Tak, rozdz. 5.2 (przedstawiono wyniki meta-analiz przeprowadzonych w zidentyfikowanych opracowaniach wtórnych oraz przeprowadzono własną meta-analizę sieciową)
<i>Czy w przypadku braku możliwości przeprowadzenia ilościowej analizy wyników przeprowadzono analizę jakościową ograniczoną do tabelarycznego zestawienia wyników badań włączonych do przeglądu i ich krytycznej oceny?</i>	Tak, streszczenie (zestawienie wyników w zys wszystkich badań)
<b>2.2.1. Synteza jakościowa</b>	
<i>Czy w jakościowej syntezie wyników przeglądu systematycznego podano w formie tabelarycznej dane dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa rozpatrywanej technologii i komparatora/komparatorów, z uwzględnieniem dokonanej uprzednio oceny wiarygodności źródła i jakości danych?</i>	Tak, rozdz. 5. oraz 14.5.
<i>Czy zestawiono tabelarycznie wyniki wszystkich doniesień naukowych spełniających kryteria włączenia do przeglądu systematycznego?</i>	Tak, rozdz. 4.2. oraz streszczenie
<i>Czy przedstawiono lub oszacowano wyniki dla wszystkich analizowanych punktów końcowych każdego badania?</i>	Tak, rozdz. 5, 6 oraz 14.5.
<i>Czy w przypadku stwierdzenia heterogeniczności uzyskanych wyników, prześledzono i scharakteryzowano różnice?</i>	Tak, rozdz. 9 i 10.
<i>Czy przedstawiono zestawienie umożliwiające porównanie wyników poszczególnych badań dla określonego punktu końcowego?</i>	tabele w Streszczeniu
<i>Czy w jakościowej syntezie wyników przeglądu systematycznego dane przedstawiano w postaci:</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• liczebności próby dla każdej interwencji,</li> <li>• wyniku w postaci miar centralnych i miar rozrzutu dla każdego punktu końcowego w przypadku zmiennych ciągłych, a w przypadku zmiennych dychotomicznych, liczby i odsetka pacjentów, u których stwierdzono wystąpienie punktu końcowego,</li> <li>• parametrów pozwalających na porównawczą ocenę efektywności klinicznej rozpatrywanej technologii medycznej względem komparatora (różnice między średnimi wynikami porównywanych interwencji dla danych ciągłych lub parametry względne i bezwzględne dla danych dychotomicznych wraz z przedziałami ufności i oceną istotności statystycznej zaobserwowanych różnic).</li> </ul>	Tak, rozdz. 5 oraz rozdz. 14.5.
<b>2.2.2. Meta-analiza (synteza ilościowa)</b>	
<i>Czy przed zastosowaniem statystycznych metod syntezy określono stopień i przyczyny niejednorodności (heterogeniczności) wyników badań zgodnie z Wytycznymi Cochrane Collaboration?</i>	Nie dotyczy (opierano się na wynikach zidentyfikowanych meta-analiz, nie przeprowadzono własnej meta-analizy)
<i>Czy jeśli istnieją wątpliwości dotyczące jakości badań lub związku poszczególnych badań z tematem analizy, to czy w ramach analizy wrażliwości oddzielnie przedstawiono wyniki metaanaliz wykonanych z wyłączeniem wątpliwego badania lub badań i osobno przedstawiono wyniki badań o najwyższej wiarygodności?</i>	Nie dotyczy, jw.
<i>Czy podano dokładny opis kryteriów włączenia badań do metaanalizy, oraz kryteriów ich wykluczenia?</i>	Nie dotyczy, jw.
<b>2.2.3. Porównanie pośrednie proste i sieciowe</b>	
<i>Czy w przypadku braku badań, które bezpośrednio porównują technologię ocenianą i komparator (badań typu „head to head”), przeprowadzono porównanie pośrednie?</i>	Tak, rozdz. 5.2. (w analizie wykorzystano wyniki meta-analiz sieciowych przeprowadzonych w zidentyfikowanych przeglądach systematycznych oraz przeprowadzono własną NMA)
<i>Czy przeprowadzono ocenę heterogeniczności metodycznej oraz klinicznej badań włączonych do analizy, w celu oceny czy przeprowadzenie porównania pośredniego jest uprawnione?</i>	W analizie wykorzystano głównie wyniki meta-analiz sieciowych przeprowadzonych w zidentyfikowanych przeglądach systematycznych + rozdział 5.2.3 w oparciu o dane z rozdziału 14.4.



Pytanie	Sprawdzenie (rozdział oraz numery stron, na których podano te informacje)
<i>Czy przedstawiono tabelaryczne zestawienie metodyki badań wykorzystywanych do przeprowadzenia porównania pośredniego wraz z określeniem różnic w zakresie populacji, interwencji stanowiącej ramię referencyjne i badanych punktów końcowych?</i>	tak rozdział 5.2.3 w oparciu o dane z rozdziału 14.4.
<i>Czy w przypadku porównania pośredniego przeprowadzono przegląd systematyczny medycznych baz danych oraz uzasadniono wybór wspólnego komparatora dla potrzeb tego porównania?</i>	tak rozdział 5.2.3 i rozdział 14.1.
<i>Czy porównanie pośrednie przeprowadzono z zastosowaniem metod skorygowanych o wynik grupy kontrolnej? (odpowiednie pogrubić)</i> <i>Zastosowano:</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>metodę Buchera,</b></li> <li>• <b>porównanie mieszane/sieciowe (ang. mixed treatment comparison),</b></li> <li>• <b>metodę Bayesa,</b></li> <li>• metaanalizę sieciową metodą Lumley'a (ang. Lumley network metaanalysis),</li> <li>• metaregresję.</li> </ul>	W analizie wykorzystano wyniki meta-analiz sieciowych przeprowadzonych w zidentyfikowanych przeglądach systematycznych, we własnej meta-analizie wykorzystano metodę częstotliwościową rozdz. 5.2.3 i 14.13.
<i>Czy w przypadku braku możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego przez wspólne ramię referencyjne (badania bez grupy kontrolnej) wykorzystano inne metody odpowiednie pogrubić:</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• proste zestawienie badań bez dostosowania (ang. naïve comparison),</li> <li>• porównanie z danymi historycznymi (ang. benchmarking with historical controls),</li> <li>• porównanie wyników badań po korekcie o różnice w charakterystyce populacji – dopasowaniu populacji (ang. matching-adjusted indirect comparison).</li> </ul>	Nie dotyczy
<i>Czy przed przystąpieniem do wykonania obliczeń uzasadniono kryteria doboru konkretnej metody analitycznej?</i>	Uzasadnienie znajduje się poszczególnych w zidentyfikowanych przeglądach systematycznych z meta-analizami sieciowymi, oraz w rozdz. 5.2.3 i 14.13
<i>Czy wyniki porównania pośredniego zostały poddane wszechstronnej interpretacji wraz z opisem ograniczeń oraz analizą wrażliwości, przedstawiającą wyniki uwzględnienia i nieuwzględnienia badań najbardziej odbiegających metodycznie od pozostałych włączonych do porównania pośredniego?</i>	Tak, rozdz. 9. (dyskusja) oraz poszczególne zidentyfikowane przeglądy systematyczne z meta-analizami sieciowymi, rozdz. 5.2.3 i 14.13 oraz dyskusja.
<b>2.3. Ocena bezpieczeństwa</b>	
<i>Czy zastosowano rozróżnienie na zdarzenia i działania niepożądane?</i>	Tak, rozdz. 5., 6 i 7.
<i>Czy zastosowano rozróżnienie na zdarzenia/działania nieciężkie i ciężkie (ang. non-serious i serious)?</i>	Tak, rozdz. 5., 6., 7., 14.5., 14.7.
<i>Czy zakres oceny bezpieczeństwa dostosowano do problemu decyzyjnego oraz specyfiki ocenianej technologii medycznej i uzasadniono ten wybór?</i>	Tak, rozdz. 2.5., 7 oraz 14.7.
<i>Czy ocenę bezpieczeństwa rozszerzono względem danych wcześniej włączonych do analizy skuteczności klinicznej?</i>	Tak, rozdz. 7.
<i>Jeśli strategia wyszukania doniesień naukowych do oceny bezpieczeństwa oraz kryteria ich włączania i wykluczania są odmiennie od zastosowanych w ocenie skuteczności klinicznej to czy przedstawiono oddzielny protokół wyszukiwania w tym zakresie?</i>	Nie dotyczy.
<i>Czy zidentyfikowano informacje dotyczące działań niepożądanych publikowane przez urzędy zajmujące się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych (np. EMA, FDA, URPL, WHO Uppsala Monitoring Centre)?</i>	Tak, rozdz. 7 i rozdz. 14.7.
<i>Czy przedstawiono dane z raportów o zdarzeniach i działaniach niepożądanych opracowywane przez firmy farmaceutyczne w postaci PSUR?</i>	Nie zidentyfikowano PSUR dla analizowanej interwencji
<i>Czy przeprowadzona dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa obejmuje zarówno populację analizowaną, jaki i grupę pacjentów znajdującą się poza wskazaniem podstawowym w ocenie skuteczności?</i>	Ocena dotyczy populacji ogólnej populacji pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego
<i>Czy w przypadku zawężenia oceny bezpieczeństwa do analizy najważniejszych zdarzeń/działań niepożądanych (najczęstszych, ciężkich i poważnych zdarzeń niepożądanych) razem z bardziej ogólnym omówieniem pozostałych uzasadniono przyjęty zakres analizy?</i>	Nie dotyczy.
<b>2.4. Przedstawienie wyników</b>	
<i>Czy wyniki badań klinicznych zaprezentowano za pomocą parametrów określających różnice w skuteczności i profilu bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej względem komparatorów?</i>	Tak, rozdz. 5.
<i>Czy w przypadku braku możliwości oceny porównawczej efektywności klinicznej rozpatrywanej technologii medycznej, wyniki badań włączonych do analizy zestawiono tabelarycznie?</i>	Tak, rozdz. 5.1.
<i>Czy wyniki metaanaliz zaprezentowano za pomocą odpowiednich wartości liczbowych oraz za pomocą wykresu typu drzewkowego (ang. forest plot)?</i>	Wykresy forest plot znajdują się w zidentyfikowanych opracowaniach

Pytanie	Sprawdzenie (rozdział oraz numery stron, na których podano te informacje)
	wtórnych z meta-analizami sieciowymi, w przypadku własnej NMA w rozdziale 5.2.3.
<i>Czy zapewniono dostęp do danych cząstkowych użytych do obliczenia skumulowanego wyniku przeprowadzonej metaanalizy?</i>	Dane znajdują się w zidentyfikowanych opracowaniach wtórnych z meta-analizami sieciowymi, w przypadku własnej NMA – rozdz. 14.13.
<i>Czy dla każdej metaanalizy przedstawiono wynik istotności statystycznej oraz wyniki testu heterogeniczności i rodzaj modelu statystycznego użytego do agregacji wyników?</i>	Dane znajdują się w zidentyfikowanych opracowaniach wtórnych z meta-analizami sieciowymi, w przypadku własnej NMA – rozdz. 5.2.3 i 14.13.
<i>Czy dla każdej metaanalizy przedstawiono wyniki testu heterogeniczności i zgodnie z metodami Cochrane Handbook oraz rodzaj modelu statystycznego użytego do agregacji wyników?</i>	Dane znajdują się w zidentyfikowanych opracowaniach wtórnych z meta-analizami sieciowymi, w przypadku własnej NMA – rozdz. 5.2.3 i 14.13.
<i>Czy opracowaną metaanalizę opisano zgodnie z wytycznymi PRISMA?</i>	Nie dotyczy, w przypadku własnej NMA – rozdz. 5.2.3 i 14.13.
<i>Czy wyniki analizy efektywności eksperymentalnej i praktycznej zostały przedstawione oddzielnie?</i>	Tak, rozdz. 5.1., 5.2 i 5.3.(efektywność eksperymentalna), rozdz. 5.4, 7 i 14.5. (efektywność praktyczna)
<i>Czy wyniki dla poszczególnych punktów końcowych, kluczowych dla wnioskowania odnośnie skuteczności i bezpieczeństwa, zaprezentowano w postaci tabeli zestawienia danych liczbowych świadczących o wielkości efektu ocenianej interwencji i wiarygodności danych (ang. summary of findings table)?</i>	Tak, rozdz. 5., oraz rozdz. 6 i 14.5, podsumowanie – w streszczeniu
<i>Czy odnośnie wyników dla punktów końcowych dokładnie opisano sposoby postępowania z danymi utraconymi?</i>	Tak, rozdz. 5, o ile takie informacje podawano w badaniach
<b>2.5. Ograniczenia</b>	
<i>Czy oddzielnie przedstawiono ograniczenia analizy i ograniczenia dostępnych danych?</i>	Tak, rozdz. 10.
<i>Czy wskazano, które z wymienionych ograniczeń są istotne dla całościowej oceny technologii i na czym mogą zaważyć w ramach tej oceny?</i>	Tak, rozdz. 10.
<i>Czy w części dotyczącej ograniczeń analizy przedstawiono ograniczenia zastosowanych metod analitycznych i ryzyko przedstawienia niepełnych wniosków?</i>	Tak, rozdz. 10.
<i>Czy w części dostępnych danych wymieniono ograniczenia wynikające z niepełnych lub niejednoznacznych danych z włączonych badań w kontekście danego problemu zdrowotnego, w tym m.in. ograniczenia wynikające z metodyki/typu włączonych badań klinicznych (superiority, non-inferiority lub equivalence), ryzyka wystąpienia błędu systematycznego, rozbieżności wyników włączonych badań, braku oceny istotnych klinicznie punktów końcowych we włączonych badaniach, istotną utratę pacjentów z badań, brak informacji o weryfikacji skal wykorzystywanych do oceny punktów końcowych?</i>	Tak, rozdz. 10. i rozdz. 9 (Dyskusja)
<b>2.6. Dyskusja</b>	
<i>Czy przedstawiono dyskusję dotyczącą dostępnych danych, zastosowanych metod i uzyskanych wyników?</i>	Tak, rozdz. 9.
<i>Czy omówiono wyniki w kontekście przeprowadzonych analiz wrażliwości?</i>	Nie dotyczy
<i>Czy w dyskusji przedstawiono rezultaty innych analiz, dotyczących tego samego problemu i na ich tle omówiono uzyskane wyniki, z podaniem uzasadnienia występujących różnic?</i>	Tak, rozdz. 9.
<i>Czy w dyskusji omówiono siłę dowodów, szczególnie dla istotnych klinicznie punktów końcowych?</i>	Tak, rozdz. 9.
<i>Jeżeli w przeglądzie systematycznym uwzględniono jedynie badania eksperymentalne, to czy ich omówienie uzupełniono krytyczną oceną bezpieczeństwa w świetle innych dostępnych dowodów naukowych?</i>	W opracowaniu uwzględniono również badania dotyczące efektywności praktycznej oraz poszerzoną ocenę bezpieczeństwa
<b>2.7. Wnioski końcowe</b>	
<i>Czy podstawowe wnioski wypływające z analizy efektywności klinicznej ujęto syntetycznie?</i>	Tak, rozdz. 11.

Pytanie	Sprawdzenie (rozdział oraz numery stron, na których podano te informacje)
<i>Czy przedstawienie wniosków zostało omówione na podstawie zestawienia wyników analizy?</i>	Tak, rozdz. 11.
<i>Czy we wnioskach końcowych porównano efektywność eksperymentalną z efektywnością praktyczną?</i>	Tak, rozdz. 11.
<i>Czy wnioski są wyraźnie oddzielone od wyników z ich ewentualną interpretacją?</i>	Tak, rozdz. 11.
<i>Czy wnioski w analizie klinicznej odnoszą się m.in. do istotności klinicznej, różnic w sile interwencji, a nie ograniczają się tylko do znamienności statystycznej uzyskanych wyników?</i>	Tak, rozdz. 11.

**14.18. ANKIETA ZGODNOŚCI PRZEPROWADZENIA ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO ORAZ ANALIZY KLINICZNEJ Z „ROZPORZĄDZENIEM MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 8 STYCZNIA 2021 ROKU W SPRAWIE MINIMALNYCH WYMAGAŃ, JAKIE MUSZĄ SPEŁNIAĆ ANALIZY UWZGLĘDNIONE WE WNIOSKACH O OBJĘCIE REFUNDACJĄ I USTALENIE URZĘDOWEJ CENY ZBYTU, O OBJĘCIE REFUNDACJĄ I USTALENIE URZĘDOWEJ CENY ZBYTU TECHNOLOGII LEKOWEJ O WYSOKIEJ WARTOŚCI KLINICZNEJ ORAZ O PODWYŻSZENIE URZĘDOWEJ CENY ZBYTU LEKU, ŚRODKA SPECJALNEGO PRZEZNACZENIA ŻYWIENIOWEGO, WYROBU MEDYCZNEGO, KTÓRE NIE MAJĄ ODPOWIEDNIKA REFUNDOWANEGO W DANYM WSKAZANIU”**

**Dane podstawowe**

<b>Tytuł Analizy Problemu Decyzyjnego:</b>	Tysabri® (natalizumab 150 mg, roztwór do wstrzykiwań, do podania podskórnego) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego– Analiza problemu decyzyjnego
<b>Autor/autorzy Analizy Problemu Decyzyjnego:</b>	
<b>Tytuł Analizy klinicznej:</b>	Tysabri® (natalizumab 150 mg, roztwór do wstrzykiwań, do podania podskórnego) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego– Analiza kliniczna
<b>Autor/autorzy Analizy klinicznej:</b>	
<b>Data wypełnienia ankiety (dd-mm-rr):</b>	Analiza problemu decyzyjnego: 20.06.2023 Analiza kliniczna: 20.06.2023

Pytanie	Sprawdzenie (rozdział oraz numery stron, na których podano te informacje)
<b>1. Czy informacje zawarte w analizie problemu decyzyjnego (część kliniczna)/ analizie klinicznej są aktualne na dzień złożenia wniosku?</b>	<u>Analiza Problemu Decyzyjnego:</u> Tak; uwzględniono najbardziej aktualne (możliwe do zdobycia) dane dotyczące problemu zdrowotnego, dane epidemiologiczne, wytyczne praktyki klinicznej oraz rekomendacje finansowe dla technologii wnioskowanej oraz technologii opcjonalnych (data ostatniego wyszukiwania: listopad 2022-styczeń 2023, modyfikacja i aktualizacja – czerwiec 2023)  <u>Analiza kliniczna:</u> Tak; (data pierwotnego przeszukiwania medycznych baz danych w celu identyfikacji opracowań (badań) wtórnych, pierwotnych badań klinicznych: 14.12.2022; modyfikacja i aktualizacja: 5.06.2023)
<b>2. Czy analiza kliniczna zawiera:</b>	
<b>2.1. opis problemu zdrowotnego uwzględniający przegląd wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego</b>	Tak; najważniejsze informacje na temat analizowanego problemu zdrowotnego są zawarte w Analizie klinicznej

Pytanie	Sprawdzenie (rozdział oraz numery stron, na których podano te informacje)
<i>we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji?</i>	w rozdz. 3 oraz w <u>Analizie Problemu Decyzyjnego</u> w rozdz. 2.
<b>2.2.</b> <i>opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania?</i>	Tak; najważniejsze informacje na temat technologii opcjonalnych są zawarte w <u>Analizie klinicznej</u> w rozdz. 3, jak również bardziej szczegółowe informacje znajdują się w osobnym dokumencie <u>Analiza Problemu Decyzyjnego</u> w rozdz. 4.1
<b>2.3.</b> <i>przegląd systematyczny badań pierwotnych?</i>	Tak; <u>Analiza kliniczna</u> , rozdz. 14.1.
<b>2.4.</b> <i>kryteria selekcji badań pierwotnych w zakresie</i>	Tak; <u>Analiza kliniczna</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania: rozdz. 2.4, rozdz. 3,</li> <li>• charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach: rozdz. 2.4, rozdz. 3.,</li> <li>• parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań: rozdz. 2.4, rozdz. 3,</li> <li>• metodyki badań: rozdz. 2.4.</li> </ul>
<b>2.5.</b> <i>wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria: charakterystyki populacji oraz charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach uwzględnionych w analizie</i>	Tak; <u>Analiza kliniczna</u> rozdz. 4.2., rozdz. 8 i rozdz. 5 oraz 14.6.
<b>3.</b> <i>Czy opracowany przegląd systematyczny badań pierwotnych spełnia następujące kryteria?</i>	Tak; <u>Analiza kliniczna</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zgodność kryterium charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania z populacją docelową wskazaną we wniosku: rozdz. 5 oraz rozdz. 9 (Dyskusja)</li> <li>• zgodność kryterium charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach z charakterystyką wnioskowanej technologii: rozdz. 5 oraz rozdz. 9 (Dyskusja)</li> </ul>
<b>4. Czy opracowany przegląd systematyczny badań pierwotnych zawiera:</b>	
<b>4.1.</b> <i>porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną?</i>	Tak; <u>Analiza kliniczna</u> , rozdz. 5.
<b>4.2.</b> <i>wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria: charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania; charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach; parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań; metodyki badań?</i>	Tak; <u>Analiza kliniczna</u> , rozdz. 4.2.
<b>4.3.</b> <i>opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych?</i>	Tak; <u>Analiza kliniczna</u> , rozdz. 2.2, rozdz. 2.3, rozdz. 14.1.
<b>4.4.</b> <i>opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach?</i>	Tak; <u>Analiza kliniczna</u> , rozdz. 14.1.
<b>4.5.</b> <i>charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu, w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:</i>	Tak; <u>Analiza kliniczna</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• opisu metodyki badania, w tym wskazania, czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej - wykazanie wyższości wnioskowanej technologii nad technologią opcjonalną; wykazanie równoważności technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnej; wykazanie, że technologia wnioskowana jest nie mniej skuteczna od technologii opcjonalnej: rozdz. 14.4</li> <li>• kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania: rozdz. 14.4</li> <li>• opisu procedury przypisania osób badanych do technologii: rozdz. 14.4</li> <li>• charakterystyki grupy osób badanych: rozdz. 14.4</li> <li>• charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane: rozdz. 14.4</li> <li>• wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu: 14.4</li> </ul>

Pytanie	Sprawdzenie (rozdział oraz numery stron, na których podano te informacje)
	<ul style="list-style-type: none"> <li>informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem: rozdz. 14.4</li> <li>wskazania źródeł finansowania badania: rozdz. 14.4</li> </ul>
<p><b>4.6.</b> zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami (parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań) w postaci tabelarycznej</p>	<p>Tak; <u>Analiza kliniczna</u>, rozdz. Streszczenie</p>
<p><b>4.7.</b> informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, <u>aktualne na dzień złożenia wniosku</u>, pochodzące w szczególności z następujących źródeł: stron internetowych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Europejskiej Agencji Leków (ang. European Medicines Agency) oraz agencji rejestracyjnej Stanów Zjednoczonych Ameryki (ang. Food and Drug Administration)</p>	<p>Tak; <u>Analiza kliniczna</u>, rozdz. 7.1 i 14.7. Data ostatniego wyszukiwania: czerwiec 2023.</p>
<p><b>5.</b> Czy jeżeli nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu?</p>	<p>Nie dotyczy</p>
<p><b>6.</b> Czy analizy (analiza problemu decyzyjnego oraz analiza kliniczna) zawierają dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczególności umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji?</p>	<p>Tak; <u>Analiza Problemu Decyzyjnego</u>: rozdz. 7. Tak; <u>Analiza kliniczna</u>: rozdz. 12.</p>
<p><b>7.</b> Czy analizy (analiza problemu decyzyjnego oraz analiza kliniczna) zawierają wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?</p>	<p>Akty prawne, Tak; <u>Analiza Problemu Decyzyjnego</u>: rozdz. 7. Tak; <u>Analiza kliniczna</u>: rozdz. 12.</p>