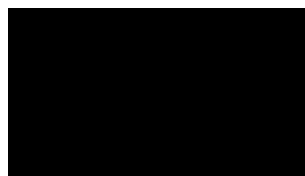




**UBLITUKSYMAB (PRODUKT LECZNICZY BRIUMVI®)  
W LECZENIU RZUTOWO-REMISYJNEJ POSTACI  
STWARDNIENIA ROZSIANEGO**

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



Kraków, sierpień 2024

## LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY KLINICZNEJ

<b>Analizę kliniczną opracowało (nazwa firmy, dane kontaktowe)</b>	<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>		
<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 (nazwa firmy, dane kontaktowe)</b>	<b>NEURAXPHARM PHARMACEUTICALS S.L. Av. Barcelona 69, Sant Joan Despí, Barcelona, Hiszpania</b>		
<b>Konflikt interesów</b>	Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów		

## SPIS TREŚCI

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY KLINICZNEJ.....	5
ZDEFINIOWANIE NIEKTÓRYCH OKREŚLEŃ UŻYTYCH W ANALIZIE KLINICZNEJ NA PODSTAWIE ROZPORZĄDZENIA MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 24 PAŹDZIERNIKA 202 ROKU .....	9
STRESZCZENIE .....	10
1. CEL PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK).....	24
2. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK) .....	24
2.1. SPOSÓB PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK).....	24
2.2. METODY WYSZUKIWANIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH .....	25
2.3. METODY WYSZUKIWANIA PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH .....	26
2.4. KRYTERIA WŁĄCZENIA BADAŃ W RAMACH PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO .....	27
2.5. OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA .....	29
2.6. SELEKCJA INFORMACJI .....	30
2.7. METODY OCENY WIARYGODNOŚCI BADAŃ KLINICZNYCH I OPRACOWAŃ WTÓRNYCH .....	31
2.8. METODY EKSTRAKCJI DANYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ .....	34
2.9. SYNTEZA DANYCH .....	35
3. ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO – NA PODSTAWIE SCHEMATU PICO .....	38
4. PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH .....	46
4.1. WSTĘP .....	46
4.2. WYNIKI PRZEGLĄDU MEDYCZNYCH BAZ DANYCH .....	47
5. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ UBLITUKSYMABU W PORÓWNANIU BEZPOŚREDNIM Z TERYFLUNOMIDEM, W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z RZUTOWO-REMISYJNĄ POSTACIĄ STWARDNIENIA ROZLANEGO .....	51
5.1. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ UBLITUKSYMABU W BEZPOŚREDNIM PORÓWNANIU DO TERYFLUNOMIDU W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z RZUTOWYMI POSTACIAMI STWARDNIENIA ROZLANEGO .....	55
5.2. ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA UBLITUKSYMABU W PORÓWNANIU DO TERYFLUNOMIDU W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z RZUTOWYMI POSTACIAMI STWARDNIENIA ROZLANEGO .....	73
6. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ UBLITUKSYMABU W PORÓWNANIU DO KOMPARATORÓW W LECZENIU POSTACI RZUTOWYCH STWARDNIENIA ROZLANEGO .....	88
6.1. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ UBLITUKSYMABU W PORÓWNANIU DO KOMPARATORÓW W LECZENIU POSTACI RZUTOWYCH STWARDNIENIA ROZLANEGO – opracowanie Samjoo i wsp. 2023 .....	88
6.2. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ UBLITUKSYMABU W PORÓWNANIU DO KOMPARATORÓW W LECZENIU POSTACI RZUTOWYCH STWARDNIENIA ROZLANEGO – opracowanie ICER 2023 .....	108
7. DODATKOWE BADANIA UZUPEŁNIAJĄCE DLA UBLITUKSYMABU .....	126
8. DODATKOWA OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA UBLITUKSYMABU .....	128
9. OPRACOWANIA (BADANIA) WTÓRNE .....	131
9.1. PODSUMOWANIE WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z OPRACOWAŃ WTÓRNYCH .....	131
10. DYSKUSJA .....	135
11. OGRANICZENIA ANALIZY KLINICZNEJ .....	146
12. WNIOSKI KOŃCOWE .....	150
13. BIBLIOGRAFIA .....	152
14. SPIS TABEL, SCHEMATÓW I RYSUNKÓW .....	161
15. ANEKS .....	170
15.1. PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH .....	170
15.2. TABELARYCZNE ZESTAWIENIE PUBLIKACJI WYKLUCZONYCH Z ANALIZY KLINICZNEJ .....	183
15.3. CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO .....	184

15.4.	CHARAKTERYSTYKI BADAŃ KLINICZNYCH WŁĄCZONYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ (ANG. CRITICAL APPRAISAL) ORAZ CHARAKTERYSTYKI WYJŚCIOWE POPULACJI PACJENTÓW BIORĄCYCH UDZIAŁ W TYCH BADANIACH .	185
15.5.	DODATKOWE WYNIKI BADAŃ ULTIMATE I i II	197
15.6.	DODATKOWE DANE Z PRZEGLĄDÓW SYSTEMATYCZNYCH Z META-ANALIZAMI SIECIOWYMI, UWZGLĘDNIAJĄCYMI PORÓWNANIE UBLITUKSYMABU Z KOMPparatorami	275
15.7.	ANALIZA WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z DODATKOWYCH BADAŃ DLA UBLITUKSYMABU	296
15.8.	ANALIZA WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z REFERENCJI UWZGLĘDNIONYCH W DODATKOWEJ OCENIE BEZPIECZEŃSTWA UBLITUKSYMABU	305
15.9.	ANALIZA WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH	316
15.10.	BADANIA NIEOPUBLIKOWANE	330
15.11.	OCENA RYZYKA BŁĘDU SYSTEMATYCZNEGO DLA RANDOMIZOWANYCH BADAŃ KLINICZNYCH (RCT)	341
15.12.	OCENA BADAŃ KLINICZNO-KONTROLNYCH W SKALI NOS	343
15.13.	OCENA METODOLOGII PRZEGLĄDÓW SYSTEMATYCZNYCH W SKALI AMSTAR 2	345
15.14.	OPIS SKAL I KWESTIONARIUSZY WYKORZYSTANYCH W BADANIACH KLINICZNYCH WŁĄCZONYCH DO ANALIZY	349
15.15.	TABELE POMOCNICZE	353
15.16.	ANKIETA ZGODNOŚCI PRZEPROWADZENIA ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO ORAZ ANALIZY KLINICZNEJ Z „ROZPORZĄDZENIEM MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 24 PAŹDZIERNIKA 2023 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”	358
15.17.	ANKIETA ZGODNOŚCI PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ Z „WYTYCZNYMI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH”, OPUBLIKOWANYMI NA STRONACH AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI (AOTMiT) WE WRZEŚNIU 2016 ROKU	361

## INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY KLINICZNEJ

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
<b>25FW</b>	ang. <i>25-Foot Walk</i> ; Testu czasu przejścia 25 stóp (test 25-stopowy)
<b>9-HPT</b>	ang. <i>9-Hole Peg Test</i> ; Test 9-dółkowy do oceny sprawności kończyn górnych
<b>AAN</b>	ang. <i>American Academy of Neurology</i> ; Amerykańska Akademia Neurologiczna
<b>ACTRIMS</b>	ang. <i>Americas Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis</i> ; Amerykański Komitet ds. Leczenia i Badań nad Stwardnieniem Rozlanym
<b>ADCC</b>	ang. <i>Antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity</i> ; Cytotoksyczność komórkowa zależna od przeciwciał
<b>AHRQ</b>	ang. <i>Agency for Healthcare Research and Quality</i> ; Amerykańska Agencja Badawcza
<b>AK</b>	Analiza kliniczna
<b>ALEM</b>	Alemtuzumab
<b>AMSTAR</b>	ang. <i>A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews</i> ; Skala stosowana do oceny jakości przeglądów systematycznych
<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>bd</b>	Brak danych
<b>BID</b>	Dwa razy dziennie
<b>CDC</b>	ang. <i>Complement-dependent cytotoxicity</i> ; Cytotoksyczność zależna od dopełniacza
<b>CDP</b>	ang. <i>Confirmed disability progression</i> ; Potwierdzona progresja niepełnosprawności
<b>CDP-3</b>	ang. <i>Confirmed disability progression at 3 months</i> ; 3-miesięczna (12-tygodniowa) potwierdzona progresja niepełnosprawności
<b>CDP-6</b>	ang. <i>Confirmed disability progression at 6 months</i> ; 6-miesięczna (24-tygodniowa) potwierdzona progresja niepełnosprawności
<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>CI</b>	ang. <i>Confidence Interval</i> ; Przedział ufności
<b>CLAD</b>	Kladrybina
<b>CrI</b>	ang. <i>Credible Interval</i> ; Przedział wiarygodności
<b>CRD</b>	ang. <i>Centre for Reviews and Dissemination</i> ; Brytyjska instytucja zajmująca się Oceną Technologii Medycznych
<b>DGN</b>	Dolna granica normy
<b>DMF</b>	Fumaran dimetylu
<b>DMT</b>	ang. <i>Disease-modifying Therapy</i> ; Leki/ terapia modyfikująca przebieg choroby

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
<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 Rozсіяnym
<b>EDSS</b>	ang. <i>Expanded Disability Status Scale</i> ; Rozszerzona skala niepełnosprawności ruchowej
<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>EPAR</b>	ang. <i>European Public Assessment Report</i> ; Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające
<b>FDA</b>	ang. <i>Food and Drug Administration</i> ; Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
<b>FIN</b>	Fingolimod
<b>GA</b>	Octan glatirameru
<b>GD+</b>	ang. <i>Gadolinium-enhanced lesion</i> ; Zmiany w mózgu uwidocznione po podaniu gadolinu (tj. środka kontrastowego opartego na gadolinie)
<b>GGN</b>	Górna granica normy
<b>HBV</b>	ang. <i>Hepatitis B Virus</i> ; Wirus zapalenia wątroby typu B
<b>HC</b>	ang. <i>Health Canada</i> ; Kanadyjska agencja oceny technologii medycznych
<b>HR</b>	ang. <i>Hazard Ratio</i> ; Hazard względny
<b>HTA</b>	ang. <i>Health Technology Assessment</i> ; Ocena technologii medycznych
<b>Ig</b>	Immunoglobulina
<b>IM</b>	Domięśniowe podanie leku
<b>INAHTA</b>	ang. <i>International Network of Agencies for Health Technology Assessment</i> ; Międzynarodowa Agencja Oceny Technologii Medycznych
<b>INFβ</b>	Interferon beta
<b>IQWiG</b>	niem. <i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i> ; Niemiecka Agencja Oceny Technologii Medycznych
<b>IRAP</b>	ang. <i>Independent Relapse Adjudication Panel</i> ; Panel orzekający o rzucie choroby
<b>IRR</b>	ang. <i>Infusion related reaction</i> ; Reakcje związane z infuzją [wlewem] leku
<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> ; Dożylnie podanie leku
<b>MD</b>	ang. <i>Mean Difference</i> ; Różnica w średnich wartościach; "średnia różnica"

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
<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>MSFC</b>	ang. <i>Multiple Sclerosis Functional Composite</i> ; Złożona skala stanu sprawności w stwardnieniu rozсіяnym
<b>MSQOL-54</b>	ang. <i>Multiple Sclerosis Quality of Life</i> ; Skala do oceny jakości życia w stwardnieniu rozсіяnym
<b>n</b>	Liczba pacjentów, u których wystąpił analizowany punkt końcowy
<b>N</b>	Liczebność próby (grupy badanej lub kontrolnej) w badaniu klinicznym
<b>NAT</b>	Natalizumab
<b>NEDA</b>	ang. <i>No Disease Evidence</i> ; Brak dowodów an aktywności choroby (kliniczną i w badaniach obrazowych)
<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> ; 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>OCR</b>	Okrelizumab
<b>OLE</b>	ang. <i>Open-label extension</i> ; Otwarta faza przedłużona
<b>OMB</b>	Ofatumumab
<b>OR</b>	ang. <i>Odds Ratio</i> ; Iloraz szans
<b>OUN</b>	Ośrodkowy układ nerwowy
<b>OZA</b>	Ozanimod
<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 rytmicznego dodawania bodźców słuchowych
<b>PBO</b>	Placebo
<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>PML</b>	ang. <i>Progressive Multifocal Leukoencephalopathy</i> ; Postępująca, wielogniskowa leukoencefalopatia

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
<b>PO</b>	łac. <i>Per os</i> ; Doustne podanie leku
<b>PON</b>	Ponesimod
<b>PPMS</b>	ang. <i>Primary Progressive Multiple Sclerosis</i> ; Postać pierwotnie postępująca stwardnienia rozlanego
<b>PRISMA</b>	ang. <i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i> ; Wytyczne przygotowania przeglądów systematycznych i meta-analiz
<b>Q24W</b>	Podanie leku raz na 24 tygodnie
<b>Q2D</b>	Podanie leku raz, bo drugi dzień
<b>Q2W</b>	Podanie leku raz na dwa tygodnie
<b>Q4W</b>	Podanie leku raz na cztery tygodnie
<b>QD</b>	Podanie leku raz dziennie
<b>QW</b>	Podanie leku raz w tygodniu
<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</i> ; Szybko rozwijająca się, ciężka postać stwardnienia rozlanego
<b>RMS</b>	ang. <i>Relapsing Multiple Sclerosis</i> ; Postać rzutowa stwardnienia rozlanego
<b>RR</b>	ang. <i>Rate Ratio</i> ; Stosunek wskaźników
<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 rozlanego
<b>SBU</b>	ang. <i>Swedish Council on Technology Assessment in Health Care</i> ; Szwedzka Rada ds. Oceny Technologii Medycznych w Służbie Zdrowia
<b>SC</b>	ang. <i>Subcutaneous</i> ; Podanie leku podskórne
<b>SD</b>	ang. <i>Standard Deviation</i> ; Odchylenie standardowe
<b>SDMT</b>	ang. <i>Symbol Digit Modalities Test</i> ; Test do oceny zaburzeń funkcji poznawczych
<b>SF-36</b>	ang. <i>Short Form Health Survey 36-item</i> ; Krótki, 36-elementowy kwestionariusz (ankieta) do oceny jakości życia
<b>SM</b>	łac. <i>Sclerosis multiplex</i> ; Stwardnienie rozlane
<b>SUCRA</b>	ang. <i>Surface under the cumulative ranking curve</i> ; Pole powierzchni pod skumulowaną krzywą rankingu
<b>TERI</b>	Teryflunomid
<b>TIW</b>	Podanie leku trzy razy w tygodniu
<b>ULN</b>	ang. <i>Upper limit of normal</i> ; Górna granica normy
<b>URPLWmiPB</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>UTX</b>	Ublituksymab
<b>WHO</b>	ang. <i>World Health Organization</i> ;



Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
	Światowa Organizacja Zdrowia

## ZDEFINIOWANIE NIEKTÓRYCH OKREŚLEŃ UŻYTYCH W ANALIZIE KLINICZNEJ NA PODSTAWIE ROZPORZĄDZENIA MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 24 PAŹDZIERNIKA 2023 ROKU

Pojęcie	Definicja na podstawie Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 roku [114]
<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. 42a ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2022 r. ooz. 2561, z późn. zm.2) lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt. 21 28 ustawy lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 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 niniejszej Analizy klinicznej jest ocena efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Briumvi® (ublituksymab, 150 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w leczeniu dorosłych pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego (RRMS).

### **Metody:**

- analizę przygotowano z wykorzystaniem kryteriów oceny wiarygodności publikacji naukowych i na podstawie wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, dotyczących przeprowadzania klinicznej oceny technologii medycznych [112], 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 [113] oraz Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 roku [114];
- analizę przeprowadzono w oparciu o randomizowane badania kliniczne oceniające skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa analizowanej opcji terapeutycznej oraz badania o niższej wiarygodności;
- przeszukano najważniejsze źródła informacji medycznej (w tym *MEDLINE* – dostęp przez *PubMed*, *EMBASE*, *Cochrane*, oraz inne);
- wiarygodność badań klinicznych, spełniających kryteria włączenia do analizy została określona za pomocą narzędzia *Cochrane Collaboration* (badania randomizowane) oraz skali AMSTAR 2 (przeglądy systematyczne);
- na wszystkich etapach selekcja odnalezionych publikacji była dokonywana przez co najmniej dwóch analityków, pracujących w sposób niezależny;
- przy opracowaniu wyników korzystano z MS Excel 2016 oraz programu StatsDirect 3.

Uwzględniając wytyczne praktyki klinicznej, opcje refundowane i stosowane w Polsce w analizowanym wskazaniu, jako interwencje alternatywne (komparatory) do porównania z produktem leczniczym Briumvi® (ublituksymab), stosowanym w leczeniu dorosłych pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego, wybrano leki modyfikujące przebieg choroby (DMT) refundowane w ramach I linii leczenia, w programie lekowym B.29 „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)” [120], tj.:

- **ofatumumab i okrelizumab, jako komparatory główne;**
- fumaran dimetylu, teryflunomid, interferon beta-1a, interferon beta-1b, peginterferon beta-1a, octan glatirameru, ozanimod, ponesimod, kladrybinę – jako komparatory dodatkowe.

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

W wyniku przeprowadzonego przeglądu medycznych baz danych ostatecznie zidentyfikowano i włączono do analizy:

- 2 badania randomizowane III fazy, o akronimach ULTIMATE I i ULTIMATE II [1]-[34] dotyczące porównania ublituksymabu z teryflunomidem, w populacji dorosłych pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego (głównie RRMS);
- 1 badanie randomizowane II fazy, o akronimie RMS-201 (Fox i wsp. 2021) [35]-[51] wraz z fazą przedłużoną [52]-[54], którego celem było ustalenie optymalnego dawkowania i czasu infuzji ublituksymabu w populacji dorosłych pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego;
- 11 przeglądów systematycznych, w tym:
  - 2 z meta-analizą sieciową (NMA): Samjoo i wsp. 2023 [55]-[57] oraz ICER 2023 [58], uwzględniające porównanie ublituksymabu z komparatorami;
  - 1 z meta-analizą: Mukhtar i wsp. 2022 [61];
  - 8 bez meta-analizy: Sharma i wsp. 2022 [59]-[60], Kaegi i wsp. 2022 [62], Margoni i wsp. 2022 [63], Cotchett i wsp. 2022 [64], Carlson i wsp. 2024 [65], Ancau i wsp. 2019 [66], Chmielewska i wsp. 2023 [67] oraz Delgado i wsp. 2024 [68];
- 6 referencji uwzględnionych w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa: Charakterystykę Produktu Leczniczego (ChPL) Briumvi®

- (ublituksymab) [69], streszczenie Europejskiego Publicznego Sprawozdania Oceniającego (EPAR) dla produktu leczniczego Briumvi® [70], Plan Zarządzania Ryzykiem (RMP) dla produktu leczniczego Briumvi® (ublituksymab) [71], ulotkę dołączoną do produktu leczniczego Briumvi® (ublituksymab) opublikowaną przez amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA) [72], badanie kliniczno-kontrolne Habek i wsp. 2021 [73], opis pojedynczego przypadku Yepanchintseva i wsp. 2024 [74];
- 6 badań w trakcie: ENHANCE, TG1101-RMS401 [75]-[76], TREAT-MS [77], DELIVER-MS [78], TG1101-RMS303 [79]-[80], NCT06433765 [81] oraz ENABLE [82].

#### **WYNIKI:**

#### **Skuteczność kliniczna oraz bezpieczeństwo stosowania ublituksymabu w bezpośrednim porównaniu do teryflunomidu**

Zidentyfikowano 2 randomizowane, podwójnie zaślepione, wielośrodkowe badania kliniczne III fazy, o identycznej metodycie, oceniające efekty stosowania ublituksymabu w bezpośrednim porównaniu z teryflunomidem, przeprowadzone w populacji dorosłych pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozlanego: ULTIMATE I i ULTIMATE II [1]-[34]. Do obu badań kwalifikowano dorosłych (w wieku od 18-55 lat) ze zdiagnozowaną aktywną rzutową postacią stwardnienia rozlanego (RMS), określoną na podstawie cech klinicznych lub obrazowych. W kryteriach kwalifikacji zaznaczono, że u pacjentów powinny wystąpić:

- co najmniej dwa rzuty w ciągu ostatnich 2 lat lub
- 1 rzut lub jedna nowa zmiana wzmacniająca się po podaniu kontrastu z gadolinem (GD+) (lub obydwa te kryteria) w ciągu roku przed fazą przesiewową w badaniu [1].

**W praktyce zdecydowaną większość zrekrutowanych chorych stanowiły osoby z RRMS (ogółem >98%, co w wysokim stopniu odpowiada wnioskowanej populacji dla ublituksymabu), natomiast pozostałą część chorych (<2%) stanowiły osoby z aktywną wtórnie postępującą postacią stwardnienia rozlanego (SPMS). Około 56% pacjentów nie stosowało wcześniej terapii lekami modyfikującymi przebieg choroby [1].**

Pacjentów przydzielono losowo do dwóch grup w każdym z badań [1]:

- grupy badanej, leczonej ublituksymabem podawanym dożylnie (w dawce 150 mg pierwszego dnia przez 4 godziny, a następnie 450 mg przez 1 godzinę w 15 dniu oraz w 24., 48. i 72. tygodniu) oraz placebo imitującym teryflunomid, podawanym doustnie (N=274 w badaniu ULTIMATE I oraz N=272 w badaniu ULTIMATE II);
- grupy kontrolnej, leczonej teryflunomidem, stosowanym doustnie w dawce 14 mg/dobę oraz placebo imitującym ublituksymab (N=275 w badaniu ULTIMATE I oraz N=273 w badaniu ULTIMATE II).

Okres leczenia wynosił 96 tygodni.

Z uwagi na wysoką homogenność obu badań wynikającą zarówno z identycznej metodyki jak i charakterystyki wyjściowej pacjentów w nich uczestniczących, możliwe było przeprowadzenie meta-analizy (bądź analizy zbiorczej) wyników z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa.

#### **Skuteczność kliniczna**

Przeprowadzona analiza/meta-analiza badań ULTIMATE I i II [1]-[34] wskazuje, że stosowanie ublituksymabu w porównaniu z teryflunomidem w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozlanego, **wiąże się z:**

- **istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ):**
  - niższym rocznym wskaźnikiem rzutów (ARR) - w badaniu ULTIMATE I redukcja ARR wyniosła 59,4%; a w badaniu ULTIMATE II redukcja ARR wyniosła 49,1%;
  - niższym ryzykiem rzutu potwierdzonym przez Panel orzekający o rzucie choroby (IRAP; ang. *Independent Relapse Adjudication Panel*);
  - wyższym prawdopodobieństwem braku dowodów na aktywność choroby (NEDA-3) pomiędzy 24 a 96 tygodniem terapii;
  - większą poprawą niesprawności w skali *Multiple Sclerosis Functional Composite* (MSFC);
  - wyższym prawdopodobieństwem uzyskania potwierdzonej 12-tygodniowej poprawy niepełnosprawności;

- o wyższym prawdopodobieństwem uzyskania potwierdzonej 24-tygodniowej poprawy niepełnosprawności;
- o wyższym prawdopodobieństwem uzyskania poprawy i/lub stabilizacji wyniku w Rozszerzonej skali niepełnosprawności ruchowej (EDSS);
- o mniejszą liczbą nowych zmian GD+;
- o mniejszą liczbą nowych lub nowo powiększonych zmian w sekwencji T2 w przeliczeniu na skan;
- o niższą objętością hipointensywnych zmian w sekwencji T1;
- o lepszą ogólną jakością życia ocenianą w kwestionariuszu *Multiple Sclerosis Quality of Life-54* (MSQOL-54), w tym w zakresie zdrowia fizycznego, psychicznego, ograniczenia pełnionych ról z powodu problemów fizycznych, zdrowia psychicznego, zmiany jakości zdrowia, energii;
- o lepszą ogólną jakością życia ocenianą w kwestionariuszu *Short Form-36* (SF-36), w tym w zakresie: komponenty dotyczącej zdrowia fizycznego, funkcjonowania fizycznego czy pełnienia ról w aspekcie fizycznym;
- **brakiem istotnych statystycznie różnic ( $p > 0,05$ ) w zakresie:**
  - o ryzyka wystąpienia 12-tygodniowej i 24-tygodniowej potwierdzonej progresji niepełnosprawności;
  - o ryzyka pogorszenia funkcji poznawczych w teście *Symbol Digit Modalities* (SDMT) do 96 tygodnia terapii;
  - o zmiany objętości mózgu do 96 tygodnia terapii;
  - o następujących aspektów ocenianych w kwestionariuszu MSQOL-54: ograniczenia pełnionych ról z powodu problemów emocjonalnych, funkcji poznawczych, dobrostanu psychicznego, percepcji zdrowia, dystresu (rodzaj stresu, który wywołuje poczucie przeciążenia, przytłoczenia i braku kontroli) zdrowotnego, bólu, satysfakcji z funkcji seksualnych, funkcjonowania seksualnego czy społecznego;
  - o następujących aspektów ocenianych w kwestionariuszu SF-36: komponenty dotyczącej zdrowia psychicznego, bólu ciała, ogólnego stanu zdrowia, zdrowia psychicznego, pełnienia ról w aspekcie emocjonalnym, funkcjonowania społecznego czy witalności.

**Zestawienie kluczowych wyników z zakresu skuteczności klinicznej ublituksymabu w porównaniu z teryflunomidem, w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego (populacja ogólna).**

Punkt końcowy	Badanie	Grupa badana Ublituksymab	Grupa kontrolna Teryflunomid	Parametr [95% CI]	Wartość p
Skorygowany roczny wskaźnik rzutów (ARR), średnia liczona metodą kwadratów [95% CI] (SE, SD)	ULTIMATE I [1], [16], [29], [31]	0,08 [0,04; 0,14] (SE=0,0255, SD=0,42 <sup>^</sup> ) N=271	0,19 [0,12; 0,28] (SE=0,0408, SD=0,68 <sup>^</sup> ) N=274	WMD=-0,11 [-0,21; -0,1] <sup>^</sup> RR=0,41 [0,27; 0,62]* % redukcja: 59,4%*	<0,001*
	ULTIMATE II [1], [16], [30], [32]	0,09 [0,05; 0,17] (SE=0,0306, SD=0,50 <sup>^</sup> ) N=272	0,18 [0,11; 0,29] (SE=0,0459, SD=0,76 <sup>^</sup> ) N=272	WMD=-0,09 [-0,20; 0,02] <sup>^</sup> RR=0,51 [0,33; 0,78]* % redukcja: 49,1%*	0,002*
<b>Meta-analiza wyników badań ULTIMATE I i II (fixed effects) Cochran Q=0,0743 (df=1), p=0,7851</b>				<b>WMD: -0,10 [-0,17; -0,03]</b>	<b>&lt;0,05<sup>^</sup></b>
Potwierdzona progresja niepełnosprawności po 12 tygodniach, n/N (%)	Analiza zbiorcza wyników z ULTIMATE I i II [1], [16], [31], [32]	28 (5,2%), N=543	32 (5,9%), N=546	HR=0,84 [0,50; 1,41]* % redukcja: 15,7%* RR=0,88 [0,54; 1,43] <sup>^</sup>	0,51*
Potwierdzona progresja niepełnosprawności po 24 tygodniach, n/N (%)	Analiza zbiorcza wyników z ULTIMATE I i II [1], [16],	18/543 (3,3%)	26/546 (4,8%)	HR=0,66 [0,36; 1,21]* % redukcja: 34,3%* RR=0,70 [0,39; 1,24] <sup>^</sup>	0,1716*
Potwierdzona poprawa (regresja) niepełnosprawności po 12 tygodniach#,	Analiza zbiorcza wyników z	65/543 (12%)	33/546 (6,0%)	HR=2,16 [1,41; 3,31]* RB=1,98 [1,33; 2,96] <sup>^</sup>	<b>0,0003*</b> <b>NNT=17</b>

Punkt końcowy	Badanie	Grupa badana Ublituksymab	Grupa kontrolna Teryflunomid	Parametr [95% CI]	Wartość p
n/N (%)	ULTIMATE I i II [1], [16],				
Brak dowodów na aktywność choroby# pomiędzy 24 a 96 tygodniem (NEDA-3)#, n (%)	ULTIMATE I [1], [16], [29], [31]	121 (44,6%), N=271	41 (15,0%), N=274	OR=5,44 [3,54; 8,38]* RB=2,98 [2,20; 4,09]^	<0,0001* NNT=4
	ULTIMATE II [1], [16], [30], [32]	117 (43,0%), N=272	31 (11,4%), N=272	OR=7,95 [4,92; 12,84]* RB=3,77 [2,66; 5,42]^	<0,0001* NNT=4
	<b>Meta-analiza wyników badań ULTIMATE I i II (fixed effects) Cochran Q=0,9429 (df=1), p=0,3315</b>			RB=3,33 [2,63; 4,21]^	<0,05^ NNT=4
Pogorszenie wyniku w teście Symbol Digit Modalities (SDMT), do 96 tygodnia, n (%)	ULTIMATE I [1], [29], [31]	79 (29,2%), N=271	87 (31,8%), N=274	OR=0,87 [0,60; 1,26]* RR=0,92 [0,71; 1,18]	>0,05^
	ULTIMATE II [1], [30], [32]	79 (29,0%), N=272	86 (31,6%), N=272	OR=0,86 [0,60; 1,25]* RR=0,92 [0,71; 1,18]	>0,05^
	<b>Meta-analiza wyników badań ULTIMATE I i II (fixed effects) Cochran Q=0,000 (df=1), p=0,9976</b>			RR=0,92 [0,77; 1,10]	>0,05^
Zmiana wyniku w skali Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC) do 96 tygodnia, średnia liczona metodą najmniejszych kwadratów [95% CI] [SE, SD]	ULTIMATE I [1], [16], [17]	0,47 [0,30; 0,64], (SE=0,0867; SD=1,43^)^ N=271	0,27 [0,10; 0,43], (SE=0,0843, SD=1,40^)^ N=274	% poprawa: 76,3%* WMD=0,2 [-0,04; 0,44]^	0,0484*
	ULTIMATE II [1], [16], [17]	0,52 [0,34; 0,70], (SE=0,0918, SD=1,51^)^ N=272	0,28 [0,09; 0,46], (SE=0,0944, SD=1,56^)^ N=272	% poprawa: 89,5%* WMD=0,24 [-0,02; 0,50]^	0,0171*
	<b>Meta-analiza wyników badań ULTIMATE I i II (fixed effects) Cochran Q=0,04995 (df=1), p=0,8231</b>			WMD=0,23 [0,04; 0,39]^	<0,05^
Liczba zmian GD+ w obrazach T1-zależnych w przeliczeniu na skan do 96 tygodnia, średnia [95% CI] (SE, SD)^	ULTIMATE I [1], [16], [29], [31]	0,02 [0,01; 0,03] (SE=0,0051; SD=0,08^)^ N=265	0,49 [0,35; 0,68], (SE=0,0842; SD=1,38^)^ N=270	RR=0,03 [0,02; 0,06]* % redukcja: 96,7%* WMD=-0,47 [-0,64; -0,30]^	<0,001*
	ULTIMATE II [1], [16], [30], [32]	0,01 [0,00; 0,02], (SE=0,0051; SD=0,08^)^, N=272	0,25 [0,16; 0,39], (SE=0,0587; SD=0,96^)^ N=268	RR=0,04 [0,02; 0,06]* % redukcja: 96,5%* WMD=-0,24 [-0,35; -0,13]^	<0,001*
	<b>Meta-analiza wyników badań ULTIMATE I i II (random effects) Cochran Q=5,0190 (df=1), p=0,0251</b>			WMD=-0,34 [-0,57; -0,12]^	<0,05^
Liczba nowych lub powiększonych zmian w obrazach T2-zależnych w przeliczeniu na skan do 96 tygodnia, średnia [95% CI] (SE, SD)^	ULTIMATE I [1], [16], [29], [31]	0,21 [0,14; 0,32], (SE=0,0459; SD=0,75^)^ N=265	2,79 [2,14; 3,64], (SE=0,3827; SD=6,29^)^ N=270	RR=0,08 [0,06; 0,10]* % redukcja: 92,4%* WMD=-2,58 [-3,35; -1,82]^	<0,001*
	ULTIMATE II [1], [16], [30], [32]	0,28 [0,20; 0,40], (SE=0,0510; SD=0,84^)^, N=272	2,83 [2,13; 3,77], (SE=0,4184; SD=6,84^)^ N=267	RR=0,10 [0,07; 0,14]* % redukcja: 90,0%* WMD=-2,55 [-3,37; -1,73]^	<0,001*
	<b>Meta-analiza wyników badań ULTIMATE I i II (fixed effects) Cochran Q=0,0028 (df=1), p=0,9581</b>			WMD=-2,57 [-3,12; -2,01]^	<0,05^
Zmiana objętości mózgu od wartości wyjściowej do 96 tygodnia, średnia liczona metodą	ULTIMATE I [1], [31], [29],	-0,20 [-0,23; -0,17], (SE=0,0153; SD=0,25^)^ N=265	-0,13 [-0,16; -0,10], (SE=0,0153; SD=0,25^)^ N=270	Różnica=-0,07 [-0,11; -0,04]* WMD=-0,07 [-0,11; -0,03]^	<0,05^

Punkt końcowy	Badanie	Grupa badana Ublituksymab	Grupa kontrolna Teryflunomid	Parametr [95% CI]	Wartość p
najmniejszych kwadratów [95% CI] (%) (SE, SD)^	ULTIMATE II [1], [30], [32]	-0,19 [-0,23; -0,16], (SE=0,0179; SD=0,30^) N=272	-0,18 [-0,21; -0,15], (SE=0,0153; SD=0,25^) N=267	Różnica=-0,02 [-0,05; 0,02] WMD=-0,01 [-0,06; 0,04]^	>0,05^
<b>Meta-analiza wyników badań ULTIMATE I i II (random effects) Cochran Q=3,4903 (df=1), p=0,0617</b>				WMD=-0,04 [-0,10; 0,02]^	>0,05^
Zmiana objętości hipointensywnych zmian w sekwencji T1 od wartości wyjściowej do 96 tygodnia, średnia liczona metodą najmniejszych kwadratów [95% CI] (ml)	Analiza zbiorcza wyników z ULTIMATE I i II [6]	6,32 [-0,82; 13,46]	24,87 [17,77; 31,96]	-	<0,0001*

RR (ang. *rate ratio*) – współczynnik częstości; WMD – średnia ważona różnica, RB – korzyść względna, OR – iloraz szans; \*Wartości podane w referencji; ^wartości obliczone przez Autorów Analizy na podstawie danych z referencji. #brak dowodów na aktywność choroby, takich jak brak potwierdzonych rzutów, brak aktywności w badaniu MRI i brak pogorszenia się niepełnosprawności po 12 tygodniach od 24. do 96. tygodnia, łącznie z 24. tygodniem; nd – nie dotyczy.

#### Profil bezpieczeństwa

Przeprowadzona analiza/meta-analiza wyników badań ULTIMATE I i II [1]-[34] wskazuje, że stosowanie ublituksymabu w porównaniu z teryflunomidem w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego, **wiąże się z:**

- brakiem istotnych statystycznie różnic ( $p > 0,05$ ) w zakresie ryzyka wystąpienia:
  - o jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych;
  - o infekcji;
  - o ciężkich infekcji, przy czym indywidualnie, w badaniu ULTIMATE I wykazano istotnie statystycznie wyższe ryzyko w wyniku zastosowania ublituksymabu (NNH=30);
  - o nowotworów złośliwych;
  - o zgonu;
- istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) wyższym ryzykiem wystąpienia:
  - o zdarzeń niepożądanych o  $\geq 3$  stopniu nasilenia;
  - o zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia, przy czym w samym badaniu ULTIMATE II różnica pomiędzy grupami była nieistotna statystycznie;
  - o ciężkich zdarzeń niepożądanych, przy czym w analizie wyników indywidualnych badań ULTIMATE I i II różnica pomiędzy grupami była nieistotna statystycznie;
  - o ryzykiem wystąpienia reakcji związanych z infuzją (wlewem);

w czasie 96 tygodni terapii.

**Zestawienie kluczowych wyników z zakresu bezpieczeństwa stosowania ublituksymabu w porównaniu z teryflunomidem, w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego.**

Punkt końcowy, n/N (%)	Badanie	Grupa badana Ublituksymab	Grupa kontrolna Teryflunomid	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNH [95% CI]*
Jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane [zaistniałe w trakcie leczenia]	ULTIMATE I [1], [29], [31]	235/273 (86,1%)	245/275 (89,1%)	0,97 [0,90; 1,03]	>0,05	-
	ULTIMATE II [1], [30], [32]	251/272 (92,3%)	256/273 (93,8%)	0,98 [0,94; 1,03]	>0,05	-

Punkt końcowy, n/N (%)	Badanie	Grupa badana Ublituksymab	Grupa kontrolna Teryflunomid	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNH [95% CI]*
	Analiza zbiorcza wyników z ULTIMATE I i II [1]	486/545 (89,2%)	501/548 (91,4%)	0,98 [0,94; 1,01]	>0,05	-
<b>Meta-analiza wyników badań ULTIMATE I i II (fixed effects) Cochran Q=0,23 (df=1), p=0,632</b>				0,98 [0,94; 1,01]	>0,05	-
<b>Zdarzenia niepożądane ≥3 stopnia nasilenia</b>	Analiza zbiorcza wyników z ULTIMATE I i II [1]	116/545 (21,3%)	77/548 (14,1%)	1,51 [1,17; 1,97]	<b>&lt;0,05</b>	<b>13 [8; 36]</b>
<b>Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia</b>	ULTIMATE I [1]	18/273 (6,6%)	2/275 (0,7%)	9,07 [2,37; 34,96]	<b>&lt;0,05</b>	<b>17 [10; 32]</b>
	ULTIMATE II [1]	5/272 (1,8%)	2/273 (0,7%)	2,51 [0,57; 11,15]	>0,05	-
<b>Meta-analiza wyników badań ULTIMATE I i II (fixed effects) Cochran Q=1,38 (df=1), p=0,2409</b>				5,78 [2,01; 16,61]	<b>&lt;0,05</b>	<b>28 [17; 56]</b>
<b>Infekcje</b>	ULTIMATE I [1]	135/273 (49,5%)	133/275 (48,4%)	1,02 [0,86; 1,21]	>0,05	-
	ULTIMATE II [1]	169/272 (62,1%)	165/273 (60,4%)	1,03 [0,90; 1,18]	>0,05	-
	Analiza zbiorcza wyników z ULTIMATE I i II [1]	304/545 (55,8%)	298/548 (54,4%)	1,03 [0,92; 1,14]	>0,05	-
<b>Meta-analiza wyników badań ULTIMATE I i II (fixed effects) Cochran Q=0,002 (df=1), p=0,9608</b>				1,03 [0,92; 1,14]	>0,05	-
<b>Ciężkie zdarzenia niepożądane</b>	ULTIMATE I [1], [29], [31]	31/273 (11,4%)	19/275 (6,9%)	1,64 [0,96; 2,82]	>0,05	-
	ULTIMATE II [1], [30], [32]	28/272 (10,3%)	21/273 (7,7%)	1,34 [0,79; 2,29]	>0,05	-
	Analiza zbiorcza wyników z ULTIMATE I i II [1]	59/545 (10,8%)	40/548 (7,3%)	1,48 [1,01; 2,17]	<b>&lt;0,05</b>	<b>28 [14; 809]</b>
<b>Meta-analiza wyników badań ULTIMATE I i II (fixed effects) Cochran Q=0,27 (df=1), p=0,06</b>				1,48 [1,01; 2,18]	<b>&lt;0,05</b>	<b>28 [14; 809]</b>
<b>Ciężkie infekcje‡</b>	ULTIMATE I [1]	15/273 (5,5%)	6/275 (2,2%)	2,52 [1,03; 6,21]	<b>&lt;0,05</b>	<b>30 [14; 966]</b>
	ULTIMATE II [1]	12/272 (4,4%)	10/273 (3,7%)	1,20 [0,54; 2,68]	>0,05	-
	Analiza zbiorcza wyników z ULTIMATE I i II [1]	27*/545 (5,0%)	16*/548 (2,9%)	1,70 [0,93; 3,09]	>0,05	-
<b>Meta-analiza wyników badań ULTIMATE I i II (fixed effects) Cochran Q=1,36 (df=1), p=0,244</b>				1,70 [0,92; 3,11]	>0,05	-
<b>Nowotwory złośliwe†</b>	ULTIMATE I [1]	0/273 (0%)	0/275 (0%)	-	-	-
	ULTIMATE II [1]	2/272 (0,7%)	1/273 (0,4%)	2,01 [0,26; 15,27]	>0,05	-
<b>Meta-analiza wyników badań ULTIMATE I i II (fixed effects) Cochran Q=0 (df=0), p=-</b>				2,01 [0,18; 22,01]	>0,05	-
<b>Zgony</b>	ULTIMATE I [1]	2/273 (0,7%)	0/275 (0%)	Peto OR=7,47 [0,47; 119,75]	>0,05	-



Punkt końcowy, n/N (%)	Badanie	Grupa badana Ublituksymab	Grupa kontrolna Teryflunomid	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNH [95% CI]*
	ULTIMATE II [1]	1/272 (0,4%)	0/273 (0%)	Peto OR=7,42 [0,15; 373,76]	>0,05	-
<b>Meta-analiza wyników badań ULTIMATE I i II (fixed effects) Cochran Q=0,00 (df=1), p=0,9976</b>				Peto OR=7,45 [0,77; 71,75]	>0,05	-
<b>Reakcje związane z infuzją</b>	ULTIMATE I [1]	120/273 (44,0%)	19/275 (6,9%)	6,36 [4,08; 10,03]	<b>&lt;0,05</b>	<b>2 [2; 3]</b>
	ULTIMATE II [1]	140/272 (51,5%)	48/273 (17,6%)	2,93 [2,22; 3,89]	<b>&lt;0,05</b>	<b>2 [2; 3]</b>
<b>Meta-analiza wyników badań ULTIMATE I i II (random effects) Cochran Q=8,45 (df=1), p=0,0036</b>				4,23 [1,95; 9,18]	<b>&lt;0,05</b>	<b>2 [2; 3]</b>

\*Wartości obliczone przez Autorów Analizy na podstawie danych z publikacji referencyjnej. Pokazane są dane zebrane podczas podwójnie zaślepionej fazy leczenia. † W obu badaniach nowotwory, które wystąpiły w grupie otrzymującej ublituksymab, dotyczyły nowotworów endometrium (czas do wystąpienia, 558 dni) i macicy (czas do wystąpienia, 210 dni). W grupie otrzymującej teryflunomid wystąpił nowotwór języka (czas do wystąpienia, 494 dni). ‡ W obu badaniach najczęściej zgłaszanymi ciężkimi infekcjami było zapalenie płuc w grupie otrzymującej ublituksymab i zakażenia dróg moczowych w grupie otrzymującej teryflunomid.

Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi, które wystąpiły u co najmniej 10% pacjentów leczonych ublituksymabem były reakcje związane z wlewem (infuzją; 47,7%), ból głowy (34,3%), zapalenie nosogardła (18,3%), gorączka (13,9%) i nudności (10,6%). Do zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły u co najmniej 10% pacjentów otrzymujących teryflunomidu, należały ból głowy (26,6%), zapalenie nosogardła (17,9%), łysienie (15,3%), reakcje związane z wlewem (12,2%) i biegunka (10,6%) [1].

### **Skuteczność kliniczna stosowania ublituksymabu w pośrednim porównaniu do komparatorów – wyniki meta-analiz sieciowych**

Z uwagi na brak badań bezpośrednio porównujących stosowanie ublituksymabu względem komparatorów głównych: ofatumumabu i okrelizumabu czy pozostałych komparatorów dodatkowych: interferonu beta-1a, interferonu beta-1b, peginterferonu, octanu glatirameru, fumaranu dimetylu, ozanimodu, ponesimodu czy kladrybiny, w populacji dorosłych pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego, przedstawiono wyniki dwóch zidentyfikowanych, aktualnych przeglądów systematycznych z meta-analizą sieciową: Samjoo i wsp. 2023 [55]-[57] oraz ICER 2023 [58]. W obu opracowaniach uwzględniano badania w populacji pacjentów z rzutowym stwardnieniem rozsianym (RMS), przy czym w praktyce byli to w zdecydowanej większości chorzy z RRMS. Opracowanie Samjoo i wsp. 2023 [55]-[57] uznano za bardziej wiarygodne, z uwagi na fakt, że przedstawiono w nim wyniki porównania ze wszystkimi komparatorami, natomiast w opracowaniu ICER 2023 [58] skupiono się jedynie na porównaniu ublituksymabu z innymi przeciwciałami monoklonalnymi lub terapiami doustnymi stosowanymi w leczeniu I linii.

#### Ublituksymab vs komparatory – analiza skuteczności

Wyniki meta-analiz sieciowych [55], [58] wskazują, że stosowanie ublituksymabu (dożylnie, w dawce 450 mg) w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego wiąże się z:

- **statystycznie istotną ( $p < 0,05$ ) redukcją rocznego wskaźnika rzutów w porównaniu do dodatkowych komparatorów:**
  - **interferonu beta-1a** podawanego domięśniowo, 30 µg raz w tygodniu;
  - **interferonu beta-1b** podawanego podskórnym, 250 µg co dwa dni;
  - **teryflunomidu** podawanego doustnie, 14 mg raz dziennie;
  - **octanu glatirameru** podawanego podskórnym, 40 mg trzy razy w tygodniu;
  - **interferonu beta-1a** podawanego podskórnym, 44 µg trzy razy w tygodniu;
  - **octanu glatirameru** podawanego podskórnym, 20 mg raz dziennie;
  - **fumaranu dimetylu** podawanego doustnie, 240 mg dwa razy dziennie;
- brakiem statystycznie istotnych różnic ( $p > 0,05$ ) w zakresie rocznego wskaźnika rzutów w porównaniu do:



- o głównych komparatorów:
  - ofatumumabu podawanego podskórnio, w dawce 20 mg co 4 tygodnie;
  - okrelizumabu podawanego w dawce 600 mg co 24 tygodnie;
- o dodatkowych komparatorów:
  - kladrybiny podawanej doustnie 3,5 mg/kg;
  - ozanimodu podawanego doustnie w dawce 1 mg raz dziennie;
  - ponesimodu, podawanego doustnie w dawce 20 mg raz dziennie.

W przypadku oceny potwierdzonej 3- i 6- miesięcznej progresji niepełnosprawności (CDP), w analizie Samjoo i wsp. 2023 [55] uwzględniono 2 definicje tych punktów końcowych:

(1) CDP zdefiniowany zgodnie z protokołem badań ASCLEPIOS I/II („wstępnie zdefiniowany”) i

(2) CDP zdefiniowany analogicznie jak w wielu uwzględnionych badaniach (EVIDENCE, IFNB-MS, OPERA I/II, TEMSO, TOWER i ULTIMATE I/II) tj. na podstawie wielkości wzrostu wyniku EDSS wymaganego do uznania progresji w zależności od wyniku wyjściowego pacjentów, ale inaczej zdefiniowany niż w oryginalnym protokole do badań ASCLEPIOS I/II („dostosowany do EDSS”).

Wyniki meta-analiz sieciowych [55], [58] wskazują, że stosowanie ublituksymabu (dożylnie, w dawce 450 mg) w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozlanego wiąże się z brakiem **statystycznie istotnych różnic ( $p > 0,05$ ) w zakresie czasu do potwierdzonej 3-miesięcznej progresji niepełnosprawności (niezależnie od zastosowanej definicji) w porównaniu do:**

- głównych komparatorów:
  - o ofatumumabu podawanego podskórnio, w dawce 20 mg co 4 tygodnie;
  - o okrelizumabu podawanego w dawce 600 mg co 24 tygodnie;
- dodatkowych komparatorów:
  - o kladrybiny podawanej doustnie 3,5 mg/kg;
  - o ozanimodu podawanego doustnie w dawce 1 mg raz dziennie;
  - o ponesimodu, podawanego doustnie w dawce 20 mg raz dziennie;
  - o interferonu beta-1a podawanego domięśniowo, 30 µg raz w tygodniu;
  - o interferonu beta-1b podawanego podskórnio, 250 µg co dwa dni;
  - o teryflunomidu podawanego doustnie, 14 mg raz dziennie;
  - o interferonu beta-1a podawanego podskórnio, 44 µg trzy razy w tygodniu;
  - o octanu glatirameru podawanego podskórnio, 20 mg raz dziennie;
  - o fumaranu dimetylu podawanego doustnie, 240 mg dwa razy dziennie.

Wyniki meta-analiz sieciowych [55], [58] wskazują, że stosowanie ublituksymabu (dożylnie, w dawce 450 mg) w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozlanego, wiąże się z brakiem **statystycznie istotnych różnic ( $p > 0,05$ ) w zakresie czasu do potwierdzonej 6-miesięcznej progresji niepełnosprawności (niezależnie od zastosowanej definicji) w porównaniu do:**

- głównych komparatorów:
  - o ofatumumabu podawanego podskórnio, w dawce 20 mg co 4 tygodnie;
  - o okrelizumabu podawanego w dawce 600 mg co 24 tygodnie;
- dodatkowych komparatorów:
  - o kladrybiny podawanej doustnie 3,5 mg/kg;
  - o ozanimodu podawanego doustnie w dawce 1 mg raz dziennie;
  - o ponesimodu, podawanego doustnie w dawce 20 mg raz dziennie;
  - o interferonu beta-1a podawanego domięśniowo, 30 µg raz w tygodniu;
  - o interferonu beta-1b podawanego podskórnio, 250 µg co dwa dni;

- o teryflunomidu podawanego doustnie, 14 mg raz dziennie;
- o interferonu beta-1a podawanego podskórnie, 44 µg trzy razy w tygodniu;
- o octanu glatirameru podawanego podskórnie, 20 mg raz dziennie;
- o fumaranu dimetylu podawanego doustnie, 240 mg dwa razy dziennie.

Wyniki rankingu SUCRA (ang. *Surface under the cumulative ranking curve*) z uwzględnieniem ublituksymabu i komparatorów wskazują, że w odniesieniu do ARR oraz punktów końcowych z zakresu progresji niepełnosprawności, wnioskowana interwencja znajduje się w czołówce 4 najsukuteczniejszych terapii [55].

**Zestawienie wyników z zakresu skuteczności ublituksymabu względem komparatorów głównych i dodatkowych, stosowanych w leczeniu postaci rzutowych stwardnienia rozlanego.**

Punkt końcowy	Porównanie	Przegląd Samjoo i wsp. 2023 [55]	ICER 2023 [58]
		Porównanie względem ublituksymabu	
Roczny wskaźnik rzutów (ARR)	<b>Komparatory główne dla ublituksymabu uwzględnione w niniejszej analizie klinicznej, mediana RR [95%CrI]</b>		
	Ofatumumab vs ublituksymab	0,97 [0,65; 1,45], p>0,05	0,97 [0,66; 1,45], p>0,05
	Ublituksymab vs okrelizumab	0,90 [0,58; 1,43], p>0,05	0,99 [0,46; 2,21], p>0,05
	<b>Komparatory dodatkowe dla ublituksymabu uwzględnione w niniejszej analizie klinicznej, mediana RR [95%CrI]</b> <b>Ublituksymab vs:</b>		
	Interferon beta-1a (domięśniowo) 30 µg	0,40 [0,27; 0,60], p<0,05	0,431 [0,17; 0,54], p<0,05
	Interferon beta-1b (podskórnie)	0,43 [0,28; 0,63], p<0,05	-
	Teryflunomid, 14 mg	0,46 [0,33; 0,63], p<0,05	0,46 [0,34; 0,61], p<0,05
	Octan glatirameru, 40 mg	0,47 [0,29; 0,76], p<0,05	-
	Interferon beta-1a (podskórnie), 44 µg	0,48 [0,33; 0,71], p<0,05	0,55 [0,26; 1,16], p>0,05
	Octan glatirameru, 20 mg	0,48 [0,33; 0,72], p<0,05	-
	Fumarany dimetylu	0,61 [0,40; 0,94], p<0,05	0,57 [0,36; 0,85], p<0,05
	Ozanimod	0,71 [0,45; 1,15], p>0,05	0,54 [0,29; 1,01], p>0,05
	Ponesimod	0,66 [0,42; 1,01], p>0,05	0,67 [0,44; 1,01], p>0,05
	Kladrybina 3,5 mg	0,73 [0,44; 1,19], p>0,05	-
Potwierdzona 3-miesięczna progresja niepełnosprawności (CDP-3)	<b>Kryteria „wstępnie zdefiniowane” - komparatory główne dla ublituksymabu uwzględnione w niniejszej analizie klinicznej, mediana HR [95%CrI]</b>		
	Ofatumumab vs ublituksymab	0,77 [0,42; 1,47], p>0,05	0,79 [0,39; 1,53], p>0,05
	Okrelizumab vs ublituksymab	0,68 [0,31; 1,48], p>0,05	0,64 [0,26; 1,56], p>0,05
	<b>Kryteria „wstępnie zdefiniowane” - komparatory dodatkowe dla ublituksymabu uwzględnione w niniejszej analizie klinicznej, mediana HR [95%CrI]</b> <b>Ublituksymab vs:</b>		
	Interferon beta-1a (domięśniowo)	0,72 [0,37; 1,45], p>0,05	0,78 [0,34; 1,82], p>0,05
	Interferon beta-1b (podskórnie)	0,74 [0,36; 1,51], p>0,05	-
	Teryflunomid, 14 mg	0,84 [0,48; 1,45], p>0,05	0,84 [0,47; 1,51], p>0,05
	Interferon beta-1a (podskórnie), 44 µg	0,89 [0,44; 1,81], p>0,05	0,94 [0,41; 2,13], p>0,05

Punkt końcowy	Porównanie	Przegląd Samjoo i wsp. 2023 [55]	ICER 2023 [58]		
		Porównanie względem ublituksymabu			
	<b>Octan glatirameru, 20 mg</b>	0,76 [0,38; 1,51], p>0,05	>0,05		
	<b>Fumaran dimetylu</b>	0,88 [0,44; 1,73], p>0,05	0,84 [0,40; 1,78], p>0,05		
	<b>Ozanimod</b>	0,76 [0,35; 1,64], p>0,05	>0,05		
	<b>Ponesimod vs ublituksymab</b>	0,98 [0,51; 1,94], p>0,05	1,01 [0,47; 2,07], p>0,05		
	<b>Kladrybina 3,5 mg</b>	0,87 [0,42; 1,80], p>0,05	-		
	<b>Kryteria „dostosowane do EDSS” - komparatory główne dla ublituksymabu uwzględnione w niniejszej analizie klinicznej, mediana HR [95%CrI]</b>				
	<b>Ofatumumab vs ublituksymab</b>	0,72 [0,38; 1,33], p>0,05	-		
	<b>Okrelizumab vs ublituksymab</b>	0,69 [0,31; 1,50], p>0,05	-		
	<b>Kryteria „dostosowane do EDSS” - komparatory dodatkowe dla ublituksymabu uwzględnione w niniejszej analizie klinicznej, mediana HR [95%CrI]</b> <b>Ublituksymab vs:</b>				
	<b>Interferon beta-1a (domięśniowo)</b>	0,72 [0,36; 1,47], p>0,05	-		
	<b>Interferon beta-1b (podskórnice)</b>	0,74 [0,36; 1,52], p>0,05	-		
	<b>Teryflunomid, 14 mg</b>	0,83 [0,48; 1,45], p>0,05	-		
	<b>Interferon beta-1a (podskórnice), 44 µg</b>	0,87 [0,43; 1,78], p>0,05	-		
	<b>Octan glatirameru, 20 mg</b>	0,75 [0,38; 1,51], p>0,05	-		
	<b>Fumaran dimetylu</b>	0,88 [0,44; 1,75], p>0,05	-		
	<b>Ozanimod</b>	0,76 [0,34; 1,70], p>0,05	-		
	<b>Ponesimod vs ublituksymab</b>	1,00 [0,50; 1,98], p>0,05	-		
	<b>Kladrybina 3,5 mg</b>	0,88 [0,43; 1,83], p>0,05	-		
	<b>Potwierdzona 6-miesięczna progresja niepełnosprawności (CDP-6)</b>	<b>Kryteria „wstępnie zdefiniowane” - komparatory główne dla ublituksymabu uwzględnione w niniejszej analizie klinicznej, mediana HR [95%CrI]</b>			
		<b>Ofatumumab vs ublituksymab</b>	1,02 [0,50; 2,15], p>0,05	1,02 [0,47; 2,23], p>0,05	
<b>Okrelizumab vs ublituksymab</b>		0,89 [0,35; 2,39], p>0,05	0,77 [0,28; 2,06], p>0,05		
<b>Kryteria „wstępnie zdefiniowane” - komparatory dodatkowe dla ublituksymabu uwzględnione w niniejszej analizie klinicznej, mediana HR [95%CrI]</b> <b>Ublituksymab vs:</b>					
<b>Interferon beta-1a (domięśniowo), 30 µg</b>		0,73 [0,33; 1,61], p>0,05	0,72 [0,28; 1,87], p>0,05		
<b>Teryflunomid, 14 mg</b>		0,66 [0,34; 1,26], p>0,05	0,66 [0,33; 1,32], p>0,05		
<b>Interferon beta-1a (podskórnice), 44 µg</b>		0,67 [0,28; 1,60], p>0,05	0,78 [0,32; 1,96], p>0,05		
<b>Octan glatirameru, 20 mg</b>		0,69 [0,38; 1,28], p>0,05	-		
<b>Fumaran dimetylu</b>		0,76 [0,35; 1,72], p>0,05	0,75 [0,31; 1,78], p>0,05		
<b>Ozanimod</b>		0,51 [0,20; 1,33], p>0,05	0,50 [0,17; 1,54], p>0,05		
<b>Ponesimod</b>		0,78 [0,35; 1,71], p>0,05	0,78 [0,34; 1,84], p>0,05		
<b>Kladrybina 3,5 mg vs ublituksymab</b>		1,04 [0,42; 2,44], p>0,05	-		
<b>Kryteria „dostosowane do EDSS” - komparatory główne dla ublituksymabu uwzględnione w niniejszej analizie klinicznej, mediana HR [95%CrI]</b>					
<b>Ofatumumab vs ublituksymab</b>		0,94 [0,45; 1,98], p>0,05	-		
<b>Okrelizumab vs ublituksymab</b>		0,96 [0,37; 2,45], p>0,05	-		

Punkt końcowy	Porównanie	Przegląd Samjoo i wsp. 2023 [55]	ICER 2023 [58]
		Porównanie względem ublituksymabu	
<b>Kryteria „dostosowane do EDSS” - komparatory dodatkowe dla ublituksymabu uwzględnione w niniejszej analizie klinicznej, mediana HR [95%CrI] Ublituksymab vs:</b>			
	<b>Interferon beta-1a (domięśniowo) 30 µg</b>	0,70 [0,32; 1,54], p>0,05	-
	<b>Teryflunomid, 14 mg</b>	0,65 [0,34; 1,23], p>0,05	-
	<b>Interferon beta-1a (podskórnym), 44 µg</b>	0,63 [0,26; 1,49], p>0,05	-
	<b>Octan glatirameru, 20 mg</b>	0,64 [0,28; 1,46], p>0,05	-
	<b>Fumaran dimetylu</b>	0,74 [0,34; 1,67], p>0,05	-
	<b>Ozanimod</b>	0,51 [0,20; 1,25], p>0,05	-
	<b>Ponesimod</b>	0,77 [0,35; 1,69], p>0,05	-
	<b>Kładrybina 3,5 mg</b>	0,94 [0,39; 2,30], p>0,05	-

CrI - przedział wiarygodności (ang. *credible interval*); RR - współczynnik częstości (ang. *rate ratio*); HR – współczynnik hazardu (ang. *hazard ratio*).

**Porównanie wszystkich komparatorów, w tym peginterferonu beta-1a, względem placebo przeprowadzono w ramach analizy wrażliwości, z uwagi na fakt, że wyniki badania ADVANCE znacznie odstępowały od innych [55].**

#### Ublituksymab vs komparatory – analiza bezpieczeństwa

Jedynie w opracowaniu ICER 2023 [58] przedstawiono opisową analizę profili bezpieczeństwa ublituksymabu i części komparatorów. Ublituksymab i inne leki z grupy przeciwciał monoklonalnych niosą ze sobą zwiększone ryzyko ciężkich infekcji ze względu na mechanizm działania polegający na zmniejszaniu liczby limfocytów B. Zakażenia te często obejmują drogi oddechowe i moczowe. W tej grupie DMT częste były także reakcje związane z wlewem i wstrzyknięciem.

**Zestawienie profilu bezpieczeństwa ublituksymabu względem komparatorów głównych i dodatkowych, stosowanych w leczeniu postaci rzutowych stwardnienia rozsianego [58].**

Interwencja	Ostrzeżenia „black box”	Ciężkie zdarzenia niepożądane	Ciężkie zdarzenia niepożądane w czasie 2 lat	Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych w czasie 2 lat
<b>Ublituksymab</b>	Bd (w trakcie rejestracji)	Nowotwory, infekcje	Ublituksymab: 10,8% Teryflunomid: 7,3%	Ublituksymab: 4,2% Teryflunomid: 0,7%
<b>Komparatory główne dla ublituksymabu</b>				
<b>Ofatumumab</b>	-	Zakażenie, reakcja po wstrzyknięciu, nowotwór	Ofatumumab: 9,1% Teryflunomid: 7,9%	Ofatumumab: 5,7% Teryflunomid: 5,24%
<b>Okrelizumab</b>	-	Nowotwory, infekcje lub infekcje pasożytami	Okrelizumab: 6,9% Interferon beta-1a 44 µg: 8,7%	Okrelizumab: 3,5% Interferon beta-1a 44 µg: 6,2%
<b>Komparatory dodatkowe dla ublituksymabu</b>				
<b>Fumaran dimetylu</b>	-	Ból brzucha, ból pleców, zapalenie żołądka i jelit, infekcja, zapalenie płuc	Fumaran dimetylu: 17,6% Placebo: 21,4%	Fumaran dimetylu: 14,2% Placebo: 12,1%
<b>Ozanimod</b>	-	Grypa, nowotwory, bezsenność	Ozanimod 1 mg: 6,5% Interferon beta-1a 30 µg: 6,4%	Ozanimod 1 mg: 3% Interferon beta-1a 30 µg: 4,1%
<b>Ponesimod</b>	-	Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych lub nieprawidłowości enzymów wątrobowych, Zakażenia i zarażenia pasożytnicze, zaburzenia	Ponesimod: 8,7% Teryflunomid: 8,1%	Ponesimod: 8,7% Teryflunomid: 6,0%

Interwencja	Ostrzeżenia „black box”	Ciężkie zdarzenia niepożądane	Ciężkie zdarzenia niepożądane w czasie 2 lat	Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych w czasie 2 lat
		układu nerwowego i żołądkowo-jelitowe		
<b>Teryflunomid</b>	Hepatotoksyczność i toksyczność zarodkowo-płodowa	Infekcje	Teryflunomid 14 mg: 15,9% Placebo: 12,8%	Teryflunomid 14 mg: 10,9% Placebo: 8,1%

Pod względem najczęstszych zdarzeń niepożądanych, profil bezpieczeństwa ublitksymabu jest podobny do ofatumumabu i okrelizumabu [58].

#### **Badanie dodatkowe dla ublitksymabu**

Celem randomizowanego badania II fazy o akronimie RMS-201 (Fox i wsp. 2021) [35]-[51] wraz z fazą przedłużoną [52]-[54], było określenie optymalnego dawkowania i czasu infuzji ublitksymabu stosowanego w populacji dorosłych pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego (48 pacjentów uwzględnionych w analizie). Pacjentów przydzielono do 6 grup, w ramach których stosowano placebo lub ublitksymab, w różnych schematach dawkowania i czasach podawania infuzji. W trzech z 6 grup (I, II i III) stosowano dawkowanie ublitksymabu zgodne z ChPL, natomiast w pozostałych 3 grupach – częściowo zgodne (tzn. trzecia dawka ublitksymabu była niezgodna z rekomendowaną w ChPL Briumvi® [69]).

Rozpatrując wyniki dla wszystkich pacjentów leczonych ublitksymabem (tj. łącznie ze wszystkich grup) wykazano, że stosowanie ublitksymabu w populacji dorosłych pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego wiązało się z [35]-[51], [52]-[54]:

- 100% szansą na uzyskanie odpowiedzi na leczenie (tj. redukcją liczby limfocytów B CD19+ o  $\geq 95\%$  względem wartości wyjściowych);
- istotną statystycznie redukcją liczby limfocytów B CD19+ po 24 godzinach od podania leku, względem wartości wyjściowych;
- istotną statystycznie, 100% redukcją liczby zmian GD+ względem wartości wyjściowych;
- istotną statystycznie redukcją objętości nowych/nowo powiększonych zmian w sekwencji T2;
- niewielkim odsetkiem pacjentów z nowymi/nowo powiększonymi zmianami w sekwencji T2;
- 95% redukcją rocznego wskaźnika rzutów;
- stabilizacją wyniku w skali EDSS (stabilizacją niepełnosprawności);
- wysokim, 74% odsetkiem pacjentów bez aktywności choroby (NEDA).

Ciężkie zdarzenia niepożądane odnotowano u 5/48 (10,4%) pacjentów. Ublitksymab był na ogół dobrze tolerowany - żaden pacjent nie przerwał badania ze względu na zdarzenia niepożądane związane z zastosowanym leczeniem. Tylko jedno zdarzenie niepożądane stopnia 3, zmęczenie, uznano za prawdopodobnie związane z ublitksymabem. **Nie zgłoszono żadnych ciężkich infekcji i w trakcie badania nie odnotowano żadnych zgonów.** Najczęstszymi działaniami niepożadanymi związanymi ze stosowaniem ublitksymabu były reakcje związane z infuzją (IRR), które zgłoszono u 24 pacjentów (50%) [35]-[51], [52]-[54].

#### **Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa ublitksymabu**

Publikacje uwzględnione w dodatkowej analizie bezpieczeństwa [69]-[74] dotyczyły stosowania ublitksymabu w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego, głównie RRMS.

Do kluczowych, najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych w trakcie stosowania ublitksymabu były:

- reakcje związane z infuzją, o nasileniu łagodnym do umiarkowanego, obejmujące gorączkę, dreszcze, ból głowy, tachykardię, nudności, ból brzucha, podrażnienie gardła, rumień i reakcję anafilaktyczną, występującej najczęściej po pierwszej infuzji;
- zakażenia [infekcje], najczęściej o nasileniu do umiarkowanego i obejmowały przede wszystkim zakażenia związane z drogami oddechowymi (przeważnie zapalenie nosogardła i zapalenie oskrzeli) [69], [70], [72].

Przed rozpoczęciem leczenia u wszystkich pacjentów należy wykonać badania przesiewowe w kierunku wirusowego zapalenia wątroby typu B zgodnie z lokalnymi wytycznymi.

**Ublituksymab jest stosunkowo dobrze tolerowany przez pacjentów a działania niepożądane występujące w trakcie jego stosowania są typowe dla leków z grupy anty-CD20 i uznaje się je za możliwe do kontrolowania.** Europejska Agencja Leków (EMA) uznała, że korzyści płynące ze stosowania leku Briumvi® przewyższają ryzyko i może on być dopuszczony do stosowania w Unii Europejskiej [70].

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

Wyniki i wnioski ze zidentyfikowanych przeglądów systematycznych [59]-[67] są spójne z rezultatami uzyskanymi w ramach niniejszej Analizy klinicznej, ponieważ opierają się na tych samych badaniach, dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ublituksymabu w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego (głównie RRMS).

Wykazanie wysokiej skuteczności i dobrego profilu bezpieczeństwa selektywnych terapii niszczących limfocyty B (takich jak przeciwciała monoklonalne anty-CD20, w tym ofatumumab, okrelizumab czy ublituksymab) znacznie rozszerzyło gamę opcji terapeutycznych dla pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego [63], [65], [66].

Przeciwciała anty-CD20 są skutecznymi opcjami terapeutycznymi w leczeniu RRMS [62], konsekwentnie prowadzącymi do radykalnego zmniejszenia liczby rzutów klinicznych i aktywności choroby w badaniu MRI, wraz ze znacznym ograniczeniem pogorszenia się niepełnosprawności [63], [66]. Zagadnienia bezpieczeństwa tej klasy leków dotyczą przede wszystkim immunogenności i mechanizmu działania i obejmują reakcje związane z wlewem lub wstrzyknięciem, rozwój hipogammaglobulinemii (prowadzącej do zwiększonego ryzyka infekcji i nowotworów złośliwych) oraz zmniejszoną odpowiedź na szczepionki [65].

**Ublituksymab, jako kolejny zarejestrowany DMT, stanowi więc cenną opcję leczenia pacjentów z RRMS, a jego profil bezpieczeństwa wydaje się typowy dla przeciwciał anty-CD20, stanowiących główne komparatory.**

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

**Ublituksymab należy do przeciwciał monoklonalnych anty-CD20, redukujących liczbę limfocytów B, odgrywających istotną rolę w patogenezie stwardnienia rozsianego. Lek ten celuje w unikalny epitop na CD20, który nie jest celem innych przeciwciał monoklonalnych anty-CD20, stosowanych w leczeniu stwardnienia rozsianego, takich jak okrelizumab czy ofatumumab** Wyniki zidentyfikowanych badań klinicznych wskazują, że wnioskowana interwencja jest wysoce skuteczna w leczeniu dorosłych pacjentów z RRMS. Wyniki bezpośredniego porównania z teryflunomidem wskazują, że ublituksymab skuteczniej redukuje aktywność choroby ocenianą w badaniu MRI (tj. liczbę zmian GD+ jak również liczbę nowych lub nowo powiększonych zmian w sekwencji T2), co przekłada się na klinicznie istotne punkty końcowe, takie jak istotnie niższy roczny wskaźnik rzutów, większe prawdopodobieństwo uzyskania braku aktywności choroby czy poprawy niepełnosprawności, co wiąże się z stabilizacją lub poprawą jakości życia związanej ze zdrowiem. Profil bezpieczeństwa ublituksymabu był ogólnie porównywalny względem teryflunomidu pod względem ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych, infekcji (w tym ciężkich) czy zgonu. Zastosowanie wnioskowanej interwencji wiązało się natomiast ze zwiększonym ryzykiem ciężkich zdarzeń niepożądanych, zdarzeń prowadzących do przerwania leczenia czy ryzykiem reakcji związanych z infuzją, najczęściej o nasileniu łagodnym do umiarkowanego.

**Wyniki meta-analiz sieciowych wskazują, że ublituksymab cechuje się:**

- porównywalną skutecznością z zakresie rocznego wskaźnika rzutów względem głównych komparatorów (ofatumumabu i okrelizumabu), a także kladrybiny, ozanimodu i ponosimodu,
- porównywalną skutecznością w zakresie ryzyka potwierdzonej 3- lub 6- miesięcznej progresji niepełnosprawności względem głównych komparatorów (ofatumumabu i okrelizumabu), a także dodatkowych komparatorów;

- o **wyższą skutecznością z zakresie rocznego wskaźnika rzutów względem interferonu beta 1a, interferonu beta-1b, teryflunomidu, octanu glatirameru oraz fumaranu dimetylu.**

**Co istotne, czas infuzji ublituksymabu wynosi zaledwie godzinę, zatem jest około 3-krotnie krótszy niż w przypadku innych przeciwciał anti-CD20, podawanych drogą dożylną. Ponadto po wykonaniu 2 pierwszych infuzji nie ma konieczności monitorowania pacjenta przy kolejnych infuzjach; przed podaniem leku można stosować premedykację dowolną drogą (doustną, dożylną, podskórną lub domięśniową), co pozytywnie wyróżnia ublituksymab względem innych przeciwciał anti-CD20 [69], [116].**

**Ublituksymab stanowi więc kolejny, cenny, wysoce skuteczny lek modyfikujący przebieg choroby w RRMS, a jego refundacja wpisywałaby się w postulat polskich ekspertów klinicznych [127], zdaniem których dostęp do terapii wysoko efektywnych do pierwszej linii leczenia stwardnienia rozlanego, pozwoli na szybkie osiągnięcie efektu klinicznego, przy zachowaniu wysokiego profilu bezpieczeństwa oraz zapewnienie wysokiej jakości życia pacjenta.**



## 1. CEL PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)

Celem niniejszej Analizy klinicznej jest ocena efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Briumvi® (ublituksymab, 150 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w leczeniu dorosłych pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozlanego (RRMS).

## 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) we wrześniu 2016 roku [112], a także Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 roku [114].

Schemat przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej analizowanego produktu leczniczego polega na:

- zdefiniowaniu elementów pytania klinicznego, zgodnie ze schematem PICO (ang. *Population, Intervention, Comparator, Outcome*), 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; ang. *Population, Intervention, Comparator, Outcome, Study* – 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 [112] w pierwszej kolejności identyfikowano opracowania (badania) wtórne, tj. niezależne przeglądy systematyczne, metaanalizy oraz opracowania HTA (ang. *Health Technology Assessment*) dotyczące analizowanego problemu zdrowotnego.

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

W celu odnalezienia opracowań (badań) wtórnych (raportów HTA, metaanaliz, przeglądów systematycznych), dotyczących efektywności klinicznej ocenianych w opracowaniu schematów leczenia, przeprowadzono przegląd medycznych baz danych i 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* (HC).

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 14.08.2024 roku. Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem nie był ograniczony (uwzględniono wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania).

Wnioski płynące z odnalezionych opracowań (badań) wtórnych przedstawiono w rozdziale poświęconym opracowaniom (badaniom) wtórnym oraz w Dyskusji. Opracowania (badania) wtórne w postaci: przeglądów systematycznych, meta-analiz oraz raportów HTA, przedstawiono w formie tabel, natomiast pozostałe opracowania i publikacje przeglądowe dotyczące rozpatrywanej interwencji wnioskowanej wykluczono z analizy.

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

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

- *Medline* – dostęp przez *PubMed*;
- *Embase*®;
- *Cochrane Library*;

oraz medycznych serwisów internetowych (w celu odnalezienia doniesień i streszczeń pochodzących z konferencji naukowych).

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

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

Hasła, kwerendy, strategie wyszukiwania oraz wyniki przedstawiono w Aneksie do niniejszego opracowania. Wyszukiwanie pierwotnych badań klinicznych przeprowadzono w bazach: *PubMed*, *Cochrane Library*, *Embase* oraz w innych bazach dnia 14.08.2024 roku. Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem 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*), którą stanowią dorośli pacjenci z aktywną rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego, zgodnie z kryteriami włączenia/wykluczenia przedstawionymi w zmodyfikowanej wersji programu lekowego B.29 [119];
- **(I) interwencję wnioskowaną** (ang. *intervention*): stosowanie ublituksymabu w postaci koncentratu przeznaczonego do sporządzania roztworu do infuzji (produkt leczniczy Briumvi®), zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego [69] oraz proponowanym, zmodyfikowanym programem lekowym B.29 [119];
- **(C) komparator/refundowaną technologię opcjonalną** (ang. *comparison*) które stanowią:
  - główne komparatory - ofatumumab i okrelizumab;
  - komparatory dodatkowe: fumaran dimetylu, teryflunomid, interferon beta-1a, interferon beta-1b, peginterferon beta-1a, octanu glatirameru, ozanimod, ponosimod, kladrybina;
- **(O) punkty końcowe** – wyniki (ang. *outcomes*):
  - a) w zakresie skuteczności klinicznej:
    - roczny wskaźnik rzutów choroby (ang. *Annualized Relapse Rate; ARR*);
    - czas do wystąpienia pierwszego rzutu choroby;

- odsetek pacjentów z brakiem aktywności choroby mierzonej w badaniu MRI i/lub w oparciu o kryteria kliniczne (np. wg kryteriów NEDA, ang. *no evidence of disease activity*);
  - odsetek pacjentów z progresją niesprawności ruchowej/ ocena progresji niepełnosprawności ruchowej (skala EDSS, 6-minutowy test marszu - ang. *six-minute walk test* [6-MWT], skala MSFC [ang. *Multiple Sclerosis Functional Composite*]);
  - odsetek pacjentów z poprawą niepełnosprawności;
  - czas do progresji niepełnosprawności;
  - zmiany w badaniu MRI świadczące o aktywności choroby:
    - 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 tzw. czarnych dziur (ang. *black holes*);
    - 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 (utrata objętości mózgu);
  - ocena zmian w zdolnościach poznawczych;
  - ocena zmian funkcji wzrokowych;
  - ocena zależnej od zdrowia jakości życia (ang. *health related quality of life*, HRQoL);
- b) w zakresie bezpieczeństwa - ryzyko:**
- rezygnacji z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań/zdarzeń niepożądanych;
  - wystąpienia działań/zdarzeń niepożądanych: ogółem, ciężkich (ang. *serious*), o dużym natężeniu (ang. *severe*), związanych z zastosowanym leczeniem;
  - wystąpienia poszczególnych działań/zdarzeń niepożądanych;
  - wystąpienia reakcji związanych z infuzją;
  - wystąpienia zgonu;
- **(S) rodzaj badań klinicznych** (ang. *study*) – randomizowane i nierandomizowane badania kliniczne, uwzględniające porównanie skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa ublituksymabu względem komparatorów, jak również badania o niższej wiarygodności (jednoramienne, opisy przypadków) dedykowane wnioskowanej interwencji.

Kryteria przyjęte w celu wyszukania badań klinicznych do niniejszego opracowania:

- badania w języku: angielskim i polskim;
- wyłącznie badania kliniczne z udziałem ludzi;
- badania, w których populację docelową stanowili dorośli pacjenci z aktywną rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozlanego (uwzględniano badania, w których większość chorych stanowiły

osoby z RRMS; dopuszczono również możliwość włączenia badań, w których włączano pacjentów z aktywnymi rzutowymi postaciami SM (RMS), ponieważ w praktyce zdecydowana większość pacjentów z RMS stanowią osoby z RRMS);

- randomizowane badania kliniczne, a w przypadku braku takich badań dla danej populacji, również badania o niższej wiarygodności;
- w przypadku braku badań dotyczących bezpośredniego porównania z komparatorem, planowano rozważenie przeprowadzenia porównania pośredniego lub w przypadku dostępności, wykorzystanie już przeprowadzonych opracowań wtórnych opartych na przeglądzie systematycznym, zawierających takie porównanie.

W analizie nie brano pod uwagę:

- badań, w których ublituksymab stosowano:
  - w porównaniu z komparatorami innymi niż zdefiniowane (z wyjątkiem badań koniecznych do przeprowadzenia porównania pośredniego);
  - w dawkowaniu niezgodnym z zalecanym w Charakterystyce Produktu Leczniczego/proponowanym Programie Lekowym;
  - w skojarzeniu z innymi lekami modyfikującymi przebieg choroby;
  - w populacji innej niż rzutowo-remisyjna postać stwardnienia rozsianego;
  - jedynie w populacji pediatrycznej (<18 roku życia);
- badań:
  - w których oceniano jedynie trzeciorzędowe, nieistotne klinicznie punkty końcowe;
  - oceniających jedynie właściwości farmakokinetyczne lub farmakodynamiczne wnioskowanej interwencji;
  - przeprowadzonych na zdrowych ochotnikach;
  - przeprowadzonych z zastosowaniem modeli zwierzęcych;
  - oceniających efektywność kosztową;
  - przeprowadzonych w warunkach *in vitro*;
- opracowań przeglądowych (niebędących: raportem HTA, przeglądem systematycznym, meta-analizą);
- opracowań farmakoekonomicznych i kosztowych;
- abstraktów do badań dla komparatorów koniecznych do przeprowadzenia porównania pośredniego (uwzględniano jedynie główne publikacje pełnotekstowe).

## 2.5. OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA

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

zidentyfikowanych w badaniach randomizowanych, 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:

- EPAR – ang. *European Public Assessment Reports*, w szczególności Karta Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL), publikowane przez agencję EMA (ang. *European Medicines Agency*),
- amerykańskiej agencji FDA (ang. *Food and Drug Administration*);
- URPLW MiPB (Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych);
- *Health Canada*;
- WHO (ang. *World Health Organisation*) 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 badaniach obserwacyjnych oraz opracowaniach wtórnych, 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 wykluczenia.

Selekcja źródeł informacji klinicznej została przeprowadzona dwuetapowo w oparciu o kryteria włączenia/wyłączenia badań z analizy. W pierwszej kolejności analizowano tytuły i 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 (██████████). W przypadku niezgodności opinii w trakcie weryfikacji badań klinicznych w oparciu o pełne teksty doniesień naukowych, ostateczne stanowisko uzgadniano w drodze konsensusu (z udziałem osoby trzeciej ██████████). 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 (99,5%).

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

## **2.7. METODY OCENY WIARYGODNOŚCI BADAŃ KLINICZNYCH I OPRACOWAŃ WTÓRNYCH**

Podczas przeglądu systematycznego uwzględniono wszystkie odnalezione badania, spełniające kryteria wyboru, ze szczególnym uwzględnieniem kontrolowanych badań klinicznych z randomizacją (RCT), bezpośrednio porównujących określone opcje terapeutyczne, przeprowadzonych na dużych grupach pacjentów, z uwagi na fakt, iż są one najbardziej wiarygodnym źródłem informacji na temat skuteczności klinicznej leków oraz bezpieczeństwa ich stosowania. W przypadku braku badań o najwyższej wiarygodności lub ich ograniczeń dotyczących wąsko zdefiniowanej populacji lub krótkiego horyzontu czasowego, w ramach analizy klinicznej zostaną wzięte pod uwagę również badania o niższej wiarygodności (badania obserwacyjne).

Odnalezione i włączone do analizy badania kliniczne oceniano pod kątem (por. tabele opisu badań w Aneksie do niniejszego opracowania):

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

Zestawienie badań włączonych do analizy skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa analizowanych produktów leczniczych wykonano zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii, proponowaną przez AOTMiT [112].

Po przeszukaniu medycznych baz danych i odnalezieniu pełnych tekstów randomizowanych doniesień naukowych, przeprowadzono ocenę wiarygodności wybranych badań z randomizacją zgodnie



z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w *Cochrane Handbook*, zgodnie z wytycznymi AOTMiT z września 2016 [112], [113]. 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*) [113].

Ocenę wiarygodności badań jednoramiennych (bez grupy kontrolnej) zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) z 2016 roku [112] przeprowadzono 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 [117].

Ocenę jakości metodologii przeglądów systematycznych przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) opublikowanymi w 2016 roku [112], w oparciu o aktualną skalę AMSTAR (ang. *A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews*). Najnowsza skala AMSTAR 2 [118] zawiera łącznie 16 pytań pozwalających ocenić jakość przeglądu systematycznego, uwzględniającego badania z randomizacją (RCT) i/lub badania bez randomizacji (nie-RCT). Każde z pytań zawiera pomocnicze podpunkty, 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 przydzielić odpowiedź „nie”.



Pośród 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.) [118].

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

- wysoka – w przypadku, gdy brakuje 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 [118].

Szczegółowy opis powyższych skal przedstawiono w Aneksie do niniejszego opracowania (rozdz. 15.15, Tabele pomocnicze).

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

- reprezentatywności populacji badanej w stosunku do populacji docelowej (w kontekście oceny demograficznej i klinicznej);

- identyczności technologii wnioskowanej podawanej w doświadczeniach do stosowanej w praktyce (dostępność samej technologii wnioskowanej, jak i dodatkowych usług medycznych, w warunkach polskiej praktyki medycznej);
- prawdopodobieństwa uzyskania oczekiwanego efektu leczenia w praktyce do efektu obserwowanego w próbach klinicznych (rola ang. *compliance*).

## 2.8. METODY EKSTRAKЦИИ DANYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ

Ekstrakcja danych z badania prowadzona była niezależnie przez dwóch analityków (██████████) 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 błędą standardowego (ang. *standard error*, SE) lub medianę wraz z miarą jej rozrzutu (zakres) oraz dane dotyczące wielkości zmiany pomiędzy analizowanymi grupami.

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.

W przypadku dostępnych w badaniach informacji na temat zmiennych dychotomicznych, wyniki przedstawiono w formie: korzyści względnej (ang. *Relative Benefit*, RB) i 95% przedziału ufności (95% CI, ang. *Confidence Interval*) dla pozytywnych punktów końcowych oraz parametru bezwzględnego – NNT (ang. *Number Needed to Treat* – liczba osób, które należy leczyć, aby u jednej uzyskać pozytywny efekt terapeutyczny w określonym czasie) lub NNH (ang. *Number Needed to Harm* – liczba osób, u których podanie określonej technologii wnioskowanej przez określony czas wiąże się z brakiem wystąpienia jednego dodatkowego, korzystnego punktu końcowego) i 95% przedziału ufności oraz wartości p. Dla negatywnych punktów końcowych wyniki przedstawiono za pomocą ryzyka względnego (ang. *Relative Risk*, RR) i 95% przedziału ufności (95% CI, ang. *Confidence Interval*), parametru bezwzględnego – NNT (ang. *Number Needed to Treat* – liczba osób, które należy leczyć, aby uzyskać pozytywny efekt terapeutyczny w określonym czasie obserwacji) lub NNH (ang. *Number Needed to Harm* – liczba osób, u których podanie określonej technologii wnioskowanej wiąże się z wystąpieniem niekorzystnego punktu końcowego w określonym czasie obserwacji) i 95% przedziału ufności [95% CI] oraz wartości p [115].

W przypadku, gdy w jednej grupie terapeutycznej nie odnotowano wystąpienia danego dychotomicznego punktu końcowego, wyniki przedstawiono za pomocą ilorazu szans (ang. *Odds Ratio*, OR) obliczanego metodą Peto.

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 średniej ważonej różnicy (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. Wyniki porównania w przypadku punktów końcowych dychotomicznych

przedstawiano w postaci parametrów względnych (RB/RR) oraz w postaci parametrów bezwzględnych (NNT/NNH). Należy dodać, iż na podstawie parametru NNT/NNH wnioskowano o istotności klinicznej wyniku. Parametr NNT/NNH obliczano jedynie wówczas, gdy wartości  $p$  dla różnicy pomiędzy analizowanymi grupami była istotna statystycznie ( $p < 0,05$ ).

### 2.9.2. SYNTEZA ILOŚCIOWA (W TYM META-ANALIZA)

Agregację wyników planowano przeprowadzić dla tych prób klinicznych, które charakteryzowały się:

- podobnym poziomem wiarygodności badań klinicznych;
- zbliżoną charakterystyką analizowanych populacji;
- zastosowaniem analogicznej procedury medycznej, tego samego lub bardzo zbliżonego schematu podawania oraz dawkowania analizowanych preparatów, zbliżonego okresu badania klinicznego;
- analizą tych samych punktów końcowych badania klinicznego w porównywalnym okresie obserwacji.

W ramach opracowania przeprowadzono ocenę heterogeniczności klinicznej i metodologicznej badań włączonych do poszczególnych analiz. W pierwszym etapie oceniano badania pod względem zgodności w zakresie populacji, interwencji wnioskowanej oraz refundowanej technologii opcjonalnej, punktów końcowych i metodyki. Wyniki badań ocenionych na tej podstawie jako jednorodne, włączane były do meta-analizy. W dalszej kolejności przeprowadzano analizę heterogeniczności statystycznej w oparciu o wyniki badań klinicznych. Przyjmowano, że badania włączone do analizy są homogenne, jeżeli w teście statystycznym dla heterogeniczności wartość  $p$  przy teście *Cochran Q* była większa lub równa 0,1 ( $p \geq 0,1$ ). W przypadku stwierdzenia heterogeniczności badań klinicznych na podstawie ich wyników (wartość  $p < 0,1$ ), przeprowadzono kumulację wyników tych badań metodą *random effects*. W innych przypadkach przeprowadzano kumulację wyników metodą *fixed effects*.

Ekstrakcji danych oraz ich syntezy jakościowej dokonano przy uwzględnieniu powszechnie akceptowanych metod ekstrakcji i analizy statystycznej.

Przy opracowywaniu wyników korzystano z następujących narzędzi analitycznych:

- MS Excel 2016;
- StatsDirect®.

### 2.9.3. PORÓWNANIE POŚREDNIE

W przypadku braku wiarygodnych badań klinicznych umożliwiających przeprowadzenie bezpośredniego porównania (ang. *head-to-head*) planowano posłużyć się metodą porównania pośredniego (ang. *adjusted indirect comparison*) z wykorzystaniem tzw. wspólnego komparatora [121]-[125].

Pomimo doniesień na temat niskiej wiarygodności przeprowadzenia porównania pośredniego [122] większość opublikowanych doniesień naukowych świadczy, iż wyniki porównania pośredniego w zadowalający sposób odzwierciedlają wyniki otrzymane w ramach bezpośredniego porównania skuteczności klinicznych interwencji medycznych [124]-[126].

Metoda ta polega na porównaniu pośrednim efektywności klinicznej dwóch substancji aktywnych, które oceniono w odrębnych badaniach pierwotnych lub meta-analizach, w których wykorzystano taki sam komparator (substancję referencyjną) w grupach kontrolnych. W takiej sytuacji wspólny komparator stanowił rodzaj pomostu umożliwiającego odniesienie do siebie wyników badań klinicznych dotyczących pośrednio porównywanych substancji aktywnych.

By pośrednio porównać ze sobą efektywność kliniczną substancji badanych A i C odniesiono do siebie efekt kliniczny wspomnianych interwencji medycznych w grupach kontrolnych, będących referencją w stosunku do A i C (ta sama substancja B w dwóch różnych badaniach klinicznych), tak by następnie adekwatnie do tych wartości obliczyć wypadkowy efekt kliniczny w odniesieniu do grup badanych, otrzymujących substancję A i C.

Wykonując porównanie pośrednie opierano się na modelu Buchera. W modelu tym dla obliczenia porównania pośredniego dla leku A vs C wykorzystywani dane przy posiadanych porównaniach bezpośrednich dla A vs B i C vs B.

W obliczeniach posłużono się następującymi przekształceniami:

$$E_{A/C} = E_{A/B} - E_{C/B}$$
$$var(E_{A/C}) = var(E_{A/B}) + var(E_{C/B})$$

, gdzie:

$E_{A/C}$  - to wypadkowy efekt kliniczny zastosowania interwencji A w odniesieniu interwencji C,

$E_{A/B}$  - to wypadkowy efekt kliniczny zastosowania interwencji A w odniesieniu wspólnego komparatora (B),

$E_{C/B}$  - to wypadkowy efekt kliniczny zastosowania interwencji C w odniesieniu wspólnego komparatora (B),

$var(E_{i/j})$  - to wariancja wypadkowego efekty klinicznego porównywanych interwencji  $i$  oraz  $j$ .

Przy określeniu wyników porównania pośredniego zmiennych dychotomicznych lub zmiennych typu czas do zdarzenia przy określeniu wypadkowych efektów klinicznych (RB/RR, OR lub HR) uwzględniono transformację logarytmiczną, tj. uwzględniono zlogarytmowane wartości parametrów efektywności ( $E_{i/j}$  z powyższego wzoru).

### **Porównanie pośrednie oparte na opracowaniach wtórnych**

W przypadku zidentyfikowania wiarygodnych i aktualnych opracowań wtórnych, opartych na przeglądzie systematycznym, zawierających porównanie pośrednie (proste i/lub sieciowe) analizowanej interwencji

i komparatora/komparatorów, dopuszczono możliwość ich wykorzystania w niniejszej Analizie klinicznej i odstąpienia od przeprowadzenia własnego, oddzielnego porównania pośredniego.

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

Szczegółowe omówienie analizowanego problemu decyzyjnego (leczenie pacjentów ze stwardnieniem rozlanym) pod względem informacji z zakresu: etiologii, czynników ryzyka, diagnostyki, epidemiologii, wytycznych praktyki klinicznej oraz opisu wyboru komparatorów znajduje się w Analizie Problemu Decyzyjnego (APD) opracowanej przez Centrum HTA Sp. z o.o. [116].

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 dorośli chorzy z aktywną, rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozlanego, zgodnie z kryteriami włączenia/wykluczenia przedstawionymi w proponowanej, zmodyfikowanej wersji programu lekowego B.29 [119].**

**Stwardnienie rozlane (SM)** to przewlekła, nieuleczalna, narządowo swoista choroba ośrodkowego układu nerwowego (OUN), która rozpoczyna się pojawieniem się klinicznie izolowanego zespołu (ang. *clinically isolated syndrome; CIS*) i objawów neurologicznych o podłożu demielinizacyjnym. Uważa się, że **limfocyty B** obecne w obszarach demielinizacji i płynie mózgowo-rdzeniowym pacjentów z SM **przyczyniają się do patogenezy choroby na kilka różnych sposobów**: wydzielają cytokiny, aby modulować środowisko zapalne, prezentują antygeny do aktywacji limfocytów T, a po osiągnięciu dojrzałości produkują przeciwciała, które mogą przyczyniać się do niszczenia osłonki mielinowej [134]-[139]. W przebiegu choroby układ odpornościowy atakuje osłonkę mielinową aksonów komórek nerwowych w OUN, co przekłada się na zakłócenie przewodzenia impulsów nerwowych. Demielinizacja związana jest ze stanem zapalnym OUN, a dokładne objawy kliniczne, z którymi ma do czynienia pacjent ze stwardnieniem rozlanym, są uzależnione od neuroanatomicznego położenia zmian demielinizacyjnych, w związku z czym choroba ta charakteryzuje się dużą zmiennością [128]-[131].

Przebieg stwardnienia rozlanego może być zmienny, jednak systematycznie prowadzi do pogarszania stanu neurologicznego pacjentów i jest najczęstszą nieurazową przyczyną trwałego inwalidztwa u młodych osób [128].

W zależności od naturalnego przebiegu wyróżnia się trzy podstawowe postaci stwardnienia rozlanego:

- **rzutowo-remisyjną** (zwaną również nawracająco-ustępująca; ang. *relapsing-remitting multiple sclerosis; RRMS*);
- **wtórnie postępującą** (ang. *secondary-progressive multiple sclerosis; SPMS*);

- **pierwotnie postępującą** (ang. *primary-progressive multiple sclerosis*, **PPMS**).

Wcześniejsza klasyfikacja uwzględniająca również postać **postępująco-nawracającą** (ang. *progressive-relapsing multiple sclerosis*, PRMS) została usunięta - pacjenci, którzy należeli do tej kategorii, są obecnie uważani za chorych z PPMS [132].

**Terminem postaci rzutowych SM (czyli RMS) najczęściej określa się RRMS oraz wczesną SPMS - o ile towarzyszą jej rzuty [133].**

W 2022 roku na świecie żyło około 2,9 miliona osób ze stwardnieniem rozсіяnym, co odpowiada średniej zapadalności na poziomie 2,1 przypadków na 100 000 osób [141]. Szacuje się, że w Polsce żyje około 45 000-55 000 pacjentów ze stwardnieniem rozсіяnym, co odpowiada szacunkowej chorobowości od 110 [142] do 134 chorych [152] w przeliczeniu na 100 000 mieszkańców, a corocznie diagnozuje się około 2,6 tysiąca nowych przypadków choroby [152]. **Na tle innych krajów na świecie, współczynniki zapadalności i chorobowości SM w Polsce są stosunkowo wysokie [141].** Najczęściej występującą postacią SM w Polsce, podobnie jak na świecie, jest RRMS. W zależności od źródła, w populacji polskiej odsetek pacjentów z postacią RRMS wynosił od 64 do 71%, z SPMS od 15 do 24,4%, z PPMS od 5 do 18%, a z PRMS 2,9% [145]-[149]. Od 2014 roku do grudnia 2021 roku łączna liczba pacjentów leczonych lekami modyfikującymi przebieg choroby (DMT) w ramach programu lekowego B.29 w Polsce wyniosła 20 669 pacjentów [151].

Należy zaznaczyć, że w latach 2022-2023 znacznie wzrosła liczba pacjentów stosujących DMT - przeciwciała anti-CD20, tj. okrelizumab i ofatumumab, a także ozanimod i ponesimod, co zapewne było spowodowane rozpoczęciem ich refundacji. Należy zaznaczyć, że na dane z lat 2019-2021 mogła znacznie wpłynąć pandemia COVID-19, i początkowo niejasne sposoby postępowania z pacjentami z SM, leczonymi DMT w kontekście wpływu tych leków na układ immunologiczny [116].

**Najwięcej zachorowań na SM odnotowuje się między 20. a 40. rokiem życia [116], a szczyt zachorowań przypada na 30. rok życia [140], zatem u osób w wieku produkcyjnym. Co szczególnie istotne, SM stanowi główną przyczynę niepełnosprawności neurologicznej i po urazach, drugą przyczyną niepełnosprawności u młodych dorosłych [143], [144].**

W związku z powyższym **SM stanowi ogromny problem społeczny, jak również wyzwanie dla współczesnej medycyny.**

**Populacja docelowa** (populacja pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku) będzie odpowiadała populacji dorosłych chorych kwalifikujących się do I linii leczenia w aktualnie obowiązującym programie lekowym B.29 „Leczenie stwardnienia rozсіяnego (ICD-10 G 35)” [119], tj. obejmuje dorosłych pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozсіяnego, u których wystąpił minimum 1 rzut kliniczny albo co najmniej jedno nowe ognisko GD+ [tj. zmiana po wzmocnieniu



gadolinem] w ciągu 12 miesięcy przed kwalifikacją, a także obejmowała subpopulację chorych, u których niezbędna jest zmiana leku na inny w ramach I linii leczenia z uwagi na:

- a) wystąpienie objawów niepożądanych albo
- b) w przypadku wystąpienia 1 lub więcej rzutów w poprzednich 12 miesiącach niezależnie od zmian w MRI, albo
- c) w przypadku wystąpienia co najmniej 1 nowego ogniska GD+ lub co najmniej 2 nowych ognisk w sekwencji T2 (nie jest wymagane wystąpienie rzutu), albo
- d) jeżeli w opinii lekarza prowadzącego terapię zamiana taka wykazuje korzyść terapeutyczną dla pacjenta.

Należy zaznaczyć, że proponowana przez Wnioskodawcę modyfikacja programu lekowego B.29 [119] polega jedynie na dodaniu zapisów dla ublituksymabu przy zachowaniu ogólnie obowiązujących kryteriów włączenia do programu dla leków stosowanych w I linii leczenia, z uwzględnieniem zastosowania analizowanej interwencji u dorosłych pacjentów.

**(I) Interwencję wnioskowaną (ang. *intervention*) stanowi stosowanie ublituksymabu (produkt leczniczy Briumvi®, 150 mg, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji), w dawkowaniu zgodnym z charakterystyką produktu leczniczego (ChPL) [69].**

Ublituksymab (produkt leczniczy Briumvi®) został dopuszczony do obrotu przez EMA (Europejską Agencję ds. Leków) na terenie Unii Europejskiej w maju 2023 roku, w leczeniu dorosłych pacjentów z rzutową postacią stwardnienia rozlanego, z aktywną chorobą określoną na podstawie cech klinicznych lub obrazowych [69]. **Zatem populacja wnioskowana dla ublituksymabu jest nieznacznie węższa od zarejestrowanego wskazania (dotyczy tylko pacjentów z RRMS).**

Ublituksymab jest chimerycznym przeciwciałem monoklonalnym (składającym się łącznie z 1322 aminokwasów, spośród których 62,8% stanowią ludzkie aminokwasy, a 37,2% - mysie), skierowanym selektywnie przeciwko komórkom z ekspresją antygenu CD20, który jest powierzchniowym antygenem znajdującym się na limfocytach pre-B, dojrzałych limfocytach B i limfocytach B pamięci. Antygen CD20 nie podlega ekspresji na limfoidalnych komórkach macierzystych ani komórkach plazmatycznych. Wiązanie ublituksymabu do CD20 indukuje lizę limfocytów B CD20+, głównie poprzez cytotoksyczność komórkową zależną od przeciwciał (ang. *antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity*, ADCC) i w mniejszym stopniu poprzez cytotoksyczność zależną od dopełniacza (ang. *complement-dependent cytotoxicity*, CDC). Ze względu na swoisty wzór glikozylacji regionu Fc ublituksymab wykazuje zwiększone powinowactwo do FcγRIIIa (CD16) i zależną od przeciwciał cytolizę komórkową wobec limfocytów B [69].

Leczenie ublituksymabem prowadzi do szybkiej deplecji limfocytów B CD19+ we krwi pierwszego dnia po leczeniu, co stanowi oczekiwane działanie farmakologiczne [69].



Ublituksymab (po rozcieńczeniu) jest przeznaczony do podawania w postaci w infuzji dożylniej. Infuzji nie należy podawać w szybkim wstrzyknięciu dożylnym ani w bolusie. Leczenie powinni rozpocząć i nadzorować lekarze specjaliści mający doświadczenie w rozpoznawaniu i leczeniu chorób neurologicznych, którzy mają dostęp do odpowiedniego wsparcia medycznego do leczenia ciężkich reakcji, takich jak poważne reakcje związane z infuzją [69].

#### Dawkowanie ublituksymabu:

- pierwsza i druga dawka: pierwsza dawka jest podawana jako 150 mg infuzja dożylna ublituksymabu (pierwsza infuzja), po której następuje infuzja dożylna 450 mg ublituksymabu (druga infuzja) 2 tygodnie później;
- kolejne dawki: podawane jako pojedyncze infuzje dożylne 450 mg ublituksymabu co 24 tygodnie. Pierwszą z kolejnych dawek 450 mg ublituksymabu należy podać 24 tygodnie po pierwszej infuzji.

Należy zachować minimalny odstęp 5 miesięcy pomiędzy dawkami ublituksymabu [69].

Przed każdą dawką ublituksymabu konieczne jest podanie premedykacji, w celu zmniejszenia reakcji związanych z infuzją [69].

#### **(C) Komparatory (ang. *comparison*) – technologie opcjonalne stanowi podanie:**

- **ofatumumabu i okrelizumabu - jako komparatorów głównych;**
- **fumaranu dimetylu, teryflunomidu, interferonu beta-1a, interferonu beta-1b, peginterferonu beta-1a, octanu glatirameru, ozanimodu, ponesimodu, kladrybiny – jako komparatorów dodatkowych.**

Ublituksymab jest zaliczany do leków modyfikujących przebieg choroby (DMT) w stwardnieniu rozsianym.

Aktualnie w Polsce, w ramach programu lekowego B.29 [120], leki modyfikujące przebieg choroby są refundowane w trzech zasadniczych sekcjach, **dla których obowiązują odrębne kryteria włączenia:**

- w I linii leczenia - interferon beta-1a, interferon beta-1b, octan glatirameru, fumaran dimetylu, peginterferon beta-1a, teryflunomid, ozanimod, ponesimod, ofatumumab, okrelizumab, kladrybina;
- w II linii leczenia - okrelizumab, fingolimod, natalizumab, alemtuzumab, kladrybina;
- u pacjentów z szybko rozwijającą się, ciężką postacią choroby (RES RRMS) - fingolimod, natalizumab, alemtuzumab, kladrybina.

**Biorąc pod uwagę, że wnioskowana interwencja, tj. ublituksymab, miałby być docelowo refundowany z uwzględnieniem analogicznych kryteriów kwalifikacji, co DMT refundowane**

**w ramach I linii leczenia, leki te powinny stanowić dla niego odpowiednie komparatory. Do I linii leczenia kwalifikowani są pacjenci we wczesnym okresie choroby [152].**

Należy zaznaczyć, że wybór komparatorów dla interwencji już refundowanych w ramach programu lekowego B.29, uzależniony od linii leczenia i aktywności wyjściowej choroby (tj. porównywanie leków stosowanych w I linii leczenia tylko względem innych leków stosowanych w tej linii leczenia) **był dotychczas uznany za zasadny i wystarczający w ocenie AOTMiT dla DMT takich jak okrelizumab [174] czy ofatumumab [173], ponesimod [151]**, które są finansowane aktualnie w analogicznej populacji jak docelowo ublituksymab.

Spośród leków refundowanych w ramach I linii leczenia, znajdują się DMT o różnych mechanizmach działania. Biorąc pod uwagę mechanizm działania ublituksymabu oraz fakt, że jest to przeciwciało monoklonalne anty-CD-20, to spośród refundowanych leków I linii najodpowiedniejszymi komparatorami dla wnioskowanej interwencji będą inne przeciwciała anty-CD20 tj. ofatumumab i okrelizumab – należy oczekiwać, że praktyce klinicznej wnioskowana technologia będzie zastępowała przede wszystkim stosowanie tych dwóch DMT. Pozostałe leki finansowane w ramach I linii leczenia, tj. interferon beta-1a, interferon beta-1b, octan glatirameru, fumaran dimetylu, peginterferon beta-1a, teryflunomid, ozanimod, ponesimod i kładrybina mają inny mechanizm działania i drogę podania niż wnioskowana interwencja, zatem najprawdopodobniej w niskim stopniu będą zastępowane przez ublituksymab i należy je uznać za komparatory dodatkowe.

Pozostałe leki refundowane w ramach programu lekowego B.29 [120], tj. fingolimod, natalizumab, alemtuzumab zostały wykluczone z grona komparatorów dla ublituksymabu, ponieważ refundowane są w populacji pacjentów na znacznie bardziej zaawansowanym etapie choroby, tj. jedynie w przypadku ciężkiej, szybko rozwijającej się postaci choroby lub choroby nieodpowiadającej na leczenie DMT z I linii, zdefiniowanej jako jednoczesne wystąpienie kryterium dotyczącego aktywności rzutowej i aktywności choroby w badaniu MRI tj. 1 lub więcej rzutów w poprzednich 12 miesiącach **oraz** co najmniej 1 nowe ognisko GD+ lub co najmniej 2 nowe ogniska w sekwencji T2.

Z kolei w przypadku programu lekowego B.29 zmiana leków I linii dopuszczalna jest w sytuacji [120]:

- a) wystąpienia objawów niepożądanych  
albo
- b) w przypadku wystąpienia 1 lub więcej rzutów w poprzednich 12 miesiącach niezależnie od zmian w MRI  
albo
- c) w przypadku wystąpienia co najmniej 1 nowego ogniska GD+ lub co najmniej 2 nowych ognisk w sekwencji T2 (nie jest wymagane wystąpienie rzutu)  
albo

d) jeżeli w opinii lekarza prowadzącego terapię zamiana taka wykazuje korzyść terapeutyczną dla pacjenta;  
zatem kryteria te są znacznie szersze, mniej restrykcyjne i obejmują pacjentów z łagodniejszym przebiegiem SM, niż kryteria zmiany terapii na lek z II linii leczenia.

**Tabela 1. Sposób refundacji komparatorów głównych i dodatkowych dla ublituksymabu na podstawie wykazu leków refundowanych (stan na sierpień 2024) [120].**

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>						
Ofatumumabum	Kesimpta, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 20 mg	1257.0, Ofatumumab	5997,62	6357,47	6357,47	bezpłatny
Ocrelizumabum	Ocrevus, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 30 mg/ml	1201.0, Okrelizumab	22499,64	23849,62	23849,62	bezpłatny
<b>Komparatory dodatkowe</b>						
Dimethylis fumaras	Tecfidera, kaps. dojel. twarde, 120 mg	1145.0, Fumaran dimetylu	1021,68	1082,98	541,49	bezpłatny
	Tecfidera, kaps. dojel. twarde, 240 mg		4086,72	4331,92	4331,92	bezpłatny
Glatirameri acetat	Copaxone, roztwór do wstrzykiwań, 20 mg/ml	1061.0, Glatirameri acetat	2970,00	3148,20	2470,48	bezpłatny
	Copaxone, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg/ml		2970,00	3148,20	2117,55	bezpłatny
	Remurel, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 20 mg/ml		2330,64	2470,48	2470,48	bezpłatny
	Remurel, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 40 mg/ml		1998,00	2117,88	2117,55	bezpłatny
Interferon beta-1b	Betaferon, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 300 µg	1024.5, Interferonum beta 1b	2317,68	2456,74	2456,74	bezpłatny
Interferonum beta-1a	Avonex, roztwór do wstrzykiwań, 30 µg/0,5 ml	1024.41, Interferonum beta 1a a 30 mcg	2928,68	3104,40	3104,40	bezpłatny
	Avonex, roztwór do wstrzykiwań, 30 µg/0,5 ml		2928,68	3104,40	3104,40	bezpłatny
	Rebif, roztwór do wstrzykiwań, 44 µg/0,5 ml	1024.43, Interferonum	3470,04	3678,24	3678,24	bezpłatny

Substancja czynna	Produkt leczniczy (postać)	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Poziom odpłatności
	Rebif, roztwór do wstrzykiwań, 44 µg/0,5 ml	beta 1a a 44 mcg	3470,04	3678,24	3678,24	bezpłatny
Peginterferonum beta-1a	Plegridy, roztwór do wstrzykiwań, 125 µg	1074.3, Peginterferonu m beta-1a	2306,34	2444,72	2444,72	bezpłatny
	Plegridy, roztwór do wstrzykiwań, 63 µg; 94 µg		2306,34	2444,72	2444,72	bezpłatny
Teriflunomidum	Aubagio, tabl. powl., 14 mg	1159.0, Teryflunomid	2243,70	2378,32	1236,38	bezpłatny
	Terebyo, tabl. powl., 14 mg		1166,40	1236,38	1236,38	
Cladribinum	Mavenclad, tabl., 10 mg	1200.0, Kladrybina	9345,24	9905,95	9905,95	bezpłatny
	Mavenclad, tabl., 10 mg		37380,96	39540,96	39540,96	
	Mavenclad, tabl., 10 mg		56071,44	58231,44	58231,44	
Ponesimodum	Ponvory, tabl. powl., 2 + 3 + 4 + 5 + 6 + 7 + 8 + 9 + 10 mg	1259.0, Ponesimod	578,67	613,40	613,40	bezpłatny
	Ponvory, tabl. powl., 2 + 3 + 4 + 5 + 6 + 7 + 8 + 9 + 10 mg		578,67	613,40	613,40	
	Ponvory, tabl. powl., 20 mg		3904,31	4138,57	4138,57	
Ozanimodum	Zeposia, kaps. twarde, 0,23 + 0,46 mg	1256.0, Ozanimod	1397,24	1481,07	528,96	bezpłatny
	Zeposia, kaps. twarde, 0,92 mg		5588,96	5924,30	5924,30	

PLN- polski nowy złoty.

### (O) Punkty końcowe – wyniki (ang. *outcomes*):

#### c) w zakresie skuteczności klinicznej:

- roczny wskaźnik rzutów choroby (ang. *Annualized Relapse Rate*; ARR);
- czas do wystąpienia pierwszego rzutu choroby;
- odsetek pacjentów z brakiem aktywności choroby mierzonej w badaniu MRI i/lub w oparciu o kryteria kliniczne (np. wg kryteriów NEDA, ang. *no evidence of disease activity*);
- odsetek pacjentów z progresją niesprawności ruchowej/ ocena progresji niepełnosprawności ruchowej (skala EDSS, 6-minutowy test marszu - ang. *six-minute walk test* [6-MWT], skala MSFC [ang. *Multiple Sclerosis Functional Composite*]);
- odsetek pacjentów z poprawą niepełnosprawności;
- czas do progresji niepełnosprawności;

- zmiany w badaniu MRI świadczące o aktywności choroby:
  - 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 tzw. czarnych dziur (ang. *black holes*);
  - 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 (utrata objętości mózgu);
- ocena zmian w zdolnościach poznawczych;
- ocena zmian funkcji wzrokowych;
- ocena zależnej od zdrowia jakości życia (ang. *health related quality of life*, HRQoL);
  - d) w zakresie bezpieczeństwa - ryzyko:
- rezygnacji z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań/zdarzeń niepożądanych;
- wystąpienia działań/zdarzeń niepożądanych: ogółem, ciężkich (ang. *serious*), o dużym natężeniu (ang. *severe*), związanych z zastosowanym leczeniem;
- wystąpienia poszczególnych działań/zdarzeń niepożądanych;
- wystąpienia reakcji związanych z infuzją;
- wystąpienia zgonu.

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 w analizowanym 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 (■■■■■■.). 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 (■■■■).

## 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, rozdział 15.1.3).

**Tabela 2. Zestawienie publikacji wykorzystanych w ramach analizy klinicznej (badania pierwotne, opracowania (badania) wtórne, badania nieopublikowane, dodatkowe publikacje oceniające bezpieczeństwo), dotyczących stosowania ublituksymabu w leczeniu dorosłych pacjentów z rzutowo-remisyjnym stwardnieniem rozsianym.**

Populacja	Porównanie	Rodzaj porównania	Referencja
<b>Kluczowe randomizowane badania kliniczne III fazy</b>			
Dorośli pacjenci z aktywnymi rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego (>98% z rzutowo-remisyjnym stwardnieniem rozsianym)	Ublituksymab (150 mg w 1. dniu, następnie 450 mg w 15. dniu oraz w 24., 48. i 72. tygodniu, dożylnie) vs teryflunomid (14 mg/dobę, doustnie)	bezpośrednie	Badania o akronimach ULTIMATE I i ULTIMATE II [1]-[34]
<b>Badania dodatkowe</b>			
Dorośli pacjenci z aktywnymi rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego	Ublituksymab - różne poziomy dawki (150 mg w 1. dniu, a następnie 450 mg lub 600 mg w 15. dniu oraz 450 mg lub 600 mg w 24., tygodniu, dożylnie) vs placebo	bezpośrednie	Badanie RMS-201 (Fox i wsp. 2021) [35]-[51] wraz z fazą przedłużoną [52]-[54]
Populacja	Źródło	Interwencja	Rodzaj badania/publikacji
<b>Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa</b>			
Pacjenci z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego	European Medicines Agency (EMA)	Ublituksymab (450 mg co 24 tygodnie)	ChPL Briumvi® (ublituksymab) [69]
			Streszczenie EPAR (Europejskiego Publicznego Sprawozdania Oceniającego) dla produktu leczniczego Briumvi® [70]
			Plan Zarządzania Ryzykiem (RMP) dla produktu leczniczego Briumvi® [71]
Pacjenci z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego	Food and Drug Administration (FDA)	Ublituksymab (450 mg co 24 tygodnie)	Ulotka dla produktu leczniczego Briumvi® [72]
Pacjenci ze stwardnieniem rozsianym (głównie rzutowo-remisyjna postać stwardnienia rozsianego) po przebyciu COVID-19 lub osoby zdrowe po przebyciu COVID-19		Badanie kliniczno-kontrolne dotyczące porównania obecności i miana przeciwciał SARS-CoV2 u pacjentów leczonych DMT, w tym między innymi ublituksymabem, kladrybiną, okrelizumabem	Habek i wsp. 2021 [73]



Populacja		Porównanie	Rodzaj porównania	Referencja
Pacjentka ze stwardnieniem rozsianym i COVID-19		Ublituksymab		Yepanchintseva i wsp. 2024 [74]
<b>Opracowania (badania) wtórne</b>				
Dorośli pacjenci z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego (zdecydowana większość z RRMS)	Przegląd systematyczny z meta-analizą sieciową	Porównanie zarejestrowanych leków modyfikujących przebieg choroby, w tym: ublituksymabu, ofatumumabu, okrelizumabu, interferonów beta, peginterferonu, octanu glatirameru, teryflunomidu, fumaranu dimetylu, ozanimodu, ponesimodu, kladrybiny		Samjoo i wsp. 2023 [55]-[57]
Dorośli pacjenci z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego (zdecydowana większość z RRMS)	Przegląd systematyczny z meta-analizą sieciową	Porównanie zarejestrowanych leków modyfikujących przebieg choroby, w tym: ublituksymabu, ofatumumabu, okrelizumabu, interferonów beta, peginterferonu, octanu glatirameru, teryflunomidu, fumaranu dimetylu, ozanimodu, ponesimodu, kladrybiny		ICER 2023 [58]
Dorośli pacjenci ze stwardnieniem rozsianym	Przegląd systematyczny bez meta-analazy	Różne przeciwciała anti-CD20, w tym ublituksymab		Sharma i wsp. 2022 [59]-[60]
Dorośli pacjenci z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego	Przegląd systematyczny z meta-analizą	Ublituksymab vs teryflunomid		Mukhtar i wsp. 2022 [61]
Pacjenci z różnymi chorobami o podłożu immunologicznym w tym z rzutowo-remisyjnym stwardnieniem rozsianym	Przegląd systematyczny bez meta-analazy	Różne przeciwciała anti-CD20, w tym ublituksymab		Kaegi wsp. 2022 [62]
Pacjenci ze stwardnieniem rozsianym	Przegląd systematyczny bez meta-analazy	Różne przeciwciała anti-CD20, w tym ublituksymab		Margoni i wsp. 2022 [63]
Pacjenci ze stwardnieniem rozsianym	Przegląd systematyczny bez meta-analazy	Różne przeciwciała anti-CD20, w tym ublituksymab		Cotchett i wsp. 2022 [64]
Pacjenci ze stwardnieniem rozsianym	Przegląd systematyczny bez meta-analazy	Różne przeciwciała anti-CD20, w tym ublituksymab		Carlson i wsp. 2024 [65]
Pacjenci ze stwardnieniem rozsianym	Przegląd systematyczny bez meta-analazy	Różne przeciwciała anti-CD20, w tym ublituksymab		Ancau i wsp. 2019 [66]
Pacjenci ze stwardnieniem rozsianym	Przegląd systematyczny bez meta-analazy	Różne przeciwciała anti-CD20, w tym ublituksymab		Chmielewska i wsp. 2023 [67]
Pacjenci ze stwardnieniem rozsianym	Przegląd systematyczny bez meta-analazy	Różne przeciwciała anti-CD20, w tym ublituksymab		Delgado i wsp. 2024 [68]
<b>Badania nieopublikowane/w toku</b>				

Populacja		Porównanie	Rodzaj porównania	Referencja
Pacjenci z aktywnymi rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego	<a href="http://www.clinicaltrials.gov">www.clinicaltrials.gov</a> , <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/">https://www.clinicaltrialsregister.eu/</a>	Ublituksymab, dożylnie, 450 mg		ENHANCE, TG1101-RMS401 [75]-[76]
Pacjenci z rzutowo-remisyjnym stwardnieniem rozsianym		Ublituksymab, dożylnie, 450 mg oraz komparatory główne i dodatkowe		TREAT-MS [77]
Pacjenci z rzutowo-remisyjnym stwardnieniem rozsianym		Ublituksymab oraz komparatory główne i dodatkowe		DELIVER-MS [78]
Pacjenci z aktywnymi rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego		Ublituksymab, dożylnie, 450 mg		TG1101-RMS303 [79]-[80]
Pacjentki w ciąży ze stwardnieniem rozsianym		Ublituksymab vs brak zastosowania ublituksymabu		NCT06433765 [81]
Pacjenci z rzutowym stwardnieniem rozsianym		Ublituksymab		ENABLE [82]

ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego; EMA – ang. *European Medicines Agency*; Europejska Agencja ds. Leków; FDA – ang. *Food and Drug Administration*; Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków.

Opis zidentyfikowanego/zidentyfikowanych:

- badań randomizowanych o akronimach ULTIMATE I i ULTIMATE II [1]-[34] dotyczących porównania ublituksymabu względem teryflunomidu przedstawiono w rozdziale 5;
- badania RCT o akronimie RMS-201 (Fox i wsp. 2021) [35]-[51] wraz z fazą przedłużoną [52]-[54] przedstawiono w rozdziale 7 (podsumowanie) oraz w rozdziale 15.7;
- przeglądów systematycznych z meta-analizami sieciowymi siecią Samjoo i wsp. 2023 Samjoo i wsp. 2023 [55]-[57] oraz ICER 2023 [58], uwzględniające porównanie ublituksymabu z pozostałymi komparatorami przedstawiono w rozdziale 6;
- pozostałych przeglądów systematycznych omówiono w rozdziale 9 (podsumowanie) oraz w rozdziale 15.9;
- referencji uwzględnionych w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa ublituksymabu omówiono w rozdziale 8 (podsumowanie) oraz w rozdziale 15.8;
- badań nieopublikowanych (w toku) dla ublituksymabu przedstawiono w rozdziale 15.10.

Szczegółową charakterystykę:

- powyższych badań pierwotnych (ang. *critical appraisal*) wraz z charakterystykami wyjściowymi pacjentów w nich uczestniczących przedstawiono w Aneksie, w rozdziale 15.4.;
- ocenę jakości metodologicznej badań RCT zamieszczono w rozdziale 15.11. a przeglądów systematycznych w rozdziale 15.13;
- wszystkich skal i kwestionariuszy wykorzystanych w badaniach opisano w rozdziale 15.14.

## **5. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ UBLITUKSYMABU W PORÓWNIANIU BEZPOŚREDNIM Z TERYFLUNOMIDEM, W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z RZUTOWO-REMISYJNĄ POSTACIĄ STWARDNIENIA ROZSIANEGO**

W wyniku przeszukania medycznych baz danych zidentyfikowano 2 randomizowane badania kliniczne, o identycznej metodyce, opisane razem, oceniające efekty stosowania ublituksymabu w bezpośrednim porównaniu z teryflunomidem, przeprowadzone w populacji dorosłych pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego: ULTIMATE I i ULTIMATE II [1]-[34].

Oba randomizowane, podwójnie zaślepienie (technika *double-dummy*), wielośrodkowe badania III fazy, ULTIMATE I i ULTIMATE II [1]-[34], przeprowadzono w układzie grup równoległych. Uczestniczyli w nich pacjenci dorośli (w wieku od 18-55 lat) ze zdiagnozowaną aktywną rzutową postacią stwardnienia rozsianego, określoną na podstawie cech klinicznych lub obrazowych. W kryteriach kwalifikacji zaznaczono, że u pacjentów powinny wystąpić:

- co najmniej dwa rzuty w ciągu ostatnich 2 lat lub
- 1 rzut lub jedna nowa zmiana GD+ (lub obydwa te kryteria) w ciągu roku przed fazą przesiewową w badaniu [1].

Pacjentów przydzielono losowo, w stosunku 1:1 do dwóch grup w każdym z badań [1]:

- grupy badanej (N=274 w badaniu ULTIMATE I oraz N=272 w badaniu ULTIMATE II), leczonej ublituksymabem podawanym dożylnie (w dawce 150 mg pierwszego dnia przez 4 godziny, a następnie 450 mg przez 1 godzinę w 15 dniu oraz w 24., 48. i 72. tygodniu) oraz placebo imitującym teryflunomid, podawanym doustnie;
- grupy kontrolnej (N=275 w badaniu ULTIMATE I oraz N=273 w badaniu ULTIMATE II), leczonej teryflunomidem, stosowanym doustnie w dawce 14 mg/dobę oraz placebo imitującym ublituksymab.

Okres leczenia wynosił 96 tygodni. Po zaprzestaniu stosowania badanego leku (po wcześniejszym zakończeniu lub w 96. tygodniu) uczestnicy mogli rozpocząć 20-tygodniowy okres obserwacji w celu monitorowania bezpieczeństwa i rzutów oraz poddać się przyspieszonej eliminacji teryflunomidu [1].

Wszystkim pacjentom przed każdą dawką ublituksymabu lub dożylnego placebo podawano lek przeciwhistaminowy i doustny deksametazon lub równoważny glikokortykosteroid. Zezwolono na leczenie objawów i zmniejszenie szybkości przepływu wlewu w celu opanowania reakcji związanych z wlewem. Premedykacja acetaminofenem była dozwolona według uznania badacza w ośrodku u uczestników, u których wystąpiła gorączka po dawce podanej w pierwszym tygodniu [1].

Głównym punktem końcowym ocenianym w badaniu był roczny wskaźnik rzutów (ARR) [1].

Szczegółowe omówienie metodologii zidentyfikowanych badań RCT przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 3. Podsumowanie metodyki badań ULTIMATE I i ULTIMATE II [1]-[34].**

Opis metodyki badania	ULTIMATE I i ULTIMATE II
<b>Metodyka badania</b>	Badania randomizowane, podwójnie zaślepienie (technika <i>double-dummy</i> ), III fazy, przeprowadzone w układzie grup równoległych, podejście do testowanej hipotezy: <i>superiority</i> (dla porównania z teryflunomidem)
<b>Populacja – główne kryteria włączenia i wykluczenia</b>	<p><u>Najważniejsze kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- wiek 18-55 lat;</li> <li>- diagnoza rzutowego stwardnienia rozsianego (zgodnie ze zrewidowanymi kryteriami McDonalda z 2010 roku), z co najmniej dwoma rzutami w ciągu ostatnich 2 lat lub 1 rzutem lub jedną nową zmianą GD+ (lub obydwoma tymi kryteriami) w ciągu roku przed fazą przesiewową w badaniu;</li> <li>- nieprawidłowości w badaniu metodą rezonansu magnetycznego (MRI) typowe dla stwardnienia rozsianego;</li> <li>- wynik w Rozszerzonej Skali Niepełnosprawności (ang. <i>Expanded Disability Status Scale</i>; EDSS) wynoszący od 0 do 5,5;</li> <li>- stabilny stan neurologiczny przez co najmniej 30 dni przed fazą przesiewową w badaniu;</li> <li>- odsetek limfocytów B wynoszący <math>\geq 5\%</math> całkowitej liczby limfocytów;</li> </ul> <p><u>Najważniejsze kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- stosowanie leczenia anty-CD20 lub innego leczenia ukierunkowanego na limfocyty B;</li> <li>- stosowanie następujących terapii w dowolnym okresie przed randomizacją: alemtuzumabu, natalizumabu, teryflunomidu, leflunomidu, przeszczepu komórek macierzystych;</li> <li>- przeciwwskazania do stosowania teryflunomidu lub osoby, dla których stosowanie teryflunomidu byłoby nieodpowiednie;</li> <li>- pierwotnie postępująca postać stwardnienia rozsianego.</li> </ul>
<b>Grupa badana</b>	Ublitksymab podawany dożylnie (w dawce 150 mg pierwszego dnia przez 4 godziny, a następnie 450 mg przez 1 godzinę w 15 dniu oraz w 24., 48. i 72. tygodniu) oraz placebo imitujące teryflunomid, podawanym doustnie (N=274 w badaniu ULTIMATE I oraz N=272 w badaniu ULTIMATE II). Dawkowanie ublitksymabu zgodne z ChPL Briumvi® [69]
<b>Grupa kontrolna</b>	Teryflunomid, stosowany doustnie w dawce 14 mg/dobę oraz placebo imitujące ublitksymab (N=275 w badaniu ULTIMATE I oraz N=273 w badaniu ULTIMATE II). Dawkowanie teryflunomidu zgodne z ChPL Aubagio® [172]
<b>Okres leczenia/obserwacji</b>	Okres leczenia: 96 tygodni. Okres obserwacji: 96 tygodni+dotatkowo 20 tygodni.
<b>Oceniane punkty końcowe</b>	<p><u>Główny punkt końcowy</u></p> <p><b>Roczny wskaźnik rzutów (ARR)</b> zdefiniowany jako liczba potwierdzonych rzutów stwardnienia rozsianego na uczestniko-rok, zgodnie z wcześniej określonymi kryteriami. Każdy podejrzany rzut był oceniany przez niezależny panel w celu potwierdzenia rzutu zdefiniowanego w protokole.</p> <p>Każdy uczestnik, u którego wystąpiły nowe lub nasilające się objawy neurologiczne, kontaktował się z neurologiem leczącym w ciągu 48 godzin od wystąpienia objawów. Wszystkie nowe lub pogarszające się zdarzenia neurologiczne, zgłaszane podczas wizyty lub przez telefon, typowe dla stwardnienia rozsianego i stanowiące rzut kliniczny w ocenie uczestnika, były początkowo zgłaszane Neurologowi Leczącemu (jako „podejrzenie rzutu”). Równolegle powiadamiano również neurologa badającego o konieczności przeprowadzenia oceny EDSS. Po zgłoszeniu neurologowi prowadzącemu udokumentowano czas i datę podejrzenia rzutu choroby. Rzuty zdefiniowano w protokole jako nowe lub nasilające się objawy neurologiczne, które spełniały następujące kryteria: można je było przypisać stwardnieniu rozsianemu jedynie w przypadku braku gorączki lub infekcji; utrzymywały się ponad 24 godziny; były bezpośrednio poprzedzone stabilnym lub poprawiającym się stanem neurologicznym przez co najmniej 30 dni; i towarzyszyło im obiektywne pogorszenie stanu neurologicznego odpowiadające wzrostowi o co najmniej pół punktu w skali EDSS, 2 punkty w jednym wyniku systemu funkcjonalnego EDSS lub 1 punkt w każdym z dwóch lub więcej systemów funkcjonalnych EDSS (piramidalny, chodzenia, mózdkowy, pnia mózgu, zmysłowy lub wzrokowy). Wszystkie oceny EDSS zostały wykonane przez przeszkolonych i certyfikowanych egzaminatorów nieświadomych przydziału leczenia i w żaden inny sposób niezaangażowanych w opiekę nad uczestnikami (neurologi badający). Wszystkie oceny podejrzeń rzutu zostały niezależnie wprowadzone do formularza opisu przypadku z</p>

Opis metodyki badania	ULTIMATE I i ULTIMATE II
	<p>neurologiem leczącym i zaślepionym neurologiem badającym, a następnie wysłane do niezależnego Panelu orzekającego o rzucie choroby (IRAP; ang. <i>Independent Relapse Adjudication Panel</i>).</p> <p style="text-align: center;"><b><u>Drugorzędowe punkty końcowe</u></b></p> <p>Oceniano sześć hierarchicznie uporządkowanych drugorzędowych punktów końcowych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- całkowitą liczbę zmian GD+ na skan MRI do 96. tygodnia;</li> <li>- całkowitą liczbę nowych lub powiększających się hiperintensywnych zmian w sekwencji T2 do 96. tygodnia;</li> <li>- potwierdzoną progresję niepełnosprawności po 12 tygodniach (łącznie z dwóch badań);</li> <li>- odsetek pacjentów bez dowodów aktywności choroby (NEDA) od 24. do 96. tygodnia;</li> <li>- liczba uczestników, u których stwierdzono pogorszenie stanu w teście Symbol Digit Modalities Test (test upośledzenia funkcji poznawczych polegający na podstawieniu przez pacjentów za pomocą klawisza liczby wyświetlanych figur geometrycznych; stan upośledzenia zdefiniowano jako spadek względem wartości wyjściowych o <math>\geq 4</math> na jakiegokolwiek ocenie po rozpoczęciu leczenia aż do wizyty w 96. tygodniu);</li> <li>- procentowa zmiana objętości mózgu od wartości początkowej do 96. tygodnia.</li> </ul> <p>Przed podaniem badanego leku wykonano badanie MRI, w związku z czym prawdopodobnie nie miały na nie wpływu glikokortykosteroidy podawane w infuzjach</p> <p style="text-align: center;"><b><u>Trzeciorzędowe punkty końcowe</u></b></p> <p>Wstępnie określone trzeciorzędowe punkty końcowe, których nie uwzględniono w analizie hierarchicznej, obejmowały:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- potwierdzoną progresję niepełnosprawności po 24 tygodniach (zdefiniowaną jako wzrost o <math>\geq 1,0</math> punktu w stosunku do wyjściowego wyniku EDSS, jeśli wyjściowy wynik wynosił <math>\leq 5,5</math> lub wzrost o <math>\geq 0,5</math> punktu, jeśli wynik wyjściowy wynosił <math>&gt; 5,5</math> i utrzymywał się przez co najmniej 24 tygodnie), zbiorczo z obu badań;</li> <li>- potwierdzoną 12-tygodniową lub 24-tygodniową poprawę niepełnosprawności (definiowaną jako zmniejszenie wyjściowego wyniku EDSS o <math>\geq 1,0</math> punkt lub <math>\geq 0,5</math> punktu, jeśli wyjściowy wynik EDSS wynosił <math>&gt; 5,5</math>, utrzymujące się przez co najmniej 12 lub 24 tygodnie); ocenianą łącznie w obu badaniach;</li> <li>- zmianę wyniku w skali MSFC (ang. <i>multiple sclerosis functional composite</i>), w 96 tygodniu względem wartości wyjściowych (trzyczęściowa ocena kluczowych czynników klinicznych: funkcji nóg i chodzenia, funkcji ramion i dłoni oraz funkcji poznawczych; wyniki dla każdego składnika przeliczano się na wyniki standardowe [z-score], które są uśredniane w celu uzyskania pojedynczego wyniku);</li> </ul> <p>Oceniano ponadto takie punkty końcowe jak:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- jakość życia w skali MSQoL-54, w tym hospitalizacje, stosowanie sterydów, czas bez pracy;             <ul style="list-style-type: none"> <li>- całkowitą objętość zmian GD+;</li> <li>- całkowitą objętość zmian w sekwencji T2;</li> <li>- objętość hipointensywnych zmian w sekwencji T1 („czarnych dziur”);</li> </ul> </li> <li>- odsetek pacjentów bez progresji niepełnosprawności w 24, 48 i 96 tygodniu;             <ul style="list-style-type: none"> <li>- odsetek pacjentów z rzutami;</li> <li>- czas do potwierdzonego rzutu</li> </ul> </li> </ul> <p style="text-align: center;"><b><u>Profil bezpieczeństwa</u></b></p> <p>Uczestnicy zgłaszali zdarzenia niepożądane podczas każdej wizyty; zdarzenia oceniano zgodnie z <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>, wersja 4.03. Przeprowadzono kliniczne badania laboratoryjne, takie jak badania hematologiczne, analizę biochemiczną, testy ciążowe, elektrokardiografię 12-odprowadzeniową i ocenę parametrów życiowych. Wszelkie podejrzenia infekcji oportunistycznych w ośrodkowym układzie nerwowym, w tym postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii, były oceniane przez ekspertów, którzy przejrzeni skany MRI mózgu i w razie potrzeby przeprowadzili dodatkową kontrolę kliniczną i laboratoryjną</p>
<p style="text-align: center;"><b>Sposób raportowania wyników dla punktów końcowych</b></p>	<p style="text-align: center;"><b><u>Analize skuteczności klinicznej</u></b></p> <p>W populacji mITT byli uwzględnieni wszyscy zrandomizowani uczestnicy, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku i przeszli jedną wyjściową i co najmniej jedną ocenę skuteczności po rozpoczęciu badania.</p> <p style="text-align: center;"><b><u>Analiza bezpieczeństwa</u></b></p> <p>W populacji wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę przypisaną terapii</p>

Opis metodyki badania	ULTIMATE I i ULTIMATE II
<b>Zastosowane metody statystyczne</b>	<p>Na podstawie wyników badań OPERA i zakładając, że z badania wycofa się nawet 10% pacjentów oraz że w przypadku ublituksymabu w ujęciu rocznym wskaźnik nawrotów będzie o 40% niższy niż w przypadku teryflunomidu oszacowano, że wielkość próby wynosząca 220 uczestników na grupę na badanie i randomizacja w stosunku 1: 1 zapewniłyby moc 80%, przy dwustronnym poziomie błędów typu I wynoszącym 0,05. Ponowna ocena wielkości próby przeprowadzona przez niezależną komisję, której członkowie nie byli świadomi przydziału grup badawczych została z góry określona i skutkowałą zwiększeniem docelowej wielkości próby do 250 na grupę w każdym badaniu.</p> <p>Roczny wskaźnik rzutów analizowano przy zastosowaniu modelu ujemnej regresji dwumianowej dla różnic w leczeniu między ublituksymabem a teryflunomidem, z przesunięciem czasu trwania badania oraz regionu i wyniku EDSS (wynik wyjściowy <math>\leq 3,5</math> lub <math>&gt; 3,5</math>) uwzględnionymi jako współzmiennie. Jeśli wyniki pierwszorzędowego (głównego) punktu końcowego były istotne statystycznie, drugorzędowe punkty końcowe testowano w sposób hierarchiczny we wcześniej zdefiniowanej kolejności</p>

ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego; EDSS (ang. *Expanded Disability Status Scale*; EDSS) - Rozszerzona Skala Niepełnosprawności; GD+ - zmiana uwidoczniła po podaniu kontrastu zawierającego gadolin; mITT (ang. *modified intention-to-treat analysis*) – zmodyfikowana analiza zgodna z intencją leczenia; MRI – magnetyczny rezonans jądrowy.

**Zdecydowaną większość rekrutowanych chorych w obu badaniach stanowiły osoby z RRMS (ogółem >98%), co w wysokim stopniu odpowiada wnioskowanej populacji dla ublituksymabu, natomiast pozostałą część chorych (<2%) stanowiły osoby z aktywnym SPMS.** Około 56% pacjentów nie stosowało wcześniej terapii lekami modyfikującymi przebieg choroby, natomiast spośród pozostałych 44% osób stosujących wcześniej inne terapie, w przypadku około 20% były to interferony, a około 14% - octan glatirameru. U około 40% pacjentów odnotowano wystąpienie zmian po wzmocnieniu gadolinem (GD+) w wyjściowym badaniu MRI [1].

Średnia liczba rzutów w roku poprzedzającym włączenie do badania wynosiła: 1,2-1,4, a średnia liczba rzutów w okresie 24 miesięcy przed włączeniem do badania wynosiła 1,8-2,0. Stan sprawności pacjentów w skali EDSS wynosił: 2,8-3,0 [1].

W badaniu ULTIMATE I 87,6% uczestników w grupie badanej, leczonej ublituksymabem i 91,6% w grupie kontrolnej, stosującej teryflunomid ukończyło badanie, natomiast w badaniu ULTIMATE II 93,4% uczestników w grupie badanej i 87,5% w grupie kontrolnej ukończyło badanie i były dla nich dostępne dane dla ocenianych punktów końcowych [1].

Badania opisano przede wszystkim na podstawie publikacji pełnotekstowej wraz z suplementem [1], a dane uzupełniono dodatkowymi informacjami z abstraktów konferencyjnych [2]-[28] oraz z rejestrów badań klinicznych [29]-[34].

Z uwagi na wysoką homogenność obu badań wynikającą zarówno z identycznej metodyki jak i charakterystyki wyjściowej pacjentów w nich uczestniczących, możliwe było przeprowadzenie meta-analazy (bądź analizy zbiorczej) ich wyników z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa. W większości zidentyfikowanych referencji, badania ULTIMATE I i ULTIMATE II były opisywane łącznie [1]-[34].



**Meta-analizę wyników obu badań przeprowadzono w sytuacji, gdy w publikacjach referencyjnych nie przedstawiano zbiorczej analizy wyników badań ULTIMATE I/II.**

## 5.1. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ UBLITUKSYMABU W BEZPOŚREDNIM PORÓWNIANIU DO TERYFLUNOMIDU W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z RZUTOWYMI POSTACIAMI STWARDNIENIA ROZSIANEGO

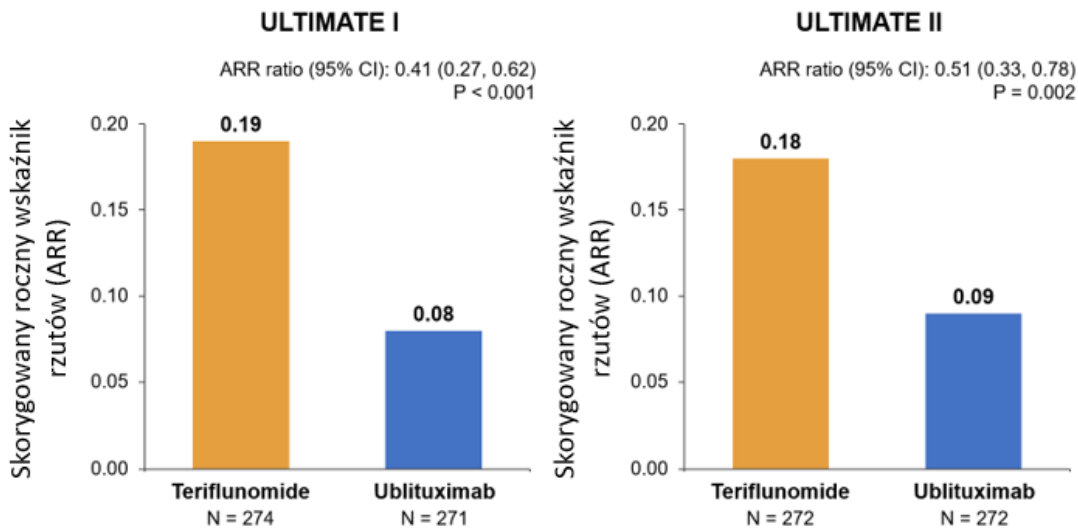
### 5.1.1. ROCZNY WSKAŹNIK RZUTÓW - GŁÓWNY PUNKT KOŃCOWY

Tabela 4. Skuteczność kliniczna ublituksymabu w porównaniu z teryflunomidem, w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego – roczny wskaźnik rzutów (ARR) (populacja ogólna).

Punkt końcowy	Badanie	Grupa badana Ublituksymab	Grupa kontrolna Teryflunomid	WMD [95% CI]^	RR [95% CI]*	Wartość p
Skorygowany roczny wskaźnik rzutów (ARR), średnia liczona metodą najmniejszych kwadratów [95% CI] (SE, SD^)	ULTIMATE I [1], [16], [29], [31]	0,08 [0,04; 0,14] (SE=0,0255, SD=0,42^) N=271	0,19 [0,12; 0,28] (SE=0,0408, SD=0,68^) N=274	-0,11 [-0,21; -0,1]^	0,41 [0,27; 0,62]  % redukcja: 59,4%	<0,001*
	ULTIMATE II [1], [16], [30], [32]	0,09 [0,05; 0,17] (SE=0,0306, SD=0,50^) N=272	0,18 [0,11; 0,29] (SE=0,0459, SD=0,76^) N=272	-0,09 [-0,20; 0,02]^	0,51 [0,33; 0,78]  % redukcja: 49,1%	0,002*
<b>Meta-analiza wyników badań ULTIMATE I i II (fixed effects) Cochran Q=0,0743 (df=1), p=0,7851</b>				<b>WMD: -0,10 [-0,17; -0,03]^</b>		<b>&lt;0,05^</b>

RR (ang. *rate ratio*) – współczynnik częstości; \*Wartości podane w referencji; ^wartości obliczone przez Autorów Analizy na podstawie danych z referencji.

Przeprowadzona meta-analiza wyników badań ULTIMATE I i II jak również analiza indywidualnych wyników obu badań wskazuje, że stosowanie ublituksymabu w porównaniu z teryflunomidem w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego, **wiąże się z istotnie statystycznie (p<0,05) niższym rocznym wskaźnikiem rzutów** (w badaniu ULTIMATE I redukcja ARR wyniosła 59,4%; a w badaniu ULTIMATE II redukcja ARR wyniosła 49,1%).



Rysunek 1. Porównanie skuteczności klinicznej ublituksymabu z teryflunomidem w populacji dorosłych pacjentów z rzutowym stwardnieniem rozsianym – roczny wskaźnik rzutów (ARR) w badaniach ULTIMATE I i ULTIMATE II [1].

Tabela 5. Skuteczność kliniczna ublituksymabu w porównaniu z teryflunomidem, w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego – analizy wrażliwości rocznego wskaźnika rzutów (ARR) (populacja ogólna) [1].

Punkt końcowy	Badanie	Grupa badana Ublituksymab	Grupa kontrolna Teryflunomid	RR [95% CI]*	Wartość p*
<b>Rzuty potwierdzone przez Panel orzekający o rzucie choroby (IRAP; ang. <i>Independent Relapse Adjudication Panel</i>), w tym w okresie obserwacji</b>					
Skorygowany roczny wskaźnik rzutów (ARR), średnia liczona metodą najmniejszych kwadratów [95% CI]	ULTIMATE I [1]	0,070 [0,040; 0,125]	0,180 [0,119; 0,273]	0,390 [0,265; 0,575]	<b>&lt;0,0001</b>
	ULTIMATE II [1]	0,094 [0,054; 0,166]	0,190 [0,122; 0,296]	0,494 [0,331; 0,740]	<b>0,0006</b>
<b>Uwzględnienie wszystkich rzutów zgłoszonych przez uczestników; niezależnie od potwierdzenia</b>					
Skorygowany roczny wskaźnik rzutów [ARR]; średnia liczona metodą najmniejszych kwadratów [95% CI]	ULTIMATE I [1]	0,205 [0,133; 0,317]	0,475 [0,359; 0,629]	0,431 [0,299; 0,623]	<b>&lt;0,0001</b>
	ULTIMATE II [1]	0,174 [0,105; 0,288]	0,277 [0,186; 0,411]	0,630 [0,428; 0,928]	<b>0,0193</b>
<b>Wielokrotne imputacje dla wycofanych uczestników</b>					
Skorygowany roczny wskaźnik rzutów [ARR]; średnia liczona metodą najmniejszych kwadratów [95% CI]	ULTIMATE I [1]	0,077 [0,042; 0,138]	0,189 [0,124; 0,287]	0,405 [0,267; 0,616]	<b>&lt;0,0001</b>
	ULTIMATE II [1]	0,090 [0,048; 0,171]	0,181 [0,109; 0,299]	0,500 [0,323; 0,773]	<b>&lt;0,0001</b>

RR (ang. *rate ratio*) – współczynnik częstości; \*Wartości podane w referencji.

Wyniki analizy wrażliwości z uwzględnieniem:

- tylko rzutów potwierdzonych przez Panel orzekający o rzucie choroby (IRAP);
- wszystkich rzutów zgłoszonych przez uczestników, niezależnie od ich potwierdzenia;
- wielokrotnych imputacji dla wycofanych z badania uczestników;

były zgodne z główną analizą dla ARR, konsekwentnie wskazując na istotnie statystycznie niższy ARR w przypadku leczenia ublituksymabem w porównaniu z teryflunomidem [1].

**Tabela 6. Skuteczność kliniczna ublituksymabu w porównaniu z teryflunomidem, w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego – czas do wystąpienia rzutu i odsetek pacjentów z co najmniej jednym rzutem (populacja ogólna).**

Punkt końcowy	Badanie	Grupa badana Ublituksymab	Grupa kontrolna Teryflunomid	HR [95% CI]/ RR/RB [95% CI]	Wartość p*	NNT [95% CI]^
Pacjenci z co najmniej jednym rzutem potwierdzonym przez Panel orzekający o rzucie choroby (IRAP; ang. <i>Independent Relapse Adjudication Panel</i> ), n/N (%)	ULTIMATE I [1], [19]	36/271 (13,3%)	68/274 (24,8%)	HR=0,50 [0,33; 0,75]* RR=0,54 [0,37; 0,77]^	<b>0,0009*</b>	<b>9 [6; 21]</b>
	ULTIMATE II [1], [19]	34/272 (12,5%)	72/272 (26,5%)	HR=0,43 [0,28; 0,65]* RR=0,47 [0,33; 0,68]^	<b>&lt;0,0001*</b>	<b>8 [5; 14]</b>
	<b>Meta-analiza wyników badań ULTIMATE I i II (fixed effects) Cochran Q=0,22096 (df=1), p=0,6383</b>			RR=0,50 [0,39; 0,65]^	<b>&lt;0,05^</b>	<b>8 [6; 13]</b>
Pacjenci bez rzutu po 96 tygodniach, n/N (%)	ULTIMATE I [1], [19]	235^/271 (86,7%)	206^/274 (75,2%)	RB=1,15 [1,06; 1,26]^	<b>&lt;0,05^</b>	<b>9 [6; 21]</b>
	ULTIMATE II [1], [19]	238/272 (87,5%)	200^/272 (73,5%)	RB=1,19 [1,10; 1,30]^	<b>&lt;0,05^</b>	<b>8 [5; 14]</b>
	<b>Meta-analiza wyników badań ULTIMATE I i II (fixed effects) Cochran Q=1,1715 (df=1), p=0,6035</b>			RB=1,17 [1,10; 1,24]^	<b>&lt;0,05^</b>	<b>8 [6; 13]</b>

RB (ang. *relative benefit*) – korzyść względna; RR (ang. *relative risk*) – ryzyko względne; \*Wartości podane w referencji; ^wartości obliczone przez Autorów Analizy na podstawie danych z referencji.

Przeprowadzona meta-analiza wyników badań ULTIMATE I i II jak również analiza indywidualnych wyników obu badań wskazuje, że stosowanie ublituksymabu w porównaniu z teryflunomidem w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego, **wiąże się z istotnie statystycznie (p<0,05) niższym ryzykiem wystąpienia rzutu i jednocześnie wyższym prawdopodobieństwem niewystąpienia rzutu w czasie terapii (NNT=8).**

W referencji [27] zastosowano bardziej rygorystyczną definicję rzutów w ramach analizy *post-hoc* badań ULTIMATE: Kryterium 1: wzrost o > 0,5 punktu w punktacji EDSS (chyba że EDSS=0, wówczas wzrost o ≥1 punkt) [ORAZ] Kryterium 2: wzrost o ≥2 punkty w jednej odpowiedniej skali funkcjonalnej (FS) dopasowanej do objawów lub 1 punkt w ≥2 odpowiednim układem funkcjonalnym (FS) [ORAZ] Kryteria 3 i 4: Zmiana w EDSS lub FS musi być wyższa niż poprzednie wyniki [ORAZ] Kryterium 5: potwierdzony rzut nie mógł nastąpić w ciągu 2 miesięcy przed/po jakimkolwiek zdarzeniu infekcji [ORAZ] Kryterium 6: wykluczono rzut w przypadku braku zmian GD+ lub nowych/nowo powiększonych zmian w sekwencji

T2 w ciągu 5 tygodni od zdarzenia objawowego. Liczbę rzutów modelowano przy użyciu uogólnionych równań szacunkowych.

Ponowna ocena bazowa w 24. tygodniu spowodowała zmniejszenie odsetka uczestników leczonych ublituksymabem z nowymi/nowo powiększonymi zmianami w sekwencji T2 o 93% (44,8% w porównaniu z 3,1%), ale także zmniejszyła odsetek uczestników z rzutem definiowanym według tradycyjnych kryteriów o 16% (13,5% w porównaniu z 11,4%), co sugeruje udział pseudorzutów. Pierwotne zmniejszenie ARR w badaniach ULTIMATE (ublituksymab vs teryflunomid) wyniosło 54,2%. Po zastosowaniu na nowo zdefiniowanych kryteriów nawrotu, całkowita redukcja ARR (0-96 tygodni) w wyniku zastosowania ublituksymabu zwiększyła się do 60,1% (RR= 0,39 [0,274; 0,580],  $p < 0,0001$ ; ARR: teryflunomid 0,138 i ublituksymab 0,055), i dodatkowo wzrosło w 48-96 tygodniu do 66,4% (RR=0,336 [0,204; 0,551],  $p < 0,0001$ ; ARR: teryflunomid=0,142 i ublituksymab=0,048), co odpowiada wynikom MRI [27].

### 5.1.2. PUNKTY KOŃCOWE ZWIĄZANE Z PROGRESJĄ LUB REGRESJĄ NIEPEŁNOSPRAWNOŚCI

Progresję niepełnosprawności oceniano w skalach EDSS oraz Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC), a sprawność w zakresie funkcji poznawczych w teście Symbol Digit Modalities (SDMT).

**Tabela 7. Skuteczność kliniczna ublituksymabu w porównaniu z teryflunomidem, w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego – punkty końcowe związane z progresją niepełnosprawności (populacja ogólna).**

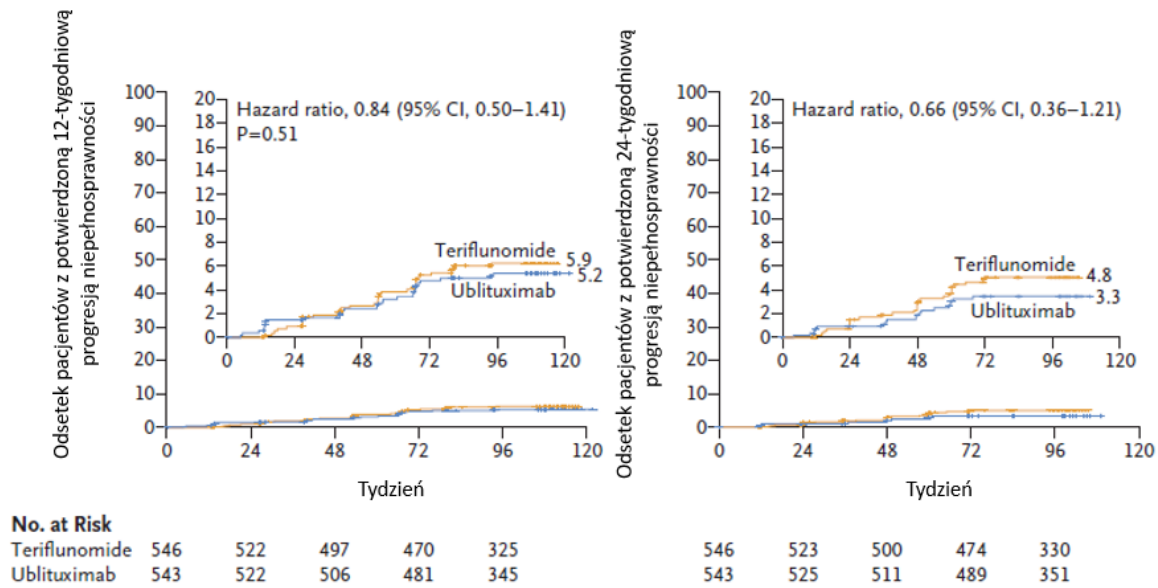
Punkt końcowy	Badanie	Grupa badana Ublituksymab	Grupa kontrolna Teryflunomid	Parametr [95% CI]	Wartość p*	NNT [95% CI]^
<b>Potwierdzona progresja niepełnosprawności po 12 tygodniach, n/N (%)</b>	Analiza zbiorcza wyników z ULTIMATE I i II [1], [16], [31], [32]	28 (5,2%), N=543	32 (5,9%), N=546	HR=0,84 [0,50; 1,41]*  % redukcja: 15,7%*  RR=0,88 [0,54; 1,43]^	0,51*	-
<b>Potwierdzona progresja niepełnosprawności po 24 tygodniach, n/N (%)</b>	Analiza zbiorcza wyników z ULTIMATE I i II [1], [16], [31]	18/543 (3,3%)	26/546 (4,8%)	HR=0,66 [0,36; 1,21]*  % redukcja: 34,3%*  RR=0,70 [0,39; 1,24]^	0,1716*	-
<b>Brak dowodów na aktywność choroby# pomiędzy 24 a 96 tygodniem (NEDA-3)#, n (%)</b>	ULTIMATE I [1], [16], [29], [31]	121 (44,6%), N=271	41 (15,0%), N=274	OR=5,44 [3,54; 8,38]*  RB=2,98 [2,20; 4,09]^	<b>&lt;0,0001*</b>	<b>NNT=4 [3; 5]</b>
	ULTIMATE II [1], [16], [30], [32]	117 (43,0%), N=272	31 (11,4%), N=272	OR=7,95 [4,92; 12,84]*	<b>&lt;0,0001*</b>	<b>NNT=4 [2; 5]</b>

Punkt końcowy	Badanie	Grupa badana Ublitksymab	Grupa kontrolna Teryflunomid	Parametr [95% CI]	Wartość p*	NNT [95% CI]^
				RB=3,77 [2,66; 5,42]^		
	<b>Meta-analiza wyników badań ULTIMATE I i II (fixed effects) Cochran Q=0,9429 (df=1), p=0,3315</b>			RB=3,33 [2,63; 4,21]^	<b>&lt;0,05^</b>	<b>NNT=4 [3; 4]</b>
<b>Pogorszenie wyniku w teście Symbol Digit Modalities (SDMT), do 96 tygodnia, n (%)</b>	ULTIMATE I [1], [29], [31]	79 (29,2%), N=271	87 (31,8%), N=274	OR=0,87 [0,60; 1,26]* RR=0,92 [0,71; 1,18]	>0,05^	-
	ULTIMATE II [1], [30], [32]	79 (29,0%), N=272	86 (31,6%), N=272	OR=0,86 [0,60; 1,25]* RR=0,92 [0,71; 1,18]	>0,05^	-
	<b>Meta-analiza wyników badań ULTIMATE I i II (fixed effects) Cochran Q=0,000 (df=1), p=0,9976</b>			RR=0,92 [0,77; 1,10]	>0,05^	-
<b>Zmiana wyniku w skali Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC) do 96 tygodnia, średnia liczona metodą najmniejszych kwadratów [95% CI] [SE, SD]</b>	ULTIMATE I [1], [16], [17]	0,47 [0,30; 0,64], (SE=0,0867; SD=1,43^) N=271	0,27 [0,10; 0,43], (SE=0,0843, SD=1,40^) N=274	% poprawa: 76,3%* WMD=0,2 [-0,04; 0,44]^	<b>0,0484 *</b>	nd
	ULTIMATE II [1], [16], [17]	0,52 [0,34; 0,70], (SE=0,0918, SD=1,51^) N=272	0,28 [0,09; 0,46], (SE=0,0944, SD=1,56^) N=272	% poprawa: 89,5%* WMD=0,24 [-0,02; 0,50]^	<b>0,0171 *</b>	nd
	<b>Meta-analiza wyników badań ULTIMATE I i II (fixed effects) Cochran Q=0,04995 (df=1), p=0,8231</b>			WMD=0,23 [0,04; 0,39]^	<b>&lt;0,05^</b>	-

\*Wartości podane w referencji; #brak dowodów na aktywność choroby, takich jak brak potwierdzonych rzutów, brak aktywności w badaniu MRI i brak pogorszenia się niepełnosprawności po 12 tygodniach od 24. do 96. tygodnia, łącznie z 24. tygodniem; nd – nie dotyczy.

Przeprowadzona meta-analiza/analiza zbiorcza wyników badań ULTIMATE I i II, wskazuje, że stosowanie ublitksymabu w porównaniu z teryflunomidem w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego, **wiąże się z istotnie statystycznie (p<0,05) wyższym prawdopodobieństwem uzyskania braku aktywności choroby (NEDA-3) pomiędzy 24 a 96 tygodniem terapii (NNT=4) oraz większą poprawą niesprawności w skali Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC).**

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic (p>0,05) pomiędzy grupami w zakresie ryzyka wystąpienia 12-tygodniowej i 24-tygodniowej potwierdzonej progresji niepełnosprawności jak również pogorszenia wyniku w teście Symbol Digit Modalities (SDMT) do 96 tygodnia terapii.



**Rysunek 2. Porównanie skuteczności klinicznej ublituksymabu z teryflunomidem w populacji dorosłych pacjentów z rzutowym stwardnieniem rozsianym – potwierdzona progresja niepełnosprawności po 12 i 24 tygodniach, zbiorczo dla badań ULTIMATE I i ULTIMATE II [1].**

**Tabela 8. Skuteczność kliniczna ublituksymabu w porównaniu z teryflunomidem, w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego – dodatkowe punkty końcowe związane z progresją niepełnosprawności (populacja ogólna) i brakiem dowodów na aktywność choroby.**

Punkt końcowy	Badanie	Grupa badana Ublituksymab, N=543	Grupa kontrolna Teryflunomid, N=546	RB/RR [95% CI]/ OR [95% CI]	Wartość p	NNT [95% Ci]^
<b>Brak dowodów na aktywność choroby# pomiędzy 0 a 96 tygodniem (NEDA-3)#, n (%)</b>	Analiza zbiorcza wyników z ULTIMATE I i II [5]	242^ (44,6%)	68^ (12,4%)	RB=3,58 [2,82; 4,56]^	<0,05^	4 [3; 4]
<b>Brak dowodów na aktywność choroby pomiędzy 24 a 96 tygodniem (NEDA-4)\$ [przyjęty roczny poziom redukcji objętości mózgu 0,4%], n (%)</b>	Analiza zbiorcza wyników z ULTIMATE I i II [4]	240^ (44,2%)	74^ (13,5%)	OR=5,479 [4,026; 7,457]* RB=3,26 [2,59; 4,12]^	<0,0001*	4 [3; 4]
<b>Brak dowodów na aktywność choroby pomiędzy 24 a 96 tygodniem (NEDA-4)\$ [przyjęty roczny poziom redukcji objętości mózgu 0,8%], n (%)</b>	Analiza zbiorcza wyników z ULTIMATE I i II [4]	369^ (68,0%)	104^ (19,0%)	OR=10,099 [7,497; 13,603]* RB=3,57 [2,98; 4,29]^	<0,0001*	3 [2; 3]
<b>Brak dowodów na aktywność choroby pomiędzy 24 a 96 tygodniem (NEDA-4)\$ [przyjęty roczny poziom redukcji objętości mózgu</b>	Analiza zbiorcza wyników z ULTIMATE I i II [4]	390^ (71,9%)	107^ (19,6%)	OR=11,689 [8,640; 15,812]* RB=3,66 [3,08; 4,39]^	<0,0001*	2 [2; 3]

Punkt końcowy	Badanie	Grupa badana Ublituksymab, N=543	Grupa kontrolna Teryflunomid, N=546	RB/RR [95% CI]/OR [95% CI]	Wartość p	NNT [95% Ci]^
1,2%], n (%)						
<b>Brak dowodów na aktywność choroby (NEDA-3)# pomiędzy 0 a 96 tygodniem, n (%)</b>	Analiza zbiorcza wyników z ULTIMATE I i II [2]	242^ (44,6%)	68^ (12,4%)	RB=3,58 [2,82; 4,56]^	<0,0001 *	4 [3; 4]
<b>Brak dowodów na aktywność choroby (NEDA-3)# pomiędzy 24 a 96 tygodniem w subpopulacji pacjentów wcześniej nieleczonych DMT, (%)</b>	Analiza zbiorcza wyników z ULTIMATE I i II [2]	82,7%	23,1%	nd	<0,0001 *	nd
<b>Brak dowodów na aktywność choroby (NEDA-3)# pomiędzy 24 a 96 tygodniem w subpopulacji pacjentów wcześniej leczonych DMT, (%)</b>	Analiza zbiorcza wyników z ULTIMATE I i II [2]	81,1%	21,1%	nd	<0,0001 *	nd
<b>Brak dowodów na aktywność choroby (NEDA-3)# pomiędzy 24 a 96 tygodniem w subpopulacji pacjentów z diagnozą choroby ≤3 lat, (%)</b>	Analiza zbiorcza wyników z ULTIMATE I i II [2]	82,4%	18,6%	nd	<0,0001 *	nd
<b>Brak dowodów na aktywność choroby (NEDA-3)# pomiędzy 24 a 96 tygodniem w subpopulacji pacjentów z diagnozą choroby &gt;3 lat, (%)</b>	Analiza zbiorcza wyników z ULTIMATE I i II [2]	81,9%	26,5%	nd	<0,0001 *	nd
<b>Pacjenci spełniający poszczególne kryteria aktywności choroby w czasie 24-96 tygodnia terapii</b>						
<b>Pacjenci z rzutami, n (%)</b>	Analiza zbiorcza wyników z ULTIMATE I i II [2], [5]	62^ (11,4%)	125^ (22,9%)	RR=0,50 [0,38; 0,66]^	<0,05^	9 [7; 15]
<b>Pacjenci z progresją choroby, n (%)</b>	Analiza zbiorcza wyników z ULTIMATE I i II [2]	27^ (4,9%)	34^ (6,3%)	RR=0,80 [0,49; 1,30]^	<0,05^	-
<b>Pacjenci ze zmianami GD+, n (%)</b>	Analiza zbiorcza wyników z ULTIMATE I i II [2]	3^ (0,6%)	223^ (40,9%)	RR=0,01 [0,004; 0,04]^	<0,05^	3 [3; 3]
<b>Pacjenci z nowymi lub nowo</b>	Analiza zbiorcza wyników z	17^ (3,1%)	391^ (71,6%)	RR=0,04 [0,03; 0,07]^	<0,05^	2 [2; 2]



Punkt końcowy	Badanie	Grupa badana Ublituxymab, N=543	Grupa kontrolna Teryflunomid, N=546	RB/RR [95% CI]/ OR [95% CI]	Wartość p	NNT [95% Ci]^
<b>powiększonymi zmianami w sekwencji T2, n (%)</b>	ULTIMATE I i II [2]					
<b>Pacjenci z roczną utratą objętości mózgu wynoszącą ponad 0,4%, n (%)</b>	Analiza zbiorcza wyników z ULTIMATE I i II [4]	269^ (49,5%)	295^ (54,0%)	RR=0,92 [0,82; 1,03]^	>0,05^	-
<b>Pacjenci z roczną utratą objętości mózgu wynoszącą ponad 0,8%, n (%)</b>	Analiza zbiorcza wyników z ULTIMATE I i II [4]	115^ (21,2%)	141^ (25,8%)	RR=0,82 [0,66; 1,02]^	>0,05^	-
<b>Pacjenci z roczną utratą objętości mózgu wynoszącą ponad 1,2%, n (%)</b>	Analiza zbiorcza wyników z ULTIMATE I i II [4]	87^ (16,1%)	103^ (18,8%)	RR=0,85 [0,66; 1,10]^	>0,05^	-

\*Wartości podane w referencji; #brak dowodów na aktywność choroby, takich jak brak potwierdzonych rzutów, brak aktywności w badaniu MRI i brak pogorszenia się niepełnosprawności po 12 tygodniach od 24. do 96. tygodnia, łącznie z 24. tygodniem; \$brak dowodów na aktywność choroby, takich jak brak potwierdzonych rzutów, brak aktywności w badaniu MRI i brak pogorszenia się niepełnosprawności po 12 tygodniach oraz utrata objętości mózgu poniżej przyjętego poziomu (punktu odcięcia: 0,4%, 0,8% lub 1,2% w skali roku); nd – niemożliwe do oszacowania z uwagi na brak danych odnośnie liczebności pacjentów w danej subpopulacji uwzględnionych w analizie punktu końcowego.

Przeprowadzona analiza zbiorcza wyników badań ULTIMATE I i II, wskazuje, że stosowanie ublituxymabu w porównaniu z teryflunomidem w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego, wiąże się **z istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ )**:

- wyższym prawdopodobieństwem uzyskania braku aktywności choroby (NEDA-3) pomiędzy 0 a 96 tygodniem terapii (NNT=4);
- wyższym prawdopodobieństwem uzyskania braku aktywności choroby (NEDA-4) pomiędzy 24 a 96 tygodniem terapii, przy przyjętej rocznej granicy dla redukcji objętości mózgu wynoszącej odpowiednio 0,4%, 0,8% i 1,2% (odpowiednio NNT=4, NNT=3, NNT=2);
- wyższym prawdopodobieństwem uzyskania braku aktywności choroby (NEDA-3) pomiędzy 24 a 96 tygodniem terapii, zarówno w subpopulacji pacjentów wcześniej leczonych jak i nieleczonych DMT, a także w subpopulacji pacjentów z początkiem choroby  $\leq 3$  lat przed diagnozą jak i  $> 3$  lat przed diagnozą choroby;
- niższym ryzykiem wystąpienia rzutu (NNT=9);
- niższym ryzykiem wystąpienia zmian GD+ (NNT=3);
- niższym ryzykiem wystąpienia nowych lub nowo powiększonych zmian w sekwencji T2 (NNT=2);

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic ( $p > 0,05$ ) pomiędzy grupami w zakresie odsetka pacjentów progresją choroby, a także roczną utratą objętości mózgu wynoszącą ponad 0,4%; 0,8% czy 1,2%.

**Tabela 9. Skuteczność kliniczna ublituksymabu w porównaniu z teryflunomidem, w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego – dodatkowe punkty końcowe związane z funkcjami poznawczymi (populacja ogólna).**

Punkt końcowy	Badanie	Grupa badana Ublituksymab	Grupa kontrolna Teryflunomid	WMD [95% CI]^	Wartość p^
<b>Wyjściowy wynik w teście Symbol Digit Modalities (SDMT), do 96 tygodnia, średnia (SD)</b>	Analiza zbiorcza wyników z ULTIMATE I i II [1]	49,2 (14,09), N=542	49,2 (14,00), N=545	0,0 [-1,45; 1,45]	>0,05
<b>Wynik w teście Symbol Digit Modalities (SDMT), do 96 tygodnia, średnia (SD)</b>		53,6 (14,1), N=493	52,5 (14,0), N=490	1,10 [-0,66; 2,86]	>0,05

^Wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych z referencji.

Przeprowadzona analiza zbiorcza wyników badań ULTIMATE I i II, wskazuje, że stosowanie ublituksymabu w porównaniu z teryflunomidem w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego, wiąże się brakiem istotnych statystycznie różnic ( $p > 0,05$ ) w zakresie szybkości przetwarzania informacji (funkcji poznawczych) na podstawie wyniku w teście Symbol Digit Modalities (SDMT), do 96 tygodnia terapii.

**Tabela 10. Skuteczność kliniczna ublituksymabu w porównaniu z teryflunomidem, w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego – punkty końcowe związane z poprawą (regresją) niepełnosprawności (populacja ogólna).**

Punkt końcowy	Badanie	Grupa badana Ublituksymab	Grupa kontrolna Teryflunomid	HR [95% CI]/ OR [95% CI]/RB [95% CI]	Wartość p*	NNT [95% CI]^
<b>Potwierdzona poprawa (regresja) niepełnosprawności po 12 tygodniach#, n/N (%)</b>	Analiza zbiorcza wyników z ULTIMATE I i II [1], [16],	65/543 (12%)	33/546 (6,0%)	HR=2,16 [1,41; 3,31]*  RB=1,98 [1,33; 2,96]^	<b>0,0003*</b>	<b>17</b> [11; 39]
<b>Potwierdzona poprawa (regresja) niepełnosprawności po 12 tygodniach w subpopulacji pacjentów wcześniej nieleczonych DMT, n/N (%)</b>	Analiza zbiorcza wyników z ULTIMATE I i II [7]	-	-	HR=2,03 [1,174; 3,513]*	<b>0,0095*</b>	-
<b>Potwierdzona poprawa (regresja) niepełnosprawności po 12 tygodniach w subpopulacji pacjentów wcześniej leczonych DMT, n/N (%)</b>	Analiza zbiorcza wyników z ULTIMATE I i II [7]	-	-	HR=2,582 [1,259; 5,296]*	<b>0,0076*</b>	-
<b>Potwierdzona poprawa (regresja) niepełnosprawności po 24 tygodniach#,</b>	Analiza zbiorcza wyników z	52/543 (9,6%)	28/546 (5,1%)	HR=2,03 [1,27; 3,25]*	<b>0,0026*</b>	<b>23</b> [14; 73]

Punkt końcowy	Badanie	Grupa badana Ublituxymab	Grupa kontrolna Teryflunomid	HR [95% CI]/ OR [95% CI]/RB [95% CI]	Wartość p*	NNT [95% CI]^
n/N (%)	ULTIMATE I i II [1], [16],			RB=1,87 [1,20; 2,90]^		
<b>Punkty końcowe związane z poprawą w rozszerzonej skali niepełnosprawności ruchowej (EDSS)</b>						
<b>Pacjenci z poprawą w skali EDSS o &gt;1 punkt, n (%)</b>	Analiza zbiorcza wyników z ULTIMATE I i II [7]	70/543 (12,9%)	38/546 (7,0%)	RB=1,85 [1,28; 2,70]^	<b>0,01*</b>	<b>17 [11; 42]</b>
<b>Pacjenci z stabilizacją lub poprawą wyniku w skali EDSS, n (%)</b>	Analiza zbiorcza wyników z ULTIMATE I i II [7]	474/543 (87,3%)	419/546 (76,7%)	RB=1,14 [1,08; 1,21]^	<b>0,0001*</b>	<b>10 [7; 17]</b>
<b>Pacjenci z jakkolwiek poprawą wyniku w skali EDSS, n (%)</b>	Analiza zbiorcza wyników z ULTIMATE I i II [7]	87/543 (16,0%)	59/546 (10,8%)	RB=1,48 [1,09; 2,02]^	<b>0,05*</b>	<b>20 [11; 85]</b>
<b>Pacjenci z jakkolwiek poprawą wyniku w skali EDSS, bez progresji, n (%)</b>	Analiza zbiorcza wyników z ULTIMATE I i II [7]	73/543 (13,4%)	47/546 (8,6%)	RB=1,56 [1,11; 2,21]^	<b>0,05*</b>	<b>21 [12; 89]</b>
<b>Pacjenci ze stabilizacją i poprawą wyniku w skali EDSS, bez progresji, n (%)</b>	Analiza zbiorcza wyników z ULTIMATE I i II [7]	460/543 (84,7%)	407/546 (74,5%)	RB=1,14 [1,07; 1,21]	<b>0,0001*</b>	<b>10 [7; 19]</b>
<b>Poprawa wyniku w skali EDSS</b>	Analiza zbiorcza wyników z ULTIMATE I i II [9]	-	-	OR=1,7 [1,2; 2,4]*	<b>0,0010*</b>	-
<b>Poprawa funkcji pęcherza</b>	Analiza zbiorcza wyników z ULTIMATE I i II [9]	-	-	OR=1,4 [1,0-1,8]*	<b>0,0222*</b>	-
<b>Poprawa funkcji czuciowych</b>	Analiza zbiorcza wyników z ULTIMATE I i II [9]	-	-	OR=1,4 [1,1; 1,9]*	<b>0,0052*</b>	-
<b>Pacjenci z wynikiem w skali EDSS ≤2 po 96 tygodniach, n (%)</b>	Analiza zbiorcza wyników z ULTIMATE I i II [8]	211^/542 (38,9%)	182^/546 (33,3%)	RB=1,17 [0,997; 1,37]	0,058*	-
<b>Wyniki w pozostałych skalach/testach</b>						
<b>Zmiana wyniku w teście 9-dołkowym (9-HPT)</b>	ULTIMATE I [17]	-	-	-	<b>0,0084*</b>	-
	ULTIMATE II [17]	-	-	-	<b>0,0106*</b>	-

Punkt końcowy	Badanie	Grupa badana Ublituksymab	Grupa kontrolna Teryflunomid	HR [95% CI]/ OR [95% CI]/RB [95% CI]	Wartość p*	NNT [95% CI]^
Pacjenci w poprawę o $\geq 20\%$ w teście 9-dołkowym (9-HPT), n (%)	Analiza zbiorcza wyników z ULTIMATE I i II [8]	62 <sup>^</sup> /543 (11,4%)	30 <sup>^</sup> /546 (5,5%)	RB=2,08 [1,37; 3,16] <sup>^</sup>	<0,01*	17 [11; 38]
Pacjenci w poprawę o $\geq 5$ sekund w teście 9-dołkowym (9-HPT), n (%)	Analiza zbiorcza wyników z ULTIMATE I i II [8]	59 <sup>^</sup> /543 (10,8%)	32 <sup>^</sup> /546 (5,9%)	RB=1,85 [1,23; 2,80] <sup>^</sup>	<0,01*	20 [12; 58]
Pacjenci z wyjściowym wynikiem w teście 25-stopowego marszu $\geq 10$ sekund, którzy w 96 tygodniu uzyskali poprawę wyniku o $\geq 6$ sekund, n (%)	Analiza zbiorcza wyników z ULTIMATE I i II [8]	11 (20,4%) N=56	7 (13,6%) N=49	RB=1,38 [0,60; 3,22] <sup>^</sup>	>0,05*	-
Zmiana wyniku w teście 25-stopowego marszu	ULTIMATE I [17]	-	-	-	0,0446*	-
	ULTIMATE II [17]	-	-	-	0,2861*	-
Zmiana wyniku w teście dodawania ze słuchu PASAT (ang. Paced Auditory Serial Addition Test)	ULTIMATE I [17]	-	-	-	0,7444*	-
	ULTIMATE II [17]	-	-	-	0,7915*	-

\*Wartości podane w referencji; #analiza nieuwzględniona w procedurze testowania hierarchicznego.

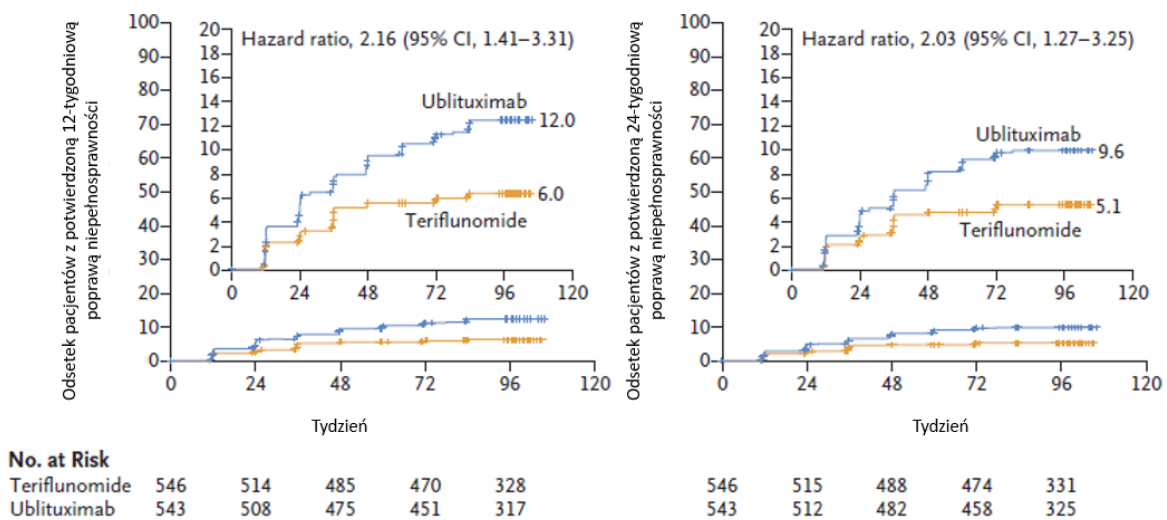
Przeprowadzona analiza zbiorcza wyników badań ULTIMATE I i II, wskazuje, że stosowanie ublituksymabu w porównaniu z teryflunomidem w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozlanego, wiąże się **z istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ )**:

- wyższym prawdopodobieństwem uzyskania potwierdzonej 12-tygodniowej poprawy niepełnosprawności (NNT=17), w tym w subpopulacji pacjentów wcześniej leczonych jak i nieleczonych DMT;
- wyższym prawdopodobieństwem uzyskania potwierdzonej 24-tygodniowej poprawy niepełnosprawności (NNT=23);
- wyższym prawdopodobieństwem uzyskania poprawy wyniku w skali EDSS o  $>1$  punkt (NNT=17);
- wyższym prawdopodobieństwem uzyskania stabilizacji wyniku w skali EDSS (NNT=10);
- wyższym prawdopodobieństwem uzyskania jakiegokolwiek poprawy wyniku w skali EDSS (NNT=21);
- wyższym prawdopodobieństwem uzyskania jakiegokolwiek poprawy wyniku w skali EDSS, bez progresji (NNT=20);
- wyższym prawdopodobieństwem uzyskania stabilizacji lub poprawy wyniku w skali EDSS, bez progresji (NNT=10);
- wyższym prawdopodobieństwem uzyskania poprawy funkcji pęcherza, funkcji czuciowych, w skali

EDSS;

- poprawą sprawności rąk w teście 9-dółkowym, w tym poprawą o  $\geq 20\%$  (NNT=17), i poprawą o  $\geq 5$  sekund (NNT=20);
- poprawą wyniku z 25-stopowym teście marszu (tylko w badaniu ULTIMATE I, w badaniu ULTIMATE II – brak różnic pomiędzy grupami).

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic ( $p > 0,05$ ) pomiędzy grupami w zakresie odsetka pacjentów z wynikiem w skali EDSS  $\leq 2$  po 96 tygodniach terapii jak również w zakresie zmiany wyniku w teście PASAT (ang. *Paced Auditory Serial Addition Test*).



**Rysunek 3. Porównanie skuteczności klinicznej ublituksymabu z teryflunomidem w populacji dorosłych pacjentów z rzutowym stwardnieniem rozsianym – potwierdzona poprawa niepełnosprawności po 12 i 24 tygodniach, zbiorczo w badaniach ULTIMATE I i ULTIMATE II [1].**

Wśród uczestników leczonych ublituksymabem 53,3% osiągnęło NEDA-3 w tygodniach 0–24, a 45,2% uczestników utrzymało NEDA-3 w tygodniach 24–96. Ponadto 36,9% uczestników miało dowody na aktywność choroby (EDA) w tygodniach 0–24, ale NEDA-3 w tygodniach 24–96, co daje całkowity odsetek uczestników z NEDA-3 wynoszący 82,1% w tygodniach 24–96. Po około 6 miesiącach leczenia 92,4% uczestników osiągnęło NEDA-3 w tygodniach 24–48, a 83,5% uczestników utrzymało wynik NEDA-3 w tygodniach 48–96. Dodatkowe 4,8% uczestników miało EDA w tygodniach 24–48, ale osiągnęło NEDA-3 w tygodniach 48–96, co daje w sumie 88,2% uczestników z NEDA-3 w tygodniach 48–96 [5].

Podczas indywidualnych wizyt zaobserwowano znaczną poprawę w przypadku stosowania ublituksymabu w porównaniu z teryflunomidem w zakresie punktacji EDSS (tygodnie 48–96), dla skali funkcjonalnej jelit/pęcherza (tygodnie 24–96), oceny czuciowej (tygodnie 48–96), mózdzku (tygodnie

48, 84, 96), funkcji mózgowych/umysłowych (tygodnie 48, 72, 84) oraz funkcji chodzenia i piramidalnych (tydzień 96) ( $p < 0,05$ ) [9].

Wśród pacjentów z wyjściowym wynikiem w skali EDSS  $\geq 2,0$  poprawę o 1,0, 1,5 i 2,0 punktów EDSS po 96 tygodniach zaobserwowano odpowiednio u 12,6% w porównaniu z 7,0%, 6,2% w porównaniu z 2,2% oraz 3,0% w porównaniu z 1,1% pacjentów leczonych odpowiednio ublituksymabem w porównaniu z teryflunomidem [8].

### 5.1.3. PUNKTY KOŃCOWE ZWIĄZANE Z WYNIKAMI REZONANSU MAGNETYCZNEGO (MRI)

**Tabela 11. Skuteczność kliniczna ublituksymabu w porównaniu z teryflunomidem, w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego – wyniki obrazowania metodą rezonansu magnetycznego (populacja ogólna).**

Punkt końcowy	Badanie	Grupa badana Ublituksymab	Grupa kontrolna Teryflunomid	RR [95% CI]/różnica [95% CI]/WMD [95% CI]	Wartość p
Liczba zmian GD+ w obrazach T1-zależnych w przeliczeniu na skan do 96 tygodnia, średnia [95% CI] (SE, SD)^	ULTIMATE I [1], [16], [29], [31]	0,02 [0,01; 0,03] (SE=0,0051; SD=0,08^) N=265	0,49 [0,35; 0,68] (SE=0,0842; SD=1,38^) N=270	RR=0,03 [0,02; 0,06]*  % redukcja: 96,7%*  WMD=-0,47 [-0,64; -0,30]^	<0,001*
	ULTIMATE II [1], [16], [30], [32]	0,01 [0,00; 0,02] (SE=0,0051; SD=0,08^), N=272	0,25 [0,16; 0,39] (SE=0,0587; SD=0,96^) N=268	RR=0,04 [0,02; 0,06]*  % redukcja: 96,5%*  WMD=-0,24 [-0,35; -0,13]^	<0,001*
<b>Meta-analiza wyników badań ULTIMATE I i II (random effects) Cochran Q=5,0190 (df=1), p=0,0251</b>				WMD=-0,34 [-0,57; -0,12]^	<0,05^
Liczba nowych lub powiększonych zmian w obrazach T2-zależnych w przeliczeniu na skan do 96 tygodnia, średnia [95% CI] (SE, SD)^	ULTIMATE I [1], [16], [29], [31]	0,21 [0,14; 0,32] (SE=0,0459; SD=0,75^) N=265	2,79 [2,14; 3,64] (SE=0,3827; SD=6,29^) N=270	RR=0,08 [0,06; 0,10]*  % redukcja: 92,4%*  WMD=-2,58 [-3,35; -1,82]^	<0,001*
	ULTIMATE II [1], [16], [30], [32]	0,28 [0,20; 0,40] (SE=0,0510; SD=0,84^), N=272	2,83 [2,13; 3,77] (SE=0,4184; SD=6,84^) N=267	RR=0,10 [0,07; 0,14]*  % redukcja: 90,0%*  WMD=-2,55 [-3,37; -1,73]^	<0,001*
<b>Meta-analiza wyników badań ULTIMATE I i II (fixed effects) Cochran Q=0,0028 (df=1), p=0,9581</b>				WMD=-2,57 [-3,12; -2,01]^	<0,05^
Zmiana objętości mózgu od wartości wyjściowej do 96 tygodnia, średnia liczona metodą	ULTIMATE I [1], [31], [29],	-0,20 [-0,23; -0,17], (SE=0,0153; SD=0,25^) N=265	-0,13 [-0,16; -0,10], (SE=0,0153; SD=0,25^) N=270	Różnica=-0,07 [-0,11; -0,04]*  WMD=-0,07 [-0,11; -0,03]^	<0,05^

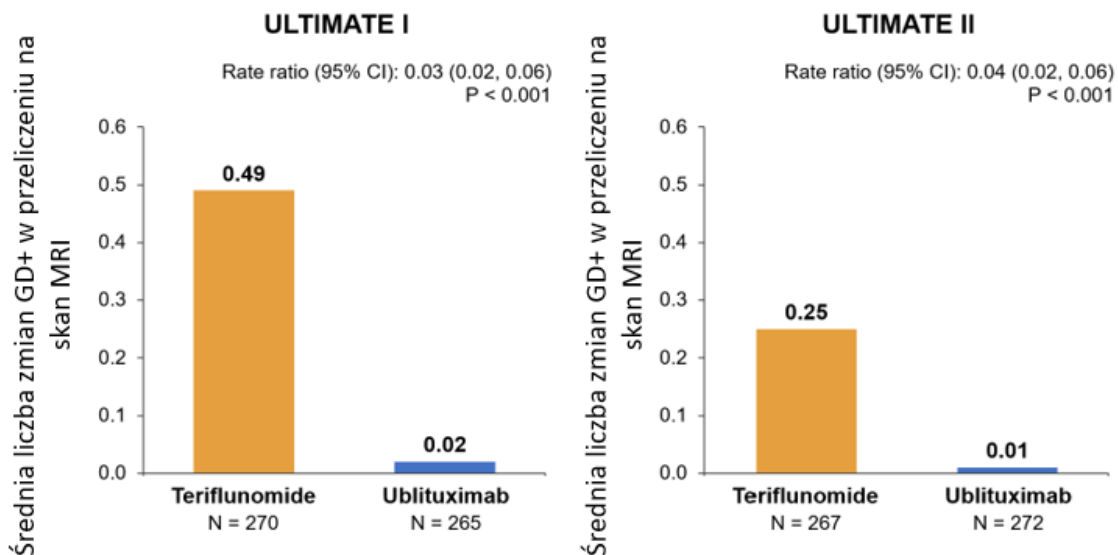
Punkt końcowy	Badanie	Grupa badana Ublituxymab	Grupa kontrolna Teryflunomid	RR [95% CI]/różnica [95% CI]/WMD [95% CI]	Wartość p
najmniejszych kwadratów [95% CI] (%) (SE, SD)^	ULTIMATE II [1], [30], [32]	-0,19 [-0,23; -0,16], (SE=0,0179; SD=0,30^)^ N=272	-0,18 [-0,21; -0,15], (SE=0,0153; SD=0,25^)^ N=267	Różnica=-0,02 [-0,05; 0,02] WMD=-0,01 [-0,06; 0,04]^	>0,05^
<b>Meta-analiza wyników badań ULTIMATE I i II (random effects) Cochran Q=3,4903 (df=1), p=0,0617</b>				WMD=-0,04 [-0,10; 0,02]^	>0,05^

RR (ang. *rate ratio*) – współczynnik częstości; N – liczba ocenianych pacjentów; \*Wartości podane w referencji ^wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych z referencji.

Przeprowadzona meta-analiza wyników badań ULTIMATE I i II, wskazuje, że stosowanie ublituxymabu w porównaniu z teryflunomidem w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego, wiąże się z **istotnie statystycznie (p<0,05)**:

- mniejszą liczbą nowych zmian GD+;
- mniejszą liczbą nowych lub nowo powiększonych zmian w sekwencji T2 w przeliczeniu na skan; w czasie 96 tygodni terapii.

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic (p>0,05) pomiędzy grupami w zakresie zmiany objętości mózgu do 96 tygodnia terapii.



**Rysunek 4. Porównanie skuteczności klinicznej ublituxymabu z teryflunomidem w populacji dorosłych pacjentów z rzutowym stwardnieniem rozsianym – średnia liczba zmian GD+ w badaniach ULTIMATE I i ULTIMATE II [1].**



**Tabela 12. Skuteczność kliniczna ublituksymabu w porównaniu z teryflunomidem, w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego – dodatkowe wyniki obrazowania metodą rezonansu magnetycznego (populacja ogólna).**

Punkt końcowy	Badanie	Grupa badana Ublituksymab	Grupa kontrolna Teryflunomid	Różnica*	Wartość p*
Zmiana objętości hipointensywnych zmian w sekwencji T1 od wartości wyjściowej do 96 tygodnia, średnia liczona metodą najmniejszych kwadratów [95% CI] (ml)	Analiza zbiorcza wyników z ULTIMATE I i II [6]	6,32 [-0,82; 13,46]	24,87 [17,77; 31,96]	-	<0,0001*
Zmiana objętości wzgórza od wartości wyjściowej do 96 tygodnia, średnia liczona metodą najmniejszych kwadratów [95% CI] (%)	Analiza zbiorcza wyników z ULTIMATE I i II [6]	-1,34 [-1,56; -1,12]	-1,71 [-1,93; -1,50]	-22%*	0,0013*

\*Wartości podane w referencji.

Przeprowadzona analiza zbiorcza wyników badań ULTIMATE I i II, wskazuje, że stosowanie ublituksymabu w porównaniu z teryflunomidem w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego, wiąże się z **istotnie statystycznie (p<0,05) niższą objętością hipointensywnych zmian w sekwencji T1 jak również niższą procentową redukcją objętości wzgórza w 96 tygodniu terapii.**

#### 5.1.4. PUNKTY KOŃCOWE ZWIĄZANE Z JAKOŚCIĄ ŻYCIA

W referencji [15] przedstawiono wyniki analizy *post-hoc* dotyczące oceny jakości życia związanej ze zdrowiem, łącznie dla badań ULTIMATE I i ULTIMATE II (ublituksymab, N=543; teryflunomid, N=546). Jakość życia oceniano w kwestionariuszu MSQOL-54 (ang. *Multiple Sclerosis Quality of Life-54*), w tym krótkim, 36-elementowym kwestionariuszu (SF-36; ang. *Short Form-36*). Analizę zmian w stosunku do wartości wyjściowych przeprowadzono dla tygodniach 24, 48 i 96 i oceniano na podstawie danych z wszystkich punktów czasowych, względem wartości wyjściowej, stosując powtarzane pomiary w modelu mieszanym.

**Tabela 13. Skuteczność kliniczna ublituksymabu w porównaniu z teryflunomidem, w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego – zmiana jakości życia w 96 tygodniu względem wartości wyjściowych, oceniana w kwestionariuszu Multiple Sclerosis Quality of Life-54 (MSQOL-54).**

Punkt końcowy	Badanie	Grupa badana Ublituksymab, N=543	Grupa kontrolna Teryflunomid, N=546	WMD [95% CI]^	Wartość p*
Ogólna jakość życia; średnia [punkty]	Analiza zbiorcza wyników z	1,2	-0,1	1,3	<0,05*
Zdrowie fizyczne [złożone]; średnia [punkty]		1,9	-0,7	2,6	<0,05*

Punkt końcowy	Badanie	Grupa badana Ublituksymab, N=543	Grupa kontrolna Teryflunomid, N=546	WMD [95% CI]^	Wartość p*
Zdrowie psychiczne [złożone], średnie [punkty]	ULTIMATE I i II [15]	2,8	0,5	2,3	<0,05*
Ograniczenia pełnionych ról w aspekcie fizycznym, średnia [punkty]		3,7	-1,7	5,4	<0,05*
Ograniczenia pełnionych ról w aspekcie emocjonalnym, średnia [punkty]		2,4	-1,1	3,5	>0,05*
Zdrowie fizyczne, średnia [punkty]		2,0	-1,5	2,5	<0,05*
Zmiana w zdrowiu, średnia [punkty]		17,2	12,4	4,8	<0,05*
Funkcje poznawcze, średnia [punkty]		0,5	-1,0	1,5	>0,05*
Dobrostan psychiczny, średnia [punkty]		3,5	2,3	1,2	>0,05*
Energia, średnia [punkty]		2,1	0,1	2,0	<0,05*
Percepcja zdrowia, średnia [punkty]		0,7	-0,4	1,1	>0,05*
Dystres zdrowotny, średnia [punkty]		4,4	2,2	2,2	>0,05*
Ból, średnia [punkty]		-2,6	-3,3	-0,7	>0,05*
Satysfakcja z funkcji seksualnych, średnia [punkty]		-3,5	-3,2	-0,3	>0,05*
Funkcjonowanie seksualne, średnia [punkty]		-4,1	-4,9	0,8	>0,05*
Funkcjonowanie społeczne, średnia [punkty]		0,3	-1,1	1,4	>0,05*

\*wartość podana w referencji.

Przeprowadzona analiza zbiorcza wyników badań ULTIMATE I i II, wskazuje, że stosowanie ublituksymabu w porównaniu z teryflunomidem w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego, **wiąże się z istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ )** lepszą ogólną jakością życia ocenianą w kwestionariuszu Multiple Sclerosis Quality of Life-54 (MSQOL-54), w tym w zakresie zdrowia fizycznego, psychicznego, ograniczenia pełnionych ról w aspekcie fizycznym, zdrowia psychicznego, zmiany jakości zdrowia, energii.

Nie odnotowano natomiast istotnych statystycznie różnic ( $p > 0,05$ ) pomiędzy grupami w zakresie następujących aspektów ocenianych w kwestionariuszu MSQOL-54: ograniczenia pełnionych ról w aspekcie emocjonalnym, funkcji poznawczych, dobrostanu psychicznego, percepcji zdrowia, dystresu zdrowotnego, bólu, satysfakcji z funkcji seksualnych, funkcjonowania seksualnego czy społecznego.

**Tabela 14. Skuteczność kliniczna ublituksymabu w porównaniu z teryflunomidem, w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozlanego – zmiana jakości życia w 96 tygodniu względem wartości wyjściowych, oceniana w kwestionariuszu SF-36.**

Komponent kwestionariusza	Badanie	Grupa badana Ublituksymab, N=543	Grupa kontrolna Teryflunomid, N=546	RR [95% CI]/WMD [95% CI]*	Wartość p*
Komponenta dotycząca zdrowia fizycznego [łącznie], średnia	Analiza zbiorcza wyników z ULTIMATE I i II [15]	0,1	-1,0	1,1	<b>0,01*</b>
Komponenta dotycząca zdrowia psychicznego [łącznie], średnia		1,6	1,0	0,6	0,28*
Ból ciała, średnia		-1,1	-1,5	0,4	0,43*
Stan zdrowia ogólnie, średnia		0,4	-0,1	0,5	0,23*
Zdrowie psychiczne, średnia		2,0	1,3	0,7	0,22*
Funkcjonowanie fizyczne, średnia		0,8	-0,6	1,4	<b>0,001*</b>
Pełnienie ról – aspekt emocjonalny, średnia		0,8	-0,3	1,1	0,12
Pełnienie ról – aspekt fizyczny, średnia		1,0	-0,5	1,5	<b>0,01*</b>
Funkcjonowanie społeczne, średnia		0,6	0,2	0,4	0,42*
Witalność, średnia		1,2	0,3	0,9	0,06*

\*wartość podana w referencji.

Przeprowadzona analiza zbiorcza wyników badań ULTIMATE I i II, wskazuje, że stosowanie ublituksymabu w porównaniu z teryflunomidem w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozlanego, **wiąże się z istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ )** lepszą ogólną jakością życia ocenianą w kwestionariuszu SF-36, w tym w zakresie: komponenty dotyczącej zdrowia fizycznego, funkcjonowania fizycznego czy pełnienia ról w aspekcie fizycznym.

Nie odnotowano natomiast istotnych statystycznie różnic ( $p > 0,05$ ) pomiędzy grupami w zakresie następujących aspektów ocenianych w kwestionariuszu SF-36: komponenty dotyczącej zdrowia psychicznego, bólu ciała, ogólnego stanu zdrowia, zdrowia psychicznego, pełnienia ról w aspekcie emocjonalnym, funkcjonowania społecznego czy witalności.

### 5.1.5. POZOSTAŁE PUNKTY KOŃCOWE

U uczestników, którzy otrzymali ublituksymab, zaobserwowano zmniejszenie mediany liczby limfocytów B z CD19+ o 96%, 24 godziny po pierwszej dawce, a u uczestników, którzy otrzymali teryflunomid, zaobserwowano wzrost o 53%. Do końca podwójnie zaślepionego okresu badania, liczba limfocytów B z CD19+ zmniejszyła się o 97% w przypadku pacjentów leczonych ublituksymabem i o 18% w przypadku pacjentów stosujących teryflunomid [1].

Przed pierwszą infuzją w otwartej fazie przedłużonej (OLE) średnia liczba limfocytów B u pacjentów leczonych ublituksymabem wzrosła do 23,8% wartości wyjściowej. Kinetyka i stopień utraty limfocytów B były podobne we wszystkich ocenianych podgrupach. W 96., 100., 104. tygodniu i w 1. dniu OLE (24., 28., 32. i średnio 55 tygodni po przyjęciu ostatniej dawki) u odpowiednio u 3,7%, 7,7%, 15,1% i 62,4% wszystkich uczestników wystąpiło uzupełnienie limfocytów B. Średnie poziomy limfocytów B (komórek/ $\mu$ l) podczas pierwszej wizyty w czasie OLE (średnio 50–55 tygodni po ostatniej dawce) były nieco wyższe w podgrupach w wieku <38 lat (63,5 w porównaniu z 37,7 w przypadku  $\sim$ 38 lat), BMI <30 kg/m<sup>2</sup> (54,4 w porównaniu z 31,4 dla  $\geq$ 30 kg/m<sup>2</sup>) i mężczyzn (57,3 w porównaniu z 51,0 dla kobiet). Charakterystyka uczestników i choroby była podobna wśród osób z nawrotem liczby limfocytów B i bez niego, obserwowanym co najmniej raz między 12. a 96. tygodniem (włącznie) [11].

### 5.1.6. ANALIZY W PODGRUPACH

Wyniki analiz w subpopulacjach pacjentów z:

- wysoce aktywną chorobą;
- bez aktywności choroby;
- bez rzutów w trakcie badania;
- wcześniej nieleczonych DMT;

przedstawiono w aneksie, w rozdziale 15.5.

**Wyniki w ww. subpopulacjach są zasadniczo spójne z wynikami w populacji ogólnej pacjentów uczestniczących w badaniach ULTIMATE I i II. Wcześniejsze rozpoczęcie terapii ublituksymabem wiązało się z poprawą wyników w zakresie niepełnosprawności mierzonych za pomocą EDSS i MSFC w porównaniu z teryflunomidem, u wcześniej nieleczonych uczestników, stratyfikowanych według czasu od pierwszego objawu stwardnienia rozsianego. Wnioskowana interwencja jest ponadto skuteczna w subpopulacji pacjentów z wysoką aktywnością choroby.**

## 5.2. ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA UBLITUKSYMABU W PORÓWNANIU DO TERYFLUNOMIDU W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z RZUTOWYMI POSTACIAMI STWARDNIENIA ROZSIANEGO

W ocenie bezpieczeństwa uwzględniono:

- w badaniu ULTIMATE I: 273 pacjentów z grupy badanej, stosującej ublituksymab i 275 z grupy kontrolnej, leczonej teryflunomidem;
- w badaniu ULTIMATE II: 272 pacjentów z grupy badanej, stosującej ublituksymab i 273 z grupy kontrolnej, leczonej teryflunomidem [1].

### 5.2.1. OGÓLNY PROFIL BEZPIECZEŃSTWA

Tabela 15. Bezpieczeństwo stosowania ublituksymabu w porównaniu z teryflunomidem, w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego – ogólny profil bezpieczeństwa.

Punkt końcowy, n/N (%)	Badanie	Grupa badana Ublituksymab	Grupa kontrolna Teryflunomid	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNH [95% CI]*
Jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane [zaistniałe w trakcie leczenia]	ULTIMATE I [1], [29], [31]	235/273 (86,1%)	245/275 (89,1%)	0,97 [0,90; 1,03]	>0,05	-
	ULTIMATE II [1], [30], [32]	251/272 (92,3%)	256/273 (93,8%)	0,98 [0,94; 1,03]	>0,05	-
	Analiza zbiorcza wyników z ULTIMATE I i II [1]	486/545 (89,2%)	501/548 (91,4%)	0,98 [0,94; 1,01]	>0,05	-
<b>Meta-analiza wyników badań ULTIMATE I i II (fixed effects) Cochran Q=0,23 (df=1), p=0,632</b>				0,98 [0,94; 1,01]	>0,05	-
Zdarzenia niepożądane $\geq 3$ stopnia nasilenia	Analiza zbiorcza wyników z ULTIMATE I i II [1]	116/545 (21,3%)	77/548 (14,1%)	1,51 [1,17; 1,97]	<0,05	13 [8; 36]
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	ULTIMATE I [1]	18/273 (6,6%)	2/275 (0,7%)	9,07 [2,37; 34,96]	<0,05	17 [10; 32]
	ULTIMATE II [1]	5/272 (1,8%)	2/273 (0,7%)	2,51 [0,57; 11,15]	>0,05	-
<b>Meta-analiza wyników badań ULTIMATE I i II (fixed effects) Cochran Q=1,38 (df=1), p=0,2409</b>				5,78 [2,01; 16,61]	<0,05	28 [17; 56]
Infekcje	ULTIMATE I [1]	135/273 (49,5%)	133/275 (48,4%)	1,02 [0,86; 1,21]	>0,05	-
	ULTIMATE II [1]	169/272 (62,1%)	165/273 (60,4%)	1,03 [0,90; 1,18]	>0,05	-
	Analiza zbiorcza wyników z ULTIMATE I i II [1]	304/545 (55,8%)	298/548 (54,4%)	1,03 [0,92; 1,14]	>0,05	-
<b>Meta-analiza wyników badań ULTIMATE I i II (fixed effects) Cochran Q=0,002 (df=1), p=0,9608</b>				1,03 [0,92; 1,14]	>0,05	-

Punkt końcowy, n/N (%)	Badanie	Grupa badana Ublituksymab	Grupa kontrolna Teryflunomid	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNH [95% CI]*
<b>Ciężkie zdarzenia niepożądane</b>	ULTIMATE I [1], [29], [31]	31/273 (11,4%)	19/275 (6,9%)	1,64 [0,96; 2,82]	>0,05	-
	ULTIMATE II [1], [30], [32]	28/272 (10,3%)	21/273 (7,7%)	1,34 [0,79; 2,29]	>0,05	-
	Analiza zbiorcza wyników z ULTIMATE I i II [1]	59/545 (10,8%)	40/548 (7,3%)	1,48 [1,01; 2,17]	<b>&lt;0,05</b>	<b>28 [14; 809]</b>
<b>Meta-analiza wyników badań ULTIMATE I i II (fixed effects) Cochran Q=0,27 (df=1), p=0,06</b>				1,48 [1,01; 2,18]	<b>&lt;0,05</b>	<b>28 [14; 809]</b>
<b>Ciężkie infekcje‡</b>	ULTIMATE I [1]	15/273 (5,5%)	6/275 (2,2%)	2,52 [1,03; 6,21]	<b>&lt;0,05</b>	<b>30 [14; 966]</b>
	ULTIMATE II [1]	12/272 (4,4%)	10/273 (3,7%)	1,20 [0,54; 2,68]	>0,05	-
	Analiza zbiorcza wyników z ULTIMATE I i II [1]	27*/545 (5,0%)	16*/548 (2,9%)	1,70 [0,93; 3,09]	>0,05	-
<b>Meta-analiza wyników badań ULTIMATE I i II (fixed effects) Cochran Q=1,36 (df=1), p=0,244</b>				1,70 [0,92; 3,11]	>0,05	-
<b>Nowotwory złośliwe†</b>	ULTIMATE I [1]	0/273 (0%)	0/275 (0%)	-	-	-
	ULTIMATE II [1]	2/272 (0,7%)	1/273 (0,4%)	2,01 [0,26; 15,27]	>0,05	-
<b>Meta-analiza wyników badań ULTIMATE I i II (fixed effects) Cochran Q=0 (df=0), p=-</b>				2,01 [0,18; 22,01]	>0,05	-
<b>Zgony</b>	ULTIMATE I [1]	2/273 (0,7%)	0/275 (0%)	Peto OR=7,47 [0,47; 119,75]	>0,05	-
	ULTIMATE II [1]	1/272 (0,4%)	0/273 (0%)	Peto OR=7,42 [0,15; 373,76]	>0,05	-
<b>Meta-analiza wyników badań ULTIMATE I i II (fixed effects) Cochran Q=0,00 (df=1), p=0,9976</b>				Peto OR=7,45 [0,77; 71,75]	>0,05	-

\*Wartości obliczone przez Autorów Analizy na podstawie danych z publikacji referencyjnej. Pokazane są dane zebrane podczas podwójnie zaślepionej fazy leczenia. † W obu badaniach nowotwory, które wystąpiły w grupie otrzymującej ublituksymab, dotyczyły nowotworów endometrium (czas do wystąpienia, 558 dni) i macicy (czas do wystąpienia, 210 dni). W grupie otrzymującej teryflunomid wystąpił nowotwór języka (czas do wystąpienia, 494 dni). ‡ W obu badaniach najczęściej zgłaszanymi ciężkimi infekcjami było zapalenie płuc w grupie otrzymującej ublituksymab i zakażenia dróg moczowych w grupie otrzymującej teryflunomid.

Przeprowadzona meta-analiza wyników badań ULTIMATE I i II wskazuje, że stosowanie ublituksymabu w porównaniu z teryflunomidem w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego, **wiąże się z brakiem istotnych statystycznie różnic (p>0,05) w zakresie ryzyka wystąpienia:**

- jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych;
- infekcji;
- ciężkich infekcji, przy czym indywidualnie, w badaniu ULTIMATE I wykazano istotnie statystycznie wyższe ryzyko w wyniku zastosowania ublituksymabu (NNH=30);
- nowotworów złośliwych;

- zgonu;
- w czasie 96 tygodni terapii.

Przeprowadzona meta-analiza wyników badań ULTIMATE I i II wykazała, że stosowanie ublituksymabu w porównaniu z teryflunomidem w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego **wiąże się z istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) wyższym ryzykiem wystąpienia:**

- zdarzeń niepożądanych o  $\geq 3$  stopniu nasilenia (NNH=13);
- zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia (NNH=28), przy czym w samym badaniu ULTIMATE II różnica pomiędzy grupami była nieistotna statystycznie;
- ciężkich zdarzeń niepożądanych (NNH=28), przy czym w analizie wyników indywidualnych badań ULTIMATE I i II różnica pomiędzy grupami była nieistotna statystycznie;

w czasie 96 tygodni terapii.

Wśród pacjentów leczonych ublituksymabem odnotowano trzy zgony – po jednym w wyniku zapalenia płuc, zapalenia mózgu po odrze i zapalenia jajowodów po ciąży pozamacicznej [1].

Większość infekcji była związana z drogami oddechowymi i miała nasilenie 1. lub 2. stopnia. Nie odnotowano przypadków infekcji oportunistycznych jak również przypadków postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii [1].

Wszystkie poszczególne ciężkie zdarzenia niepożądane występowały z częstością  $< 2\%$  w którejkolwiek z grup w badaniu ULTIMATE I [29], [31] i ULTIMATE II [30], [32].

### **5.2.2. POSZCZEGÓLNE ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE**

Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi, które wystąpiły u co najmniej 10% pacjentów leczonych ublituksymabem, były reakcje związane z wlewem (47,7%), ból głowy (34,3%), zapalenie nosogardła (18,3%), gorączka (13,9%) i nudności (10,6%).

Do działań niepożądanych, które wystąpiły u co najmniej 10% pacjentów otrzymujących teryflunomidu, należały: ból głowy (26,6%), zapalenie nosogardła (17,9%), łysienie (15,3%), reakcje związane z wlewem (12,2%) i biegunka (10,6%) [1].



**Tabela 16. Bezpieczeństwo stosowania ublituksymabu w porównaniu z teryflunomidem, w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego – poszczególne zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia, które wystąpiły u co najmniej 5% pacjentów w którejkolwiek z grup, w którymkolwiek z badań.**

Punkt końcowy	Badanie	Grupa badana Ublituksymab	Grupa kontrolna Teryflunomid	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]*
<b>Infekcje</b>						
<b>Zapalenie nosogardła</b>	Analiza zbiorcza wyników z ULTIMATE I i II [1]	100 <sup>^</sup> /545 (18,3%)	98 <sup>^</sup> /548 (17,9%)	1,03 [0,80; 1,32]	>0,05	-
<b>Infekcje dróg oddechowych</b>	Analiza zbiorcza wyników z ULTIMATE I i II [1]	42 <sup>^</sup> /545 (7,7%)	28 <sup>^</sup> /548 (6,9%)	1,51 [0,95; 2,39]	>0,05	-
<b>Zapalenie gardła</b>	Analiza zbiorcza wyników z ULTIMATE I i II [1]	32 <sup>^</sup> /545 (5,9%)	12 <sup>^</sup> /548 (2,2%)	2,68 [1,41; 5,10]	<b>&lt;0,05</b>	<b>NNH=27 [16; 71]</b>
<b>Infekcje dróg moczowych</b>	Analiza zbiorcza wyników z ULTIMATE I i II [1]	22 <sup>^</sup> /545 (4,0%)	29 <sup>^</sup> /548 (5,3%)	0,76 [0,45; 1,30]	>0,05	-
<b>Infekcja wirusem Herpes zoster</b>	Analiza zbiorcza wyników z ULTIMATE I i II [1]	31 <sup>^</sup> /545 (5,7%)	25 <sup>^</sup> /548 (4,6%)	1,25 [0,75; 2,07]	>0,05	-
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>						
<b>Ogółem</b>	ULTIMATE I [1]	42/273 (15,4%)	28/275 (10,2%)	1,51 [0,97; 2,36]	>0,05	-
	ULTIMATE II [1]	39/272 (14,3%)	42/273 (15,4%)	0,93 [0,62; 1,39]	>0,05	-
<b>Meta-analiza wyników badań ULTIMATE I i II (fixed effects) Cochran Q=2,4766 (df=1), p=0,1156</b>				1,16 [0,86; 1,57]	>0,05	-
<b>Linfopenia</b>	ULTIMATE I [1], [29], [31]	27/273 (9,9%)	4/275 (1,5%)	6,80 [2,53; 18,45]	<b>&lt;0,05</b>	<b>NNH=11 [7; 20]</b>
	ULTIMATE II [1], [30], [32]	26/272 (9,6%)	2/273 (0,7%)	13,05 [3,48; 49,39]	<b>&lt;0,05</b>	<b>NNH=11 [7; 18]</b>
<b>Meta-analiza wyników badań ULTIMATE I i II (fixed effects) Cochran Q=0,5338 (df=1), p=0,465</b>				8,88 [3,85; 20,50]	<b>&lt;0,05</b>	<b>NNH=11 [8; 16]</b>
<b>Anemia</b>	ULTIMATE I [1]	7/273 (2,6%)	7/275 (2,5%)	1,01 [0,37; 2,72]	>0,05	-
	ULTIMATE II [1], [30], [32]	9/272 (3,3%)	14/273 (5,1%)	0,65 [0,29; 1,43]	>0,05	-
<b>Meta-analiza wyników badań ULTIMATE I i II (fixed effects) Cochran Q=0,4375 (df=1), p=0,5084</b>				0,77 [0,40; 1,45]	>0,05	-
<b>Zaburzenia kardiologiczne</b>						
<b>Ogółem</b>	ULTIMATE I [1]	10/273 (3,7%)	6/275 (2,2%)	1,68 [0,64; 4,39]	>0,05	-
	ULTIMATE II [1]	29/272 (10,7%)	15/273 (5,5%)	1,94 [1,08; 3,51]	<b>&lt;0,05</b>	<b>NNH=19 [10; 164]</b>
<b>Meta-analiza wyników badań ULTIMATE I i II (fixed effects) Cochran Q=0,0594 (df=1), p=0,8075</b>				1,87 [1,12; 3,12]	<b>&lt;0,05</b>	<b>NNH=30 [16; 156]</b>
<b>Tachykardia zatokowa</b>	ULTIMATE I [1]	0/273 (0%)	0/275 (0%)	-	-	-

Punkt końcowy	Badanie	Grupa badana Ublituksymab	Grupa kontrolna Teryflunomid	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]*
	ULTIMATE II [1], [30], [32]	20/272 (7,4%)	5/273 (1,8%)	4,01 [1,59; 10,22]	<0,05	NNH=18 [10; 46]
<b>Meta-analiza wyników badań ULTIMATE I i II (fixed effects) Cochran Q=0 (df=0), p=-</b>				4,01 [1,53; 10,54]	<0,05	NNH=36 [20; 93]
<b>Zaburzenia żołądkowo-jelitowe</b>						
<b>Ogółem</b>	ULTIMATE I [1]	68/273 (24,9%)	68/275 (24,7%)	1,01 [0,75; 1,35]	>0,05	-
	ULTIMATE II [1]	95/272 (34,9%)	106/273 (38,8%)	0,90 [0,72; 1,12]	>0,05	-
<b>Meta-analiza wyników badań ULTIMATE I i II (fixed effects) Cochran Q=0,3715 (df=1), p=0,5422</b>				0,94 [0,79; 1,12]	>0,05	-
<b>Nudności</b>	ULTIMATE I [1], [29], [31]	29/273 (10,6%)	15/275 (5,5%)	1,95 [1,08; 3,53]	<0,05	NNH=19 [10; 157]
	ULTIMATE II [1], [30], [32]	29/272 (10,7%)	28/273 (10,3%)	1,04 [0,64; 1,69]	>0,05	-
<b>Meta-analiza wyników badań ULTIMATE I i II (fixed effects) Cochran Q=2,5200 (df=1), p=0,1124</b>				1,36 [0,93; 1,97]	>0,05	-
<b>Ból brzucha</b>	ULTIMATE I [1], [29], [31]	15/273 (5,5%)	9/275 (3,3%)	1,68 [0,76; 3,70]	>0,05	-
	ULTIMATE II [1], [30], [32]	28/272 (10,3%)	12/273 (4,4%)	2,34 [1,23; 4,47]	<0,05	NNH=16 [9; 63]
<b>Meta-analiza wyników badań ULTIMATE I i II (fixed effects) Cochran Q=0,3927 (df=1), p=0,5309</b>				2,06 [1,24; 3,42]	<0,05	NNH=24 [14; 76]
<b>Biegunka</b>	ULTIMATE I [1], [29], [31]	19/273 (7,0%)	26/275 (9,5%)	0,74 [0,42; 1,29]	>0,05	-
	ULTIMATE II [1], [30], [32]	25/272 (9,2%)	32/273 (11,7%)	0,78 [0,48; 1,28]	>0,05	-
<b>Meta-analiza wyników badań ULTIMATE I i II (fixed effects) Cochran Q=0,0270 (df=1), p=0,8694</b>				0,76 [0,53; 1,11]	>0,05	-
<b>Zaparcia</b>	ULTIMATE I [1]	7/273 (2,6%)	6/275 (2,2%)	1,18 [0,42; 3,30]	>0,05	-
	ULTIMATE II [1], [30], [32]	16/272 (5,9%)	17/273 (6,2%)	0,94 [0,49; 1,81]	>0,05	-
<b>Meta-analiza wyników badań ULTIMATE I i II (fixed effects) Cochran Q=0,1146 (df=1), p=0,7349</b>				1,00 [0,57; 1,76]	>0,05	-
<b>Niestrawność</b>	ULTIMATE I [1]	7/273 (2,6%)	6/275 (2,2%)	1,18 [0,42; 3,30]	>0,05	-
	ULTIMATE II [1], [30], [32]	16/272 (5,9%)	15/273 (5,5%)	1,07 [0,55; 2,10]	>0,05	-
<b>Meta-analiza wyników badań ULTIMATE I i II (fixed effects) Cochran Q=0,0205 (df=1), p=0,8861</b>				1,10 [0,62; 1,96]	>0,05	-
<b>Ból zęba</b>	ULTIMATE I [1]	7/273 (2,6%)	6/275 (2,2%)	1,18 [0,42; 3,30]	>0,05	-
	ULTIMATE II [1], [30], [32]	16/272 (5,9%)	15/273 (5,5%)	1,07 [0,55; 2,10]	>0,05	-
<b>Meta-analiza wyników badań ULTIMATE I i II (fixed effects) Cochran Q=0,0205 (df=1), p=0,7453</b>				1,10 [0,62; 1,96]	>0,05	-

Punkt końcowy	Badanie	Grupa badana Ublitksymab	Grupa kontrolna Teryflunomid	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]*
Ból nadbrzusza	ULTIMATE I [1], [29], [31]	7/273 (2,6%)	14/275 (5,1%)	0,50 [0,21; 1,19]	>0,05	-
	ULTIMATE II [1], [30]	13/272 (4,8%)	9/273 (3,3%)	1,45 [0,65; 3,27]	>0,05	-
<b>Meta-analiza wyników badań ULTIMATE I i II (random effects) Cochran Q=2,8849 (df=1), p=0,0894</b>				0,87 [0,31; 2,44]	>0,05	-
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>						
Ogółem	ULTIMATE I [1]	93/273 (34,1%)	38/275 (13,8%)	2,47 [1,77; 3,46]	<0,05	NNH=4 [3; 7]
	ULTIMATE II [1]	118/272 (43,4%)	53/273 (19,4%)	2,23 [1,70; 2,96]	<0,05	NNH=4 [3; 6]
<b>Meta-analiza wyników badań ULTIMATE I i II (fixed effects) Cochran Q=0,1945 (df=1), p=0,6592</b>				2,33 [1,88; 2,89]	<0,05	NNH=4 [3; 5]
Gorączka	ULTIMATE I [1], [29], [31]	41/273 (15,0%)	13/275 (4,7%)	3,18 [1,76; 5,76]	<0,05	NNH=9 [6; 18]
	ULTIMATE II [1], [30], [32]	35/272 (12,9%)	14/273 (5,1%)	2,51 [1,40; 4,53]	<0,05	NNH=12 [7; 33]
<b>Meta-analiza wyników badań ULTIMATE I i II (fixed effects) Cochran Q=0,2985 (df=1), p=0,5848</b>				2,83 [1,85; 4,32]	<0,05	NNH=11 [7; 17]
Objawy grypopodobne	ULTIMATE I [1]	11/273 (4,0%)	4/275 (1,5%)	2,77 [0,94; 8,17]	>0,05	-
	ULTIMATE II [1], [30], [32]	28/272 (10,3%)	7/273 (2,6%)	4,01 [1,83; 8,88]	<0,05	NNH=12 [8; 26]
<b>Meta-analiza wyników badań ULTIMATE I i II (fixed effects) Cochran Q=0,2731 (df=1), p=0,6013</b>				3,56 [1,85; 6,87]	<0,05	NNH=19 [12; 36]
Dreszcze	ULTIMATE I [1], [29], [31]	19/273 (7,0%)	1/275 (0,4%)	19,14 [3,30; 112,07]	<0,05	NNH=15 [9; 25]
	ULTIMATE II [1], [30], [32]	25/272 (9,2%)	3/273 (1,1%)	8,36 [2,73; 25,85]	<0,05	NNH=12 [8; 21]
<b>Meta-analiza wyników badań ULTIMATE I i II (fixed effects) Cochran Q=0,5007 (df=1), p=0,4792</b>				11,05 [4,00; 30,53]	<0,05	NNH=18 [12; 28]
Hipertermia	ULTIMATE I [1]	13/273 (4,8%)	2/275 (0,7%)	6,55 [1,67; 28,82]	<0,05	NNH=24 [13; 66]
	ULTIMATE II [1], [30], [32]	18/272 (6,6%)	4/273 (1,5%)	4,52 [1,63; 12,62]	<0,05	NNH=19 [11; 49]
<b>Meta-analiza wyników badań ULTIMATE I i II (fixed effects) Cochran Q=0,1596 (df=1), p=0,6895</b>				5,19 [2,19; 12,3]	<0,05	NNH=36 [20; 101]
Zmęczenie	ULTIMATE I [1]	12/273 (4,4%)	9/275 (3,3%)	1,34 [0,59; 3,07]	>0,05	-
	ULTIMATE II [1], [30], [32]	16/272 (5,9%)	11/273 (4,0%)	1,46 [0,70; 3,04]	>0,05	-
<b>Meta-analiza wyników badań ULTIMATE I i II (fixed effects) Cochran Q=0,0209 (df=1), p=0,8851</b>				1,41 [0,80; 2,47]	>0,05	-
Osłabienie	ULTIMATE I [1]	10/273 (3,7%)	9/275 (3,3%)	1,12 [0,47; 2,64]	>0,05	-
	ULTIMATE II [1], [30], [32]	16/272 (5,9%)	20/273 (7,3%)	0,80 [0,43; 1,50]	>0,05	-
<b>Meta-analiza wyników badań ULTIMATE I i II (fixed effects) Cochran Q=0,3571 (df=1), p=0,5501</b>				0,90 [0,54; 1,51]	>0,05	-

Punkt końcowy	Badanie	Grupa badana Ublituksymab	Grupa kontrolna Teryflunomid	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]*
<b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>						
<b>Ogółem</b>	ULTIMATE I [1]	8/273 (2,9%)	2/275 (0,7%)	4,03 [0,98; 16,68]	>0,05	-
	ULTIMATE II [1]	6/272 (2,2%)	6/273 (2,2%)	1,00 [0,35; 2,92]	>0,05	-
<b>Meta-analiza wyników badań ULTIMATE I i II (fixed effects) Cochran Q=2,0779 (df=1), p=0,1494</b>				1,76 [0,74; 4,16]	>0,05	-
<b>Infekcje i zakażenia pasożytnicze</b>						
<b>Ogółem</b>	ULTIMATE I [1]	113/273 (41,4%)	110/275 (40,0%)	1,03 [0,85; 1,27]	>0,05	-
	ULTIMATE II [1]	157/272 (57,7%)	144/273 (52,7%)	1,09 [0,94; 1,27]	>0,05	-
<b>Meta-analiza wyników badań ULTIMATE I i II (fixed effects) Cochran Q=0,1916 (df=1), p=0,6616</b>				1,07 [0,95; 1,21]	>0,05	-
<b>Zapalenie nosogardła</b>	ULTIMATE I [1], [29], [31]	34/273 (12,5%)	44/275 (16,0%)	0,78 [0,51; 1,17]	>0,05	-
	ULTIMATE II [1], [30], [32]	66/272 (24,3%)	54/273 (19,8%)	1,23 [0,89; 1,69]	>0,05	-
<b>Meta-analiza wyników badań ULTIMATE I i II (random effects) Cochran Q=2,9141 (df=1), p=0,0878</b>				1,00 [0,64; 1,56]	>0,05	-
<b>Infekcja dróg oddechowych</b>	ULTIMATE I [1]	12/273 (4,4%)	10/275 (3,6%)	1,21 [0,54; 2,69]	>0,05	-
	ULTIMATE II [1], [30], [32]	30/272 (11,0%)	28/273 (10,3%)	1,08 [0,66; 1,74]	>0,05	-
<b>Meta-analiza wyników badań ULTIMATE I i II (fixed effects) Cochran Q=0,0576 (df=1), p=0,8103</b>				1,11 [0,73; 1,69]	>0,05	-
<b>Infekcja górnych dróg oddechowych</b>	ULTIMATE I [1], [29], [31]	17/273 (6,2%)	15/275 (5,5%)	1,14 [0,59; 2,21]	>0,05	-
	ULTIMATE II [1], [30], [32]	24/272 (8,8%)	23/273 (8,4%)	1,05 [0,61; 1,80]	>0,05	-
<b>Meta-analiza wyników badań ULTIMATE I i II (fixed effects) Cochran Q=0,03895 (df=1), p=0,8455</b>				1,08 [0,71; 1,66]	>0,05	-
<b>Zapalenie gardła</b>	ULTIMATE I [1]	8/273 (2,9%)	6/275 (2,2%)	1,34 [0,49; 3,66]	>0,05	-
	ULTIMATE II [1], [30], [32]	24/272 (8,8%)	6/273 (2,2%)	4,01 [1,72; 9,45]	<0,05	<b>NNH=15 [9; 33]</b>
<b>Meta-analiza wyników badań ULTIMATE I i II (fixed effects) Cochran Q=2,4901 (df=1), p=0,1145</b>				2,68 [1,40; 5,15]	<0,05	<b>NNH=27 [16; 71]</b>
<b>Wirusowa infekcja dróg oddechowych</b>	ULTIMATE I [1], [29], [31]	20/273 (7,3%)	8/275 (2,9%)	2,52 [1,16; 5,52]	<0,05	<b>NNH=22 [11; 129]</b>
	ULTIMATE II [1], [30], [32]	22/272 (8,1%)	23/273 (8,4%)	0,96 [0,55; 1,67]	>0,05	-
<b>Meta-analiza wyników badań ULTIMATE I i II (random effects) Cochran Q=3,7514 (df=1), p=0,0528</b>				1,49 [0,58; 3,82]	>0,05	-
<b>Zapalenie pęcherza</b>	ULTIMATE I [1]	8/273 (2,9%)	9/275 (3,3%)	0,90 [0,36; 2,22]	>0,05	-

Punkt końcowy	Badanie	Grupa badana Ublitksymab	Grupa kontrolna Teryflunomid	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]*
	ULTIMATE II [1], [30], [32]	17/272 (6,3%)	11/273 (4,0%)	1,55 [0,75; 3,20]	>0,05	-
<b>Meta-analiza wyników badań ULTIMATE I i II (fixed effects) Cochran Q=0,8133 (df=1), p=0,3671</b>				1,26 [0,71; 2,23]	>0,05	-
<b>Zapalenie zatok</b>	ULTIMATE I [1]	4/273 (1,5%)	12/275 (4,4%)	0,34 [0,12; 0,97]	<b>&lt;0,05</b>	<b>NNH=34 [16; 1157]</b>
	ULTIMATE II [1], [30], [32]	17/272 (6,3%)	12/273 (4,4%)	1,42 [0,70; 2,88]	>0,05	-
<b>Meta-analiza wyników badań ULTIMATE I i II (random effects) Cochran Q=4,5558 (df=1), p=0,0328</b>				0,74 [0,18; 3,03]	>0,05	-
<b>Katar</b>	ULTIMATE I [1], [29], [31]	17/273 (6,2%)	8/275 (2,9%)	2,14 [0,96; 4,78]	>0,05	-
	ULTIMATE II [1]	7/272 (2,6%)	13/273 (4,8%)	0,54 [0,22; 1,29]	>0,05	-
<b>Meta-analiza wyników badań ULTIMATE I i II (random effects) Cochran Q=4,8709 (df=1), p=0,0273</b>				1,09 [0,28; 4,20]	>0,05	-
<b>Opryszczka jamy ustnej</b>	ULTIMATE I [1]	0/273 (0%)	0/275 (0%)	-	-	-
	ULTIMATE II [1], [30], [32]	14/272 (5,1%)	16/273 (5,9%)	0,88 [0,44; 1,74]	>0,05	-
<b>Meta-analiza wyników badań ULTIMATE I i II (fixed effects) Cochran Q=1,52 (df=0), p=-</b>				0,88 [0,44; 1,76]	>0,05	-
<b>Infekcja dróg moczowych</b>	ULTIMATE I [1], [29], [31]	11/273 (4,0%)	17/275 (6,2%)	0,65 [0,32; 1,34]	>0,05	-
	ULTIMATE II [1]	11/272 (4,0%)	12/273 (4,4%)	0,92 [0,42; 2,01]	>0,05	-
<b>Meta-analiza wyników badań ULTIMATE I i II (fixed effects) Cochran Q=0,3841 (df=1), p=0,5354</b>				0,76 [0,44; 1,31]	>0,05	-
<b>Zranienia, zatrucia i komplikacje związane z procedurami medycznymi</b>						
<b>Ogółem</b>	ULTIMATE I [1]	8/273 (2,9%)	1/275 (0,4%)	8,06 [1,32; 49,49]	<b>&lt;0,05</b>	<b>NNH=38 [18; 178]</b>
	ULTIMATE II [1]	19/272 (7,0%)	2/273 (0,7%)	9,53 [2,50; 36,65]	<b>&lt;0,05</b>	<b>NNH=38 [18; 178]</b>
<b>Meta-analiza wyników badań ULTIMATE I i II (fixed effects) Cochran Q=0,0170 (df=1), p=0,8962</b>				9,04 [2,76; 29,61]	<b>&lt;0,05</b>	<b>NNH=22 [15; 37]</b>
<b>Reakcje związane z infuzją</b>	ULTIMATE I [1]	8/273 (2,9%)	1/275 (0,4%)	8,06 [1,32; 49,49]	<b>&lt;0,05</b>	<b>NNH=38 [18; 178]</b>
	ULTIMATE II [1], [30], [32]	19/272 (7,0%)	2/273 (0,7%)	9,53 [2,50; 36,65]	<b>&lt;0,05</b>	<b>NNH=15 [9; 29]</b>
<b>Meta-analiza wyników badań ULTIMATE I i II (fixed effects) Cochran Q=0,0170 (df=1), p=0,8962</b>				9,04 [2,76; 29,61]	<b>&lt;0,05</b>	<b>NNH=22 [15; 37]</b>
<b>Wyniki badań</b>						
<b>Ogółem</b>	ULTIMATE I [1]	71/273 (26,0%)	53/275 (19,3%)	1,35 [0,99; 1,85]	>0,05	-
	ULTIMATE II [1]	48/272 (17,6%)	23/273 (8,4%)	2,09 [1,32; 3,35]	<b>&lt;0,05</b>	<b>NNH=10 [6; 27]</b>

Punkt końcowy	Badanie	Grupa badana Ublituksymab	Grupa kontrolna Teryflunomid	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]*
<b>Meta-analiza wyników badań ULTIMATE I i II (fixed effects) Cochran Q=2,3585 (df=1), p=0,1246</b>				1,58 [1,21; 2,04]	<b>&lt;0,05</b>	<b>NNH=12 [7; 29]</b>
<b>Obniżenie liczby limfocytów</b>	ULTIMATE I [1], [29], [31]	34/273 (12,5%)	8/275 (2,9%)	4,28 [2,06; 8,96]	<b>&lt;0,05</b>	<b>NNH=10 [6; 18]</b>
	ULTIMATE II [1], [30], [32]	15/272 (5,5%)	2/273 (0,7%)	7,53 [1,95; 29,37]	<b>&lt;0,05</b>	<b>NNH=20 [12; 47]</b>
<b>Meta-analiza wyników badań ULTIMATE I i II (fixed effects) Cochran Q=0,4557 (df=1), p=0,4996</b>				4,93 [2,53; 9,61]	<b>&lt;0,05</b>	<b>NNH=13 [9; 21]</b>
<b>Wzrost poziomu aminotransferazy asparaginianowej</b>	ULTIMATE I [1], [29], [31]	14/273 (5,1%)	4/275 (1,5%)	3,53 [1,24; 10,10]	<b>&lt;0,05</b>	<b>NNH=27 [14; 131]</b>
	ULTIMATE II [1], [30], [32]	10/272 (3,7%)	6/273 (2,2%)	1,67 [0,64; 4,38]	>0,05	-
<b>Meta-analiza wyników badań ULTIMATE I i II (fixed effects) Cochran Q=0,9754 (df=1), p=0,3233</b>				2,41 [1,16; 5,00]	<b>&lt;0,05</b>	<b>NNH=38 [20; 182]</b>
<b>Wzrost poziomu aminotransferazy alaninowej</b>	ULTIMATE I [1], [29], [31]	11/273 (4,0%)	15/275 (5,5%)	0,74 [0,35; 1,55]	>0,05	-
	ULTIMATE II [1], [30], [32]	10/272 (3,7%)	11/273 (4,0%)	0,91 [0,40; 2,06]	>0,05	-
<b>Meta-analiza wyników badań ULTIMATE I i II (fixed effects) Cochran Q=0,1336 (df=1), p=0,7147</b>				0,81 [0,46; 1,43]	>0,05	-
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>						
<b>Ogółem</b>	ULTIMATE I [1], [29], [31]	45/273 (16,5%)	50/275 (18,2%)	0,91 [0,63; 1,30]	>0,05	-
	ULTIMATE II [1], [30], [32]	60/272 (22,1%)	50/273 (18,3%)	1,20 [0,86; 1,68]	>0,05	-
<b>Meta-analiza wyników badań ULTIMATE I i II (fixed effects) Cochran Q=1,2561 (df=1), p=0,2624</b>				1,06 [0,82; 1,35]	>0,05	-
<b>Ból pleców</b>	ULTIMATE I [1], [29], [31]	16/273 (5,9%)	30/275 (10,9%)	0,54 [0,30; 0,95]	<b>&lt;0,05</b>	<b>NNT=20 [11; 242]</b>
	ULTIMATE II [1], [30], [32]	35/272 (12,9%)	23/273 (8,4%)	1,53 [0,93; 2,51]	<0,05	-
<b>Meta-analiza wyników badań ULTIMATE I i II (random effects) Cochran Q=7,1302 (df=1), p=0,0076</b>				0,92 [0,33; 2,55]	>0,05	-
<b>Ból stawów</b>	ULTIMATE I [1], [29], [31]	4/273 (1,5%)	6/275 (2,2%)	0,67 [0,21; 2,19]	>0,05	-
	ULTIMATE II [1], [30], [32]	17/272 (6,3%)	13/273 (4,8%)	1,31 [0,66; 2,62]	>0,05	-
<b>Meta-analiza wyników badań ULTIMATE I i II (fixed effects) Cochran Q=0,8355 (df=1), p=0,3607</b>				1,11 [0,61; 2,04]	>0,05	-
<b>Ból kończyn</b>	ULTIMATE I [1], [29], [31]	15/273 (5,5%)	12/275 (4,4%)	1,26 [0,61; 2,60]	>0,05	-
	ULTIMATE II [1], [30], [32]	16/272 (5,9%)	12/273 (4,4%)	1,34 [0,66; 2,74]	>0,05	-
<b>Meta-analiza wyników badań ULTIMATE I i II (fixed effects) Cochran Q=0,1312 (df=1), p=0,9086</b>				1,30 [0,77; 2,18]	>0,05	-
<b>Zaburzenia ze strony układu nerwowego</b>						

Punkt końcowy	Badanie	Grupa badana Ublituxymab	Grupa kontrolna Teryflunomid	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]*
Ogółem	ULTIMATE I [1]	95/273 (34,8%)	69/275 (25,1%)	1,39 [1,07; 1,80]	<0,05	NNH=10 [5; 49]
	ULTIMATE II [1]	116/272 (42,6%)	87/273 (37,4%)	1,34 [1,07; 1,67]	<0,05	NNH=9 [5; 37]
<b>Meta-analiza wyników badań ULTIMATE I i II (fixed effects) Cochran Q=0,04196 (df=1), p=0,8377</b>				1,36 [1,15; 1,61]	<0,05	NNH=9 [6; 21]
Ból głowy	ULTIMATE I [1], [29], [31]	84/273 (30,8%)	59/275 (21,5%)	1,43 [1,08; 1,91]	<0,05	NNH=10 [6; 50]
	ULTIMATE II [1], [30], [32]	103/272 (37,9%)	87/273 (31,9%)	1,19 [0,94; 1,50]	>0,05	-
<b>Meta-analiza wyników badań ULTIMATE I i II (fixed effects) Cochran Q=1,0040 (df=1), p=0,3163</b>				1,29 [1,08; 1,54]	<0,05	NNH=13 [7; 45]
Zawroty głowy	ULTIMATE I [1]	8/273 (2,9%)	5/275 (1,8%)	1,61 [0,56; 4,63]	>0,05	-
	ULTIMATE II [1], [30], [32]	16/272 (5,9%)	12/273 (4,4%)	1,34 [0,66; 2,74]	>0,05	-
<b>Meta-analiza wyników badań ULTIMATE I i II (fixed effects) Cochran Q=0,0758 (df=1), p=0,783</b>				1,42 [0,77; 2,61]	>0,05	-
<b>Zaburzenia psychiatryczne</b>						
Ogółem	ULTIMATE I [1]	18/273 (6,6%)	17/275 (6,2%)	1,07 [0,57; 2,00]	>0,05	-
	ULTIMATE II [1]	37/272 (13,6%)	27/273 (9,9%)	1,38 [0,87; 2,19]	>0,05	-
<b>Meta-analiza wyników badań ULTIMATE I i II (fixed effects) Cochran Q=0,3949 (df=1), p=0,5297</b>				1,26 [0,86; 1,83]	>0,05	-
Bezsenność	ULTIMATE I [1]	12/273 (4,4%)	8/275 (2,9%)	1,51 [0,64; 3,55]	>0,05	-
	ULTIMATE II [1], [30], [32]	21/272 (7,7%)	8/273 (2,9%)	2,63 [1,22; 5,75]	<0,05	NNH=20 [11; 92]
<b>Meta-analiza wyników badań ULTIMATE I i II (fixed effects) Cochran Q=0,8452 (df=1), p=0,3579</b>				2,07 [1,15; 3,72]	<0,05	NNH=31 [17; 141]
Lęk	ULTIMATE I [1]	8/273 (2,9%)	11/275 (4,0%)	0,73 [0,31; 1,74]	>0,05	-
	ULTIMATE II [1], [30], [32]	16/272 (5,9%)	12/273 (4,4%)	1,34 [0,66; 2,74]	>0,05	-
<b>Meta-analiza wyników badań ULTIMATE I i II (fixed effects) Cochran Q=1,04596 (df=1), p=0,3064</b>				1,05 [0,60; 1,84]	>0,05	-
<b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>						
Ogółem	ULTIMATE I [1]	6/273 (2,2%)	2/275 (0,7%)	3,02 [0,70; 13,02]	>0,05	-
	ULTIMATE II [1]	5/272 (1,8%)	6/273 (2,2%)	0,84 [0,27; 2,55]	>0,05	-
<b>Meta-analiza wyników badań ULTIMATE I i II (fixed effects) Cochran Q=1,6302 (df=1), p=0,2017</b>				1,38 [0,56; 3,41]	>0,05	-
<b>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</b>						
Ogółem	ULTIMATE I [1]	5/273 (1,8%)	6/275 (2,2%)	0,84 [0,27; 2,56]	>0,05	-



Punkt końcowy	Badanie	Grupa badana Ublituksymab	Grupa kontrolna Teryflunomid	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]*
	ULTIMATE II [1]	12/272 (4,4%)	15/273 (5,5%)	0,80 [0,39; 1,66]	>0,05	-
<b>Meta-analiza wyników badań ULTIMATE I i II (fixed effects) Cochran Q=0,0039 (df=1), p=0,95</b>				0,81 [0,43; 1,52]	>0,05	-
<b>Bolesne miesiączkowanie</b>	ULTIMATE I [1]	5/273 (1,8%)	6/275 (2,2%)	0,84 [0,27; 2,56]	>0,05	-
	ULTIMATE II [1], [30], [32]	12/272 (4,4%)	15/273 (5,5%)	0,80 [0,39; 1,66]	>0,05	-
<b>Meta-analiza wyników badań ULTIMATE I i II (effects) Cochran Q= (df=1), p=</b>				0,81 [0,43; 1,52]	>0,05	-
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>						
<b>Ogółem</b>	ULTIMATE I [1]	29/273 (10,6%)	17/275 (6,2%)	1,72 [0,98; 3,014]	>0,05	-
	ULTIMATE II [1]	48/272 (17,6%)	21/273 (7,7%)	2,29 [1,42; 3,72]	<b>&lt;0,05</b>	<b>NNH=10 [6; 22]</b>
<b>Meta-analiza wyników badań ULTIMATE I i II (fixed effects) Cochran Q=0,5676 (df=1), p=0,4512</b>				2,04 [1,41; 2,95]	<b>&lt;0,05</b>	<b>NNH=13 [9; 27]</b>
<b>Ból jamy ustnej i gardła</b>	ULTIMATE I [1]	13/273 (4,8%)	10/275 (3,6%)	1,31 [0,60; 2,88]	>0,05	-
	ULTIMATE II [1], [30], [32]	18/272 (6,6%)	9/273 (3,3%)	2,01 [0,94; 4,32]	>0,05	-
<b>Meta-analiza wyników badań ULTIMATE I i II (fixed effects) Cochran Q=0,55497 (df=1), p=0,4563</b>				1,64 [0,94; 2,87]	>0,05	-
<b>Podrażnienie gardła</b>	ULTIMATE I [1]	0/273 (0%)	0/275 (0%)	-	-	-
	ULTIMATE II [1], [30], [32]	14/272 (5,1%)	1/273 (0,4%)	14,05 [2,39; 83,32]	<b>&lt;0,05</b>	<b>NNH=20 [12; 41]</b>
<b>Meta-analiza wyników badań ULTIMATE I i II (fixed effects) Cochran Q=0 (df=1), p=-</b>				14,05 [1,86; 106,11]	<b>&lt;0,05</b>	<b>NNH=41 [24; 84]</b>
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>						
<b>Ogółem</b>	ULTIMATE I [1]	12/273 (4,4%)	40/275 (14,5%)	0,30 [0,16; 0,56]	<b>&lt;0,05</b>	<b>NNT=10 [9; 19]</b>
	ULTIMATE II [1]	28/272 (10,3%)	59/273 (21,6%)	0,48 [0,31; 0,72]	<b>&lt;0,05</b>	<b>NNT=9 [6; 20]</b>
<b>Meta-analiza wyników badań ULTIMATE I i II (fixed effects) Cochran Q=1,4258 (df=1), p=0,2325</b>				0,41 [0,29; 0,57]	<b>&lt;0,05</b>	<b>NNT=10 [7; 15]</b>
<b>Łysienie</b>	ULTIMATE I [1], [29], [31]	6/273 (2,2%)	36/275 (13,1%)	0,17 [0,07; 0,38]	<b>&lt;0,05</b>	<b>NNT=10 [7; 15]</b>
	ULTIMATE II [1], [30], [32]	13/272 (4,8%)	48/273 (17,6%)	0,27 [0,15; 0,48]	<b>&lt;0,05</b>	<b>NNT=8 [6; 13]</b>
<b>Meta-analiza wyników badań ULTIMATE I i II (fixed effects) Cochran Q=0,8444 (df=1), p=0,3581</b>				0,23 [0,14; 0,37]	<b>&lt;0,05</b>	<b>NNT=10 [8; 16]</b>
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>						
<b>Ogółem</b>	ULTIMATE I [1]	11/273 (4,0%)	22/275 (8,0%)	0,50 [0,25; 1,00]	>0,05	-

Punkt końcowy	Badanie	Grupa badana Ublituksymab	Grupa kontrolna Teryflunomid	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]*
	ULTIMATE II [1]	10/272 (3,7%)	15/273 (5,5%)	0,68 [0,31; 1,43]	>0,05	-
<b>Meta-analiza wyników badań ULTIMATE I i II (fixed effects) Cochran Q=0,2798 (df=1), p=0,5968</b>				0,57 [0,34; 0,96]	<b>&lt;0,05</b>	<b>NNT=35 [18; 406]</b>
<b>Nadciśnienie</b>	ULTIMATE I [1], [29], [31]	11/273 (4,0%)	22/275 (8,0%)	0,50 [0,25; 1,00]	>0,05	-
	ULTIMATE II [1], [30], [32]	10/272 (3,7%)	15/273 (5,5%)	0,68 [0,31; 1,43]	>0,05	-
<b>Meta-analiza wyników badań ULTIMATE I i II (fixed effects) Cochran Q=0,2798 (df=1), p=0,5968</b>				0,57 [0,34; 0,96]	<b>&lt;0,05</b>	<b>NNT=35 [18; 406]</b>

\*Wartości obliczone przez Autorów Analizy na podstawie danych z publikacji referencyjnej.

Zakażenia związane z wirusem opryszczki (*Herpes zoster*) miały stopień nasilenia 1. lub 2. i ustąpiły [1].

Przeprowadzona meta-analiza/analiza zbiorcza wyników badań ULTIMATE I i II, wskazuje, że stosowanie ublituksymabu w porównaniu z teryflunomidem w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego, **wiąże się z brakiem istotnych statystycznie różnic (p>0,05) w zakresie ryzyka wystąpienia:**

- zapalenia nosogardła;
- infekcji dróg oddechowych;
- infekcji dróg moczowych;
- infekcji wirusem opryszczki (*Herpes zoster*);
- zaburzeń krwi i układu chłonnego ogółem;
- anemii;
- zaburzeń żołądkowo-jelitowych ogółem, w tym: nudności, biegunki, zaparcia, niestrawności, bólu zęba, bólu nadbrzusza;
- zmęczenia, osłabienia;
- zaburzeń układu immunologicznego ogółem;
- infekcji i zakażeń pasożytniczych ogółem, w tym: zapalenia nosogardła, infekcji dróg oddechowych, infekcji górnych dróg oddechowych, infekcji wirusowej dróg oddechowych, zapalenia pęcherza, zapalenia zatok, kataru, opryszczki jamy ustnej, infekcji dróg moczowych;
- wzrostu poziomu aminotransferazy alaninowej,
- zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej ogółem, w tym: bólu pleców, bólu stawów, bólu kończyn;
- zawrotów głowy;
- zaburzeń psychiatrycznych ogółem, w tym: lęku;
- zaburzeń nerek i dróg moczowych ogółem;
- zaburzeń układu rozrodczego i piersi ogółem, w tym bolesnego miesiączkowania;
- bólu jamy ustnej i gardła;

w czasie 96 tygodni terapii.

Przeprowadzona meta-analiza/analiza zbiorcza wyników badań ULTIMATE I i II, wykazała, że stosowanie ublituksymabu w porównaniu z teryflunomidem w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego **wiąże się z istotnie statystycznie ( $p<0,05$ ) wyższym ryzykiem wystąpienia:**

- zapalenia gardła (NNH=27);
- limfopenii (NNH=11);
- zaburzeń kardiologicznych ogółem (NNH=30), w tym tachykardii zatokowej (NNH=36);
- bólu brzucha (NNH=24);
- zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (NNH=4), w tym: gorączki (NNH=11), objawów grypopodobnych (NNH=12), dreszczy (NNH=18), hipertermii (NNH=19);
- zapalenia gardła (NNH=27);
- zranień, zatruc i komplikacji związanych z procedurami ogółem (NNH=22), w tym: reakcji związanych z infuzją (NNH=22);
- nieprawidłowości w wynikach badań ogółem (NNH=12). W tym: obniżenia liczby limfocytów (NNH=13), wzrostu poziomu aminotransferazy asparaginianowej (NNH=38);
- zaburzeń ze strony układu nerwowego ogółem (NNH=9), w tym: bólu głowy (NNH=13),
- bezsenności (NNH=31);
- zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia ogółem (NNH=13), w tym: podrażnienia gardła (NNH=41);
- zaburzeń naczyniowych (NNH=35), w tym: nadciśnienia (NNH=35);

w czasie 96 tygodni terapii.

Przeprowadzona meta-analiza/analiza zbiorcza wyników badań ULTIMATE I i II wykazała, że stosowanie ublituksymabu w porównaniu z teryflunomidem w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego **wiąże się z istotnie statystycznie ( $p<0,05$ ) niższym ryzykiem wystąpienia:**

- zaburzeń skóry i tkanki podskórnej ogółem (NNT=10), w tym: łysienia (NNT=10);

w czasie 96 tygodni terapii.

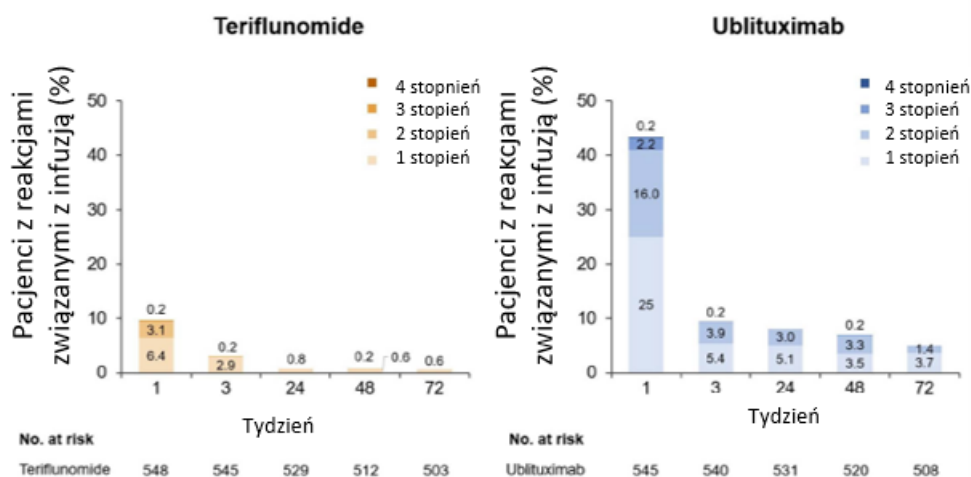
W zbiorczej analizie wyników badań ULTIMATE I i ULTIMATE II, cytopenię jako zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE) o  $\geq 3$  stopniu nasilenia zgłoszono u 12,1% pacjentów leczonych ublituksymabem. Najczęściej zgłaszanymi cytopeniami były: limfopenia, neutropenia, leukopenia i niedokrwistość; zdarzenia o stopniu nasilenia  $\geq 3$  wystąpiły odpowiednio u 9,5%, 2,0%, 0,2% i 0,0% pacjentów stosujących wnioskowaną interwencję. Cytopenie częściej obserwowano jako nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych niż jako TEAE, a większość tych nieprawidłowości

w badaniach laboratoryjnych stanowiły zdarzenia stopnia 1. lub 2. W dniu 2. u 91% uczestników liczba limfocytów była niska (u 39% stopnia nasilenia  $\geq 3$ ); liczba ta radykalnie spadła do zaledwie 7,8% uczestników z niską liczbą limfocytów w dniu 8 (<1% stopnia  $\geq 3$  nasilenia), co wskazuje na przejściowy efekt po infuzji. Po dniu 2. przez pozostałą część badania rzadko obserwowano liczbę limfocytów poniżej dolnej granicy normy. Spośród 102 uczestników z TEAE w postaci limfopenii, 81 (79,4%) odnotowano taką nieprawidłowość raz w dniu 2, a pacjenci ci wyzdrowieli do dnia 8., bez nawrotów choroby. Spośród 52 uczestników z limfopenią stopnia  $\geq 3$ , tylko u 2 uczestników wystąpiło TEAE poza punktem czasowym dnia 2. Z wyłączeniem limfopenii, częstość występowania TEAE stopnia  $\geq 3$  wynosiła 14,1% w przypadku ublituksymabu i 13,5% w przypadku teryflunomidu [13].

### 5.2.3. REAKCJE ZWIĄZANE Z INFUZJĄ

W badaniach ULTIMATE I i ULTIMATE II całkowita liczba infuzji wyniosła 2644 (dla ublituksymabu) i 2637 (dla placebo) [10]. Reakcje związane z wlewem (infuzją; IRR) wystąpiły u 47,7% uczestników, którzy otrzymali ublituksymab. Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami były gorączka (u 9,5% pacjentów), ból głowy, dreszcze i choroby grypopodobne. Większość z nich miała nasilenie od łagodnego do umiarkowanego (według oceny badacza); zgłaszano je w momencie pierwszego wlewu (43,3%), a ich częstotliwość zmniejszała się wraz z kolejnymi dawkami. Reakcje związane z wlewem  $\geq 3$  stopnia nasilenia zaobserwowano u 2,8% uczestników, którzy otrzymali ublituksymab. U dwóch uczestników wystąpiła reakcja na wlew stopnia 4. U jednego uczestnika wystąpiła anafilaksja stopnia 4. podczas drugiego wlewu; uczestnik wyzdrowiał i nie podawano mu dalszych dawek ublituksymabu. U drugiego uczestnika przy pierwszym wlewie nastąpił spadek liczby limfocytów; leczenie nie było konieczne i nie zmieniono dawkowania. Sześciu uczestników (1,1%) przerwało leczenie ublituksymabem z powodu reakcji związanej z wlewem, w tym trzech uczestników podczas pierwszego wlewu i trzech po pierwszym wlewie [1], [10].

Ogółem 67,7% (n=176) pacjentów miało tylko 1 IRR; spośród nich u 93,2% wystąpiła IRR po pierwszej dawce ublituksymabu. Wśród pacjentów, u których wystąpiła >1 IRR (n=84), 85,7% doświadczyło pierwszej reakcji IRR podczas pierwszej dawki; zatem wśród pacjentów z IRR po pierwszej dawce, u 69,5% nie wystąpił nawrót IRR [10].



Rysunek 5. Porównanie bezpieczeństwa ublituksymabu z teryflunomidem w populacji dorosłych pacjentów z rzutowym stwardnieniem rozsianym - odsetek pacjentów z reakcjami związanymi z infuzją o poszczególnych stopniach nasilenia, w zależności od punktu czasowego, w którym podawano badane leki – analiza zbiorcza wyników badań ULTIMATE I i ULTIMATE II [1].

Tabela 17. Bezpieczeństwo stosowania ublituksymabu w porównaniu z teryflunomidem, w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego – reakcje związane z infuzją.

Punkt końcowy, n/N (%)	Badanie	Grupa badana Ublituksymab	Grupa kontrolna Teryflunomid	RR [95% CI]*	Wartość p*	NNH [95% CI]*
Reakcje związane z infuzją	ULTIMATE I [1]	120/273 (44,0%)	19/275 (6,9%)	6,36 [4,08; 10,03]	<0,05	2 [2; 3]
	ULTIMATE II [1]	140/272 (51,5%)	48/273 (17,6%)	2,93 [2,22; 3,89]	<0,05	2 [2; 3]
<b>Meta-analiza wyników badań ULTIMATE I i II (random effects) Cochran Q=8,45 (df=1), p=0,0036</b>				4,23 [1,95; 9,18]	<0,05	2 [2; 3]

\*wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych z referencji.

Meta-analiza wyników badań ULTIMATE I i II (jak również analiz indywidualnych wyników każdego z tych badań) wykazała, że stosowanie ublituksymabu w porównaniu z teryflunomidem, w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego **wiąże się istotnie statystycznie (p<0,05) wyższym ryzykiem wystąpienia reakcji związanych z infuzją (wlewem) w czasie 95 tygodni terapii (NNH=2 dla wyniku meta-analizy).**

## 6. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ UBLITUKSYMABU W PORÓWNANIU DO KOMPparatorÓW W LECZENIU POSTACI RZUTOWYCH STWARDNIENIA ROZSIANEGO

Poza badaniami ULTIMATE I i ULTIMATE II [1]-[34], nie zidentyfikowano innych badań bezpośrednio porównujących stosowanie ublituksymabu względem komparatorów głównych: ofatumumabu i okrelizumabu czy pozostałych komparatorów dodatkowych: interferonu beta-1a, interferonu beta-1b, peginterferonu, octanu glatirameru, fumaranu dimetylu, ozanimodu, ponesimodu czy kladrybiny, w populacji dorosłych pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego. Zidentyfikowano natomiast dwa wiarygodne przeglądy systematyczne z meta-analizą sieciową: Samjoo i wsp. 2023 [55]-[57] oraz ICER 2023 [58], w których przedstawiono wyniki porównania wnioskowanej interwencji z komparatorami, w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego.

### 6.1. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ UBLITUKSYMABU W PORÓWNANIU DO KOMPparatorÓW W LECZENIU POSTACI RZUTOWYCH STWARDNIENIA ROZSIANEGO – opracowanie Samjoo i wsp. 2023

Celem przeglądu systematycznego z meta-analizą sieciową Samjoo i wsp. 2023 [55]-[57], było porównanie skuteczności zarejestrowanych przez EMA i/lub FDA terapii modyfikujących przebieg choroby (ang. *disease-modifying therapies*, DMT), w tym: alemtuzumabu, **kladrybiny**, **fumaranu dimetylu**, fumaranu diroksymelu, **fingolimodu**, **octanu glatirameru**, **interferonu beta-1a**, **interferonu beta-1b**, mitoksantronu, natalizumabu, **okrelizumabu**, **ofatumumabu**, **ozanimodu**, **peginterferonu beta-1a**, **ponesimodu**, siponimodu i **teryflunomidu**, w leczeniu postaci rzutowych stwardnienia rozsianego. Uwzględniono także ówczynie niezarejestrowane terapie, takie jak **ublituksymab**. Pierwotne przeszukanie baz danych przeprowadzono w grudniu 2019 roku [57], a następnie dokonano aktualizacji przeglądu w marcu 2022 roku [55].

Metodykę zidentyfikowanego przeglądu systematycznego z meta-analizą sieciową przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 18. Metodyka przeglądu systematycznego Samjoo i wsp. 2023 [55]-[57].

Aspekt metodologiczny	Opis
Uwzględniona populacja pacjentów	Chorzy z postaciami rzutowymi stwardnienia rozsianego.
Przeszukane bazy danych	Przeprowadzono systematyczny przegląd literatury i zastosowano metodologię identyfikacji dowodów zgodnie z zaleceniami <i>National Institute of Health and Care Excellence</i> (NICE). Analiza wyników i sposób ich raportowania były zgodne z wytycznymi <i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i> (PRISMA).  Przeszukano: - 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</i>

Aspekt metodologiczny	Opis
	<p><i>Effects (DARE);</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- abstrakty (z lat 2017-2022) z konferencji organizacji naukowych, w tym: <i>American Academy of Neurology, European Academy of Neurology, Consortium of Multiple Sclerosis Centres, Americas Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis, European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis, International MS Cognition Society;</i></li> <li>- strony internetowe agencji oceny technologii medycznych: <i>Canadian Agency for Drugs and Technology in Health, German Institute for Quality and Health Care, All Wales Medicines Strategy Group, Scottish Medicines Consortium, The National Institute for Health and Clinical Excellence, Haute Autorite de Sante, the utility-weight collection collated by Tufts New England Medical Center's Catalogue of Preference Scores, Institute for Clinical and Economic Review;</i></li> <li>- inne źródła/ strony internetowe: przeszukanie bibliografii innych przeglądów systematycznych, <i>clinicaltrials.gov, clinicaltrialsregister.eu, European Medicines Agency, World Health Organisation International Clinical Trials Registry Platform.</i></li> </ul> <p>Najnowsze przeszukanie przeprowadzono w marcu 2022 roku.</p> <p>Dwóch analityków niezależnie przeanalizowało tytuły i streszczenia uzyskanych w przeszukaniu rekordów pod kątem kryteriów kwalifikacji. Na drugim etapie artykuły zostały niezależnie ocenione w formie pełnotekstowej przez dwóch analityków. Nieporozumienia rozstrzygał trzeci, niezależny analityk.</p>
<p><b>Kryteria włączenia badań do przeglądu systematycznego według schematu PICOS</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- pacjenci: dorośli (<math>\geq 18</math> lat) chorzy z postacią rzutową stwardnienia rozlanego (RRMS lub wtórnie postępującym stwardnieniem rozlanym z utrzymującą się aktywnością rzutową);</li> <li>- interwencje: alemtuzumab, kladrybina, fumaran dimetylu, fumaran diroksymelu, fingolimod, octan glatirameru, interferon-beta 1a, interferon-beta 1b, mitoksantron, natalizumab, okrelizumab, ofatumumab, ozanimod, peginterferon beta-1a, poniesimod, siponimod, teryflunomid, niezarejestrowane ówczesne terapie, w tym ublitksymab;</li> <li>- komparatory: dowolny z DMT wyszczególniony w podpunkcie „interwencje”, placebo, najlepsza opieka wspomagająca; <ul style="list-style-type: none"> <li>- punkty końcowe: <ul style="list-style-type: none"> <li>- skuteczność: 3-miesięczna potwierdzona progresja niepełnosprawności (ang. <i>confirmed disability progression, CDP-3</i>), 6-miesięczna potwierdzona progresja niepełnosprawności (CDP-6), roczny wskaźnik rzutów (ang. <i>annualised relapse rate; ARR</i>), odsetek pacjentów z rzutami/ bez rzutów, wyniki MRI, wyniki dotyczące jakości życia;</li> <li>- profil bezpieczeństwa: zdarzenia niepożądane, ciężkie zdarzenia niepożądane, utrata pacjentów z badania;</li> <li>- typ badania: randomizowane badania kliniczne niezależnie od statusu zaślepienia, opublikowane w języku angielskim.</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>
<p><b>Kryteria wykluczenia badań z przeglądu</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>pacjenci z postaciami stwardnienia rozlanego innymi niż rzutowe (z zespołem izolowanym klinicznie, pierwotnie postępującą postacią SM, wtórnie postępującą postacią SM bez aktywności rzutowej),</b></li> <li>- badania oceniające tylko niezarejestrowane dawki zatwierdzonych DMT, <ul style="list-style-type: none"> <li>- badania inne niż RCT,</li> <li>- publikacje w języku innym niż angielski.</li> </ul> </li> </ul>
<p><b>Ocena jakości metodologicznej zakwalifikowanych badań</b></p>	<p>Narzędzie <i>Centre for Reviews and Dissemination</i> do oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego.</p>
<p><b>Ekstrakcja danych z badań</b></p>	<p>Ekstrakcja danych została przeprowadzona przez dwóch niezależnych analityków przy użyciu standardowego formularza ekstrakcji danych zaprojektowanego w programie Microsoft Excel® (Microsoft Corporation, WA, USA). Charakterystyka projektu badania (np. autor, rok i czasopismo), szczegóły interwencji (np. leczenie, dawka, droga podania i częstotliwość), kryteria kwalifikacji pacjentów, charakterystyka wyjściowa grupy badanej (np. wiek, płeć, wyjściowy wynik w skali EDSS, i czas trwania choroby), docelowe punkty końcowe dotyczące skuteczności (tj. potwierdzona progresja niepełnosprawności/ pogorszenie, roczny wskaźnik rzutów) oraz definicje punktów końcowych specyficzne dla badania zostały wyodrębnione dla wszystkich RCT, jeśli były one raportowane. Rozbieżności w zebranych danych zostały rozwiązane w drodze konsensusu lub poprzez udział trzeciego, niezależnego analityka.</p>
<p><b>Kryteria włączenia badań i metodyka meta-analizy sieciowej</b></p>	<p>Kryteria włączenia badań do meta-analizy sieciowej były węższe od kryteriów włączenia badań do przeglądu systematycznego:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- populacja: dorośli pacjenci, spośród których <math>\geq 75\%</math> cierpiało na rzutowe postaci SM;</li> <li>- interwencje i komparatory: DMT zarejestrowane do stosowania w RMS przez FDA i/lub EMA w czerwcu 2022 r. lub przechodzące w tym czasie ocenę przez FDA i/lub EMA tj.: <ul style="list-style-type: none"> <li>• alemtuzumab (12 mg);</li> </ul> </li> </ul>



Aspekt metodologiczny	Opis
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• kladrybina (3,5 mg/kg);</li> <li>• fumaran dimetylu (240 mg BID);                             <ul style="list-style-type: none"> <li>• fingolimod (0,5 mg);</li> </ul> </li> <li>• octan glatirameru (20 mg QD lub 40 mg TIW);                             <ul style="list-style-type: none"> <li>• interferon beta-1a domięśniowo (30 µg);</li> </ul> </li> <li>• interferon beta-1a SC (22 µg TIW lub 44 µg TIW);                             <ul style="list-style-type: none"> <li>• interferon beta-1b (250 µg);                                     <ul style="list-style-type: none"> <li>• natalizumab (300 mg);</li> <li>• okrelizumab (600 mg);</li> <li>• ofatumumab (20 mg);</li> <li>• ozanimod (1,0 mg);</li> <li>• ponesimod (20 mg);</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>• peginterferon beta-1a (125 µg co 2 tygodnie);                             <ul style="list-style-type: none"> <li>• teryflunomid (7 mg lub 14 mg);</li> <li>• ublituksymab (450 mg).</li> </ul> </li> </ul> <p>- punkty końcowe: ARR, 3 lub 6-miesięczna progresja niepełnosprawności; jeżeli w badaniu nie zgłoszono ARR, ale można było obliczyć ten wynik na podstawie zgłoszonych danych, wówczas badanie nie było wykluczane ze względu na to kryterium;</p> <p>- okres trwania badania był krótszy niż 48 tygodni.</p> <p>- dostęp do publikacji pełnotekstowej do badania.</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><b>Metody statystyczne</b></p>	<p>Do jednoczesnej syntezy wyników włączonych badań, dla każdego punktu końcowego wykorzystano podejście Bayesowskie.</p> <p>Wszystkie modele zostały oparte na NICE Evidence Synthesis Decision Support Unit (DSU) Technical Support Document (TSD). Do analizy przypadków bazowych wykorzystano modele efektów losowych, ponieważ przyjmują one mniej rygorystyczne założenia dotyczące spójności efektów. Analizy wykonano przy użyciu oprogramowania statystycznego WinBUGS 1.4.1, R 3.6.1 oraz Just Another Gibbs Sampler 4.3.0. Aby ocenić dopasowanie modelu do każdej analizy, obliczono kryterium informacji o odchyleniu (DIC) i średnią późniejszą odchylenia resztkowego (ResDev). Aby ocenić, czy modele były odpowiednio dopasowane do danych, porównano ResDev z każdego NMA z odpowiednią liczbą nieograniczonych punktów danych.</p> <p>Prawdopodobieństwo bycia najlepszą opcją terapeutyczną (p-best) i pole powierzchni pod skumulowaną listą rankingową (SUCRA) szacowano dla każdej ocenianej interwencji. SUCRA będzie wynosić 1, gdy jest pewne, że dane leczenie jest najlepsze lub 0, gdy jest pewne, że dane leczenie jest najgorsze.</p> <p>W przypadku ARR zastosowano model Poissona. Dane wejściowe dla modelu obejmowały ARR (średnia), czas trwania badania i liczbę pacjentów. W przypadku każdego badania czas trwania próby określono w tygodniach; jeśli w badaniu podano tylko liczbę miesięcy lub lat, przyjęto, że 1 rok = 52 tygodnie, a 12 miesięcy = 1 rok.</p> <p>Czas do 3-miesięcznego CDP (CDP-3) i czas do 6-miesięcznego CDP (CDP-6) modelowano jako model ciągłego przeżycia na skali log-hazard. Średni współczynnik ryzyka (HR) dla wyniku czasu do zdarzenia i jego 95%CrI dla CDP zostały wyodrębnione preferencyjnie. Określono log-HR i jego błąd standardowy (SE). Jeżeli w badaniu nie podano wyniku czasu do zdarzenia, a jedynie odsetek pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie, log-HR i jego SE określano przy użyciu wzorów przedstawionych przez Watkinsa i Bennetta.</p>

CrI – przedział wiarygodności (ang. *credible interval*); PICOS: ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*; populacja, interwencja, komparator, wynik zdrowotny, badanie, CDP – potwierdzona progresja niepełnosprawności; QD – raz na dobę; BID – dwa razy na dobę; TIW – trzy razy w tygodniu.

Z NMA wykluczano badania, w których >25% pacjentów cierpiało na wtórnie postępujące stwardnienie rozsiane bez aktywności rzutowej, pierwotnie postępujące stwardnienie rozsiane lub zespół izolowany klinicznie (w większości włączonych badań uczestniczyli tylko pacjenci z RRMS, lub stanowili oni zdecydowaną większość pacjentów), co w wysokim stopniu odpowiada populacji wnioskowanej dla ublituksymabu.

Podczas przeszukania medycznych baz danych przeprowadzonego przez Autorów niniejszej Analizy klinicznej, nie zidentyfikowano żadnych nowych badań dotyczących zastosowania zarówno ublituksymabu (w przeglądzie uwzględniono wyniki badań ULTIMATE I i II) jak i komparatorów dla ublituksymabu w analizowanej populacji pacjentów, które spełniałyby kryteria włączenia zdefiniowane w przeglądzie systematycznym Samjoo i wsp. 2023 [55]-[57], w związku z tym uznano, że **wyniki przedstawione w omawianym przeglądzie są aktualne.**

Ponadto Autorzy opracowania Samjoo i wsp. 2023 [55]-[57] mieli dostęp do pełnych raportów z badań dla ofatumumabu (ASCLEPIOS I i II), zawierających wyniki tych prób klinicznych.

W czasie przeszukania medycznych baz danych, przeprowadzonego w 2022 roku w ramach przeglądu systematycznego Samjoo i wsp. 2023 [55], zidentyfikowano łącznie 18 937 pozycji; spośród nich do analizy pełnych tekstów zakwalifikowano 3 664 publikacje. Pod uwagę wzięto również 17 pozycji uzyskanych z przeszukania abstraktów konferencyjnych, 13 z innych źródeł. Ostatecznie, do przeglądu literatury włączono 93 badania (728 referencji). Ostatecznie do meta-analizy sieciowej włączono 41 badań (w tym 39 w analizie ARR, 28 badań w analizie 3-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności i 25 w analizie 3-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności) [55].

We wszystkich 41 badaniach włączonych do meta-analizy sieciowej ryzyko błędu systematycznego było ogólnie niskie. Istniało pewne ryzyko związane z ukryciem kodu alokacji i zaślepieniem personelu medycznego podającego leczenie, uczestników, jak i osób oceniających wyniki terapii. Ryzyko błędu systematycznego było jednak niskie pod względem randomizacji, czynników prognostycznych, wycofania z badania i przerwania leczenia, punktów końcowych i odpowiedniego przeprowadzenia analizy ITT [55].

Skróconą ocenę ryzyka wystąpienia błędu systematycznego dla włączonych badań, przeprowadzoną w publikacji Samjoo i wsp. 2023 [55], przedstawiono w Aneksie, w Aneksie, w rozdziale 15.6.

Podsumowanie najważniejszych informacji dotyczących metodyki włączonych do meta-analizy sieciowej badań przedstawiono w Aneksie, w rozdziale poniższej tabeli.

**Tabela 19. Porównanie metodyki badań uwzględnionych w meta-analizie sieciowej Samjoo i wsp. 2023 [55].**

Akronim badania/ Autor, rok	Porównanie	Zaślepienie	Uwzględniona populacja pacjentów	Liczba pacjentów włączonych do badania	Czas trwania badania
<b>ADVANCE</b>	Peginterferon beta-1a SC 125 µg Q2W vs Placebo	Podwójnie zaślepione	RRMS	1 512	104 tygodnie
<b>AFFIRM</b>	Natalizumab IV 300 mg Q4W vs Placebo	Podwójnie zaślepione	RRMS	942	104+ tygodnie
<b>ASCLEPIOS I</b>	Ofatumumab SC 20 mg Q4W vs	Podwójnie zaślepione	RMS (>94% RRMS)	927	130 tygodni
<b>ASCLEPIOS II</b>	Teryflunomid PO 14 mg QD	Podwójnie zaślepione	RMS (>94% RRMS)	955	130 tygodni
<b>ASSESS</b>	Fingolimod PO 0,5 mg QD vs Octan glatirameru SC 20 mg QD	Pojedynczo zaślepione (bez zaślepienia pacjentów)	RRMS	1 064	52+ tygodnie
<b>BEYOND</b>	Interferon beta-1b SC 250 µg Q2D vs Octan glatirameru SC 20 mg QD	Otwarte	RRMS	2 244	104+ tygodnie
<b>Boiko i wsp. 2018</b>	Octan glatirameru SC 20 mg QD vs Octan glatirameru SC 20 mg QD (Timexon®) vs Placebo	Podwójnie zaślepione	RRMS	158	48 tygodni
<b>Bornstein i wsp., 1987</b>	Octan glatirameru SC 20 mg QD vs Placebo	Podwójnie zaślepione	RRMS	50	104+ tygodnie
<b>BRAVO</b>	Interferon beta-1a IM 30 µg QW vs Placebo	Otwarte	RRMS	1 331	104 tygodnie
<b>Calabrese i wsp. 2012</b>	Interferon beta-1a SC 44 µg TIW vs Interferon beta-1a IM 30 µg QW vs Octan glatirameru SC 20 mg QD	Brak danych	RRMS	165	104 tygodnie
<b>CAMMS223</b>	Alemtuzumab IV 12 mg (1 cykl co 12 miesiący) vs Interferon beta-1a SC 44 µg TIW	Otwarte	RRMS	334	156 tygodni

Akronim badania/ Autor, rok	Porównanie	Zaślepienie	Uwzględniona populacja pacjentów	Liczba pacjentów włączonych do badania	Czas trwania badania
<b>CARE-MS I</b>	Alemtuzumab IV 12 mg (1 cykl co 12 miesięcy) vs Interferon beta-1a SC 44 µg TIW	Otwarte	RRMS	581	104 tygodnie
<b>CARE –MS II</b>		Otwarte	RRMS	840	104 tygodnie
<b>CLARITY</b>	Kladrybina PO 3,5 mg / kg (2 cykle przez 2 lata) vs Kladrybina PO 5,25 mg / kg (2 cykle przez 2 lata) vs Placebo	Podwójnie zaślepione	RRMS	1 326	96 tygodni
<b>CombiRx</b>	Interferon beta-1a IM 30 µg QW vs Octan glatirameru SC 20 mg QD	Podwójnie zaślepione	RRMS	1 008	156+ tygodni
<b>CONFIRM</b>	Fumaran dimetylu PO 240 mg BID vs Octan glatirameru SC 20 mg QD vs Placebo	Podwójnie zaślepione (poza porównaniem z octanem glatirameru)	RRMS	1 430	104 tygodnie
<b>Copolymer 1 MS trial</b>	Octan glatirameru SC 20 mg QD vs Placebo	Podwójnie zaślepione	RRMS	251	104 tygodnie
<b>DEFINE</b>	Fumaran dimetylu PO 240 mg BID vs Placebo	Podwójnie zaślepione	RRMS	1 237	104 tygodnie
<b>Etemadifar i wsp. 2006</b>	Interferon beta-1a SC 44 µg TIW vs Interferon beta -1a IM 30 µg QW vs Interferon beta -1b SC 250 µg Q2D	Pojedynczo zaślepione (brak zaślepienia pacjentów)	RRMS	90	104 tygodnie
<b>EVIDENCE</b>	Interferon beta-1a SC 44 µg TIW vs Interferon beta-1a IM 30 µg QW	Pojedynczo zaślepione (brak zaślepienia pacjentów)	RRMS	677	48 tygodni
<b>FREEDOMS</b>	Fingolimod PO 0.5 mg QD vs Placebo	Podwójnie zaślepione	RRMS	1 272	104 tygodnie
<b>FREEDOMS II</b>		Podwójnie zaślepione	RRMS	1 083	104 tygodnie
<b>GALA</b>	Octan glatirameru SC 40 mg TIW	Podwójnie zaślepione	RRMS	1 404	52+ tygodnie

Akronim badania/ Autor, rok	Porównanie	Zaślepienie	Uwzględniona populacja pacjentów	Liczba pacjentów włączonych do badania	Czas trwania badania
	vs Placebo				
<b>GOLDEN</b>	Fingolimod 0.5 mg PO QD vs Interferon beta-1b SC 250 µg Q2D	Otwarte	RRMS	157	78 tygodni
<b>IFNB MS</b>	Interferon beta-1b SC 250 µg Q2D vs Placebo	Podwójnie zaślepione	RRMS	372	104 tygodnie
<b>INCOMIN</b>	Interferon beta-1a IM 30 µg QW vs Interferon beta-1b SC 250 µg Q2D	Otwarte	RRMS	188	104 tygodnie
<b>MSCRG</b>	Interferon beta-1a IM 30 µg QW vs Placebo	Podwójnie zaślepione	RMS (z wyłączeniem chorych z postacią przewlekło-progresywną)	301	104 tygodnie
<b>OPERA I</b>	Okrelizumab IV 600 mg Q24W vs	Podwójnie zaślepione	RMS (z wyłączeniem pacjentów z PPMS)	821	96 tygodni
<b>OPERA II*</b>	Interferon beta-1a SC 44 µg TIW	Podwójnie zaślepione	RMS (z wyłączeniem pacjentów z PPMS)	835	96 tygodni
<b>OPTIMUM</b>	Ponesimod PO 20 mg QD vs Teryflunomid PO 14 mg QD	Podwójnie zaślepione	RMS	1133	108 tygodni
<b>PRISMS</b>	Interferon beta-1a SC 22 µg TIW vs Interferon beta-1a SC 44 µg TIW vs Placebo	Podwójnie zaślepione	RRMS	560	104 tygodnie
<b>RADIANCE-B</b>	Ozanimod PO 1,0 mg QD vs Interferon beta-1a IM 30 µg QW	Podwójnie zaślepione	RMS (98% RRMS)	1 313	104 tygodnie
<b>REGARD</b>	Interferon beta-1a SC 44 µg TIW vs Octan glatirameru SC 20 mg QD	Otwarte	RRMS	764	96 tygodni
<b>Stepien i wsp. 2013</b>	Interferon beta-1a IM 30 µg QW vs Interferon beta-1b SC 250 µg Q2D	Brak danych	RRMS	68	156 tygodni
<b>SUNBEAM</b>	Ozanimod PO 1,0 mg QD	Podwójnie zaślepione	RMS (98% RRMS)	1 346	52 tygodnie

Akronim badania/ Autor, rok	Porównanie	Zaślepienie	Uwzględniona populacja pacjentów	Liczba pacjentów włączonych do badania	Czas trwania badania
	vs Interferon beta-1a IM 30 µg QW				
<b>TEMSO</b>	Teryflunomid PO 7 mg QD vs Teryflunomid PO 14 mg QD vs Placebo	Podwójnie zaślepione	RMS (91% RRMS)	1 088	108 tygodni
<b>TENERE</b>	Teryflunomid PO 7 mg QD vs Teryflunomid PO 14 mg QD vs Interferon beta-1a SC 44 µg TIW	Pojedynczo zaślepione (brak zaślepienia pacjentów)	RMS (99% RRMS)	324	48 tygodni
<b>TOWER</b>	Teryflunomid PO 7 mg QD vs Teryflunomid PO 14 mg QD vs Placebo	Podwójnie zaślepione	RMS (97% RRMS)	1 169	>48 tygodni
<b>TRANSFORMS</b>	Fingolimod PO 0.5 mg QD vs Interferon beta-1a IM 30 µg QW	Podwójnie zaślepione	RRMS	1 292	52 tygodnie
<b>ULTIMATE I</b>	<b>Ublituxymab IV 450 mg Q24W</b> vs <b>Teryflunomid PO 14 mg QD</b>	Podwójnie zaślepione	RMS (98% RRMS)	545	96+ tygodni
<b>ULTIMATE II</b>	<b>Ublituxymab IV 450 mg Q24W</b> vs <b>Teryflunomid PO 14 mg QD</b>	Podwójnie zaślepione	RMS (98% RRMS)	544	96+ tygodni

PPMS - pierwotnie postępujące stwardnienie rozsiane; PRMS - postępująco-nawracające stwardnienie rozsiane; RMS - rzutowe stwardnienie rozsiane; RRMS - rzutowo-reemisyjne stwardnienie rozsiane; SPMS - wtórnie postępujące stwardnienie rozsiane; BID - dwa razy dziennie; IM - domięśniowo; IV - dożylnie; PO - doustnie; Q24W - raz na 24 tygodnie (co 6 miesięcy); Q2D - co drugi dzień; Q2W - raz na dwa tygodnie; Q4W - raz na cztery tygodnie; QD - raz dziennie; QW - raz w tygodniu; S.C. - podskórne; TIW - trzy razy w tygodniu.

Charakterystykę pacjentów uczestniczących w badaniach włączonych do opracowania Samjoo i wsp. 2023 jak i kryteria włączenia do poszczególnych badań, przedstawiono w suplemencie do opracowania Samjoo [55] (odpowiednio w tabelach B2 i B3).

Włączone badania zostały opublikowane w latach 1987–2022 i generalnie miały podobny projekt, tj. większość z nich była badaniami III fazy, podwójnie zaślepionymi i wieloośrodkowymi, przeprowadzonymi w układzie grup równoległych [55].

Okres obserwacji dla raportowanych wyników we włączonych badaniach wynosił od 48 tygodni do >3 lat. Co istotne, w większości badań populację stanowili pacjenci z RRMS; w przypadku badań, w których włączano populację z RMS, zdecydowaną większość zrekrutowanych chorych stanowiły osoby z RRMS.

Populacje pacjentów w uwzględnionych badaniach były zasadniczo podobne we wszystkich RCT pod względem przedziału wiekowego, postaci SM, wyjściowego wyniku EDSS, historii rzutów, jak i ich ostatniego występowania. We wszystkich włączonych RCT odnotowano niejednorodność kilku cech wyjściowych; były to: czas od pierwszych objawów SM, liczba zmian GD+, objętość zmian w obrazach T2 i odsetek pacjentów, którzy stosowali wcześniej DMT [55].

Z analizy podstawowej zostały wykluczone następujące badania [55]:

- badanie o akronimie ADVANCE (peginterferon beta-1a vs placebo), ponieważ komisja NICE w raporcie oceniającym dla okrelizumabu uznała jego wyniki za odstające i nie uwzględniła ich w ocenie tego leku – w przytoczonym dokumencie NICE, wyniki uwzględnione w meta-analizie sieciowej dla potwierdzonej 24-tygodniowej progresji niepełnosprawności dla peginterferonu sugerowały, że peginterferon jest bardziej skuteczny niż interferony beta lub octan glatirameru, a ponadto cechuje się porównywalną skutecznością do terapii o wysokiej aktywności, takich jak natalizumab; wynik ten został uznany za niewiarygodny i pozostający w sprzeczności z doświadczeniami klinicznymi dotyczącymi peginterferonu oraz klinicznym konsensusem co do równoważności między interferonami beta i octanem glatirameru. Zatem **w przypadku porównania ublituksymabu z peginterferonem beta-1a dowody naukowe cechują się największymi ograniczeniami;**
- badanie o akronimie INCOMIN (IFN-β-1b podawany podskórnie vs IFNβ-1a podawany domięśniowo), ponieważ nie odzwierciedlało praktyki klinicznej pod względem drogi podania leku. Badania te wzięto jednak pod uwagę w analizach wrażliwości (wyniki analiz wrażliwości przedstawiono w aneksie do niniejszego opracowania, rozdział 15.6.1.3).

Dla każdej interwencji obliczono ponadto wartość SUCRA (wartość 1 oznacza, że dane leczenie jest najlepsze lub 0, gdy jest pewne, że dane leczenie jest najgorsze) i p-best (prawdopodobieństwo bycia najlepszą opcją terapeutyczną).



Do analizy podstawowej wykorzystano modele efektów losowych, ponieważ przyjmują one mniej rygorystyczne założenia dotyczące spójności efektów.

**Ze względu na cel niniejszej Analizy klinicznej jako komparatory dla ublituksymabu, uwzględniono następujące schematy terapeutyczne (poniższe substancje czynne w podanych dawkowaniach są refundowane w Polsce w rozpatrywanym wskazaniu):**

• **jako komparatory główne:**

- ofatumumab podawany podskórnym, w dawce 20 mg co 4 tygodnie (co miesiąc);
- okrelizumab podawany dożylnie, w dawce 600 mg co 6 miesięcy (co 24 tygodnie);

• **jako komparatory dodatkowe:**

- teryflunomid podawany doustnie, w dawce 14 mg raz dziennie;
- fumaran dimetylu podawany doustnie, w dawce 240 mg dwa razy dziennie;
- interferon beta-1a (IFN- $\beta$ -1a) podawany domięśniowo, w dawce 30  $\mu$ g raz w tygodniu;
- interferon beta-1a (IFN- $\beta$ -1a) podawany podskórnym, w dawce 44  $\mu$ g trzy razy w tygodniu;
- interferon beta-1b (IFN- $\beta$ -1b) podawany podskórnym, w dawce 250  $\mu$ g co dwa dni;
- peginterferon beta-1a podawany podskórnym, w dawce 125  $\mu$ g co 2 tygodnie;
- octan glatirameru podawany podskórnym, w dawce 20 mg raz dziennie;
- octan glatirameru podawany podskórnym, w dawce 40 mg trzy razy w tygodniu;
- kladrybinę podawaną doustnie w dawce 3,5 mg/kg;
- ozanimod podawany doustnie, w dawce 1,0 mg raz dziennie;
- ponesimod podawany doustnie, w dawce 20 mg raz dziennie.

### **6.1.1. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ UBLITUKSYMABU W PORÓWNANIU POŚREDNIM DO INNYCH TERAPII MODYFIKUJĄCYCH PRZEBIEG CHOROBY, W LECZENIU RZUTOWYCH POSTACI STWARDNIENIA ROZSIANEGO – WYNIKI META-ANALIZY SIECIOWEJ Samjoo i wsp. 2023**

Wykresy przedstawiające wyniki meta-analizy sieciowej z publikacji referencyjnej [58] przedstawiono w aneksie do niniejszego opracowania, w rozdziale 15.6.2.2. Definicje poszczególnych punktów końcowych przedstawiono w referencji [58], w tabeli D12.

#### Roczny wskaźnik rzutów

W tabeli B.5 znajdującej się w suplemencie do referencji [55] przedstawiono definicje rzutu choroby oraz analizowanego punktu końcowego (roczny wskaźnik rzutów) w poszczególnych badaniach włączonych do opracowania Samjoo i wsp. 2023 [55]-[57].



Komparator	Porównanie względem ublituksymabu	Wartość p
<b>Interferon beta-1a (domięśniowo)</b>	0,40 [0,27; 0,60]	<b>&lt;0,05</b>
<b>Interferon beta-1b (podskórnice)</b>	0,43 [0,28; 0,63]	<b>&lt;0,05</b>
<b>Teryflunomid, 14 mg</b>	0,46 [0,33; 0,63]	<b>&lt;0,05</b>
<b>Octan glatirameru, 40 mg</b>	0,47 [0,29; 0,76]	<b>&lt;0,05</b>
<b>Interferon beta-1a (podskórnice), 44 µg</b>	0,48 [0,33; 0,71]	<b>&lt;0,05</b>
<b>Octan glatirameru, 20 mg</b>	0,48 [0,33; 0,72]	<b>&lt;0,05</b>
<b>Fumaran dimetylu</b>	0,61 [0,40; 0,94]	<b>&lt;0,05</b>
<b>Ozanimod</b>	0,71 [0,45; 1,15]	>0,05
<b>Ponesimod</b>	0,66 [0,42; 1,01]	>0,05
<b>Kladrybina 3,5 mg</b>	0,73 [0,44; 1,19]	>0,05
<b>Placebo</b>	0,31 [0,21; 0,45]	<b>&lt;0,05</b>

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

Wyniki meta-analizy sieciowej [55] wskazują, że stosowanie ublituksymabu (dożylnie, w dawce 450 mg) w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego, wiąże się ze **statystycznie istotną (p<0,05) redukcją rocznego wskaźnika rzutów w porównaniu do:**

- **interferonu beta-1a** podawanego domięśniowo, 30 µg raz w tygodniu;
- **interferonu beta-1b** podawanego podskórnice, 250 µg co dwa dni;
- **teryflunomidu** podawanego doustnie, 14 mg raz dziennie;
- **octanu glatirameru** podawanego podskórnice, 40 mg trzy razy w tygodniu;
- **interferonu beta-1a** podawanego podskórnice, 44 µg trzy razy w tygodniu;
- **octanu glatirameru** podawanego podskórnice, 20 mg raz dziennie;
- **fumaranu dimetylu** podawanego doustnie, 240 mg dwa razy dziennie;
- placebo.

Przeprowadzona meta-analiza sieciowa wskazuje, że stosowanie ublituksymabu (dożylnie, w dawce 450 mg) w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego, wiąże się z brakiem **statystycznie istotnych różnic (p>0,05) w zakresie rocznego wskaźnika rzutów w porównaniu do:**

- głównych komparatorów:
  - ofatumumabu podawanego podskórnice, w dawce 20 mg co 4 tygodnie;
  - okrelizumabu podawanego w dawce 600 mg co 24 tygodnie;
- dodatkowych komparatorów:
  - kladrybiny podawanej doustnie 3,5 mg / kg;
  - ozanimodu podawanego doustnie w dawce 1 mg raz dziennie;
  - ponesimodu, podawanego doustnie w dawce 20 mg raz dziennie.

## Ranking terapii w zakresie rocznego wskaźnika rzutów<sup>1</sup>

**Tabela 21. Prawdopodobieństwo bycia najlepszą opcją terapeutyczną w zakresie rocznego wskaźnika rzutów (ARR) dla ublituksymabu oraz komparatorów głównych i dodatkowych, stosowanych w leczeniu postaci rzutowych stwardnienia rozsianego [55].**

Komparator	Średnia wartość SUCRA (%)	Średni wynik <i>p-best</i> (%)
<b>Ofatumumab</b>	90%	23%
<b>Ublituksymab</b>	<b>87%</b>	<b>21%</b>
<b>Okrelizumab</b>	81%	3%
<b>Kladrybina 3,5 mg</b>	66%	1%
<b>Ozanimod</b>	65%	0%
<b>Ponesimod</b>	58%	0%
<b>Fumaran dimetylu</b>	54%	0%
<b>Octan glatirameru, 20 mg</b>	36%	0%
<b>Interferon beta-1a (podskórnice), 44 µg</b>	35%	0%
<b>Octan glatirameru, 40 mg</b>	32%	0%
<b>Teryflunomid, 14 mg</b>	30%	0%
<b>Interferon beta-1b (podskórnice)</b>	20%	0%
<b>Interferon beta-1a (domięśniowo)</b>	14%	0%

Spśród komparatorów, prawdopodobieństwo, że ublituksymab jest najskuteczniejszą metodą leczenia w odniesieniu do ARR wyniosło 21% (średni wynik *p-best*), zaraz po ofatumumabie (23%). Wartość SUCRA dla ublituksymabu wyniosła 87%, a wyżej uplasował się jedynie ofatumumab (wartość SUCRA 90%). Oznacza to, że wnioskowana interwencja jest jedną z najskuteczniejszych terapii w zakresie redukcji ARR [55].

### 3-miesięczna potwierdzona progresja niepełnosprawności (CDP-3)

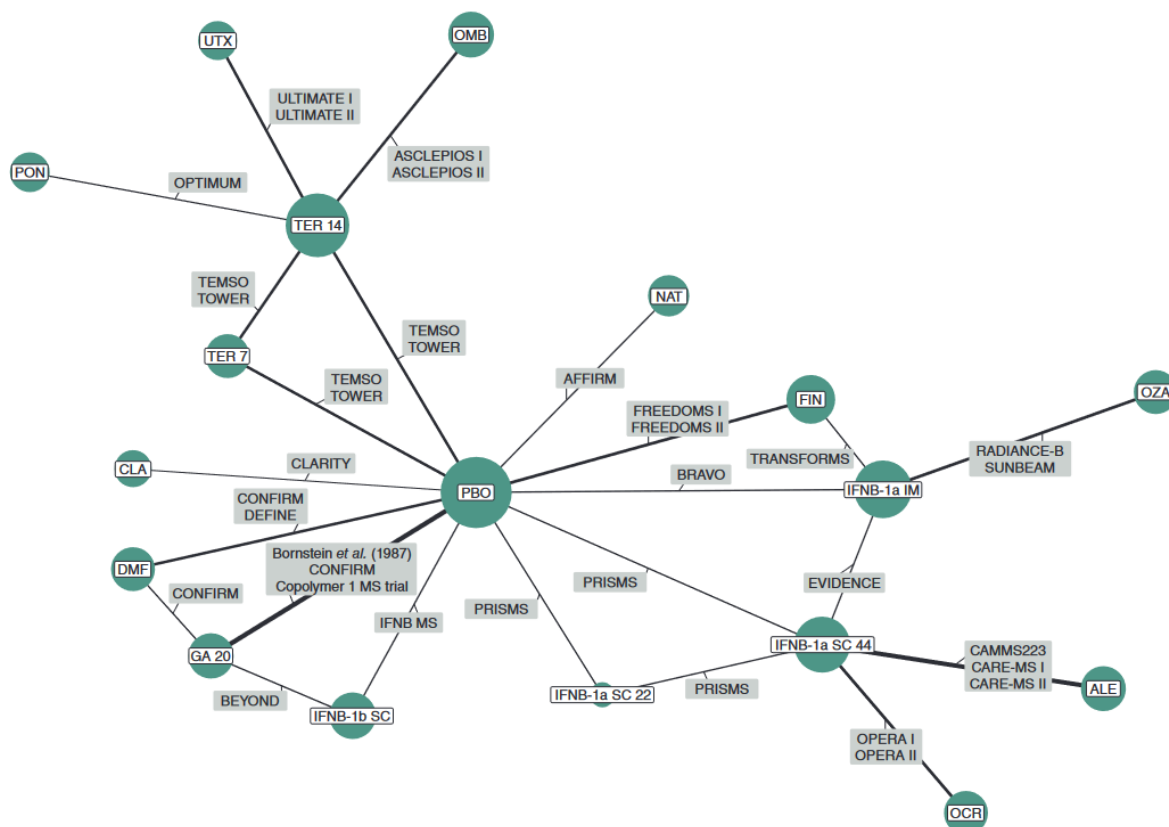
W tabeli B.6 znajdującej się w suplemencie do referencji [55] przedstawiono definicje 3-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności w poszczególnych badaniach włączonych do opracowania Samjoo i wsp. 2023 [55]-[57].

Odnotowano pewne różnice między badaniami w odniesieniu do definicji potwierdzonej progresji niepełnosprawności (CDP; zarówno 3- jak i 6-miesięcznej). W szczególności wielkość wzrostu wyniku w skali EDSS wymagana do uznania progresji, w zależności od wyjściowego wyniku w skali EDSS różniła się w poszczególnych badaniach. Aby ocenić wpływ różnic między badaniami na definicję czasu do CDP, dane dotyczące progresji na poziomie pacjenta z badań ASCLEPIOS I/II ofatumumabu przeliczono w ramach analizy *post-hoc* w celu dostosowania do definicji CDP stosowanych w innych uwzględnionych

<sup>1</sup> przedstawiono wyniki TYLKO dla ublituksymabu i DMT stanowiących komparatory główne i dodatkowe w analizie klinicznej. W zestawieniu nie brani pod uwagę pozostałych DMT ocenianych w opracowaniu Samjoo i wsp. 2023.

badaniach. Wykorzystano dwa zestawy danych z badań ASCLEPIOS I/II dla czasu do CDP-3 i CDP-6 do przeprowadzenia oddzielnych NMA:

- (1) CDP zdefiniowany zgodnie z protokołem badań ASCLEPIOS I/II („wstępnie zdefiniowany”) i
- (2) CDP ponownie przeanalizowany w celu dostosowania do definicji zastosowanych w większości badań (EVIDENCE, IFNB-MS, OPERA I/II, TEMSO, TOWER i ULTIMATE I/II) - na podstawie wielkości wzrostu wyniku EDSS wymaganego do uznania progresji w zależności od wyniku wyjściowego pacjentów przeliczono ponownie wyniki dla badań ASCLEPIOS I/II („dostosowany do EDSS”). W przypadku badań EVIDENCE i IFNB MS uwzględniono jedynie wzrost wyniku w skali EDSS w zakresie podstawowych wyników określonych w kryteriach włączenia/wykluczenia z badania, rozważając dostosowanie definicji CDP do innych badań. W badaniu ASCLEPIOS I/II „wstępnie zdefiniowaną” progresję choroby definiowano jako wzrost o  $\geq 0,5$  punktu w wyniku skali EDSS w stosunku do wartości wyjściowej wynoszącej  $\geq 5,5$  punkty, wzrost o  $\geq 1$  punkt w stosunku do wyniku wyjściowego w skali EDSS wynoszącego 1 do 5 lub wzrost o  $\geq 1,5$  punktu w stosunku do wyniku wyjściowego wynoszącego 0. Wyjściowy wynik w skali EDSS zdefiniowano jako ostatnią ocenę EDSS przed pierwszą dawką badanego leku. Progresja niepełnosprawności musiała utrzymywać się przez  $\geq 90$  dni w przypadku CDP po trzech miesiącach (CDP-3) i  $\geq 166$  dni w przypadku CDP po sześciu miesiącach (CDP-6). Progresję potwierdzono podczas zaplanowanej wizyty przy braku (potwierdzonego lub niepotwierdzonego) rzutu, jeśli w wymaganym przedziale czasu wszystkie oceny spełniły kryterium progresji. Natomiast w przypadku definicji CDP „dostosowanej do EDSS” progresję zdefiniowano jako wzrost wyniku w skali EDSS o  $\geq 0,5$  punktu w stosunku do wyniku wyjściowego  $> 5,5$  punktu lub wzrost o  $\geq 1$  punkt w stosunku do wyniku wyjściowego wynoszącego 0 do 5,5 [55].



**Rysunek 7. Sieć dla czasu do 3-miesięcznej, potwierdzonej progresji niepełnosprawności (CDP-3). ALEM: alemtuzumab; CLAD: kladrybina; DMF: fumaran dimetylu; FIN: fingolimod; GA: octan glatirameru; IFNB: interferon beta; IM: domięśniowo; NAT: natalizumab; OCR: okrelizumab; OMB: ofatumumab; PBO: placebo; SC: podskórnice; TERI: teryflunomid, PON: ponesimod; OZA: ozanimod, UTX: ublituksymab; SC: podskórnice [55].**

W meta-analizie sieciowej dla 3-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności (CDP-3) wykorzystano wyniki dla alemtuzumabu pochodzące z meta-analizy trzech badań (CAMMS223, CARE-MS I i CARE-MS II), opracowanej przez francuską agencję oceny technologii medycznych HAS, w której raportowano łączny czas do wystąpienia tego punktu końcowego uzyskany z trzech wspomnianych badań. Było to konieczne, ponieważ w badaniach CARE-MS (I i II) nie podano czasu do wystąpienia 3-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności; danych tych nie udało się ponadto uzyskać z raportów agencji oceny technologii medycznych (tj. HAS i NICE) oraz niedawno opublikowanych przeglądów systematycznych z meta-analizami [55].

Porównanie ublituksymabu względem komparatorów stosowanych w leczeniu postaci rzutowych stwardnienia rozsianego, w zakresie czasu do 3-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 22. Porównanie skuteczności ublituksymabu względem komparatorów głównych i dodatkowych, stosowanych w leczeniu postaci rzutowych stwardnienia rozsianego – czas do 3-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności (kryteria „wstępnie zdefiniowane” i kryteria „dostosowane do EDSS”) [55].**

Komparator	Porównanie względem ublituksymabu	Wartość p
<b>Kryteria „wstępnie zdefiniowane”</b>		
<b>Komparatory główne dla ublituksymabu uwzględnione w niniejszej analizie klinicznej, mediana HR [95%CrI]</b>		
Ofatumumab vs ublituksymab	0,77 [0,42; 1,47]	>0,05
Okrelizumab vs ublituksymab	0,68 [0,31; 1,48]	>0,05
<b>Kryteria „wstępnie zdefiniowane”</b>		
<b>Komparatory dodatkowe dla ublituksymabu uwzględnione w niniejszej analizie klinicznej, mediana HR [95%CrI]</b>		
<b>Ublituksymab vs:</b>		
Interferon beta-1a (domięśniowo)	0,72 [0,37; 1,45]	>0,05
Interferon beta-1b (podskórnice)	0,74 [0,36; 1,51]	>0,05
Teryflunomid, 14 mg	0,84 [0,48; 1,45]	>0,05
Interferon beta-1a (podskórnice), 44 µg	0,89 [0,44; 1,81]	>0,05
Octan glatirameru, 20 mg	0,76 [0,38; 1,51]	>0,05
Fumaran dimetylu	0,88 [0,44; 1,73]	>0,05
Ozanimod	0,76 [0,35; 1,64]	>0,05
Ponesimod vs ublituksymab	0,98 [0,51; 1,94]	>0,05
Kladrybina 3,5 mg	0,87 [0,42; 1,80]	>0,05
Placebo	0,59 [0,31; 1,08]	>0,05
<b>Kryteria „dostosowane do EDSS”</b>		
<b>Komparatory główne dla ublituksymabu uwzględnione w niniejszej analizie klinicznej, mediana HR [95%CrI]</b>		
Ofatumumab vs ublituksymab	0,72 [0,38; 1,33]	>0,05
Okrelizumab vs ublituksymab	0,69 [0,31; 1,50]	>0,05
<b>Kryteria „dostosowane do EDSS”</b>		
<b>Komparatory dodatkowe dla ublituksymabu uwzględnione w niniejszej analizie klinicznej, mediana HR [95%CrI]</b>		
<b>Ublituksymab vs:</b>		
Interferon beta-1a (domięśniowo)	0,72 [0,36; 1,47]	>0,05
Interferon beta-1b (podskórnice)	0,74 [0,36; 1,52]	>0,05
Teryflunomid, 14 mg	0,83 [0,48; 1,45]	>0,05
Interferon beta-1a (podskórnice), 44 µg	0,87 [0,43; 1,78]	>0,05
Octan glatirameru, 20 mg	0,75 [0,38; 1,51]	>0,05
Fumaran dimetylu	0,88 [0,44; 1,75]	>0,05
Ozanimod	0,76 [0,34; 1,70]	>0,05
Ponesimod vs ublituksymab	1,00 [0,50; 1,98]	>0,05
Kladrybina 3,5 mg	0,88 [0,43; 1,83]	>0,05
Placebo	0,58 [0,31; 1,08]	>0,05

CrI – przedział wiarygodności (ang. *credible interval*); HR – współczynnik hazardu (ang. *hazard ratio*).

Przeprowadzona meta-analiza sieciowa [55] wykazała, że stosowanie ublituksymabu (dożylnie, w dawce 450 mg) w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego, wiąże się z brakiem **statystycznie istotnych różnic ( $p > 0,05$ ) w zakresie czasu do potwierdzonej 3-miesięcznej progresji niepełnosprawności (niezależnie od zastosowanej definicji) w porównaniu do:**

- głównych komparatorów:
  - ofatumumabu podawanego podskórnice, w dawce 20 mg co 4 tygodnie;



- okrelizumabu podawanego w dawce 600 mg co 24 tygodnie;
- dodatkowych komparatorów:
  - kladrybiny podawanej doustnie 3,5 mg / kg;
  - ozanimodu podawanego doustnie w dawce 1 mg raz dziennie;
  - ponesimodu, podawanego doustnie w dawce 20 mg raz dziennie;
  - interferonu beta-1a podawanego domięśniowo, 30 µg raz w tygodniu;
  - interferonu beta-1b podawanego podskórnio, 250 µg co dwa dni;
  - teryflunomidu podawanego doustnie, 14 mg raz dziennie;
  - interferonu beta-1a podawanego podskórnio, 44 µg trzy razy w tygodniu;
  - octanu glatirameru podawanego podskórnio, 20 mg raz dziennie;
  - fumaranu dimetylu podawanego doustnie, 240 mg dwa razy dziennie;
  - placebo.

Ranking terapii w zakresie czasu do potwierdzonej 3-miesięcznej progresji niepełnosprawności<sup>2</sup>

**Tabela 23. Prawdopodobieństwo bycia najlepszą opcją terapeutyczną w zakresie czasu do 3-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności (CDP-3) dla ublituksymabu oraz komparatorów głównych i dodatkowych, stosowanych w leczeniu postaci rzutowych stwardnienia rozsianego [55].**

Komparator	Kryteria „wstępnie zdefiniowane”		Kryteria „dostosowane do EDSS”	
	Średnia wartość SUCRA (%)	Średni wynik <i>p-best</i> (%)	Średnia wartość SUCRA (%)	Średni wynik <i>p-best</i> (%)
<b>Ofatumumab</b>	87%	20%	90%	30%
<b>Ublituksymab</b>	<b>63%</b>	<b>7%</b>	<b>63%</b>	<b>6%</b>
<b>Okrelizumab</b>	93%	43%	92%	37%
<b>Kladrybina 3,5 mg</b>	50%	1%	52%	1%
<b>Ozanimod</b>	34%	0%	35%	0%
<b>Ponesimod</b>	66%	3%	65%	3%
<b>Fumarany dimetylu</b>	53%	0%	53%	0%
<b>Octan glatirameru, 20 mg</b>	33%	0%	32%	0%
<b>Interferon beta-1a (podskórnio), 44 µg</b>	54%	0%	52%	0%
<b>Teryflunomid, 14 mg</b>	46%	0%	45%	0%
<b>Interferon beta-1b (podskórnio)</b>	31%	0%	31%	0%
<b>Interferon beta-1a (domięśniowo)</b>	26%	0%	27%	0%

Spśród komparatorów, prawdopodobieństwo, że ublituksymab jest najskuteczniejszą metodą leczenia w odniesieniu do CDP-3 wyniosło 6-7% w zależności od definicji punktu końcowego (średni wynik *p-best*), po okrelizumabie (37%-43%), ofatumumabie (20-30%). Wartość SUCRA dla ublituksymabu

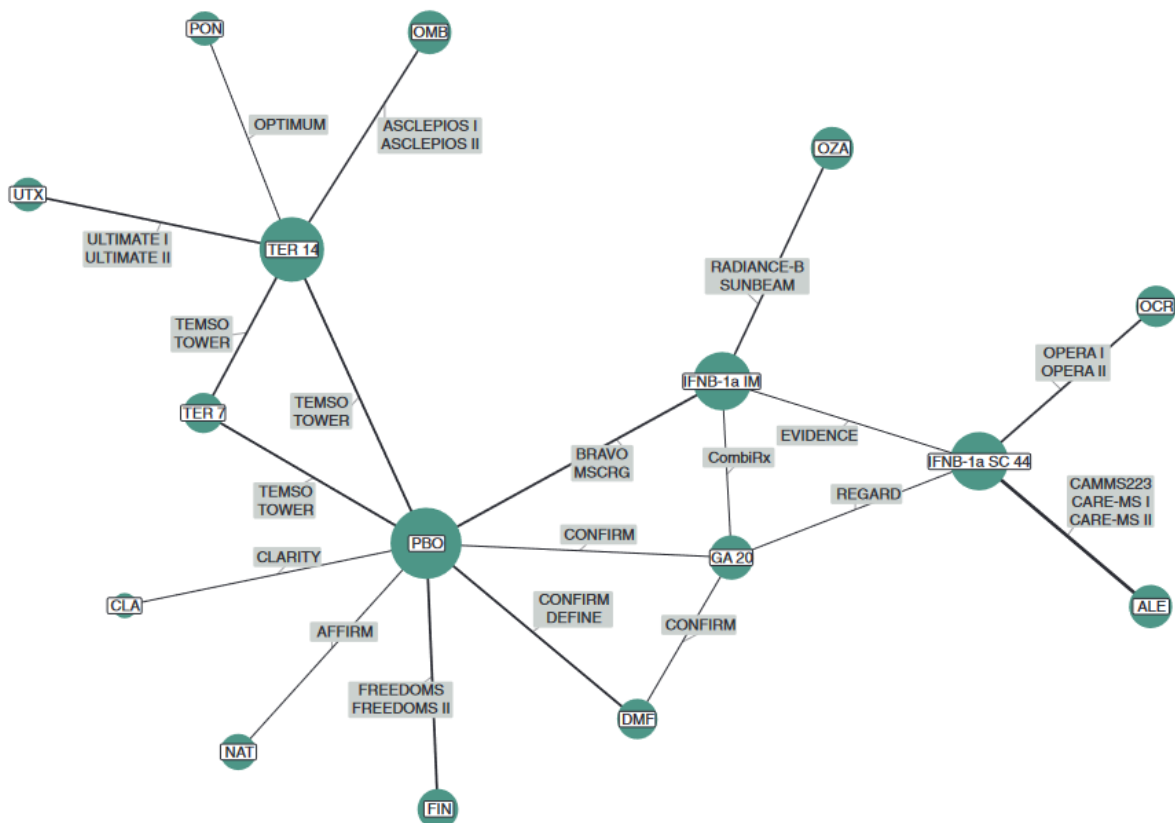
<sup>2</sup> przedstawiono wyniki TYLKO dla ublituksymabu i DMT stanowiących komparatory główne i dodatkowe w analizie klinicznej. W zestawieniu nie brani pod uwagę pozostałych DMT ocenianych w opracowaniu Samjoo i wsp. 2023.

wyniosła 63%, a wyżej uplasowały się jedynie okrelizumab (wartość SUCRA 92-93%, w zależności od zastosowanej definicji punktu końcowego), ofatumumab (wartość SUCRA 87-90% w zależności od zastosowanej definicji punktu końcowego) oraz ponosimod (wartość SUCRA 65-66% w zależności od zastosowanej definicji punktu końcowego). Oznacza to, że wnioskowana interwencja znajduje się w czołówce 4 najskuteczniejszych terapii w zakresie czasu do CDP-3 [55].

#### 6-miesięczna potwierdzona progresja niepełnosprawności (CDP-6)

W tabeli B.7 znajdującej się w suplemencie do referencji [55] przedstawiono definicje 3-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności, w poszczególnych badaniach włączonych do opracowania Samjoo i wsp. 2023 [55]-[57].

Odnotowano pewne różnice między badaniami dotyczące wzrostu wyniku EDSS wymaganego do wykazania 6-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności - analogiczne jak w przypadku opisanych wcześniej definicji 3-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności [55].



Rysunek 8. Sieć dla czasu do 6-miesięcznej, potwierdzonej progresji niepełnosprawności (CDP-6). ALEM: alemtuzumab; CLAD: kladrybina; DMF: fumaran dimetylu; FIN: fingolimod; GA: octan glatirameru; IFNB: interferon beta; IM: domięśniowo; NAT: natalizumab; OCR: okrelizumab; OMB: ofatumumab; PBO: placebo; SC: podskórnie; TER: teryflunomid, PON: ponesimod; OZA: ozanimod, UTX: ublituksymab; SC: podskórnie [55].

Porównanie ublituksymabu względem komparatorów stosowanych w leczeniu postaci rzutowych stwardnienia rozsianego, w zakresie czasu do 6-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 24. Porównanie skuteczności ublituksymabu względem komparatorów głównych i dodatkowych, stosowanych w leczeniu postaci rzutowych stwardnienia rozsianego – czas do 6-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności (kryteria „wstępnie zdefiniowane” i kryteria „dostosowane do EDSS”) [55].**

Komparator	Porównanie względem ublituksymabu	Wartość p
<b>Kryteria „wstępnie zdefiniowane”</b>		
<b>Komparatory główne dla ublituksymabu uwzględnione w niniejszej analizie klinicznej, mediana HR [95%CrI]</b>		
<b>Ofatumumab vs ublituksymab</b>	1,02 [0,50; 2,15]	>0,05
<b>Okrelizumab vs ublituksymab</b>	0,89 [0,35; 2,39]	>0,05
<b>Kryteria „wstępnie zdefiniowane”</b>		
<b>Komparatory dodatkowe dla ublituksymabu uwzględnione w niniejszej analizie klinicznej, mediana HR [95%CrI]</b>		
<b>Ublituksymab vs:</b>		
<b>Interferon beta-1a (domięśniowo), 30 µg</b>	0,73 [0,33; 1,61]	>0,05
<b>Teryflunomid, 14 mg</b>	0,66 [0,34; 1,26]	>0,05
<b>Interferon beta-1a (podskórnice), 44 µg</b>	0,67 [0,28; 1,60]	>0,05
<b>Octan glatirameru, 20 mg</b>	0,69 [0,38; 1,28]	>0,05
<b>Fumaran dimetylu</b>	0,76 [0,35; 1,72]	>0,05
<b>Ozanimod</b>	0,51 [0,20; 1,33]	>0,05
<b>Ponesimod</b>	0,78 [0,35; 1,71]	>0,05
<b>Kladrybina 3,5 mg vs ublituksymab</b>	1,04 [0,42; 2,44]	>0,05
<b>Placebo</b>	0,52 [0,25; 1,08]	>0,05
<b>Kryteria „dostosowane do EDSS”</b>		
<b>Komparatory główne dla ublituksymabu uwzględnione w niniejszej analizie klinicznej, mediana HR [95%CrI]</b>		
<b>Ofatumumab vs ublituksymab</b>	0,94 [0,45; 1,98]	>0,05
<b>Okrelizumab vs ublituksymab</b>	0,96 [0,37; 2,45]	>0,05
<b>Kryteria „dostosowane do EDSS”</b>		
<b>Komparatory dodatkowe dla ublituksymabu uwzględnione w niniejszej analizie klinicznej, mediana HR [95%CrI]</b>		
<b>Ublituksymab vs:</b>		
<b>Interferon beta-1a (domięśniowo) 30 µg</b>	0,70 [0,32; 1,54]	>0,05
<b>Teryflunomid, 14 mg</b>	0,65 [0,34; 1,23]	>0,05
<b>Interferon beta-1a (podskórnice), 44 µg</b>	0,63 [0,26; 1,49]	>0,05
<b>Octan glatirameru, 20 mg</b>	0,64 [0,28; 1,46]	>0,05
<b>Fumaran dimetylu</b>	0,74 [0,34; 1,67]	>0,05
<b>Ozanimod</b>	0,51 [0,20; 1,25]	>0,05
<b>Ponesimod</b>	0,77 [0,35; 1,69]	>0,05
<b>Kladrybina 3,5 mg</b>	0,94 [0,39; 2,30]	>0,05
<b>Placebo</b>	0,51 [0,25; 1,06]	>0,05

CrI – przedział wiarygodności (ang. *credible interval*); HR – współczynnik hazardu (ang. *hazard ratio*).

Przeprowadzona meta-analiza sieciowa [55] wykazała, że stosowanie ublituksymabu (dożylnie, w dawce 450 mg) w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego, wiąże się z brakiem **statystycznie istotnych różnic ( $p > 0,05$ ) w zakresie czasu do potwierdzonej 6-miesięcznej progresji niepełnosprawności (niezależnie od zastosowanej definicji) w porównaniu do:**

- głównych komparatorów:
  - ofatumumabu podawanego podskórnie, w dawce 20 mg co 4 tygodnie;
  - okrelizumabu podawanego w dawce 600 mg co 24 tygodnie;
- dodatkowych komparatorów:
  - kladrybiny podawanej doustnie 3,5 mg / kg;
  - ozanimodu podawanego doustnie w dawce 1 mg raz dziennie;
  - ponesimodu, podawanego doustnie w dawce 20 mg raz dziennie;
  - interferonu beta-1a podawanego domięśniowo, 30 µg raz w tygodniu;
  - interferonu beta-1b podawanego podskórnie, 250 µg co dwa dni;
  - teryflunomidu podawanego doustnie, 14 mg raz dziennie;
  - interferonu beta-1a podawanego podskórnie, 44 µg trzy razy w tygodniu;
  - octanu glatirameru podawanego podskórnie, 20 mg raz dziennie;
  - fumaranu dimetylu podawanego doustnie, 240 mg dwa razy dziennie;
  - placebo.

Ranking terapii w zakresie czasu do potwierdzonej 6-miesięcznej progresji niepełnosprawności<sup>3</sup>

**Tabela 25. Prawdopodobieństwo bycia najlepszą opcją terapeutyczną w zakresie czasu do 6-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności (CDP-6) dla ublituksymabu oraz komparatorów głównych i dodatkowych, stosowanych w leczeniu postaci rzutowych stwardnienia rozsianego [55].**

Komparator	Kryteria „wstępnie zdefiniowane”		Kryteria „dostosowane do EDSS”	
	Średnia wartość SUCRA (%)	Średni wynik <i>p-best</i> (%)	Średnia wartość SUCRA (%)	Średni wynik <i>p-best</i> (%)
<b>Ofatumumab</b>	72%	6%	80%	15%
<b>Ublituksymab</b>	<b>70%</b>	<b>17%</b>	<b>72%</b>	<b>19%</b>
<b>Okrelizumab</b>	79%	15%	77%	12%
<b>Kladrybina 3,5 mg</b>	70%	8%	70%	6%
<b>Ozanimod</b>	15%	0%	14%	0%
<b>Ponesimod</b>	50%	2%	51%	2%
<b>Fumaran dimetylu</b>	50%	0%	49%	0%
<b>Octan glatirameru, 20 mg</b>	34%	0%	32%	0%
<b>Interferon beta-1a (podskórnie), 44 µg</b>	34%	0%	30%	0%
<b>Teryflunomid, 14 mg</b>	32%	0%	33%	0%
<b>Interferon beta-1a (domięśniowo) 30 µg</b>	44%	0%	43%	0%

<sup>3</sup> przedstawiono wyniki TYLKO dla ublituksymabu i DMT stanowiących komparatory główne i dodatkowe w analizie klinicznej. W zestawieniu nie brani pod uwagę pozostałych DMT ocenianych w opracowaniu Samjoo i wsp. 2023.

Spśród komparatorów, prawdopodobieństwo, że ublituksymab jest najskuteczniejszą metodą leczenia w odniesieniu do CDP-6 wyniosło 17-19% w zależności od definicji punktu końcowego (średni wynik *p-best*) i było zbliżone do ofatumumabu (6-15%) i okrelizumabu (12-15%). Wartość SUCRA dla ublituksymabu wyniosła 70-72% (w zależności od zastosowanej definicji punktu końcowego), a wyżej uplasowały się jedynie okrelizumab (wartość SUCRA 77-79%, w zależności od zastosowanej definicji punktu końcowego) i ofatumumab (wartość SUCRA 72-80% w zależności od zastosowanej definicji punktu końcowego). Oznacza to, że wnioskowana interwencja znajduje się w czołówce 4 najskuteczniejszych terapii w zakresie czasu do CDP-6 [55].

### Analizy wrażliwości

Przeprowadzono analizy wrażliwości w celu oceny wpływu metod analitycznych i badań uwzględnionych w NMA. Przeprowadzono następujące analizy wrażliwości:

- (1) stosując modele efektów stałych zamiast modelu efektów losowych;
- (2) uwzględniając badanie ADVANCE;
- (3) uwzględniając badanie INCOMIN;
- (4) wykluczając badania zidentyfikowane jako potencjalne czynniki przyczyniające się do niespójności oraz
- (5) z wyłączeniem badań opublikowanych przed 2004 rokiem.

Badania ADVANCE i INCOMIN włączono do analiz wrażliwości jedynie dlatego, że uznano ich wyniki za odstające od innych badań, a analiza, w której wykluczono badania opublikowane przed 2004 rokiem, była interesująca, ponieważ zgłoszone wartości ARR dla tych badań były wysokie w porównaniu z nowszymi badaniami [55].

Zaobserwowano dwie kluczowe różnice w wynikach analiz wrażliwości w porównaniu z analizami głównymi. Do analizy wrażliwości, obejmującej badanie ADVANCE, do najskuteczniejszych metod leczenia zaliczono peginterferon beta-1a w porównaniu z placebo w zakresie CDP-6. W analizie wrażliwości obejmującej badanie INCOMIN, interferon beta-1b był najskuteczniejszym leczeniem w porównaniu z placebo pod względem opóźnienia CDP-6. Wyniki każdego wyniku były poza tym spójne z wynikami analizy podstawowej (głównej) [55].

Wyniki analiz wrażliwości przedstawiono w aneksie do niniejszego opracowania (rozdział 15.6.1.3).

## **6.2. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ UBLITUKSYMABU W PORÓWNANIU DO KOMPparatorów W LECZENIU POSTACI RZUTOWYCH STWARDNIENIA ROZSIANEGO – opracowanie ICER 2023**

Celem przeglądu systematycznego z meta-analizą sieciową ICER 2023 [58], było porównanie skuteczności i efektywności kosztowej 13 terapii modyfikujących przebieg choroby (ang. *disease-*

*modifying therapies*, DMT), w tym przeciwciał monoklonalnych takich jak: natalizumab, **ofatumumab**, **okrelizumab**, rytuksymab, **ublituksymab**, oraz terapii doustnych: **fumaranu dimetylu**, fumaranu diroksymelu, fumaranu monometylu, fingolimodu, **ozanimodu**, **ponesimodu**, siponimodu, **teryflunomidu**, w leczeniu postaci rzutowych stwardnienia rozsianego. Dokonano przede wszystkim porównania ublituksymabu względem ww. DMT, a także porównań poszczególnych klas DMT pomiędzy sobą. Przeszukanie baz danych przeprowadzono w listopadzie 2022 roku [58].

Metodykę zidentyfikowanego przeglądu systematycznego z meta-analizą sieciową przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 26. Metodyka przeglądu systematycznego ICER 2023 [58].**

Aspekt metodologiczny	Opis
<b>Uwzględniona populacja pacjentów</b>	Chorzy z postaciami rzutowymi stwardnienia rozsianego (w tym RRMS, aktywną SPMS lub zespołem izolowanym klinicznie).
<b>Przeszukane bazy danych</b>	Przeprowadzono systematyczny przegląd literatury zgodnie z wytycznymi <i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i> (PRISMA).  Przeszukano: - bazy danych: MEDLINE, EMBASE, Cochrane Database of Systematic Reviews oraz Cochrane Central Register of Controlled Trials; - abstrakty konferencyjne, dokumenty regulacyjne, informacje od producentów, oraz literatura szara; - ręczne przeszukanie bibliografii włączonych publikacji i przeglądów systematycznych.  Najnowsze przeszukanie przeprowadzono w listopadzie 2022 roku.  Dwóch analityków niezależnie przeanalizowało tytuły i streszczenia uzyskanych w przeszukaniu rekordów pod kątem kryteriów kwalifikacji.
<b>Kryteria włączenia badań do przeglądu systematycznego według schematu PICOS</b>	- pacjenci z RMS (w tym RRMS, aktywną SPMS lub zespołem izolowanym klinicznie); - interwencje: przeciwciała monoklonalne: natalizumab, ofatumumab, okrelizumab, rytuksymab, ublituksymab, terapie doustne: fumaran dimetylu, fumaran diroksymelu, fumaran monometylu, fingolimod, siponimod, ozanimod, ponesimod, teryflunomid; - punkty końcowe: poprawa niepełnosprawności w skalach EDSS lub MSFC, rzuty, ocena funkcji poznawczych, zmęczenie, depresja, zdolności manualne, ostrość wzroku, punkty końcowe związane z jakością życia związaną ze zdrowiem, mobilność, zdolność do utrzymania zatrudnienia, profil bezpieczeństwa, wyniki badań MRI, brak aktywności choroby (NEDA), wpływ na opiekunów; - dane dotyczące skuteczności z co najmniej jednego roku obserwacji, dane dotyczące bezpieczeństwa z co najmniej 3 miesięcy obserwacji; - badania RCT i nierandomizowane, z dowolną liczbą pacjentów; brano również pod uwagę wysokiej jakości badania obserwacyjne z grupą kontrolną.
<b>Kryteria wykluczenia badań z przeglądu</b>	- wytyczne, listy, edytoriale, przeglądy opisowe, opisy przypadków; - publikacje w języku innym niż angielski.
<b>Ocena jakości metodologicznej zakwalifikowanych badań</b>	Narzędzie Cochrane Risk of Bias Assessment Tool do oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego w badaniach RCT.  Wykorzystano Matrycę Oceny Dowodów ICER (ang. <i>ICER Evidence Rating Matrix</i> ), aby ocenić poziom pewności dostępnych dowodów dotyczących korzyści netto dla zdrowia w przypadku każdej z ukierunkowanych interwencji
<b>Ekstrakcja danych z badań</b>	Ekstrakcja danych została przeprowadzona przez dwóch analityków.
<b>Kryteria włączenia badań i metodyka meta-analizy sieciowej</b>	Kryteria włączenia badań do meta-analizy sieciowej były węższe od kryteriów włączenia badań do przeglądu systematycznego:  - badania randomizowane oraz dokumenty regulacyjne wydane przez EMA; - interwencje i komparatory: DMT zarejestrowane do stosowania w RMS przez FDA i/lub EMA w czerwcu 2022 r. lub przechodzące w tym czasie ocenę przez FDA i/lub EMA tj.:

Aspekt metodologiczny	Opis
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• fumaran dimetylu (240 mg BID);</li> <li>• fumaran diroksymeludimetylu;                             <ul style="list-style-type: none"> <li>• fumaran monometylu;</li> <li>• fingolimod (0,5 mg);</li> <li>• natalizumab (300 mg);</li> <li>• okrelizumab (600 mg);</li> <li>• ofatumumab (20 mg);</li> <li>• ozanimod (1,0 mg);</li> <li>• ponesimod (20 mg);</li> <li>• teryflunomid 14 mg);</li> </ul> </li> <li>• ublituksymab (450 mg);                             <ul style="list-style-type: none"> <li>• rytuksymab;</li> <li>• siponimod.</li> </ul> </li> </ul> <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-3);</li> <li>- roczny wskaźnik rzutów (ARR).</li> </ul>
<p><b>Metody statystyczne</b></p>	<p>Do jednoczesnej syntezy wyników włączonych badań, dla każdego punktu końcowego wykorzystano podejście Bayesowskie, z próbkowaniem <i>Monte Carlo</i> łańcuchami <i>Markowa</i>.</p> <p>Założono <i>a priori</i>, że model efektów losowych będzie bardziej odpowiedni ze względu na różnice w populacji pacjentów i efektach kohortowych w okresie objętym badaniami objętymi NMA. Biorąc jednak pod uwagę konstrukcję sieci, dla każdej sieci zastosowano zarówno model efektów losowych jak i stałych. Aby ocenić stopień dopasowania modeli do danych, obliczono średnią późniejszą wartość odchylenia resztkowego i kryterium informacji o odchyleniu. Wszystkie porównania parami oszacowano jako mediany z ich 95% CrI.</p> <p>W przypadku analiz ARR głównymi danymi wejściowymi do NMA była liczba rzutów i czas ekspozycji na leczenie w osobolatach. ARR modelowano jako rozkład Poissona, stosując uogólniony model liniowy z połączeniem logarytmicznym. Ogólnie rzecz biorąc, badania, w których raportowano ARR, skorygowano w oparciu o wyjściową charakterystykę uczestników, a nie surowe ARR. Aby zachować wierność raportowanym ARR, wykorzystaliśmy zgłoszone ARR i osobolata obserwacji do obliczenia liczby rzutów w każdym ramieniu badania. Jeśli w badaniu nie podano osobolat obserwacji, oszacowano to za pomocą ARR i liczby rzutów zgłoszonych w badaniu.</p> <p>W przypadku CDP osobno przeanalizowano czas do trzymiesięcznego CDP (CDP-3) i sześciomiesięcznego CDP (CDP-6) jako modele ciągłego przeżycia w skali logarytmicznej przy użyciu uogólnionego modelu liniowego. Podstawowymi danymi wejściowymi do modeli był log-HR i powiązany błąd standardowy, wyliczony ze średniego HR dla CDP-3 i CDP-6 wraz z 95% CI, które zgłaszano w badaniach. Log-HR obliczono, biorąc logarytm naturalny średniego HR.</p>

ARR – roczny wskaźnik rzutów; BID – dwa razy na dobę; CrI – przedział wiarygodności (ang. *credible interval*); CDP – potwierdzona progresja niepełnosprawności; PICOS: ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*; populacja, interwencja, komparator, wynik zdrowotny, badanie, QD – raz na dobę; SPMS – wtórnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego, NMA – meta-analiza sieciowa; TIW – trzy razy w tygodniu.

Podczas przeszukania medycznych baz danych przez Autorów niniejszej Analizy klinicznej nie zidentyfikowano żadnych nowych badań dotyczących zastosowania zarówno ublituksymabu (w przeglądzie uwzględniono wyniki badań ULTIMATE I i II) jak i komparatorów dla ublituksymabu w analizowanej populacji pacjentów, które spełniałyby kryteria włączenia zdefiniowane w przeglądzie systematycznym ICER 2023 [58], w związku z tym uznano, że **wyniki przedstawione w omawianym przeglądzie są aktualne.**

W czasie przeszukania medycznych baz danych, przeprowadzonego w 2022 roku w ramach przeglądu systematycznego ICER 2023 [58], zidentyfikowano łącznie 7 353 niepowtarzających się pozycji; spośród nich do analizy pełnych tekstów zakwalifikowano 799 publikacji. Do przeglądu literatury włączono 26



badań RCT (134 referencje), a ostatecznie pod kątem użyteczności do meta-analizy sieciowej analizowano 23 badania [58].

We badaniach włączonych do meta-analizy sieciowej ryzyko błędu systematycznego było ogólnie niskie. Oceniono wykonalność przeprowadzenia syntezy ilościowej dla wyników ARR i CDP, badając różnice w populacjach pacjentów włączonych do badań, projektach badania, metodach analitycznych i ocenie wyników dla każdego punktu końcowego w 22 RCT oceniających DMT stanowiące przedmiot zainteresowania. Badania uznane za wystarczająco podobne pod względem populacji, rodzaju interwencji i definicji wyników zostały uwzględnione w NMA. Spośród 22 zidentyfikowanych badań, dwa badania (ASCEND [natalizumab vs placebo] i EXPAND [siponimod vs placebo]) przeprowadzono z udziałem pacjentów z SPMS, natomiast pozostałych 20 badań przeprowadzono z udziałem większości pacjentów z RRMS ( $\geq 90\%$  populacji badania). Ponadto pacjenci w badaniach ASCEND i EXPAND byli starsi (średni wiek: 47–48 lat) i mieli wyższy EDSS (średnia EDSS: 5,4–6,5) w porównaniu z innymi badaniami (średni wiek: 35–38; średnia EDSS: 1,5– 2.7). Dlatego wykluczono te dwa badania z NMA. W przypadku NMA dla potwierdzonej progresji niepełnosprawności brak było danych z dwóch ważnych badań (TENERE [teryflunomid vs interferon beta-1a 44  $\mu\text{g}$ ] i TRANSFORMS [fingolimod vs interferon beta-1a 30  $\mu\text{g}$ ]), które łączyły okrelizumab (OPERA I i II: okrelizumab vs interferon beta-1a 44  $\mu\text{g}$ ) i ozanimod (SUNBEAM: ozanimod vs interferon beta-1a 30  $\mu\text{g}$ ) z resztą sieci dla rocznego wskaźnika rzutów. W związku z tym wprowadzono dwa badania interferonów (PRISMS: interferon beta-1a 44  $\mu\text{g}$  vs placebo i BRAVO: interferon beta-1a 30  $\mu\text{g}$  vs placebo), aby umożliwić połączenie badań dla okrelizumabu i ozanimodu z resztą sieci za pośrednictwem placebo, dla potwierdzonej progresji niepełnosprawności (CDP). Charakterystyka pacjentów i definicje wyników wszystkich badań uwzględnionych w NMA uznano za wystarczająco podobne [58].

W praktyce w większości włączonych badań uczestniczyli tylko pacjenci z RRMS lub stanowili oni zdecydowaną większość pacjentów), co w wysokim stopniu odpowiada populacji wnioskowanej dla ublituksymabu.

Skróconą ocenę ryzyka wystąpienia błędu systematycznego dla włączonych badań, przeprowadzoną w publikacji ICER 2023 [58], przedstawiono w Aneksie, w Aneksie, w rozdziale 15.6.2.1.

Podsumowanie najważniejszych informacji dotyczących metodyki włączonych do meta-analizy sieciowej badań przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 27. Porównanie metodyki badań uwzględnionych w meta-analizie sieciowej ICER 2023 [58].**

Akronim badania/ Autor, rok	Porównanie	Zaślepienie	% pacjentów z RRMS	Liczba pacjentów włączonych do badania	Czas trwania badania
<b>Przeciwciała monoklonalne</b>					
<b>AFFIRM</b>	Natalizumab IV 300 mg Q4W vs Placebo	Podwójnie zaślepione	100%	627 vs 315	104 tygodnie
<b>ASCLEPIOS I</b>	Ofatumumab SC 20 mg Q4W vs	Podwójnie zaślepione	93%	465 vs 462	120 tygodni
<b>ASCLEPIOS II</b>	Teryflunomid PO 14 mg QD	Podwójnie zaślepione	94,5%	481 vs 474	120 tygodni
<b>OPERA I</b>	Okrelizumab IV 600 mg Q24W vs	Podwójnie zaślepione	bd	410 vs 411	96 tygodni
<b>OPERA II*</b>	Interferon beta-1a SC 44 µg TIW	Podwójnie zaślepione	bd	417 vs 418	96 tygodni
<b>HERMES</b>	Rytuksymab vs placebo	Podwójnie zaślepione	100%	69 vs 35	48 tygodni
<b>RIFUND-MS</b>	Rytuksymab vs fumaran dimetylu	Podwójnie zaślepione	97-98%	98 vs 99	104 tygodnie
<b>ULTIMATE I</b>	<b>Ublituksymab IV 450 mg Q24W</b> vs <b>Teryflunomid PO 14 mg QD</b>	Podwójnie zaślepione	97,4-98,5%	271 vs 274	96 tygodni
<b>ULTIMATE II</b>	<b>Ublituksymab IV 450 mg Q24W</b> vs <b>Teryflunomid PO 14 mg QD</b>	Podwójnie zaślepione	98,2%-98,5%	272 vs 272	96 tygodni
<b>Terapie doustne</b>					
<b>CONFIRM</b>	Fumaran dimetylu PO 240 mg BID vs Placebo	Podwójnie zaślepione (poza porównaniem z octanem glatirameru)	100%	359 vs 363	96 tygodni
<b>DEFINE</b>	Fumaran dimetylu PO 240 mg BID vs Placebo	Podwójnie zaślepione	100%	410 vs 408	104 tygodnie
<b>FREEDOMS I</b>	Fingolimod PO 0,5 mg QD vs	Podwójnie zaślepione	100%	425 vs 418	104 tygodnie
<b>FREEDOMS II</b>	Placebo	Podwójnie zaślepione	100%	358 vs 355	104 tygodnie
<b>OPTIMUM</b>	Ponesimod PO 20 mg QD vs Teryflunomid PO 14 mg QD	Podwójnie zaślepione	97,4-97,5%	567 vs 566	108 tygodni
<b>RADIANCE</b>	Interferon beta-1a IM 30 µg QW vs	Podwójnie zaślepione	98,0-98,8%	441 vs 433	104 tygodnie

Akronim badania/ Autor, rok	Porównanie	Zaślepienie	% pacjentów z RRMS	Liczba pacjentów włączonych do badania	Czas trwania badania
	Ozanimod PO 1,0 mg QD				
<b>SUNBEAM</b>	Interferon beta-1a IM 30 µg QW vs Ozanimod PO 1,0 mg QD	Podwójnie zaślepione	99,8%	448 vs 447	52 tygodnie
<b>TEMSE</b>	Placebo vs Teryflunomid PO 14 mg QD	Podwójnie zaślepione	90,6-92,8%	363 vs 359	108 tygodni
<b>TENERE</b>	Interferon beta-1a SC 44 µg TIW vs Teryflunomid PO 14 mg QD	Pojedynczo zaślepione (brak zaślepienia pacjentów)	97,3-100%	104 vs 111	48 tygodni
<b>TOWER</b>	Placebo vs Teryflunomid PO 14 mg QD	Podwójnie zaślepione	97,4-98,4%	389 vs 372	Ok. 84 tygodnie
<b>TRANSFORMS</b>	Fingolimod PO 0.5 mg QD vs Interferon beta-1a IM 30 µg QW	Podwójnie zaślepione	100%	431 vs 435	52 tygodnie

RRMS - rzutowo-remisyjne stwardnienie rozsiane; BID - dwa razy dziennie; IM - domięśniowo; IV - dożylnie; PO - doustnie; Q24W - raz na 24 tygodnie (co 6 miesięcy); Q2D - co drugi dzień; Q2W - raz na dwa tygodnie; Q4W - raz na cztery tygodnie; QD - raz dziennie; QW - raz w tygodniu; SC - podskórne; TIW - trzy razy w tygodniu.

Charakterystykę pacjentów uczestniczących w badaniach włączonych do opracowania ICER 2023 [58] przedstawiono w tabeli 3.1 oraz tabeli D10 znajdującej się w referencji [58].

Do analizy podstawowej wykorzystano modele efektów losowych. Analizę wrażliwości przeprowadzono dla CDP-6, włączając do NMA jedno dodatkowe badanie dla interferonu (EVIDENCE), które zostało pominięte w analizie podstawowej ze względu na krótki okres obserwacji (48 tygodni). Ogólnie rzecz biorąc, w celu oceny postępu niepełnosprawności wymagana byłaby dłuższa obserwacja. Średni czas obserwacji pozostałych badań uwzględnionych w podstawowym badaniu NMA dotyczącym wyników CDP wahał się od około 18 miesięcy do dwóch lat [58].

**Ze względu na cel niniejszej Analizy klinicznej jako komparatory dla ublituksymabu, uwzględniono następujące schematy terapeutyczne (poniższe substancje czynne w podanych dawkowaniach są refundowane w Polsce w rozpatrywanym wskazaniu; o ile były raportowane w opracowaniu IECE 2023):**

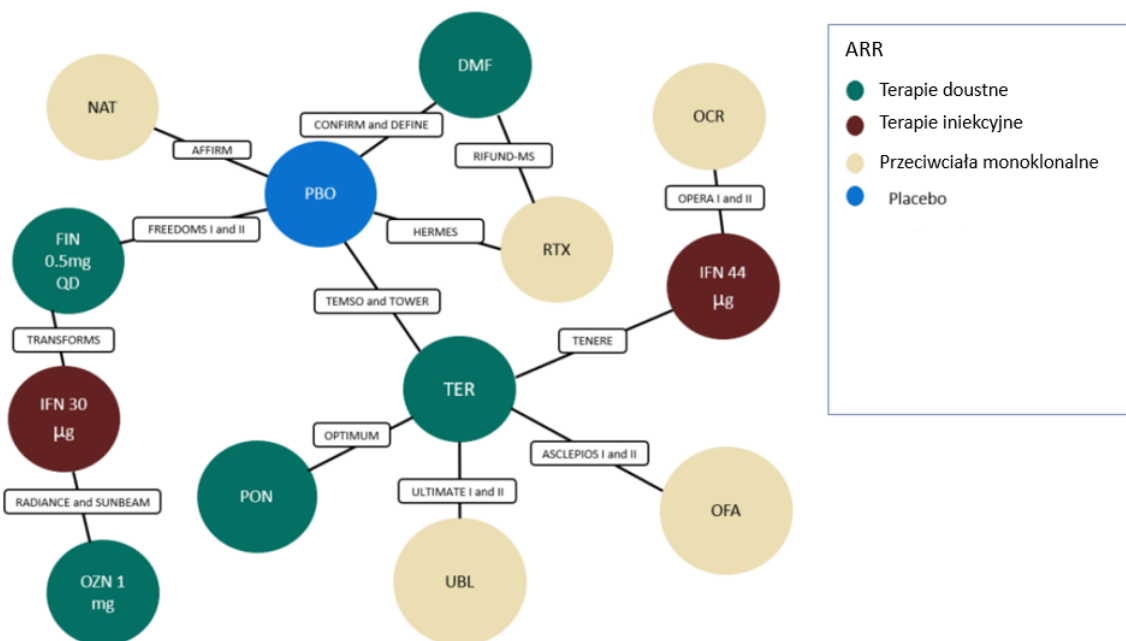
- **jako komparatory główne:**
  - ofatumumab podawany podskórnie, w dawce 20 mg co 4 tygodnie (co miesiąc);
  - okrelizumab podawany dożylnie, w dawce 600 mg co 6 miesięcy (co 24 tygodnie);
- **jako komparatory dodatkowe:**
  - teryflunomid podawany doustnie, w dawce 14 mg raz dziennie;
  - fumaran dimetylu podawany doustnie, w dawce 240 mg dwa razy dziennie;
  - interferon beta-1a (IFN-β-1a) podawany domięśniowo, w dawce 30 µg raz w tygodniu;
  - interferon beta-1a (IFN-β-1a) podawany podskórnie, w dawce 44 µg trzy razy w tygodniu;
  - interferon beta-1b (IFN-β-1b) podawany podskórnie, w dawce 250 µg co dwa dni;
  - peginterferon beta-1a podawany podskórnie, w dawce 125 µg co 2 tygodnie;
  - octan glatirameru podawany podskórnie, w dawce 20 mg raz dziennie;
  - octan glatirameru podawany podskórnie, w dawce 40 mg trzy razy w tygodniu;
  - kladrybinę podawaną doustnie w dawce 3,5 mg/kg;
  - ozanimod podawany doustnie, w dawce 1,0 mg raz dziennie;
  - ponesimod podawany doustnie, w dawce 20 mg raz dziennie.

### **6.2.1. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ UBLITUKSYMABU W PORÓWNANIU POŚREDNIM DO INNYCH TERAPII MODYFIKUJĄCYCH PRZEBIEG CHOROBY, W LECZENIU RZUTOWYCH POSTACI STWARDNIENIA ROZSIANEGO – WYNIKI META-ANALIZY SIECIOWEJ ICER 2023**

Wykresy przedstawiające wyniki meta-analizy sieciowej z publikacji referencyjnej [58] przedstawiono w aneksie do niniejszego opracowania, w rozdziale 15.6.2.2.

Roczny wskaźnik rzutów

Schemat sieci dla rocznego wskaźnika rzutów przedstawiono na poniższym diagramie (w sieci uwzględniono 20 badań).



**Rysunek 9.** Sieć dla rocznego wskaźnika rzutów choroby (ARR). NAT: natalizumab; OFA: ofatumumab; INF: interferon beta-1a; UBL: ublituksymab; OZA: ozanimod; RTX: rytuksymab; DMF: fumaran dimetylu, BID – 2 razy dziennie; GLR: octan glatirameru; QD – raz dziennie; 4QW: co 4 tygodnie; [58].

Porównanie ublituksymabu względem komparatorów stosowanych w leczeniu postaci rzutowych stwardnienia rozsianego, w zakresie rocznego wskaźnika rzutów przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 28.** Porównanie skuteczności ublituksymabu względem komparatorów głównych i dodatkowych, stosowanych w leczeniu postaci rzutowych stwardnienia rozsianego – roczny wskaźnik rzutów (ARR) [58].

Komparator	Porównanie względem ublituksymabu	Wartość p
<b>Komparatory główne dla ublituksymabu uwzględnione w niniejszej analizie klinicznej, mediana RR [95%CrI]</b>		
<b>Ofatumumab vs ublituksymab</b>	0,97 [0,66; 1,45]	>0,05
<b>Ublituksymab vs okrelizumab</b>	0,99 [0,46; 2,21]	>0,05
<b>Komparatory dodatkowe dla ublituksymabu uwzględnione w niniejszej analizie klinicznej, mediana RR [95%CrI]</b>		
<b>Ublituksymab vs:</b>		
<b>Interferon beta-1a (domięśniowo) 30 µg</b>	0,431 [0,17; 0,54]	<b>&lt;0,05</b>
<b>Teryflunomid, 14 mg</b>	0,46 [0,34; 0,61]	<b>&lt;0,05</b>
<b>Interferon beta-1a (podskórnym), 44 µg</b>	0,55 [0,26; 1,16]	>0,05
<b>Fumaran dimetylu</b>	0,57 [0,36; 0,85]	<b>&lt;0,05</b>

Komparator	Porównanie względem ublituksymabu	Wartość p
Ozanimod	0,54 [0,29; 1,01]	>0,05
Ponesimod	0,67 [0,44; 1,01]	>0,05
Placebo	0,30 [0,21; 0,44]	<b>&lt;0,05</b>

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

Przeprowadzona meta-analiza sieciowa [58] wykazała, że stosowanie ublituksymabu (dożylnie, w dawce 450 mg) w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego, wiąże się ze **statystycznie istotną ( $p < 0,05$ ) redukcją rocznego wskaźnika rzutów w porównaniu do:**

- **Interferonu beta-1a** podawanego domięśniowo, 30 µg raz w tygodniu;
- **teryflunomidu** podawanego doustnie, 14 mg raz dziennie;
- **fumaranu dimetylu** podawanego doustnie, 240 mg dwa razy dziennie;
- placebo.

Przeprowadzona meta-analiza sieciowa [58] wykazała, że stosowanie ublituksymabu (dożylnie, w dawce 450 mg) w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego, wiąże się z brakiem **statystycznie istotnych różnic ( $p > 0,05$ ) w zakresie rocznego wskaźnika rzutów w porównaniu do:**

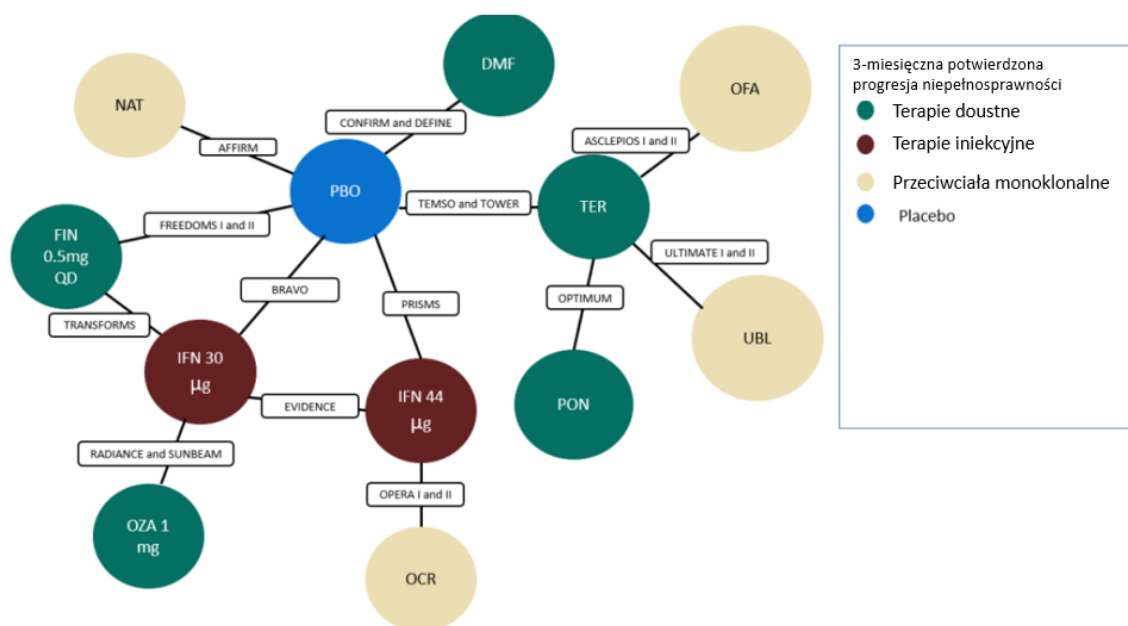
- głównych komparatorów:
  - ofatumumabu podawanego podskórnym, w dawce 20 mg co 4 tygodnie;
  - okrelizumabu podawanego w dawce 600 mg co 24 tygodnie;
- dodatkowych komparatorów:
  - ozanimodu podawanego doustnie w dawce 1 mg raz dziennie;
  - ponesimodu, podawanego doustnie w dawce 20 mg raz dziennie;
  - interferonu beta-1a, podawanego podskórnym w dawce 44 µg.

Spośród komparatorów, ublituksymab zajął drugie miejsce po ofatumumabie w zakresie redukcji ARR (na podstawie oszacowanego w publikacji RR).

### 3-miesięczna potwierdzona progresja niepełnosprawności (CDP-3)

Istniały niewielkie różnice w definicji CDP w różnych badaniach, a ponowne obliczenie CDP w celu uzyskania większej spójności w różnych badaniach może dać różne wyniki [58].

W sieci dla CDP-3 uwzględniono 18 badań [58].



**Rysunek 10.** Sieć dla czasu do 3-miesięcznej, potwierdzonej progresji niepełnosprawności (CDP-3). NAT: natalizumab; OFA: ofatumumab; INF: interferon beta-1a; UBL: ublituksymab; OZA: ozanimod; RTX: rytuksymab; DMF: fumaran dimetylu, BID – 2 razy dziennie; GLR: octan glatirameru; QD – raz dziennie; 4QW: co 4 tygodnie; [58].

Porównanie ublituksymabu względem komparatorów stosowanych w leczeniu postaci rzutowych stwardnienia rozlanego, w zakresie czasu do 3-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 29.** Porównanie skuteczności ublituksymabu względem komparatorów głównych i dodatkowych, stosowanych w leczeniu postaci rzutowych stwardnienia rozlanego – czas do 3-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności [58].

Komparator	Porównanie względem ublituksymabu	Wartość p
<b>Komparatory główne dla ublituksymabu uwzględnione w niniejszej analizie klinicznej, mediana HR [95%CrI]</b>		
Ofatumumab vs ublituksymab	0,79 [0,39; 1,53]	>0,05
Okrelizumab vs ublituksymab	0,64 [0,26; 1,56]	>0,05
<b>Komparatory dodatkowe dla ublituksymabu uwzględnione w niniejszej analizie klinicznej, mediana HR [95%CrI]</b>		
<b>Ublituksymab vs:</b>		
Interferon beta-1a (domięśniowo), 30 µg	0,78 [0,34; 1,82]	>0,05
Teryflunomid, 14 mg	0,84 [0,47; 1,51]	>0,05
Interferon beta-1a (podskórnie), 44 µg	0,94 [0,41; 2,13]	>0,05
Fumaran dimetylu	0,84 [0,40; 1,78]	>0,05
Ozanimod	0,82 [0,32; 2,11]	>0,05
Ponesimod vs ublituksymab	1,01 [0,47; 2,07]	>0,05
Placebo	0,57 [0,30; 1,13]	>0,05

CrI – przedział wiarygodności (ang. *credible interval*); HR - współczynnik hazardu (ang. *hazard ratio*).



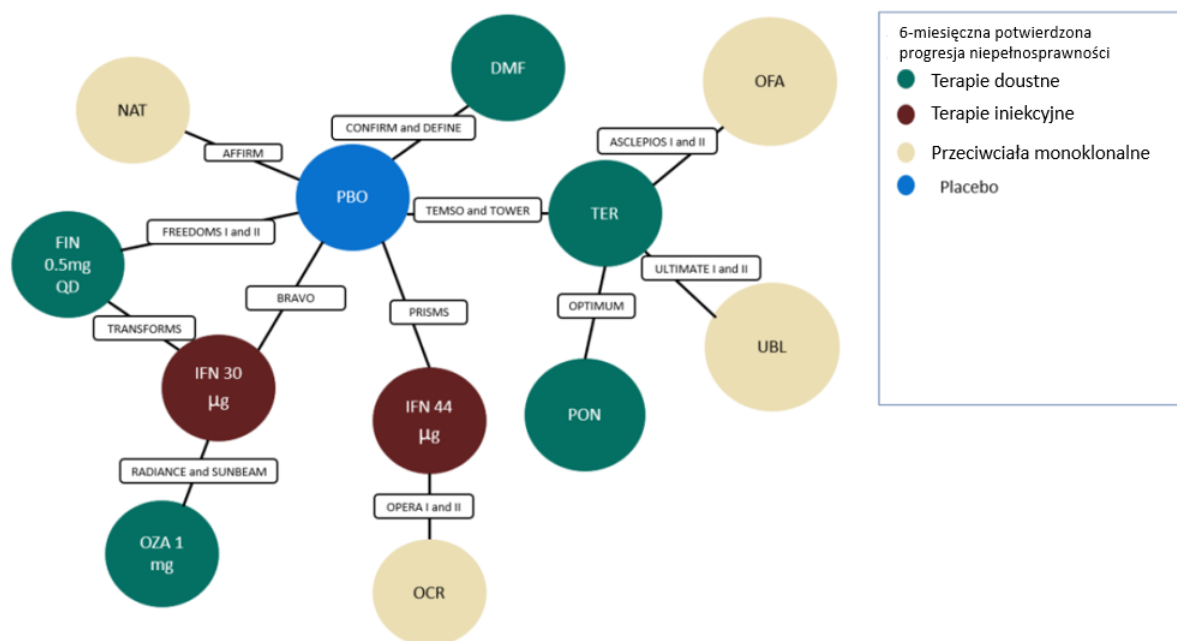
Przeprowadzona meta-analiza sieciowa [58] wykazała, że stosowanie ublituksymabu (dożylnie, w dawce 450 mg) w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego, wiąże się z brakiem **statystycznie istotnych różnic ( $p > 0,05$ ) w zakresie czasu do potwierdzonej 3-miesięcznej progresji niepełnosprawności w porównaniu do:**

- głównych komparatorów:
  - ofatumumabu podawanego podskórnym, w dawce 20 mg co 4 tygodnie;
  - okrelizumabu podawanego w dawce 600 mg co 24 tygodnie;
- dodatkowych komparatorów:
  - ozanimodu podawanego doustnie w dawce 1 mg raz dziennie;
  - ponesimodu, podawanego doustnie w dawce 20 mg raz dziennie;
  - interferonu beta-1a podawanego domięśniowo, 30  $\mu$ g raz w tygodniu;
  - teryflunomidu podawanego doustnie, 14 mg raz dziennie;
  - interferonu beta-1a podawanego podskórnym, 44  $\mu$ g trzy razy w tygodniu;
  - fumaranu dimetylu podawanego doustnie, 240 mg dwa razy dziennie;
  - placebo.

Spółród komparatorów, ublituksymab zajął trzecie miejsce po ofatumumabie i okrelizumabie i w zakresie redukcji ryzyka potwierdzonej 3-miesięcznej progresji niepełnosprawności [58].

#### 6-miesięczna potwierdzona progresja niepełnosprawności (CDP-6)

W sieci dla CDP-6 uwzględniono 18 badań [58].



**Rysunek 11.** Sieć dla czasu do 6-miesięcznej, potwierdzonej progresji niepełnosprawności (CDP-6). NAT: natalizumab; OFA: ofatumumab; INF: interferon beta-1a; UBL: ublituksymab; OZA: ozanimod; RTX: rytuksymab; DMF: fumaran dimetylu, BID – 2 razy dziennie; GLR: octan glatirameru; QD – raz dziennie; 4QW: co 4 tygodnie; [58].

Porównanie ublituksymabu względem komparatorów stosowanych w leczeniu postaci rzutowych stwardnienia rozsianego, w zakresie czasu do 6-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 30.** Porównanie skuteczności ublituksymabu względem komparatorów głównych i dodatkowych, stosowanych w leczeniu postaci rzutowych stwardnienia rozsianego – czas do 6-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności [58].

Komparator	Porównanie względem ublituksymabu	Wartość p
<b>Komparatory główne dla ublituksymabu uwzględnione w niniejszej analizie klinicznej, mediana RR [95%CrI]</b>		
<b>Ofatumumab vs ublituksymab</b>	1,02 [0,47; 2,23]	>0,05
<b>Okrelizumab vs ublituksymab</b>	0,77 [0,28; 2,06]	>0,05
<b>Komparatory dodatkowe dla ublituksymabu uwzględnione w niniejszej analizie klinicznej, mediana RR [95%CrI]</b>		
<b>Ublituksymab vs:</b>		
<b>Interferon beta-1a (domięśniowo) 30 µg</b>	0,72 [0,28; 1,87]	>0,05
<b>Teryflunomid, 14 mg</b>	0,66 [0,33; 1,32]	>0,05
<b>Interferon beta-1a (podskórnie), 44 µg</b>	0,78 [0,32; 1,96]	>0,05
<b>Fumaran dimetylu</b>	0,75 [0,31; 1,78]	>0,05
<b>Ozanimod</b>	0,50 [0,17; 1,54]	>0,05
<b>Ponesimod</b>	0,78 [0,34; 1,84]	>0,05
<b>Placebo</b>	0,52 [0,24; 1,15]	>0,05

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

Przeprowadzona meta-analiza sieciowa [58] wykazała, że stosowanie ublituksymabu (dożylnie, w dawce 450 mg) w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego, wiąże się z brakiem **statystycznie istotnych różnic ( $p > 0,05$ ) w zakresie czasu do potwierdzonej 6-miesięcznej progresji niepełnosprawności w porównaniu do:**

- głównych komparatorów:
  - ofatumumabu podawanego podskórnie, w dawce 20 mg co 4 tygodnie;
  - okrelizumabu podawanego w dawce 600 mg co 24 tygodnie;
- dodatkowych komparatorów:
  - ozanimodu podawanego doustnie w dawce 1 mg raz dziennie;
  - ponesimodu, podawanego doustnie w dawce 20 mg raz dziennie;
  - interferonu beta-1a podawanego domięśniowo, 30 µg raz w tygodniu;
  - teryflunomidu podawanego doustnie, 14 mg raz dziennie;
  - interferonu beta-1a podawanego podskórnie, 44 µg trzy razy w tygodniu;
  - fumaranu dimetylu podawanego doustnie, 240 mg dwa razy dziennie;
  - placebo.

Spśród komparatorów, ublituksymab zajął trzecie miejsce po ofatumumabie i okrelizumabie w zakresie redukcji ryzyka potwierdzonej 6-miesięcznej progresji niepełnosprawności.

#### Analizy wrażliwości

Wyniki analizy wrażliwości z zastosowaniem modelu efektów stałych i analizy wrażliwości (które obejmowały dodatkowe badanie dla interferonu (EVIDENCE), które wyłączono z modelu podstawowego) było zbieżne z wynikami analizy podstawowej (głównej) [58].

Wyniki analiz wrażliwości przedstawiono w aneksie do niniejszego opracowania (Rozdział 15.6.2.3).

#### Wyniki badania metodą rezonansu magnetycznego (MRI)

W większości badań z przeciwciałami monoklonalnymi i doustnymi DMT mierzono wpływ na mózg, głównie poprzez pomiar całkowitej liczby zmian w obrazie MRI w sekwencji T1 (GD+) oraz nowych lub powiększających się zmian w sekwencji T2. Podobnie jak w przypadku innych wyników, ogólnie przeciwciała monoklonalne (w tym ublituksymab) jako całość miały znaczący wpływ na zmiany widoczne w MRI. Na przykład w badaniach ULTIMATE I i II uczestnicy leczenia ublituksymabem mieli o około 90% mniejsze ryzyko wystąpienia nowych zmian w sekwencji T2 w porównaniu z teryflunomidem. Zarówno ofatumumab, jak i okrelizumab były również skuteczne w zapobieganiu nowym zmianom w obrazach T2-zależnych, z odpowiednio 77–85% niższym ryzykiem wystąpienia tego typu zmian. Ublituksymab, ofatumumab i okrelizumab były również skuteczne w zmniejszaniu całkowitej liczby zmian w sekwencji T1, przy względnym ryzyku zmian wynoszącym 0,03–0,06 w poszczególnych badaniach. W badaniu RIFUND-MS oceniającym rytuksymab oceniano łącznie ryzyko wystąpienia jakiegokolwiek nowej zmiany

w sekwencji T2 lub GD+ i wykazano, że w grupie otrzymującej rytuksymab ryzyko wystąpienia zmian było o 42% niższe w porównaniu z fumaranem dimetylu (RR 0,58, 95% CI 0,36-0,91) [58].

Terapia doustnymi DMT była również skuteczna w zmniejszaniu lub zapobieganiu nowym zmianom w rezonansie magnetycznym, chociaż w mniejszym stopniu niż przeciwciała monoklonalne. Na przykład u uczestników leczonych ozanimodem po 24 miesiącach stwierdzono zarówno mniej zmian w obrazie MRI w sekwencji T1 (RR=0,47, 95% CI: 0,31; 0,73), jak i mniej nowych zmian w sekwencji T2 (RR=0,58, 95% CI 0,47; 0,71) po 24 miesiącach w porównaniu z interferonem beta-1a. W badaniu TEMSO u uczestników, którzy otrzymywali teryflunomid w dawce 14 mg, współczynnik ryzyka względnego wynosił 0,20 w porównaniu z placebo w zakresie liczby zmian GD+ po 108 tygodniach [58].

#### Wyniki raportowane przez pacjentów

Pomiary takich wyników nie były spójne we wszystkich badaniach, w związku z czym nie było możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego. Pacjenci leczeni ublituksymabem i fingolimodem wykazali statystycznie istotną poprawę wyników w skali MSFC w odpowiednich badaniach RCT. Wyniki dla okrelizumabu były mieszane; stwierdzono statystycznie istotną poprawę MSFC w OPERA II, ale nie OPERA I. Nie zaobserwowano statystycznie istotnych zmian w MSFC w badaniach SUNBEAM i RADIANCE dla ozanimodu [58].

W badaniach ULTIMATE I i II odsetek pacjentów z upośledzeniem na podstawie badania SDMT nie różnił się w grupie leczonej ublituksymabem w porównaniu z grupą leczoną teryflunomidem. U większej liczby pacjentów leczonych ozanimodem po 12 miesiącach zaobserwowano większą poprawę średniej zmiany wyniku z-score SDMT w porównaniu z grupą otrzymującą interferon-1a beta (35,6% w porównaniu z 27,9%). Wreszcie w kohorcie pacjentów ze stwardnieniem rozsianym leczonych fingolimodem wartość SDMT wzrosła o 8–15 punktów w porównaniu z wartością wyjściową. Jakość życia związaną ze stanem zdrowia mierzono w niektórych badaniach klinicznych za pomocą krótkiego 36-elementowego kwestionariusza (SF-36) lub bardziej szczegółowego narzędzia oceny jakości życia w stwardnieniu rozsianym (MSQoL). Wyniki były mieszane, przy czym jedno badanie dotyczące okrelizumabu (OPERA II) i jedno badanie fumaranu dimetylu (DEFINE) wykazały statystycznie istotną poprawę w SF-36, ale w innych badaniach oceniających okrelizumab (OPERA I), fumaran dimetylu (CONFIRM) i teryflunomid (TOWER) nie wykazano żadnego efektu. W badaniach dla ozanimodu oceniano jakość życia w oparciu o skalę MSQoL i ponownie nie we wszystkich badaniach wykazano statystycznie istotną różnicę między grupami [58].

## **6.2.2. ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA UBLITUKSYMABU W PORÓWNANIU DO INNYCH TERAPII MODYFIKUJĄCYCH PRZEBIEG CHOROBY, W LECZENIU RZUTOWYCH POSTACI STWARDNIENIA ROZSIANEGO – WYNIKI OPRACOWANIA ICER 2023**

Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych i przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych została obliczona na podstawie każdego głównego badania (badań) dla każdego DMT, którego obserwacja trwała co najmniej dwa lata, aby uwzględnić naturalną kumulację zdarzeń niepożądanych w czasie, a także rzadkie dawkowanie leku (np. wlewy rytuksymabu/okrelizumabu co sześć miesięcy). Bezpieczeństwo i tolerancję każdego DMT oceniano w sposób jakościowy i poza bezpośrednimi danymi dowodowymi z badań ULTIMATE I i II, nie przeprowadzono żadnych bezpośrednich porównań pomiędzy DMT [58].

### *Ublituksymab vs teryflunomid*

W badaniach ULTIMATE I i II ciężkie zdarzenia niepożądane zgłoszono u 10,8% pacjentów leczonych ublituksymabem i 7,3% pacjentów leczonych teryflunomidem. W grupie otrzymującej ublituksymab odnotowano trzy zgony, z których jeden uznano za możliwy skutek zapalenia płuc związanego z leczeniem. Większy odsetek pacjentów przerwał leczenie z powodu działań niepożądanych w grupie ublituksymabu (4,2%) w porównaniu z teryflunomidem (0,7%). Stwierdzono zauważalną różnicę w częstości występowania przypadków przerwania leczenia z powodu zdarzeń/działań niepożądanych w grupach otrzymujących ublituksymab, w badaniach ULTIMATE I i II wynoszący odpowiednio 6,6% i 1,8%. Nie przedstawiono wyjaśnienia tej rozbieżności w zaprzestaniu leczenia [58].

### *Przeciwciała monoklonalne ogółem*

Ublituksymab i inne leki z grupy przeciwciał monoklonalnych niosą ze sobą zwiększone ryzyko ciężkich infekcji ze względu na mechanizm działania polegający na zmniejszaniu liczby limfocytów B. Zakażenia te często obejmują drogi oddechowe i moczowe. Zaleca się monitorowanie poziomu immunoglobulin, aby uniknąć wystąpienia hipogammaglobulinemii, która oprócz zwiększonego ryzyka ciężkiego zakażenia oportunistycznego lub nawracających zakażeń może również zakłócać podawanie szczepionek „żywych” lub „żywych atenuowanych” do czasu uzupełnienia liczby limfocytów B. Stosowanie tej grupy DMT często powodowało występowanie reakcji związanych z wlewem i wstrzyknięciem. Długoterminowe dane dotyczące bezpieczeństwa z badań przedłużonych i badań obserwacyjnych związanych z okrelizumabem, ofatumumabem, natalizumabem i rytuksymabem były zasadniczo zgodne z kluczowymi danymi dotyczącymi bezpieczeństwa z badań klinicznych. W retrospektywnej analizie obserwacyjnej 82 pacjentów ze stwardnieniem rozsianym leczonych okrelizumabem stwierdzono kilka nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa: dwa przypadki ciężkiej babeszjozy oraz po jednym przypadku reaktywacji liszaja płaskiego, agranulocytozy, ciężkiej limfopenii i ciąży pozamacicznej [58].

Zarówno natalizumab, jak i rytuksymab zawierają ostrzeżenia w postaci „czarnej skrzynki” dotyczące ryzyka wystąpienia postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML). PML to oportunistyczna infekcja mózgu wywoływana przez wirus Johna Cunninghama (JCV), która może powodować ciężką niepełnosprawność lub śmierć. Przypadki PML związanej z natalizumabem są rzadkie i wiążą się z trzema czynnikami ryzyka: wcześniejszym stosowaniem leków immunosupresyjnych, ekspozycją na natalizumab przez ponad 24 miesiące oraz obecnością przeciwciał anti-JCV. Najczęściej zgłaszano PML podczas leczenia natalizumabem, ale zgłaszano rzadkie przypadki podczas stosowania rytuksymabu, fingolimodu, fumaranu dimetylu, ozanimodu i okrelizumabu. Ryzyko rozwoju PML związanego z natalizumabem można zmniejszyć, wykonując badania w kierunku wirusa JCV; istnieją również dowody na to, że wydłużenie dawkowania natalizumabu z co cztery tygodnie do co sześć tygodni może zmniejszyć ryzyko rozwoju PML [58].

U pacjentów w młodszym wieku, u których na początku leczenia występowała większa liczba rzutów i zmian GD+ oraz którzy otrzymywali mniejszą liczbę wlewności natalizumabu, ryzyko reaktywacji choroby po odstawieniu natalizumabu może być zwiększone. Ma to szczególne znaczenie w postępowaniu z pacjentami, u których istnieje ryzyko przerwania leczenia z powodu np. ciąży, braku dostępu do regularnej opieki, problemów finansowych i/lub ubezpieczeniowych. Istnieją ograniczone dane obserwacyjne dotyczące stosowania innych przeciwciał monoklonalnych (natalizumab, ofatumumab, okrelizumab) przed poczęciem lub w czasie ciąży; nie ma wystarczających dowodów wysokiej jakości, aby ocenić wpływ terapii na ciążę [58].

#### Doustne DMT

W przypadku grupy doustnych fumaranów wystąpienie uderzeń gorąca i działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego w pierwszym miesiącu leczenia może prowadzić do przerwania leczenia. Dowody z badań na zwierzętach wykazały potencjalne ryzyko teratogenności związanej ze stosowaniem fingolimodu i teryflunomidu; oba leki są przeciwwskazane u pacjentek ze stwardnieniem rozsianym planujących zajście w ciążę. W długoterminowych badaniach stanowiących przedłużenie kluczowych badań dotyczących fingolimodu, ponesimodu i teryflunomidu nie pojawiły się żadne nowe sygnały dotyczące bezpieczeństwa. W otwartym badaniu kontynuacyjnym DEFINE (fumaran dimetylu) i DAYbreak (ozanimod) zgłoszono jeden przypadek PML [58].

**Tabela 31. Zestawienie profilu bezpieczeństwa ublituksymabu względem komparatorów głównych i dodatkowych, stosowanych w leczeniu postaci rzutowych stwardnienia rozsianego [58].**

Interwencja	Ostrzeżenia „black box”	Ciężkie zdarzenia niepożądane	Ciężkie zdarzenia niepożądane w czasie 2 lat	Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych w czasie 2 lat
<b>Ublituksymab</b>	Bd (w trakcie rejestracji)	Nowotwory, infekcje	ULTIMATE I i II: Ublituksymab: 10,8% Teryflunomid: 7,3%	ULTIMATE I i II: Ublituksymab: 4,2% Teryflunomid: 0,7%
<b>Komparatory główne dla ublituksymabu</b>				
<b>Ofatumumab</b>	-	Zakażenie, reakcja po wstrzyknięciu, nowotwór	ASCLEPIOS I i II: Ofatumumab: 9,1% Teryflunomid: 7,9%	ASCLEPIOS I i II: Ofatumumab: 5,7% Teryflunomid: 5,24%
<b>Okrelizumab</b>	-	Nowotwory, infekcje lub infekcje pasożytami	OPERA I i II: Okrelizumab: 6,9% Interferon β-1a 44 µg: 8,7%	OPERA I i II: Okrelizumab: 3,5% Interferon β-1a 44 µg: 6,2%
<b>Komparatory dodatkowe dla ublituksymabu</b>				
<b>Fumaran dimetylu</b>	-	Ból brzucha, ból pleców, zapalenie żołądka i jelit, infekcja, zapalenie płuc	CONFIRM i DEFINE: Fumaran dimetylu: 17,6% Placebo: 21,4%	CONFIRM i DEFINE: Fumaran dimetylu: 14,2% Placebo: 12,1%
<b>Ozanimod</b>	-	Grypa, nowotwory, bezsenność	RADIANCE: Ozanimod 1 mg: 6,5% Interferon beta-1a 30 µg: 6,4%	RADIANCE: Ozanimod 1 mg: 3% Interferon beta-1a 30 µg: 4,1%
<b>Ponesimod</b>	-	Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych lub nieprawidłowości enzymów wątrobowych, Zakażenia i zarażenia pasożytnicze, zaburzenia układu nerwowego i żołądkowo-jelitowe	OPTIMUM: Ponesimod: 8,7% Teryflunomid: 8,1%	OPTIMUM: Ponesimod: 8,7% Teryflunomid: 6,0%
<b>Teryflunomid</b>	Hepatotoksyczność i toksyczność zarodkowo-płodowa	Infekcje	TEMZO: Teryflunomid 14 mg: 15,9% Placebo: 12,8%	TEMZO: Teryflunomid 14 mg: 10,9% Placebo: 8,1%

**Tabela 32. Zestawienie profilu bezpieczeństwa ublituksymabu względem komparatorów głównych i dodatkowych, stosowanych w leczeniu postaci rzutowych stwardnienia rozsianego – zdarzenia występujące z częstością ≥10% i większą niż w przypadku komparatora [58].**

Interwencja	Wyniki
<b>Ublituksymab</b>	Ból głowy, zakażenie (zapalenie nosogardła, dróg oddechowych), reakcja na wlew, nudności, gorączka
<b>Komparatory główne dla ublituksymabu</b>	
<b>Ofatumumab</b>	Ból głowy, infekcja (zapalenie nosogardła, infekcja górnych dróg oddechowych), reakcja po wstrzyknięciu
<b>Okrelizumab</b>	Infekcje (zapalenie nosogardła, górnych dróg oddechowych), reakcja związana z wlewem, zakażenie lub infekcja układu i narządu
<b>Komparatory dodatkowe dla ublituksymabu</b>	
<b>Fumaran dimetylu</b>	Ból pleców, biegunka, zmęczenie, uderzenia gorąca, infekcja (zapalenie nosogardła, infekcja dróg moczowych) nudności, świąd, ból w górnej części brzucha, wymioty
<b>Ozanimod</b>	Infekcje (zapalenie nosogardła)
<b>Ponesimod</b>	Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych lub nieprawidłowe wyniki testów wątrobowych, nadciśnienie, infekcja górnych dróg oddechowych



Interwencja	Wyniki
<b>Teryflunomid</b>	Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, biegunka, przerzedzenie włosów, ból głowy, zapalenie nosogardła, nudności

Pod względem najczęstszych zdarzeń niepożądanych profil bezpieczeństwa ublituksymabu jest podobny do ofatumumabu i okrelizumabu [58].

## 7. DODATKOWE BADANIA UZUPEŁNIAJĄCE DLA UBLITUKSYMABU

W wyniku przeprowadzonego przeszukania medycznych baz danych zidentyfikowano randomizowane badanie kliniczne II fazy o akronimie RMS-201 (Fox i wsp. 2021) [35]-[51] wraz z fazą przedłużoną [52]-[54], dotyczące zastosowania ublituksymabu w porównaniu z placebo, w populacji dorosłych pacjentów z rzutową postacią stwardnienia rozsianego.

Z uwagi na fakt porównania z placebo, skrzyżowany układ badania oraz dawkowanie ublituksymabu jedynie częściowo zgodne w niektórych grupach, wyników tego badania nie omówiono w zasadniczej części analizy klinicznej. Szczegółowy opis wyników tego badania zamieszczono w aneksie, w rozdziale 15.7, natomiast poniżej zamieszczono podsumowanie jego kluczowych wyników.

Celem badania RMS-201 (Fox i wsp. 2021) [35]-[51] było określenie optymalnego dawkowania i czasu infuzji ublituksymabu stosowanego w populacji dorosłych pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego (48 pacjentów uwzględnionych w analizie). Pacjentów przydzielono do 6 grup, w ramach których stosowano placebo lub ublituksymab, w różnych schematach dawkowania i czasach podawania infuzji:

- grupy badanej I: w której pacjenci stosowali placebo (N=2) – dnia 1. infuzja przez 4 godziny, dnia 15. infuzja przez 3 godziny; ublituksymab (N=6): 1. dnia infuzja 150 mg przez 4 godziny, 15. dnia infuzja 450 mg przez 3 godziny, w 24 tygodniu infuzja 450 mg przez 1,5 godziny;
- grupy badanej II: w której pacjenci stosowali placebo (N=2) – dnia 1. infuzja przez 4 godziny, dnia 15. infuzja przez 1,5 godziny; ublituksymab (N=6): 1. dnia infuzja 150 mg przez 4 godziny, 15. dnia infuzja 450 mg przez 1,5 godziny, w 24 tygodniu infuzja 450 mg przez 1 godzinę;
- grupy badanej III: w której pacjenci stosowali placebo (N=2) – dnia 1. infuzja przez 4 godziny, dnia 15. infuzja przez 1 godzinę; ublituksymab (N=6): 1. dnia infuzja 150 mg przez 4 godziny, 15. dnia infuzja 450 mg przez 1 godzinę, w 24 tygodniu infuzja 600 mg przez 1 godzinę;
- grupy badanej IV: w której pacjenci stosowali placebo (N=2) – dnia 1. infuzja przez 3 godziny, dnia 15. infuzja przez 1 godzinę; ublituksymab (N=6): 1. dnia infuzja 150 mg przez 3 godziny, 15. dnia infuzja 600 mg przez 1 godzinę, w 24 tygodniu infuzja 600 mg przez 1 godzinę;
- grupy badanej V: w której pacjenci stosowali placebo (N=2) – dnia 1. infuzja przez 2 godziny, dnia 15. infuzja przez 1 godzinę; ublituksymab (N=6): 1. dnia infuzja 150 mg przez 2 godziny, 15. dnia infuzja 600 mg przez 1 godzinę, w 24 tygodniu infuzja 600 mg przez 1 godzinę;
- grupy badanej VI: w której pacjenci stosowali placebo (N=2) – dnia 1. infuzja przez 1 godzinę, dnia 15. infuzja przez 1 godzinę; ublituksymab (N=6): 1. dnia infuzja 150 mg przez 1 godzinę, 15. dnia infuzja 600 mg przez 1 godzinę, w 24 tygodniu infuzja 600 mg przez 1 godzinę.

W trzech z 6 grup (I, II i III) stosowano dawkowanie ublituksymabu zgodne z ChPL, natomiast w pozostałych 3 grupach – częściowo zgodne (tzn. druga i/lub trzecia dawka ublituksymabu była niezgodna z rekomendowaną w ChPL Briumvi® [69]).

W 28. dniu badania tożsamość pacjentów przydzielonych losowo do grupy otrzymującej placebo została odślepiona, zostali poddani ponownemu badaniu przesiewowemu, a następnie przeszli do grupy otrzymującej ublituksymab w dawce i według schematu stosowanego w ich odpowiedniej kohorcie.

Rozpatrując wyniki dla wszystkich pacjentów leczonych ublituksymabem (tj. łącznie ze wszystkich grup) wykazano, że stosowanie ublituksymabu w populacji dorosłych pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego wiązało się z [35]-[51], [52]-[54]:

- 100% szansą na uzyskanie odpowiedzi na leczenie (tj. redukcją liczby limfocytów B CD19+ o  $\geq 95\%$  względem wartości wyjściowych);
- istotną statystycznie redukcją liczby limfocytów B CD19+ po 24 godzinach od podania leku, względem wartości wyjściowych;
- istotną statystycznie, 100% redukcją liczby zmian GD+ względem wartości wyjściowych (średnia ( $\pm$ SD) liczba zmian GD+ na początku badania wynosiła 3,63 ( $\pm 7,80$ ). W momencie kwalifikacji do badania 39% wszystkich pacjentów miało zmianę  $\geq 1$  zmianę GD+, w tym 26% pacjentów miało  $\geq 4$  zmiany GD+);
- istotną statystycznie redukcją objętości nowych/nowo powiększonych zmian w sekwencji T2;
- niewielkim odsetkiem pacjentów z nowymi/nowo powiększonymi zmianami w sekwencji T2;
- 95% redukcją rocznego wskaźnika rzutów;
- stabilizacją wyniku w skali EDSS (stabilizacją niepełnosprawności);
- wysokim, 74% odsetkiem pacjentów bez aktywności choroby (NEDA).

Ciężkie zdarzenia niepożądane odnotowano u 5/48 pacjentów. Ublituksymab był na ogół dobrze tolerowany. Żaden pacjent nie przerwał badania ze względu na zdarzenia niepożądane związane z zastosowanym leczeniem. Tylko jedno zdarzenie niepożądane stopnia 3, zmęczenie, uznano za prawdopodobnie związane z ublituksymabem. **Nie zgłoszono żadnych ciężkich infekcji i w trakcie badania nie odnotowano żadnych zgonów.** Najczęstszymi działaniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem ublituksymabu były reakcje związane z infuzją (IRR), które zgłoszono u 24 pacjentów (50%) [35]-[51].

**Podsumowując, wyniki badania RMS-201 (Fox i wsp. 2021) [35]-[51] wraz z fazą przedłużoną [52]-[54] są ogólnie spójne z rezultatami badań III fazy ULTIMATE I i II, i wskazują na wysoką skuteczność analizowanej interwencji w terapii rzutowych postaci SM.**

## 8. DODATKOWA OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA UBLITUKSYMABU

W celu uzupełnienia oceny profilu bezpieczeństwa stosowania ublituksymabu (Briumvi®) przedstawiono wyniki dotyczące występowania działań/zdarzeń niepożądanych, zamieszczone w innych doniesieniach naukowych (opracowaniach wtórnych) oraz w opracowaniach niespełniających kryteriów włączenia do analizy klinicznej, w tym uwzględniających pacjentów stosujących analizowaną interwencję w innych dawkach czy wskazaniach.

Ostatecznie, w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa ublituksymabu uwzględniono 6 referencji:

- ChPL dla produktu leczniczego Briumvi® [69];
- streszczenie EPAR (Europejskiego Publicznego Sprawozdania Oceniającego) dla produktu leczniczego Briumvi® [70];
- Plan Zarządzania Ryzykiem (RMP) dla produktu leczniczego Briumvi® (ublituksymab) [71];
- ulotkę dołączoną do produktu leczniczego Briumvi® (ublituksymab) opublikowaną przez FDA [72];
- badanie kliniczno-kontrolne Habek i wsp. 2021 [73];
- opis pojedynczego przypadku Yepanchintseva i wsp. 2024 [74].

Szczegółowe omówienie wyników i wniosków z opracowań uwzględnionych w dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa ublituksymabu zaprezentowano poniżej.

### PODSUMOWANIE DODATKOWEJ OCENY PROFILU BEZPIECZEŃSTWA UBLITUKSYMABU

Publikacje uwzględnione w dodatkowej analizie bezpieczeństwa [69]-[74], dotyczyły stosowania ublituksymabu w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego, głównie RRMS.

Do kluczowych, najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych w trakcie stosowania ublituksymabu były reakcje związane z infuzją (45,3%) oraz zakażenia [infekcje] (55,8%) [69], [70], [72].

IRR miały głównie nasilenie łagodne do umiarkowanego i obejmowały gorączkę, dreszcze, ból głowy, tachykardię, nudności, ból brzucha, podrażnienie gardła, rumień i reakcję anafilaktyczną. IRR najczęściej występowały po pierwszej infuzji (40,4%), natomiast wraz z kolejnymi podaniami leku ryzyko wystąpienia IRR malało. Jedynie u 0,4% pacjentów wystąpiły IRR, które były poważne. Aby zmniejszyć częstość i nasilenie IRR, pacjentom należy podać kortykosteroid i lek antyhistaminowy, jako premedykację, a także uważnie obserwować w trakcie i po infuzji [69], [70], [71], [72].

Immunomodulujące działanie ublituksymabu powoduje znaczne obniżenie liczby krążących limfocytów B, co wiąże się z potencjalnym obniżeniem odporności mogącym powodować większą podatność na

infekcje lub prowadzić do reaktywacji utajonych wirusów. Ryzyko wystąpienia infekcji jest typowe dla terapii przeciwciałami monoklonalnymi. Poważne infekcje [zakażenia] występowały u 5,0% pacjentów leczonych ublituksymabem, w porównaniu z 2,9% u osób leczonych teryflunomidem. Ogólny odsetek pacjentów z jakimikolwiek infekcjami był porównywalny w grupach leczonych wnioskowaną interwencją i teryflunomidem (55,8% vs 54,4%). Zakażenia miały głównie nasilenie łagodne do umiarkowanego i obejmowały przede wszystkim zakażenia związane z drogami oddechowymi (przeważnie zapalenie nosogardła i zapalenie oskrzeli). Ublituksymab jest przeciwwskazany do stosowania u pacjentów z aktywnymi, ciężkimi zakażeniami. Z uwagi na fakt, że u pacjentów leczonych przeciwciałami anti-CD20 zgłaszano reaktywację HBV, w niektórych przypadkach prowadzącą do piorunującego zapalenia wątroby, niewydolności wątroby i zgonu, przed rozpoczęciem leczenia ublituksymabem u wszystkich pacjentów należy wykonać badania przesiewowe w kierunku HBV zgodnie z lokalnymi wytycznymi. Pacjentów z czynnym wirusem HBV (tzn. aktywne zakażenie potwierdzone dodatnimi wynikami badań na obecność HBsAg i przeciwciał anti-HBV) nie należy leczyć ublituksymabem [69], [72]. Podczas terapii ublituksymabem mogą występować zaburzenia parametrów laboratoryjnych, takie jak: zmniejszenie stężenia immunoglobulin, limfocytów czy liczby neutrofilów, zwykle o przemijającym charakterze [69].

U chorych leczonych przeciwciałami anti-CD20 bardzo rzadko stwierdzano zakażenie wirusem Johna Cunninghama powodującym postępującą, wieloogniskową leukoencefalopatię, a w badaniach ULTIMATE I i II nie odnotowano żadnych przypadków PML. Niemniej jednak, pacjentów należy monitorować pod kątem wystąpienia PML, z uwagi na potencjalne ryzyko wystąpienia tego typu zdarzeń [69], [71].

Aktualnie brak jest danych dotyczących bezpieczeństwa długoterminowego stosowania ublituksymabu (>2 lat), niemniej jednak odpowiednie badania są aktualnie w toku [71].

Należy zaznaczyć, że działania niepożądane podczas stosowania ublituksymabu są zgodne z działaniami obserwowanymi w przypadku innych, podobnych leków i uznaje się je za możliwe do kontrolowania. Europejska Agencja Leków (EMA) uznała, że korzyści płynące ze stosowania leku Briumvi® przewyższają ryzyko i może on być dopuszczony do stosowania w Unii Europejskiej [70].

W kliniczno-kontrolnym badaniu Habek i wsp. 2021 [73] wykazano, że u znacznej części pacjentów ze stwardnieniem rozsianym podczas rekonwalescencji po COVID-19, przyjmujących DMT o wysokiej skuteczności (natalizumab, fingolimod, alemtuzumab, okrelizumab, kladrybinę i ublituksymab) nie rozwijają się przeciwciała IgG SARS-CoV-2. Pacjenci ze stwardnieniem rozsianym przyjmujący terapie wpływające na limfocyty B (okrelizumab i ublituksymab) mieli znacząco większe ryzyko wystąpienia ujemnego miana przeciwciał SARS-CoV2 w porównaniu z pacjentami z SM leczonymi wszystkimi innymi DMT (64,4% pacjentów z SM z negatywnym mianem, leczonych lekami działającymi na limfocyty B w

porównaniu do 13,8% pacjentów z negatywnym wynikiem dla wszystkich pozostałych DMT,  $p < 0,001$ ). Interpretując wyniki dla leków skierowanych przeciwko limfocytom B należy zaznaczyć, że wykazany wpływ na miano przeciwciał był spowodowany głównie okrelizumabem, podczas gdy spośród 3 pacjentów stosujących ublituksymab, u żadnego nie odnotowano negatywnego miana przeciwciał SARS-CoV-2.

Nie można jednakże wykluczyć wpływu ublituksymabu na przebieg COVID-19, na co wskazuje opis pacjentki z wtórnie postępującym SM, z referencji Yepanchintseva i wsp. 2024 [74]. U chorej po zastosowaniu ublituksymabu zdiagnozowano infekcję COVID-19 wymagającą hospitalizacji, przebiegającą w sposób falowy, tj. z okresem remisji i zaostrzenia. Pacjentka miała zapalenie płuc, bardzo niską saturację i wymagała między innymi terapii sterydami i remdesivirem. Biorąc pod uwagę ciężkość stanu pacjentki i krytyczne zmniejszenie bezwzględnej liczby limfocytów do  $0,4 \times 10^9/l$ , wymagane było dożylnie podanie immunoglobuliny ludzkiej. Po infekcji wirusowej pacjentka nie miała, jednakże cech klinicznych i neuroradiologicznych aktywności stwardnienia rozlanego, niemniej jednak konieczne było odroczenie kolejnych podań ublituksymabu.

**Podsumowując, ublituksymab jest stosunkowo dobrze tolerowany przez pacjentów a działania niepożądane występujące w trakcie jego stosowania są typowe dla leków z grupy anti-CD20 czy leków modyfikujących przebieg choroby w stwardnieniu rozlanym.**

## 9. OPRACOWANIA (BADANIA) WTÓRNE

Poza opisanymi w 6 rozdziale przeglądami systematycznymi z meta-analizami sieciowymi (Samjoo i wsp. 2023 [55]-[57] oraz ICER 2023 [58]) w wyniku przeszukania medycznych baz danych zidentyfikowano:

- 1 przegląd systematyczny z meta-analizą: Mukhtar i wsp. 2022 [61];
- 8 przeglądów systematycznych bez meta-analzy: Sharma i wsp. 2022 [59]-[60], Kaegi wsp. 2022 [62], Margoni i wsp. 2022 [63], Cotchett i wsp. 2022 [64], Carlson i wsp. 2024 [65], Ancau i wsp. 2019 [66], Chmielewska i wsp. 2023 [67] oraz Delgado i wsp. 2024 [68];

uwzględniających dane/badania dotyczące zastosowanie ublituksymabu w leczeniu pacjentów z RRMS. Ocenę metodologii ww. przeglądów dokonaną w skali AMSTAR 2 przedstawiono w rozdziale 15.13, natomiast szczegółowe omówienie wyników i wniosków zaprezentowano w rozdziale 15.9.

**Odnaleziono wszystkie badania kliniczne uwzględnione w zidentyfikowanych opracowaniach wtórnych, dotyczące ublituksymabu i spełniające predefiniowane kryteria włączenia do niniejszej Analizy klinicznej.**

### 9.1. PODSUMOWANIE WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z OPRACOWAŃ WTÓRNYCH

Celem zidentyfikowanych przeglądów systematycznych o charakterze opisowym (bez meta-analzy) było omówienie mechanizmów działania i efektywności przeciwciał monoklonalnych anty-CD20, w tym ublituksymabu, ofatumumabu i okrelizumabu, w leczeniu stwardnienia rozsianego [59]-[60], [63], [64], [65], [66], [67], [68] oraz różnych schorzeń o podłożu immunologicznym [62]. Z kolei celem opracowania z meta-analizą [61] była agregacja danych dotyczących skuteczności z badań dedykowanych porównaniu ublituksymabu i teryflunomidu, w leczeniu pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego (RMS).

Jakość metodologiczną wszystkich ww. opracowań oceniono jako krytycznie niską w skali AMSTAR 2, głównie z uwagi na brak wyraźnego stwierdzenia, że metody zastosowane w przeglądzie zostały ustalone przed jego przeprowadzeniem i brak oceny jakości metodologicznej włączonych badań w odpowiedniej skali.

W ciągu ostatnich lat nastąpiła radykalna ewolucja kilku kluczowych koncepcji patofizjologii immunologicznej stwardnienia rozsianego i leczenia tej choroby. Wyniki najnowszych badań wskazują na kluczową rolę limfocytów B w wywoływaniu stwardnienia rozsianego, co oznacza przejście od tradycyjnego poglądu na aktywność stwardnienia rozsianego, w którym w dużej mierze pośredniczą komórki T, do poglądu, że procesy patologiczne związane ze stwardnieniem rozsianym obejmują



dwukierunkowe interakcje między kilkoma typami komórek odpornościowych, w tym limfocytami B obwodowymi jak i w ośrodkowym układzie nerwowym [63], [65], [66].

Wykazanie dużej skuteczności i dobrego profilu bezpieczeństwa selektywnych terapii niszczących limfocyty B (takich jak przeciwciała monoklonalne anti-CD20) znacznie rozszerzyło gamę opcji terapeutycznych dla pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozlanego [63], [65], [66], [68].

Przeciwciała anti-CD20 są skutecznymi opcjami terapeutycznymi w leczeniu RRMS [62]. W RRMS dopuszczone do obrotu przeciwciała monoklonalne anti-CD20 (rytuksymab, okrelizumab i ofatumumab) konsekwentnie prowadzą do radykalnego zmniejszenia liczby rzutów klinicznych i aktywności choroby w badaniu MRI, wraz ze znacznym ograniczeniem progresji niepełnosprawności [63], [66]. Zagadnienia dotyczące bezpieczeństwa tej klasy leków związane są z immunogennością i obejmują reakcje związane z wlewem lub wstrzyknięciem, rozwój hipogammaglobulinemii (prowadzącej do zwiększonego ryzyka infekcji i nowotworów złośliwych) oraz zmniejszoną odpowiedź na szczepionki. Skuteczną strategią łagodzenia tego ryzyka może być zbadanie alternatywnych dawek/schematów dawkowania [65].

Z uwagi na datę publikacji, w przeglądach systematycznych [62], [63], [64], [66], omówiono głównie wyniki badania RMS-201 (Fox i wsp. 2021) [35]-[51], natomiast w opracowaniach [61], [65], [67], [68] uwzględniono wyniki badań ULTIMATE I i ULTIMATE II [1]-[34], stanowiących podstawę niniejszej analizy klinicznej i rejestracji ublituksymabu w leczeniu pacjentów z RMS. Autorzy zidentyfikowanych opracowań uznali ublituksymab za cenną opcję terapeutyczną w leczeniu RRMS. Wyniki przeprowadzonej meta-analizy badań ULTIMATE I i ULTIMATE II [61] wskazują, że stosowanie ublituksymabu w porównaniu z teryflunomidem, w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozlanego wiąże się z istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ):

- niższym rocznym wskaźnikiem rzutów (ARR);
- niższą liczbą zmian GD+;
- niższą liczbą nowych lun nowo powiększonych zmian w sekwencji T2;
- większą (3,3-krotnie) szansą na uzyskanie braku aktywności choroby (NEDA).

W przypadku komparatorów, w zidentyfikowanych przeglądach systematycznych [62], [63], [64], [66], [67], [68] przytoczono wyniki badań RCT III fazy, stanowiących podstawę ich rejestracji w leczeniu pacjentów z RMS: badań ASCLEPIOS I i ASCLEPIOS II w przypadku ofatumumabu oraz badań OPERA I i OPERA II w przypadku okrelizumabu.

W badaniach ASCLEPIOS I i II dokonano porównania efektywności ofatumumabu w dawce 20 mg podawanego podskórnym z teryflunomidem podawanym doustnie, w populacji dorosłych pacjentów z RMS. Pierwszorzędowy punkt końcowy tj. zmniejszenie częstości rzutów w ujęciu rocznym został osiągnięty w obu badaniach. W przypadku drugorzędowych punktów końcowych przeprowadzono

zbiorną analizę obu badań, która wykazała istotne zmniejszenie nasilenia niepełnosprawności potwierdzonej po 3 i 6 miesiącach, podczas gdy nie nastąpiła znacząca poprawa niepełnosprawności. Podczas gdy w grupach otrzymujących ofatumumab zaobserwowano znaczną redukcję zmian GD+ i zmian w sekwencji T2, roczna utrata objętości mózgu była porównywalna w grupach otrzymujących teryflunomid i ofatumumab. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych i ciężkich zdarzeń niepożądanych była porównywalna pomiędzy ofatumumabem i placebo we wszystkich badaniach. W grupie otrzymującej teryflunomid w badaniu ACLEPIOS II doszło do jednego zgonu [62], [63], [64], [66], [67], [68].

W badaniach OPERA I i OPERA II wykazano, że stosowanie okrelizumabu w porównaniu z interferonem beta-1a w populacji pacjentów z RRMS wiąże się z istotnym obniżeniem rocznego wskaźnika rzutów, liczby nowych zmian GD+ jak również istotnym obniżeniem liczby nowych lub nowo powiększonych zmian w sekwencji T2. Wyniki długoterminowej fazy przedłużonej wskazują, że efekty stosowania okrelizumabu utrzymują się do 3 lat. Ponadto zastosowanie okrelizumabu wiązało się istotną poprawą wyniku w skali EDSS. Zdarzenia niepożądane i ciężkie zdarzenie niepożądane występowały z podobną częstością u pacjentów leczonych okrelizumabem i interferonem-beta-1a [62], [63], [64], [66], [67], [68].

Do najczęściej raportowanych zdarzeń/działań niepożądanych podczas stosowania przeciwciał anti-CD20 (ublituksymabu, ofatumumabu, okrelizumabu) należą reakcje związane z infuzją/wstrzyknięciem i infekcje, będące konsekwencją obniżenia liczby limfocytów B. Uważa się, że cytotoksyczność zależna od dopełniacza (CDC) jest silniejszym czynnikiem wywołującym reakcje związane z wlewem lub wstrzyknięciem, faworyzując okrelizumab i ublituksymab w porównaniu z rytuksymabem i ofatumumabem ze względu na ich stosunkowo słabszą aktywność CDC. Hipogammaglobulinemia to potencjalne długoterminowe powikłania terapii anti-CD20 [65].

Stosowanie przeciwciał anti-CD20 może zwiększać ryzyko wystąpienia postępującej, wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML). W opracowaniu Sharma i wsp. 2022 [59]-[60] do lipca 2022 roku nie zidentyfikowano żadnych przypadków wystąpienia PML u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym leczonych ublituksymabem czy ofatumumabem, natomiast odnotowano 2 przypadki u chorych stosujących okrelizumab i 12 – fumaran dimetylu. Należy jednakże zaznaczyć, że w momencie publikacji przeglądu [59]-[60] ublituksymab dopiero był poddawany ocenie przez EMA i FDA, w związku z czym brak było długoterminowych danych, w tym z rzeczywistej praktyki klinicznej dotyczących jego stosowania. Co istotne, nie odnotowano również żadnego przypadku PML w badaniach ULTIMATE I i II [1].

**Podsumowując, wyniki i wnioski ze zidentyfikowanych opracowań wtórnych są spójne**

**z rezultatami uzyskanymi w ramach niniejszej Analizy klinicznej, ponieważ opierają się na tych samych badaniach dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ublituksymabu w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego (głównie RRMS). Wnioskowana interwencja stanowi cenną opcję leczenia pacjentów z RRMS. Profil bezpieczeństwa ublituksymabu wydaje się typowy dla przeciwciał anti-CD20.**

## 10. DYSKUSJA

Stwardnienie rozsiane pozostaje wciąż chorobą nieuleczalną, z którą pacjent zmagają się do końca życia, a leczenie to wieloletnie i wielokierunkowe postępowanie. Podstawowym celem terapii farmakologicznej modyfikującej przebieg choroby (DMT) jest zatrzymanie jej postępu, rozumiane jako redukcja częstości rzutów, brak progresji niepełnosprawności oraz niewystępowanie nowych zmian w badaniu rezonansu magnetycznego [153]. Leki modyfikujące przebieg choroby są najlepszą dostępną obecnie strategią spowalniającą naturalny przebieg stwardnienia rozsianego [153].

Aktualnie w Polsce jest refundowanych kilkanaście leków (substancji czynnych) modyfikujących przebieg choroby: alemtuzumab, kladrybina, fumaran dimetylu, fingolimod, octan glatirameru, interferon beta-1a, interferon beta-1b, natalizumab, okrelizumab, ozanimod, ponesimod, peginterferon beta-1a, teryflunomid, ofatumumab. Pomimo dostępności kilkunastu leków modyfikujących przebieg choroby wciąż istnieje silna potrzeba wdrażania i finansowania nowych leków modyfikujących przebieg choroby w stwardnieniu rozsianym.

**Zapewnienie jak najszerszej gamy refundowanych opcji terapeutycznych, w tym wysoce skutecznych terapii już od pierwszej linii leczenia jest kluczowe, ponieważ przy doborze leków modyfikujących przebieg choroby uwzględnia się charakterystykę pacjenta, jego choroby współistniejące, skuteczność i profil bezpieczeństwa dostępnych metod leczenia, aktywność choroby oraz preferencje chorego i przewidywany stopień przestrzegania zaleceń. Dzięki umożliwieniu dostępu do licznych DMT w RRMS, lekarz prowadzący może dostosować plan leczenia dla każdego pacjenta indywidualnie, tak aby zmaksymalizować korzyści z terapii [116].**

W ciągu ostatnich lat nastąpiła radykalna ewolucja kilku kluczowych koncepcji patofizjologii immunologicznej stwardnienia rozsianego i leczenia tej choroby. Wykazanie dużej skuteczności i dobrego profilu bezpieczeństwa selektywnych terapii niszczących limfocyty B (takich jak przeciwciała monoklonalne anty-CD20) znacznie rozszerzyło gamę opcji terapeutycznych zarówno dla pacjentów z remisyjną, jak i postępującą postacią stwardnienia rozsianego, dzięki identyfikacji nowego celu terapeutycznego. Wskazano również na kluczową rolę limfocytów B w wywoływaniu stwardnienia rozsianego, co oznacza przejście od tradycyjnego poglądu na aktywność stwardnienia rozsianego, w którym w dużej mierze pośredniczą komórki T, do poglądu, że procesy patologiczne związane ze stwardnieniem rozsianym obejmują dwukierunkowe interakcje między kilkoma typami komórek odpornościowych, w tym obwodowymi limfocytami B jak i w ośrodkowym układzie nerwowym [63].

Celem niniejszej Analizy klinicznej jest ocena efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) najnowszego dopuszczonego do obrotu na terenie Unii Europejskiej DMT - produktu

leczniczego Briumvi® (ublituksymab, 150 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną, rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego (RRMS).

Pod względem mechanizmu działania ublituksymab jest chimerycznym przeciwciałem monoklonalnym, skierowanym selektywnie przeciwko antygenowi CD20, znajdującym się na limfocytach pre-B, dojrzałych limfocytach B i limfocytach B pamięci, odgrywających istotną rolę w patogenezie SM. Wiązanie ublituksymabu do CD20 indukuje lizę limfocytów B CD20+, głównie poprzez cytotoksyczność komórkową zależną od przeciwciał (ang. *antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity*, ADCC) i w mniejszym stopniu poprzez cytotoksyczność zależną od dopełniacza (ang. *complement-dependent cytotoxicity*, CDC). Leczenie ublituksymabem prowadzi do szybkiej deplekcji limfocytów B CD19+ we krwi pierwszego dnia po leczeniu.

Co istotne, ublituksymab celuje w unikalny epitop na CD20, który nie jest celem innych przeciwciał monoklonalnych anti-CD20, stosowanych w leczeniu stwardnienia rozsianego, takich jak okrelizumab czy ofatumumab [155], [156].

W wyniku przeszukania medycznych baz danych zidentyfikowano 3 badania dotyczące zastosowania ublituksymabu, w leczeniu dorosłych pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego (głównie RRMS): 2 identyczne randomizowane badania kliniczne o akronimach ULTIMATE I i ULTIMATE II [1]-[34], zawierające bezpośrednie porównanie ublituksymabu z teryflunomidem oraz 1 randomizowane badanie kliniczne o akronimie RMS-201 (Fox i wsp. 2021) [35]-[51] wraz z fazą przedłużoną [52]-[54], którego celem było określenia najbardziej optymalnego dawkowania i czasu infuzji ublituksymabu.

Stanowiące podstawę niniejszej analizy klinicznej, badania ULTIMATE I i ULTIMATE II [1]-[34] były podwójnie zaślepionymi (techniką *double-dummy*) randomizowanymi badaniami klinicznymi III fazy, przeprowadzonymi w układzie grup równoległych, na podstawie których ublituksymab został dopuszczony do obrotu [69]. Badania te zaprojektowano w celu wykazania przewagi (*superiority*) ublituksymabu, względem aktywnego komparatora – teryflunomidu, w populacji pacjentów z rzutowym stwardnieniem rozsianym. Ocena z zastosowaniem narzędzia *Cochrane Collaboration* wykazała niskie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego dla obu badań.

Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego w randomizowanym badaniu II fazy RMS-201 (Fox i wsp. 2021) [35]-[51] oceniono jako niejasne, głównie ze względu na brak danych na temat metody randomizacji i ukrycia kodu alokacji oraz niewielką liczbę zrandomizowanych pacjentów. Z uwagi na fakt porównania z placebo, skrzyżowany układ badania oraz dawkowanie ublituksymabu jedynie częściowo zgodne w niektórych grupach, wyniki tego badania przedstawiono dodatkowo w analizie klinicznej.

Ublituksymab (produkt leczniczy Briumvi®) został dopuszczony do obrotu przez EMA (Europejską Agencję ds. Leków) na terenie Unii Europejskiej w maju 2023 roku, w leczeniu dorosłych pacjentów z rzutową postacią stwardnienia rozsianego z aktywną chorobą określoną na podstawie cech klinicznych lub obrazowych [69], natomiast w proponowanym przez Podmiot odpowiedzialny, zmodyfikowanym programie lekowym „LECZENIE STWARDNIENIA ROZSIANEGO (ICD-10 G 35)” [119], **populacja docelowa** obejmuje dorosłych pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego, u których wystąpił minimum 1 rzut kliniczny albo co najmniej jedno nowe ognisko GD+ [tj. zmiana po wzmożeniu gadolinem] w ciągu 12 miesięcy przed kwalifikacją a także uwzględnia subpopulację chorych, u których niezbędna jest zmiana leku na inny, w ramach I linii leczenia. **Zatem populacja wnioskowana dla ublituksymabu jest nieznacznie węższa od zarejestrowanego wskazania (tj. dotyczy tylko pacjentów z RRMS).**

Do badań ULTIMATE I i ULTIMATE II [1]-[34] kwalifikowano dorosłych pacjentów (18-55 lat) z diagnozą rzutowego stwardnienia rozsianego (zgodnie ze zrewidowanymi kryteriami McDonalda z 2010 roku), z co najmniej dwoma rzutami w ciągu ostatnich 2 lat lub 1 rzutem lub jedną nową zmianą GD+ (lub obydwoma tymi kryteriami) w ciągu roku przed fazą przesiewową w badaniu, a także z nieprawidłowościami w badaniu metodą rezonansu magnetycznego (MRI) typowymi dla stwardnienia rozsianego i wynikiem w skali EDSS wynoszącym od 0 do 5,5. Należy zaznaczyć, że **zdecydowaną większość zrekrutowanych chorych w obu badaniach stanowiły osoby z RRMS (ogółem >98%), natomiast pozostałą część chorych (<2%) stanowiły osoby z aktywnym SPMS, co w wysokim stopniu odpowiada wnioskowanej populacji dla ublituksymabu. W badaniu uczestniczyli zarówno pacjent wcześniej nieleczeni DMT** (około 56% pacjentów), jak i leczeni wcześniej DMT (44%; w przypadku około 20% były to interferony, a około 14% - octan glatirameru). U około 40% pacjentów odnotowano wystąpienie zmian po wzmożeniu gadolinem (GD+) w wyjściowym badaniu MRI; średnia liczba rzutów w roku poprzedzającym włączenie do badania wynosiła: 1,2-1,4, a średnia liczba rzutów w okresie 24 miesięcy przed włączeniem do badania wynosiła 1,8-2,0. Stan sprawności pacjentów w skali EDSS wynosił: 2,8-3,0 [1]. Co istotne, wyniki badań UMTIMATE raportowano dla populacji ogólnej oraz dla subpopulacji w zależności od wcześniejszego leczenia DMT.

Podobnie kryteria kwalifikacji pod względem wieku, rozpoznania i rzutów/aktywności choroby w MRI jak w badaniach ULTIMATE, obowiązywały w badaniu RMS-201 (Fox i wsp. 2021) [35]-[51] wraz z fazą przedłużoną [52]-[54] – pomimo, że nie podano odsetka pacjentów z RRMS, to należy przypuszczać, że stanowili oni zdecydowaną większość pacjentów. Ogółem, 67% chorych było wcześniej leczonych jakimkolwiek DMT, średnia liczba rzutów w ciągu ostatnich miesięcy wniosła 1,45, średnia liczba zmian GD+ wynosiła 3,63 a wynik w skali EDSS - 2,44.

**Na podstawie wyżej wymienionych informacji można stwierdzić, że populacja pacjentów uczestnicząca w badaniach ULTIMATE I i ULTIMATE II [1]-[34] oraz RMS-201 (Fox i wsp.**

**2021) [35]-[51] wraz z fazą przedłużoną [52]-[54] w bardzo wysokim stopniu odpowiada wnioskowanej populacji pacjentów dla ublituksymabu.**

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Briumvi® [69] oraz proponowanym programem lekowym [119], ublituksymab jest stosowany w postaci infuzji dożylniej. Pierwsza podawana dawka wynosi 150 mg (pierwsza infuzja), po której następuje infuzja dożylna 450 mg ublituksymabu (druga infuzja) 2 tygodnie później. Kolejne podania dawki 450 mg wykonuje się co 24 tygodnie.

W badaniach **ULTIMATE I i ULTIMATE II [1]-[34] ublituksymab stosowano zgodnie z zarejestrowanym dawkowaniem**, natomiast w badaniu RMS-201 (Fox i wsp. 2021) [35]-[51], w trzech z 6 grup (I, II i III) stosowano dawkowanie ublituksymabu zgodne z ChPL, natomiast w pozostałych 3 grupach – częściowo zgodne (tzn. druga i/lub trzecia dawka ublituksymabu wynosiła 600 mg, zatem była niezgodna z rekomendowaną w ChPL Briumvi® [69]).

**Na podstawie powyższych informacji można więc stwierdzić, że prawdopodobieństwo uzyskania określonego efektu leczenia w praktyce do obserwowanego w uwzględnionej próbie klinicznej jest bardzo duże, ze względu na bardzo wysoką reprezentatywność populacji i bardzo wysoką reprezentatywność interwencji w badaniach dla ublituksymabu uwzględnionych w niniejszej analizie klinicznej.**

Zgodnie z zapisami aktualnie obowiązującego i zmodyfikowanego programu lekowego B.29, po 12 miesiącach trwania leczenia dokonuje się oceny skuteczności leczenia [119], ponieważ okres ten pozwala na wiarygodną ocenę efektywności zastosowanej terapii, w tym obliczenie rocznego wskaźnika rzutów.

W badaniach ULTIMATE I i ULTIMATE II [1]-[34] okres leczenia wynosił 95 tygodni. Po zaprzestaniu stosowania badanego leku (po wcześniejszym zakończeniu lub w 96. tygodniu) uczestnicy mogli rozpocząć 20-tygodniowy okres obserwacji w celu monitorowania bezpieczeństwa stosowania i rzutów oraz poddać się przyspieszonej eliminacji teryflunomidem [1], zatem był to wystarczająco długi czas na ocenę skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji i komparatora.

W badaniu RMS-201 (Fox i wsp. 2021) [35]-[51] okres kontrolowany placebo trwał 28 dni, a czas leczenia ublituksymabem w każdej z 6 grup – 48 tygodni. Po tym czasie pacjenci mieli możliwość kontynuowania terapii w długoterminowej, otwartej fazie przedłużonej, w której stosowano ublituksymab w dawce 450 mg co 24 tygodnie, przez kolejnych 96 tygodni [52]-[54], niemniej jednak dostępne są jedynie szcątkowe wyniki z fazy przedłużonej. Zatem ogólnie brak jest badań dotyczących szczegółowej oceny długoterminowej efektywności stosowania wnioskowanej interwencji (tj. ponad 2 lata). Należy jednakże zaznaczyć, że aktualnie prowadzone jest jednoramienne badania kliniczne



TG1101-RMS303 [79]-[80], w którym planowany okres leczenia i obserwacji wynosi 336 tygodni, czyli ponad 6 lat.

Pewnym ograniczeniem jest brak dostępności badań obserwacyjnych dla ublituksymabu, przeprowadzonych w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej, przy czym wynika to z faktu, że analizowana interwencja została relatywnie niedawno dopuszczona do obrotu w terapii RSM - przez EMA w maju 2023 roku [69] a przez FDA w listopadzie 2022 roku [72]. Nie jest to jednakże odosobniona sytuacja, ponieważ w przypadku innych DMT stanowiących komparatory dla ublituksymabu, w momencie oceny zasadności finansowania przez AOTMiT również nie zidentyfikowano badań obserwacyjnych [151], [154].

W badaniach włączonych do analizy klinicznej, skuteczność terapii ublituksymabem oceniano przy wykorzystaniu klinicznie istotnych punktów końcowych, stosowanych powszechnie w badaniach prowadzonych w populacji pacjentów z rzutową postacią stwardnienia rozsianego takich jak: roczny wskaźnik rzutów choroby, potwierdzona 3- i 6-miesięczna progresja niepełnosprawności czy odsetek pacjentów z brakiem aktywności choroby zgodnie z kryteriami NEDA (3 lub 4). Ponadto oceniano także surogaty, których związek z istotnymi klinicznie punktami końcowymi jest dobrze udokumentowany tj. liczbę nowych lub nowo powiększonych zmian w obrazach T2-zależnych, atrofię mózgu [zmianę objętości mózgu] czy liczbę zmian GD+ w obrazach T1. W zakresie profilu bezpieczeństwa odnotowywano rezygnację z udziału w badaniu z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych: ogółem, ciężkich (ang. *serious*), poszczególnych oraz wystąpienia zgonu. Ponadto, z uwagi na drogę podania ublituksymabu, oceniano częstość występowania reakcji związanych z infuzją. Wszystkie wymienione punkty końcowe z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa pozwalają na właściwą ocenę efektywności klinicznej porównywanych schematów leczenia.

W randomizowanych badaniach klinicznych ULTIMATE I i ULTIMATE II [1]-[34] wykazano, że stosowanie ublituksymabu w porównaniu z teryflunomidem w populacji dorosłych pacjentów z RMS wiąże się z istotnie statystycznie niższym rocznym wskaźnikiem rzutów, który stanowił główny punkt końcowy w obu badaniach. W badaniu ULTIMATE I redukcja ARR wyniosła 59,4%; a w badaniu ULTIMATE II redukcja ARR wyniosła 49,1%.

**Uwzględniając sumaryczne wyniki z obu badań ULTIMATE I i II, ublituksymab można zaklasyfikować jako lek o wysokiej skuteczności, zgodnie z kryteriami zaproponowanymi przez ang. *Association of British Neurologists* z 2015 roku [157], wg których leki umożliwiające redukcję ARR o >50% można uznać za preparaty o wysokiej aktywności klinicznej.**

**Udowodniona w badaniach ULTIMATE redukcja ARR w wyniku stosowania wnioskowanej interwencji może przyczynić się do ograniczenia stosowania przez pacjentów**

## **glikokortykosteroidów w celu leczenia aktywnego rzutu choroby, a w dalszej kolejności na ograniczenie kosztów leczenia pacjentów z RRMS.**

Pomimo, że wykazano jedynie trend (bez istotnych statystycznie różnic) na korzyść grupy badanej leczonej ublituksymabem, w porównaniu z grupą kontrolną, stosującą teryflunomid, w zakresie potwierdzonej progresji niepełnosprawności (3- lub 6-miesięcznej), to istotnie statystycznie wyższy odsetek pacjentów leczonych wnioskowaną interwencją uzyskał potwierdzoną 3-miesięczną poprawę niepełnosprawności a także istotną poprawę wyniku w skali **MSFC**. **Co istotne, zastosowanie ublituksymabu wiązało się z istotnie wyższym prawdopodobieństwem braku aktywności choroby, ocenianej jako osiągnięcie jednocześnie takich parametrów jak:** brak potwierdzonych rzutów, brak aktywności w badaniu MRI i brak pogorszenia się niepełnosprawności po 12 tygodniach, co wskazuje, że wnioskowana interwencja znacznie poprawie wyniki kliniczne pacjentów. Uzyskane korzyści kliniczne są odzwierciedleniem istotnej redukcji stanu zapalnego w ośrodkowym układzie nerwowym, o czym świadczy redukcja liczby zmian GD+, liczby nowych lub powiększonych zmian w obrazach T2-zależnych jak również objętości hipointensywnych zmian w sekwencji T1 [1]-[34].

Podobne wyniki uzyskano w badaniu RMS-201 (Fox i wsp. 2021) [35]-[51]: w wyniku zastosowania ublituksymabu w 48. tygodniu średni roczny wskaźnik rzutów zmniejszył się o 95% w porównaniu z wartością wyjściową, a w trakcie badania u 93% pacjentów nie stwierdzono rzutów choroby. Co więcej, u 92% pacjentów nie stwierdzono progresji niesprawności potwierdzonej w ciągu 24 tygodni, w tym u 17% pacjentów stwierdzono potwierdzoną poprawę w punktacji EDSS. W tej populacji pacjentów, przy średnim czasie trwania choroby w chwili rozpoczęcia leczenia wynoszącym około 8 lat, całkowite obciążenie chorobą, na co wskazywała objętość zmian w obrazach T2, uległo istotnemu zmniejszeniu o ponad 10% w porównaniu z wartością wyjściową w 48. tygodniu leczenia ublituksymabem. W badaniu tym ponadto wykazano, że silna aktywność ADCC ublituksymabu prowadziła do skutecznego usuwania obwodowych limfocytów B CD19+ - w większości przypadków w ciągu 24 godzin od otrzymania początkowej dawki 150 mg ublituksymabu, przy czym zmniejszenie liczby limfocytów B wynosiło > 95% u wszystkich leczonych pacjentów, a mediana zmniejszenia liczby limfocytów B wynosiła > 99% do 4. tygodnia. Co więcej, zmniejszenie liczby limfocytów B w zakresie docelowym wynoszącym 95% utrzymywało się w 24. tygodniu i 48. tygodniu [35]-[51].

Co istotne w kontekście celów terapii DMT, w badaniach ULTIMATE [1]-[34] wykazano, że wysoka skuteczność ublituksymabu znalazła odzwierciedlenie w postaci poprawy licznych domen związanych z jakością życia związaną ze zdrowiem tj. lepszą ogólną jakością życia ocenianą w kwestionariuszu *Multiple Sclerosis Quality of Life-54* (MSQOL-54), w tym w zakresie zdrowia fizycznego, psychicznego, ograniczenia pełnionych ról z powodu problemów fizycznych, zdrowia psychicznego, zmiany jakości zdrowia, energii a także lepszą ogólną jakością życia ocenianą w kwestionariuszu SF-36, w tym w

zakresie: komponenty dotyczącej zdrowia fizycznego, funkcjonowania fizycznego czy pełnienia ról w aspekcie fizycznym.

Profil bezpieczeństwa ublituksymabu był ogólnie porównywalny względem teryflunomidu pod względem ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych, infekcji (w tym ciężkich) czy zgonu. Zastosowanie wnioskowanej interwencji wiązało się natomiast ze zwiększonym ryzykiem ciężkich zdarzeń niepożądanych, zdarzeń prowadzących do przerwania leczenia. Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych w trakcie stosowania wnioskowanej interwencji należały reakcje związane z infuzją oraz infekcje [1]-[34].

Reakcje związane z wlewem (infuzją) w przypadku ublituksymabu występowały u prawie połowy uczestników i mogły być związane z uwalnianiem cytokin z komórek odpornościowych (komórek B i NK) w wyniku interakcji domeny przeciwciała Fc z receptorami Fc $\gamma$  na komórkach efektorowych. IRR związane z ublituksymabem miały przeważnie nasilenie łagodne do umiarkowanego a ich częstość zmniejszała się podczas podawania kolejnych dawek leku, pomimo zwiększenia szybkości przepływu wlewu po pierwszej infuzji. Sześciu uczestników przerwało leczenie ublituksymabem z powodu reakcji związanych z wlewem, w tym pięciu reakcji związanych z wlewem stopnia 2 i jednego zdarzenia anafilaksji stopnia 4. Aby zmniejszyć częstość i nasilenie IRR, pacjentom należy podać kortykosteroid i lek antyhistaminowy, jako premedykację, a także uważnie obserwować w trakcie i po infuzji [69], [70], [71], [72].

Zwiększone ryzyko zakażenia jest efektem przedłużającego się obniżenia liczby limfocytów B, wynikającego z mechanizmu działania przeciwciał anti-CD20, w tym ublituksymabu. Rozpatrując tę kategorię zdarzeń niepożądanych należy mieć także na uwadze, że pacjenci ze stwardnieniem rozsianym mają zwiększone ryzyko infekcji w porównaniu z populacją ogólną. Zwiększone ryzyko jest opisywane od dziesięcioleci i nie jest przypisywane jedynie stosowaniu leków modyfikujących przebieg choroby, chociaż leki te (np. octan glatirameru, fumaran dimetylu) mogą zwiększać ryzyko infekcji bakteryjnych, wirusowych, grzybiczych lub pasożytniczych ze względu na ich działanie immunomodulujące [165], [166]. Ryzyko wystąpienia infekcji jest typowe dla terapii przeciwciałami monoklonalnymi. Poważne infekcje [zakażenia] występowały u 5,0% pacjentów leczonych ublituksymabem, w porównaniu z 2,9% u osób leczonych teryflunomidem. Ogólny odsetek pacjentów z jakimikolwiek infekcjami był porównywalny w grupach leczonych wnioskowaną interwencją i teryflunomidem (55,8% vs 54,4%). Zakażenia miały głównie nasilenie łagodne do umiarkowanego i obejmowały przede wszystkim zakażenia związane z drogami oddechowymi (przeważnie zapalenie nosogardła i zapalenie oskrzeli). Ublituksymab jest przeciwwskazany do stosowania u pacjentów z aktywnymi, ciężkimi zakażeniami. U pacjentów leczonych przeciwciałami anti-CD20 zgłaszano reaktywację HBV, w niektórych przypadkach prowadzącą do piorunującego zapalenia wątroby, niewydolności wątroby i zgonu. Przed rozpoczęciem leczenia u wszystkich pacjentów należy wykonać badania przesiewowe w kierunku HBV zgodnie z

lokalnymi wytycznymi. Pacjentów z czynnym wirusem HBV (tzn. aktywne zakażenie potwierdzone dodatnimi wynikami badań na obecność HBsAg i przeciwciał anty-HBV) nie należy leczyć ublituksymabem [69], [72].

Co istotne, w badaniach ULTIMATE I i II nie odnotowano żadnych przypadków PML. Niemniej jednak, pacjentów należy monitorować pod kątem wystąpienia PML, z uwagi na potencjalne ryzyko wystąpienia tego typu zdarzeń [69], [71].

Poza badaniami ULTIMATE I i ULTIMATE II [1]-[34], nie zidentyfikowano innych badań bezpośrednio porównujących stosowanie ublituksymabu względem komparatorów głównych: ofatumumabu i okrelizumabu czy pozostałych komparatorów dodatkowych: interferonu beta-1a, interferonu beta-1b, peginterferonu, octanu glatirameru, fumaranu dimetylu, ozanimodu, ponesimodu czy kladrybiny, w populacji dorosłych pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego. Zidentyfikowano natomiast dwa wiarygodne przeglądy systematyczne z meta-analizą sieciową: Samjoo i wsp. 2023 [55]-[57] oraz ICER 2023 [58], w których przedstawiono wyniki porównania wnioskowanej interwencji z komparatorami, w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego.

W meta-analizach sieciowych przeprowadzonych w opracowaniach Samjoo i wsp. 2023 [55]-[57] oraz ICER 2023 [58] uwzględniano badania randomizowane, w których uczestniczyli pacjenci z aktywnymi rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego (w praktyce we włączonych badaniach zdecydowaną większość uczestników stanowiły osoby z RRMS), co **w wysokim stopniu odpowiada populacji wnioskowanej dla ublituksymabu. Jakość metodologiczną obu opracowań oceniono jako umiarkowaną w skali AMSTAR 2. Niemniej jednak opracowanie Samjoo i wsp. 2023 [55]-[57] uznano za bardziej wiarygodne i użyteczne w kontekście porównania ublituksymabu z DMT, z uwagi na fakt, że przedstawiono w nim wyniki porównania ze wszystkimi komparatorami, natomiast w opracowaniu ICER 2023 [58] skupiono się jedynie na porównaniu ublituksymabu z innymi przeciwciałami monoklonalnymi lub terapiami doustnymi stosowanymi w I linii.** Co istotne w wyniku aktualizacji przeszukania medycznych baz danych **nie odnaleziono nowych badań dedykowanych komparatorom, spełniających kryteria włączenia do analizy, stąd opracowanie Samjoo i wsp. 2023 [55]-[57] uznano za aktualne.**

Dawki oraz schematy stosowania interwencji wnioskowanej (ublituksymabu) jak i komparatorów głównych i dodatkowych w badaniach uwzględnionych w opracowaniach Samjoo i wsp. 2023 [55]-[57] oraz ICER 2023 [58] były zgodne z zalecanymi odpowiednich w Charakterystykach refundowanych produktów leczniczych [120], tj.:

- komparatorów głównych:
  - ofatumumabu (produkt leczniczy Kespimta® [158]);

- okrelizumabu (produkt leczniczy Ocrevus® [159]);
- komparatorów dodatkowych:
  - interferonu beta-1a (produkty lecznicze: Avonex® [167], Rebif®);
  - interferonu beta-1b (produkt leczniczy: Betaferon® [168]);
  - octanu glatirameru (produkty lecznicze: Copaxone® [169], Remurel®);
  - fumaranu dimetylu (produkt leczniczy Tecfidera® [170]);
  - peginterferonu beta-1a (produkt leczniczy Plegridy® [171]);
  - teryflunomidu (np. produkt leczniczy Aubagio® [172]);
  - kladrybiny (produkt leczniczy Mavenclad® [162]);
  - ozanimodu (produkt leczniczy Zeposia® [160]);
  - ponesimodu (produkt leczniczy Ponvory® [161]);

**zatem reprezentatywność interwencji wnioskowanej i komparatorów należy ocenić wysoko.**

Włączone populacje pacjentów do meta-analiz Samjoo i wsp. 2023 [55]-[57] oraz ICER 2023 [58] były zasadniczo podobne we wszystkich RCT pod względem przedziału wiekowego, postaci SM, wyjściowego wyniku EDSS czy historii rzutów w poprzedzającym roku. Odnotowano jednakże niejednorodność pod względem kilku cech wyjściowych; takich czas od wystąpienia pierwszych objawów SM, wyjściowej liczby zmian GD+, objętości zmian T2 czy odsetka pacjentów, którzy stosowali wcześniej DMT.

Interpretując wyniki każdej meta-analizy sieciowej należy mieć na uwadze pewien niemożliwy do ominięcia błąd metodyczny w postaci porównania poprzez komparator pośredni dwóch różnych doświadczeń klinicznych, co może następnie przełożyć się na ograniczenie wiarygodności otrzymanych wyników. **Pomimo ograniczeń wynikających z samego porównania pośredniego jak również uwzględnienia w omawianym przeglądzie zróżnicowanych badań pod kątem wcześniej stosowanych terapii wyniki opracowania Samjoo i wsp. 2023 [55]-[57] stanowią najlepsze dostępne dowody dotyczące porównawczej oceny ublituksymabu i leków modyfikujących w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego.**

Wyniki obu opracowań (Samjoo i wsp. 2023 [55]-[57] oraz ICER 2023 [58]) wskazują na porównywalną skuteczność ublituksymabu względem głównych komparatorów, czyli innych przeciwciał monoklonalnych anti-CD20: ofatumumabu i okrelizumabu, w zakresie redukcji ARR jak również czasu do potwierdzonej 3- lub 6-miesięcznej progresji niepełnosprawności.

W przypadku dodatkowych komparatorów, ublituksymab był porównywalnie skuteczny w zakresie czasu do potwierdzonej 3- lub 6-miesięcznej progresji niepełnosprawności, natomiast skuteczniejszy w zakresie redukcji ARR względem **interferonu beta-1a** podawanego domięśniowo, 30 µg raz w tygodniu, **interferonu beta-1b** podawanego podskórnie, 250 µg co dwa dni, **teryflunomidu**, **octanu glatirameru (40 mg i 20 mg)**, **interferonu beta-1a** podawanego podskórnie, 44 µg trzy razy w tygodniu oraz **fumaranu dimetylu** podawanego doustnie, 240 mg dwa razy dziennie [55].

Wyniki rankingu SUCRA z uwzględnieniem ublituksymabu i komparatorów wskazują, że w odniesieniu do ARR oraz punktów końcowych z zakresu progresji niepełnosprawności, wnioskowana interwencja znajduje się w czołówce 2-4 najskuteczniejszych terapii [55].

**Porównanie wszystkich komparatorów, w tym peginterferonu beta-1a, względem placebo przeprowadzono w ramach analizy wrażliwości, z uwagi na fakt, że wyniki badania ADVANCE znacznie odstawały od innych.** Do analizy wrażliwości obejmującej badanie ADVANCE, peginterferon beta-1a został włączony do najskuteczniejszych DMT w porównaniu z placebo pod względem CDP-6, natomiast w analizie wrażliwości obejmującej badanie INCOMIN, interferon beta-1b był najskuteczniejszą terapią w porównaniu z placebo pod względem CPD-6. Wyniki te są mało prawdopodobne, biorąc pod uwagę stosunkowo niski ranking innych interferonów beta w NMA i skądinąd spójny ranking terapii przeciwciałami monoklonalnymi jako najskuteczniejszymi DMT w porównaniu z placebo dla każdego analizowanego wyniku. Co więcej, agencje HTA zauważyły w swoich zaleceniach dotyczących nowszych DMT, że terapie interferonami beta nie są terapiami o wysokiej skuteczności [55].

Pomimo uwzględniania mniejszej liczby badań w sieci NMA jak również nieco innych założeń odnośnie uwzględnionych w przeglądzie DMT, wyniki opracowania ICER 2023 [58] są zasadniczo spójne z wynikami przeglądu Samjoo i wsp. 2023 [55]-[57].

Jedynie w opracowaniu ICER 2023 [58] przedstawiono opisową analizę profili bezpieczeństwa ublituksymabu i części komparatorów. Ublituksymab i inne leki z grupy przeciwciał monoklonalnych niosą ze sobą zwiększone ryzyko ciężkich infekcji ze względu na mechanizm działania polegający na zmniejszaniu liczby limfocytów B. Zakażenia te często obejmują drogi oddechowe i moczowe. Zaleca się unikanie wystąpienia hipogammaglobulinemii. W tej grupie DMT częste były także reakcje związane z wlewem i wstrzyknięciem. Pod względem najczęstszych zdarzeń niepożądanych profil bezpieczeństwa ublituksymabu jest podobny do ofatumumabu i okrelizumabu [58].

Wybierając najlepszy DMT dla każdego pacjenta, należy wziąć pod uwagę kilka kluczowych różnic. Najważniejsze z nich to skuteczność, działania niepożądane, czas do uzupełnienia komórek B, farmakokinetyka czy droga podawania. Droga podawania okrelizumabu i ublituksymabu (dożylnie (IV)) jest podobna, ale różni się od drogi podawania ofatumumabu (podskórnym (SC)). Główną różnicą między tymi dwoma podejściami do dawkowania jest farmakokinetyka w odniesieniu do tego, jak szybko lek dociera do krążenia ogólnoustrojowego. Leki podawane dożylnie bezpośrednio dostają się do krążenia ogólnoustrojowego, zapewniając w ten sposób szybką 100% biodostępność. Ze względu na obecność luźnych naczyń włosowatych w śledzionie i obecność limfocytów B, z którymi wiąże się anty-D20, przeciwciała podawane dożylnie powodują głębokie zmniejszenie liczby limfocytów B w śledzionie. Jednakże pewnymi wadami są koszty podania w szpitalu, reakcje związane z infuzją/wstrzyknięciem (IRR), ból i zmniejszona tolerancja pacjenta. Podawanie SC dostarcza lek do tkanki podskórnej i zależy



od farmakokinetyki szybkości wchłaniania leku. Szybkości wchłaniania leków podawanych podskórnice zależą od różnych czynników fizjologicznych i muszą zostać przetransportowane przez śródmiąższ do naczyń limfatycznych, zanim dotrą do ogólnoustrojowego krążenia krwi. Ze względu na swój rozmiar przeciwciała prawdopodobnie nie mogą zostać bezpośrednio wchłonięte do krwi. Podawanie SC ma pewne zalety w porównaniu z IV, w tym podawanie w domu, które może być atrakcyjne dla niektórych pacjentów i wolniejsze tempo wchłaniania, które może znieść skutki uboczne. Jednakże wolniejsze wchłanianie może być również wadą, jeśli wymagane jest szybkie działanie leku [64]. **Ponadto, czas infuzji ublituksymabu wynosi zaledwie godzinę, zatem jest około 3-krotnie krótszy niż w przypadku innych przeciwciał anti-CD20. a po 2 pierwszych infuzjach nie ma konieczności monitorowania pacjenta po kolejnych infuzjach. Dodatkowo istnieje możliwość stosowania dowolnej drogi podania premedykacji (doustnej, dożyłnej, podskórnej, domięśniowej) przed podaniem ublituksymabu, co również odróżnia wnioskowaną interwencję od innych przeciwciał anti-CD20 [69], [116].**

**Podsumowując, z uwagi na wysoką skuteczność, refundacja wnioskowanej interwencji, jako kolejnego przeciwciała anti-CD20 wpisywałaby się więc w postulat polskich ekspertów klinicznych [127], zdaniem których dostęp do terapii wysoko efektywnych do pierwszej linii leczenia stwardnienia rozsianego, pozwoli na szybkie osiągnięcie efektu klinicznego, przy zachowaniu wysokiego profilu bezpieczeństwa oraz zapewnienie wysokiej jakości życia pacjenta. Co istotne, ublituksymab wymieniono jako jedną z opcji leczenia pacjentów z RRMS w broszurze *National Multiple Sclerosis Society* z 2023 roku [164] oraz w najnowszych niemieckich wytycznych *Deutsche Gesellschaft für Neurologie* z 2023 roku [163], w których wnioskowaną interwencję zaliczono do trzeciej, najwyższej kategorii skuteczności.**



## 11. OGRANICZENIA ANALIZY KLINICZNEJ

### **Ograniczenia analizy klinicznej**

Uzyskane wyniki oraz przedstawione wnioski należy interpretować mając na uwadze istnienie poniżej opisanych ograniczeń, które stwierdzono 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 interwencji.

### **Podstawowe ograniczenia, które mogą wpływać na stopień niepewności uzyskanych wyników i wyciągniętych wniosków są następujące:**

- brak badań pierwotnych bezpośrednio porównujących ublituksymab z komparatorami innymi niż teryflunomid (ofatumumabem, okrelizumabem, interferonem beta-1a, interferonem beta-1b, peginterferonem, octanem glatirameru, fumaranem dimetylu, ozanimodem, ponesimodem, kladrybiną), w związku z czym konieczne było oparcie się na wynikach meta-analizy sieciowej; jednocześnie należy zaznaczyć, że jest to typowa sytuacja dla nowych terapii modyfikujących przebieg choroby w RRMS - wszystkie analizy we wnioskach przedkładanych do oceny w AOTMiT dla poszczególnych terapii w ciągu ostatnich lat (w tym innych anty-CD20), opierały się na wynikach NMA z uwagi na brak/brak możliwości przeprowadzenia w praktyce badań randomizowanych uwzględniających porównanie nowych terapii ze wszystkimi innymi dostępnymi;
- brak badań obserwacyjnych dla ublituksymabu, co wynika z jego relatywnie niedawnej rejestracji na terenie Unii Europejskiej;
- brak długoterminowych (>2 lat) wyników badań dla ublituksymabu, w analizowanej populacji.

### **Ograniczenia badań klinicznych uwzględnionych w analizie klinicznej**

#### ***Ograniczenia badań RCT ULTIMATE I i ULTIMATE II [1]-[34] dotyczących porównania ublituksymabu z teryflunomidem***

- do badania włączano pacjentów z RMS, przy czym ostatecznie około 98% pacjentów stanowiły osoby z RRMS;
- niektóre wyniki dla ciągłych punktów końcowych przedstawiono bez miar rozrzutu, w związku z czym było niemożliwe przeprowadzenie meta-analizy wyników obu badań;
- że kryterium kwalifikacji do badań przyjęto wynik w skali EDSS 0-5,5, a więc nieco wyższy niż w programie lekowym B.29 (do 4,5), co oznacza, że do badania włączano również chorych w cięższym stanie, niemniej jednak finalnie średni wynik w skali EDSS pacjentów uczestniczących w badaniu wynosił 2,8-3,0 punktu w zależności od grupy i badania, a zatem mieścił się w zakresie przyjętym w programie lekowym.

***Ograniczenia badania RCT RMS-201 (Fox i wsp. 2021) [35]-[51] wraz z fazą przedłużoną [52]-[54]:***

- głównym celem badania II fazy była ocena najbardziej optymalnego dawkowania ublituksymabu i długości infuzji; jedynie w 3 z 6 grup badanych stosowano dawkowanie wnioskowanej interwencji zgodne z rekomendowanym;
- badania miało charakter skrzyżowany, w obrębie każdej z 6 grup część pacjentów stosowała placebo przez 4 tygodnie – pacjenci Ci następnie byli przestawieni na ublituksymab;
- okres leczenia i obserwacji wynosił około roku, a więc był relatywnie krótki, niemniej jednak chorzy mieli możliwość kontynuacji leczenia w otwartej fazie przedłużonej, z której dostępne są jedynie szacunkowe wyniki;
- niewielka liczba pacjentów leczonych ublituksymabem (N=48), po 8 w każdej z grup;
- głównym punktem końcowym był surogat – odsetek pacjentów z  $\geq 95\%$  redukcją liczby limfocytów B CD19+ w ciągu 2 tygodni po drugiej infuzji ublituksymabu;
- do badania włączano pacjentów z RMS, nie podano odsetka chorych z RRMS, przy czym w praktyce klinicznej większość pacjentów z RMS to osoby z RRMS;
- porównanie z nieodpowiednim komparatorem tj. placebo;
- część wyników przedstawiono łącznie dla wszystkich pacjentów leczonych ublituksymabem uczestniczących w badaniu.

***Ograniczenia badania Habek i wsp. 2021 [73] uwzględnionego w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa:***

- brak danych na temat dawkowania ublituksymabu – lek ten stosowało jedynie 3 pacjentów, co utrudnia wyciągnięcie wiarygodnych wniosków;
- w badaniu oceniano trzeciorzędowe punkty końcowe – wpływ terapii DMT na obecność i miano przeciwciał SARS-CoV2;
- do badania włączano pacjentów ze stwardnieniem rozsianym, przy czym większość stanowiły osoby z RRMS;
- brak danych z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ublituksymabu.

***Ograniczenia badania Yepanchintseva i wsp. 2024 [74] uwzględnionego w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa:***

- opis pojedynczego przypadku pacjentki z wysoce aktywnym, wtórnie postępującym stwardnieniem rozsianym i COVID-19, leczonej ublituksymabem (brak danych na temat dawkowania; podano tylko jedną dawkę leku).

***Ograniczenia meta-analizy sieciowej Samjoo i wsp. 2023 [55]-[57]:***

- w zaktualizowanej NMA [55] nie przedstawiono wyników porównania ublituksymabu z komparatorami z zakresu bezpieczeństwa (w referencji [57] będącej pierwszą wersją NMA,

**dokonano oceny porównawczej bezpieczeństwa, jednakże ze względu na datę opublikowania, nie uwzględniono w niej badań dla ublituksymabu);**

- projekty badań i kryteria kwalifikacji pacjentów były stosunkowo podobne, ale między badaniami zaobserwowano niejednorodność w niektórych wyjściowych cechach włączonych grup chorych;
- wpływ cech heterogenicznych nie został przeanalizowany w opracowaniu;
- definicje czasu do potwierdzonej progresji niepełnosprawności różniły się wielkością podwyższenia wyniku EDSS wymaganego do uznania progresji;
- do przeglądu kwalifikowano badania przeprowadzone w populacji pacjentów z RMS, przy czym finalnie w większości włączonych do NMA badań uczestniczyli chorzy z RRMS lub stanowili oni zdecydowaną większość;
- w sieci uwzględniono wyniki dla placebo z różnych badań, niezależnie od formy podania (doustna/podskórna/domięśniowa itp.);
- w wyniku postępu w praktyce klinicznej, sieci dowodów nie koncentrują się wokół jednego wspólnego komparatora, co powoduje, że niektóre z branych pod uwagę terapii modyfikujących przebieg choroby są połączone przez wiele węzłów;
- porównanie z peginterferonem beta przedstawiono jedynie w ramach analizy wrażliwości: badanie ADVANCE (peginterferon  $\beta$ -1a vs placebo), zostało wykluczone z sieci w ramach analizy głównej, ponieważ komisja NICE uznała to badanie za odstające od innych i pominęła jego wpływ podczas oceny okrelizumabu; w opracowaniu nie przedstawiono wyników porównania ublituksymabu z peginterferonem (jedynie w ramach analizy wrażliwości przedstawiono wyniki porównania wszystkich DMT, w tym peginterferonu, względem placebo);
- opracowanie obejmowało badania kliniczne trwające do 3 lat (większość około 2 lat), dlatego uzyskane wyniki mogą nie odzwierciedlać wyników długoterminowych.

***Ograniczenia meta-analizy sieciowej ICER 2023 [58]:***

- celem przeglądu było porównanie ublituksymabu z DMT będącymi przeciwciałami monoklonalnymi oraz DMT podawanymi drogą doustną, w związku z czym nie przeprowadzono porównania ze wszystkimi komparatorami zdefiniowanymi w ramach analizy klinicznej, np. octanem glatirameru, peginterferonem;
- brak jednoznacznie i precyzyjnie określonych kryteriów włączenia badań do NMA;
- w celu stworzenia sieci umożliwiającej porównanie pośrednie ocenianych DMT włączono dodatkowo badania dla interferonów, przy czym nie podano, w jaki sposób były one zidentyfikowane;
- do przeglądu kwalifikowano badania przeprowadzone w populacji pacjentów z RMS, przy czym finalnie w większości włączonych do NMA badań uczestniczyli chorzy z RRMS lub stanowili oni zdecydowaną większość;
- w sieci uwzględniono wyniki dla placebo z różnych badań, niezależnie od formy podania (doustna/dożylna itp.);

- definicje czasu do potwierdzonej progresji niepełnosprawności różniły się wielkością podwyższenia wyniku EDSS wymaganego do uznania progresji – problem dotyczył głównie badań dla ofatumumabu, przy czym w analizach wrażliwości przeprowadzono dodatkową analizę z uwzględnieniem danych nieopublikowanych;
- brak możliwości porównania pośredniego ocenianych DMT w zakresie jakości życia czy wyników badania MRI z uwagi na rozbieżne definicje i/lub sposób raportowania tych wyników – przeprowadzono jedynie opisowe omówienie wyników dla ww. punktów końcowych;
- projekty badań i kryteria kwalifikacji pacjentów były stosunkowo podobne, ale między badaniami zaobserwowano niejednorodność w niektórych wyjściowych cechach włączonych grup chorych;
- wyniki z zakresu bezpieczeństwa przedstawiono w formie opisowej, nie przeprowadzono NMA.

***Ograniczenia pozostałych opracowań wtórnych (przeглядów systematycznych):***

- Sharma i wsp. 2022 [59]-[60] – opracowanie wtórne o charakterze opisowym, brak odnotowania przypadków wystąpienia PML podczas stosowania ublituksymabu, co mogło wynikać z faktu, że ówczesnie podlegał ocenie przez FDA pod kątem rejestracji; w metodyce przeglądu nie założono przeprowadzenia oceny jakości metodologicznej włączonych badań/materiałów;
- Mukhtar i wsp. 2022 [61] – nie przeprowadzono oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego włączonych do meta-analizy badań;
- Kaegi i wsp. 2022 [62] - opracowanie wtórne o charakterze opisowym; przeszukano jedynie jedną bazę danych, a do opracowania włączano badania dotyczące zastosowania przeciwciał anti-CD20 w różnych chorobach o podłożu immunologicznym w tym RRMS;
- Margoni i wsp. 2022 [63] - opracowanie wtórne o charakterze opisowym; przeszukano jedynie jedną bazę danych, nie przeprowadzono oceny jakości metodologicznej włączonych/omówionych badań, brak jasnej listy włączonych badań;
- Cotchett i wsp. 2022 [64], Carlson i wsp. 2024 [65], Ancau i wsp. 2019 [66], Chmielewska i wsp. 2023 [67], Delgado i wsp. 2024 [68] - opracowania wtórne o charakterze opisowym; nie przeprowadzono oceny jakości metodologicznej włączonych/omówionych badań, brak podania konkretnej liczby włączonych i wykluczonych badań.

Włączone do niniejszej analizy badania stanowiły jedyne dostępne dane dla ocenianej interwencji w rozpatrywanym wskazaniu. Autorzy raportu rozważyli każde ograniczenie występujące w badaniach referencyjnych i uzgodnili, że zidentyfikowane ograniczenia nie przeszkadzają w ich włączeniu do analizy rozpatrywanych schematów terapeutycznych.

## 12. WNIOSKI KOŃCOWE

**I.** Ublituksymab jest chimerycznym przeciwciałem monoklonalnym, skierowanym selektywnie przeciwko antygenowi CD20, znajdującym się na limfocytach B, odgrywających istotną rolę w patogenezie stwardnienia rozsianego. **Lek ten celuje w unikalny epitop, który nie jest celem terapeutycznym innych przeciwciał monoklonalnych anty-CD20, stosowanych w leczeniu stwardnienia rozsianego, takich jak okrelizumab czy ofatumumab.**

**II.** Wyniki bezpośredniego porównania ublituksymabu z teryflunomidem z dwóch zidentyfikowanych badań klinicznych III fazy o akronimach ULTIMATE I i II wskazują, że ublituksymab jest wysoce skuteczny w leczeniu dorosłych pacjentów z RRMS:

- skuteczniej redukuje aktywność choroby ocenianą w badaniu MRI (tj. liczbę zmian GD+ jak również liczbę nowych lub nowo powiększonych zmian w sekwencji T2), co przekłada się na klinicznie istotne punkty końcowe, takie jak istotnie niższy roczny wskaźnik rzutów (ARR), większe prawdopodobieństwo uzyskania braku aktywności choroby (NEDA) czy poprawy niepełnosprawności;
- powoduje stabilizację, a w części domen – znamienne poprawę jakości życia związanej ze zdrowiem;
- był ogólnie porównywalny względem teryflunomidu pod względem ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych, infekcji (w tym ciężkich) czy zgonu; ale powodował zwiększone ryzyko ciężkich zdarzeń niepożądanych, zdarzeń prowadzących do przerwania leczenia czy ryzyka reakcji związanych z infuzją, najczęściej o nasileniu łagodnym do umiarkowanego.

**III.** Wyniki badania II fazy są spójne w wynikami badań ULTIMATE i wskazują, że zastosowanie ublituksymabu w populacji pacjentów z rzutowym stwardnieniem rozsianym wiąże się z istotną redukcją liczby limfocytów B, czego efektem jest redukcja zarówno aktywności klinicznej choroby (w postaci rocznego wskaźnika rzutów, braku progresji niepełnosprawności u niemal wszystkich pacjentów), jak również radiologicznej (zmian GD+, zmian w sekwencji T2), względem wartości wyjściowych.

**IV.** Wyniki porównań pośrednich (meta-analiz sieciowych) wskazują, że ublituksymab cechuje się:

- porównywalną skutecznością z zakresie rocznego wskaźnika rzutów względem głównych komparatorów (ofatumumabu i okrelizumabu), a także kladrybiny, ozanimodu i ponesimodu;
- porównywalną skutecznością w zakresie ryzyka potwierdzonej 3- lub 6- miesięcznej progresji niepełnosprawności względem głównych komparatorów (ofatumumabu i okrelizumabu), a także dodatkowych komparatorów;
- wyższą skutecznością z zakresie rocznego wskaźnika rzutów względem interferonu beta 1a, interferonu beta-1b, teryflunomidu, octanu glatirameru oraz fumaranu dimetylu.

**V.** Wyniki dodatkowej oceny bezpieczeństwa wskazują, że ublituksymab jest ogólnie dobrze tolerowany przez pacjentów, a działania niepożądane występujące w trakcie jego stosowania (najczęściej reakcje związane z infuzją i infekcje) są typowe dla leków z grupy anty-CD20 podawanych dożylnie.

**VI.** Wyniki i wnioski zidentyfikowanych przeglądów systematycznych bez meta-analazy są spójne z wynikami analizy klinicznej, ponieważ opierają się na tych samych badaniach dla ublituksymabu, i wskazują na wysoką skuteczność wnioskowanej interwencji jak i innych przeciwciał anty-CD20 w leczeniu pacjentów z rzutowym stwardnieniem rozsianym.

**VII.** **Czas infuzji ublituksymabu wynosi zaledwie godzinę, zatem jest około 3-krotnie krótszy niż w przypadku innych przeciwciał anty-CD20. Ponadto po 2 pierwszych infuzjach nie ma konieczności monitorowania pacjenta po kolejnych infuzjach a także istnieje możliwość stosowania dowolnej drogi podania premedykacji (doustnej, dożylnej, podskórnej, domięśniowej), co również odróżnia wnioskowaną interwencję od innych przeciwciał anty-CD20.**

**Podsumowując, wyniki zidentyfikowanych badań wskazują, że ublituksymab stanowi kolejny, cenny, wysoce skuteczny lek modyfikujący przebieg choroby w terapii rzutowo-remisyjnego stwardnienia rozsianego. Przy doborze leków modyfikujących przebieg choroby uwzględnia się indywidualną charakterystykę pacjenta, jego choroby współistniejące, skuteczność i profil bezpieczeństwa dostępnych metod leczenia, drogę podania, aktywność choroby oraz preferencje chorego i przewidywany stopień przestrzegania zaleceń, zatem refundacja wnioskowanej interwencji stanowiłaby odpowiedź na potrzeby pacjentów z RRMS odnośnie dostępu do jak najszerszej gamy refundowanych opcji terapeutycznych, w tym wysoce skutecznych terapii, już od pierwszej linii leczenia.**

### 13. BIBLIOGRAFIA

#### **Badania pierwotne włączone**

##### *RCT ULTIMATE 1 i ULTIMATE 2*

- [1] Steinman L, Fox E, Hartung HP i wsp. Ublituximab versus Teriflunomide in Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med.* 2022;387(8):704-714.
- [2] Alvarez E, Steinman L, Fox E i wsp. Ublituximab Treatment Is Associated With a Significant Proportion of Patients Achieving No Evidence of Disease Activity (NEDA): Results from the Ultimate I and Ultimate II Phase 3 Studies of Ublituximab vs Teriflunomide in Relapsing Multiple Sclerosis (RMS). *Neurology* 2022 98:18 SUPPL.
- [3] Alvarez E, Steinman L, Hartung HP i wsp. Disease Outcomes with Ublituximab in Participants with Highly Active Disease: Subpopulation Analyses of the Phase 3 ULTIMATE I and II Studies in Participants With Relapsing Multiple Sclerosis. *Neurology* 2023 100:17 Supplement 2.
- [4] Alvarez E, Steinman L, Hartung HP i wsp. NEDA-4 with ublituximab versus teriflunomide in the ULTIMATE I and II studies in participants with relapsing multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal* 2022 28:3 Supplement (602-603).
- [5] Alvarez E, Wray S, Robertson D i wsp. Onset and Maintenance of No Evidence of Disease Activity with Ublituximab: Analyses of the Phase 3 ULTIMATE I and II Studies in Participants with Relapsing Multiple Sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal* 2023 29:2 Supplement (56-57).
- [6] Arnold DL, Steinman L, Hartung HP i wsp. Ublituximab Reduces Thalamic Volume Loss and New Lesion Formation in Participants of the ULTIMATE I and II Phase 3 Studies. *Multiple sclerosis journal*, **2023**, 29(3), 246-247.
- [7] Cree B, Fox E, Hartung H i wsp. Disability Improvements with Ublituximab in Relapsing Multiple Sclerosis: Pooled Post Hoc Analyses of ULTIMATE I and II. *European Journal of Neurology* 2022 29 Supplement 1 (628-629).
- [8] Cree B, Fox E, Hartung HP i wsp. Disability Improvements with Ublituximab in Relapsing Multiple Sclerosis (RMS): expanded Disability Status Scale (EDSS), 9-Hole Peg Test (9-HPT), and Timed 25-FootWalk (T25FW) Evaluations From the Phase 3 ULTIMATE I and II Studies. *Neurology*, **2022**, 98(18 SUPPL).
- [9] Cree BAC, Fox EJ, Hartung HP i wsp. Functional systems scores and expanded disability status scale score evaluations in the ultimate I and II studies of ublituximab versus teriflunomide in participants with relapsing multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal* 2022 28:3 Supplement (329-330).
- [10] Fox E, Steinman L, Hartung IHP i wsp. Infusion-Related Reactions (IRRs) With Ublituximab in Patients With Relapsing Multiple Sclerosis (RMS): post Hoc Analyses From the Phase 3 ULTIMATE I and II Studies. *Neurology*, **2022**, 98(18 SUPPL).
- [11] Fox EJ, Steinman L, Hartung HP i wsp. B-cell depletion and return in participant subgroups of the phase 3 ULTIMATE I and II studies of ublituximab versus teriflunomide in participants with relapsing multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal* 2022 28:3 Supplement (615-617).
- [12] Hartung H, Steinman L, Fox E i wsp. Ublituximab Efficacy Outcomes in Relapsing Multiple Sclerosis Patient Subgroups in the ULTIMATE I and II Studies. *European Journal of Neurology* 2022 29 Supplement 1 (631-).
- [13] Qian P, Huang D, Wray S i wsp. Early, Transient Shift in Hematologic Parameters Observed With Ublituximab in the ULTIMATE I and II Phase 3 Studies. *Multiple Sclerosis Journal* 2023 29:2 Supplement (51-).
- [14] Qureshi F, McCurdy S, Ghoreyshi A i wsp. Disease Activity Score and Disease Pathway Scores Measured Using the MSDA Test are Significantly Reduced Prior to the Week 48 Dose for Patients Treated with Ublituximab in the Phase 3 ULTIMATE I and II Studies. *Multiple Sclerosis Journal* 2023 29:3 Supplement (561-562).
- [15] Selmaj K, Steinman L, Fox E i wsp. Improved Quality of Life with Ublituximab in the ULTIMATE I and II Studies in Relapsing Multiple Sclerosis. *European journal of neurology*, **2022**, 29, 634-635.
- [16] Steinman L, Alvarez E, Fox E i wsp. Phase 3 results of the ULTIMATE I & II global studies: ublituximab versus teriflunomide in relapsing multiple sclerosis. *Multiple sclerosis journal*, **2021**, 27(2 SUPPL), 70-72.
- [17] Steinman L, Alvarez E, Fox E i wsp. Ublituximab is associated with significant improvement in the multiple sclerosis functional composite (MSFC): results from the Phase 3 ULTIMATE I & II studies. *Multiple sclerosis journal*, **2021**, 27(2 SUPPL), 760-761.



- [18] Steinman L, Fox E, Hartung H i wsp. Ublituximab versus teriflunomide in relapsing multiple sclerosis (RMS): results of the Phase 3 ULTIMATE I and II trials. *European journal of neurology*, **2021**, 28(SUPPL 1), 121.
- [19] Steinman L, Fox E, Hartung HP i wsp. Relapse Rate and Time to First Relapse Were Improved With Ublituximab vs Teriflunomide in the Phase 3 ULTIMATE I and ULTIMATE II Studies in Patients With Relapsing Multiple Sclerosis (RMS). *Neurology* 2022 98:18 SUPPL.
- [20] Steinman L, Fox E, Hartung HP i wsp. Study design and patient demographics of the ULTIMATE phase III trials evaluating Ublituximab (UTX), a novel glycoengineered anti-CD20 monoclonal antibody (mAb), in patients with relapsing multiple sclerosis (RMS). *Multiple sclerosis journal*, **2019**, 25, 523-524.
- [21] Steinman L, Fox E, Hartung HP i wsp. Ublituximab Efficacy in Treatment-Naive Participants with Relapsing Multiple Sclerosis in the Phase 3 ULTIMATE I and II Studies. *Neurology* 2023 100:17 Supplement 2.
- [22] Steinman L, Fox E, Hartung HP i wsp. Efficacy and safety of ublituximab versus teriflunomide in relapsing multiple sclerosis: results of the Phase 3 ULTIMATE I and II trials. *Neurology*, **2021**, 96(15 SUPPL 1).
- [23] Steinman L, Fox EJ, Hartung HP i wsp. Disease outcomes with ublituximab in treatment-naive participants: subpopulation analyses of the phase 3 ULTIMATE I and II studies in participants with relapsing multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal* 2022 28:3 Supplement (605-606).
- [24] Wray S, Steinman L, Hartung HP i wsp. Disability changes in the absence of relapse in the phase 3 ULTIMATE I and II studies of ublituximab versus teriflunomide in participants with relapsing multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal* 2022 28:3 Supplement (333-334).
- [25] Baseline Demographics and Disease Characteristics from the ULTIMATE Phase III Trials Evaluating Ublituximab, a Novel Glycoengineered Anti-CD20 Monoclonal Antibody, in Patients with Relapsing Multiple Sclerosis <https://www.aan.com/MSA/Public/Events/AbstractDetails/46668>
- [26] Robertson D, Hartung HP, Qian P i wsp. Earlier Initiation of Ublituximab Treatment Is Associated with Improved Disability Outcomes Among Treatment Naive Participants in ULTIMATE I and II <https://www.aan.com/MSA/Public/Events/AbstractDetails/57359>
- [27] MS Relapse Redefined: Distinguishing True Relapses from Pseudoexacerbations in the ULTIMATE I and II Trials Comparing Ublituximab vs Teriflunomide <https://www.aan.com/msa/Public/Events/AbstractDetails/57269>
- [28] Robertson D, Hartung HP, Arnold D i wsp. Ublituximab Significantly Reduces Radiological Disease Activity at 12 Weeks: Post-hoc analysis of Participants with Highly Active Disease in the ULTIMATE I & II Phase 3 Studies <https://www.aan.com/msa/Public/Events/AbstractDetails/57375>
- [29] <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03277261> (ULTIMATE 1)
- [30] <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03277248> (ULTIMATE 2)
- [31] <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2017-000638-75/GB> (ULTIMATE 1)
- [32] <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2017-000639-15/GB> (ULTIMATE 2)
- [33] <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-000639-15-HR>
- [34] <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-000638-75-PL>
- Badanie RCT II fazy TG1101-RMS-201*
- [35] Fox E, Lovett-Racke AE, Gormley M i wsp. A Phase 2 Multicenter Study of Ublituximab, a Novel Glycoengineered Anti-CD20 Monoclonal Antibody, in Patients with Relapsing Forms of Multiple Sclerosis. *Mult Scler* (2021) 27:420–9.
- [36] Lovett-Racke AE, Yang Y, Liu Y i wsp. B cell depletion changes the immune cell profile in multiple sclerosis patients: One-year report. *J Neuroimmunol*. 2021;359:577676.
- [37] Lovett-Racke AE, Gormley M, Liu Y i wsp. B cell depletion with ublituximab reshapes the T cell profile in multiple sclerosis patients. *J. Neuroimmunol.*, 332 (2019), 187-197.
- [38] Fox E, Lovett-Racke A, Gormley M i wsp. Final results of a placebo controlled, Phase 2 multicenter study of ublituximab (UTX), a novel glycoengineered anti-CD20 monoclonal antibody (mAb), in patients with relapsing forms of multiple sclerosis (RMS). *Multiple sclerosis journal*, **2018**, 24(2), 87.

- [39] Fox E, Lovett-Racke A, Inglese M i wsp. Patient characteristics, safety, and preliminary results of a placebo controlled, phase 2a multicenter study of ublituximab (UTX), a novel glycoengineered anti-CD20 monoclonal antibody (mAb), in patients with relapsing forms of multiple sclerosis. *Multiple sclerosis journal*, **2017**, 23(3), 407.
- [40] Fox E, Shubin R, Bass A i wsp. Long-term follow-up results from the phase 2 multicenter study of ublituximab (UTX), a novel glycoengineered anti-CD20 mAb, in patients with RMS. *Multiple Sclerosis Journal* 2020 26:1 SUPPL (51-).
- [41] Fox E, Wray S, Shubin R i wsp. Long-term follow-up results from the phase 2 multicenter study of ublituximab (UTX), a novel glycoengineered anti-CD20 mAb, in patients with RMS. *Neurology*, **2020**, 94(15).
- [42] Fox E, Wray S, Shubin R i wsp. Long-term follow-up results from the phase 2 multicenter study of ublituximab (UTX), a novel glycoengineered anti-CD20 monoclonal antibody (mAb), in patients with relapsing multiple sclerosis (RMS). *Multiple Sclerosis Journal* 2019 25 Supplement 2 (543-544).
- [43] Fox EJ, Lovett-Racke A, Gormley M i wsp. Final results of a phase 2 multicenter study of ublituximab, a novel glycoengineered anti-CD20 monoclonal antibody, in patients with RMS. *Multiple sclerosis journal*, **2019**, 25, 49.
- [44] Fox EJ, Lovett-Racke A, Inglese M i wsp. Phase-2 multicenter study results of Ublituximab, a novel glycoengineered antiCD20 monoclonal Antibody (mAb), in patients with Relapsing Multiple Sclerosis (RMS). *European journal of neurology*, **2018**, 25(Supplement 2), 71.
- [45] Fox EJ, Lovett-Racke A, Wray S i wsp. 6-month results of a phase 2A multicenter study of ublituximab, a novel glycoengineered anti-CD20 monoclonal anti body, in relapsing multiple sclerosis. *Multiple sclerosis journal*, **2018**, 24(1), 23.
- [46] Inglese M, Petracca M, Coccozza S i wsp. Final MRI results at 6 months from a phase 2 multicenter study of ublituximab, a novel glycoengineered anti-cd20 monoclonal antibody (MAB), in patients with relapsing forms of multiple sclerosis (RMS), demonstrates complete elimination of GD-enhancing lesions. *Neurology*, **2018**, 90(15). [https://www.neurology.org/doi/10.1212/WNL.90.15\\_supplement.P3.409](https://www.neurology.org/doi/10.1212/WNL.90.15_supplement.P3.409)
- [47] Inglese M, Petracca M, Coccozza S i wsp. Preliminary results of phase 2 multicenter study of ublituximab (UTX), a novel glycoengineered anti-CD20 monoclonal antibody (mAb), in patients with relapsing forms of multiple sclerosis (RMS) demonstrates rapid Gd-enhancing lesions decrease. *Multiple sclerosis journal*, **2017**, 23(3), 410-411.
- [48] Lovett-Racke A, Liu Y, Gormley M i wsp. Placebo controlled, phase 2a multicenter study of ublituximab (UTX), a novel glycoengineered anti-CD20 monoclonal antibody (mAb), in patients with relapsing forms of multiple sclerosis (RMS): 6 months analysis of B cell subsets. *Multiple sclerosis journal*, **2017**, 23(3), 609-610.
- [49] Lovett-Racke A, Liu Y, Racke M i wsp. Preliminary results of phase 2 multicenter study of ublituximab (UTX), a novel glycoengineered anti-CD20 monoclonal antibody (mAb), in patients with relapsing forms of multiple sclerosis (RMS) demonstrates rapid and robust B cell depletion. *Neurology* 2017 88:16 Supplement 1.
- [50] Lovett-Racke A, Liu Y, Racke M i wsp. Rapid and robust B-cell depletion in preliminary results of phase 2 multicenter study of Ublituximab (UTX), a novel glycoengineered anti-CD20 monoclonal Antibody (mAb), in patients with relapsing forms of multiple sclerosis (RMS). *European journal of neurology*, **2017**, 24, 511.
- [51] <https://clinicaltrials.gov/show/NCT02738775> (TG1101-RMS-201, faza IIa)  
*Otwarta faza przedłużona badania II fazy TG1101-RMS-201*
- [52] Fox E, Wray S, Shubin R. i wsp. Open Label Extension (OLE) of Phase 2 multicenter study of Ublituximab (UTX), a novel glycoengineered anti-CD20 monoclonal Antibody (mAb), in patients with Relapsing forms of Multiple Sclerosis (RMS). *European Journal of Neurology* 2019 26 Supplement 1 (105-)
- [53] <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03381170> (Open Label Extension of the TG1101-RMS201)
- [54] Fox E, Wray S, Shubin R i wsp. Open label extension (OLE) of phase 2 multicenter study of ublituximab (UTX), a novel glycoengineered anti-cd20 monoclonal antibody (MAB), in patients with relapsing forms of multiple sclerosis (RMS). *Neurology* 2019 92:15 Supplement 1.

#### **Opracowania wtórne włączone**

- [55] 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.

- [56] Drudge C, Walsh S, Tiwari S i wsp. A Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials to Evaluate the Comparative Efficacy of Disease-Modifying Therapies for Patients with Relapsing Multiple Sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal* 2023 29:2 Supplement (39-40). <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/13524585231169437>
- [57] 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.
- [58] ICER. Oral and Monoclonal Antibody Treatments for Relapsing Forms of Multiple Sclerosis: Effectiveness and Value. Final Evidence Report. February 21, 2023 [https://icer.org/wp-content/uploads/2024/05/ICER\\_MS\\_Final\\_Evidence\\_Report\\_05152024.pdf](https://icer.org/wp-content/uploads/2024/05/ICER_MS_Final_Evidence_Report_05152024.pdf)
- [59] Sharma K, Tolaymat S, Yu H i wsp. Progressive multifocal leukoencephalopathy in anti-CD20 and other monoclonal antibody (mAb) therapies used in multiple sclerosis: A review. *J Neurol Sci.* 2022;443:120459.
- [60] Sharma K, Srivastava S, Jena A i wsp. Progressive Multifocal Leukoencephalopathy (PML)With Anti-CD20 and Other Monoclonal Antibody (mAb) Therapies in Multiple Sclerosis. *Neurology* 2023 100:17 Supplement 2. <https://www.neurology.org/doi/10.1212/WNL.000000000202034>
- [61] Mukhtar H, Yasmeen U, Siddiqi S i wsp. Outcomes of Ublituximab compared to Teriflunomide for relapsing multiple sclerosis: A meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord.* 2022;65:104002.
- [62] Kaegi C, Wuest B, Crowley C i wsp. Systematic Review of Safety and Efficacy of Second- and Third Generation CD20-Targeting Biologics in Treating Immune-Mediated Disorders. *Front Immunol.* 2022;12:788830.
- [63] Margoni M, Preziosa P, Filippi M, Rocca MA. Anti-CD20 therapies for multiple sclerosis: current status and future perspectives. *J Neurol.* 2022; 269(3): 1316–1334.
- [64] Cotchett KR, Dittel BN, Obeidat AZ. Comparison of the Efficacy and Safety of Anti-CD20 B Cells Depleting Drugs in Multiple Sclerosis. *Mult Scler Relat Disord.* 2021 Apr; 49: 102787.
- [65] Carlson AK, Amin M, Cohen JA. Drugs Targeting CD20 in Multiple Sclerosis: Pharmacology, Efficacy, Safety, and Tolerability. *Drugs* 2024.
- [66] Ancau M, Berthele A, Hemmer B. CD20 monoclonal antibodies for the treatment of multiple sclerosis: up-to-date. *Expert Opin Biol Ther.* 2019;19(8):829-843.
- [67] Chmielewska N, Szyndler J. Targeting CD20 in multiple sclerosis — review of current treatment strategies. *Polish Journal of Neurology and Neurosurgery* 2023, 57(3): 235–242.
- [68] Delgado SR, Faissner S, Linker RA, Rammohan K. Key characteristics of anti-CD20 monoclonal antibodies and clinical implications for multiple sclerosis treatment. *J Neurol.* 2024 Apr;271(4):1515-1535.

#### **Dodatkowa ocena bezpieczeństwa**

- [69] ChPL [https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/briumvi-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/briumvi-epar-product-information_pl.pdf)
- [70] Streszczenie EPAR [https://www.ema.europa.eu/pl/documents/overview/briumvi-epar-medicine-overview\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/pl/documents/overview/briumvi-epar-medicine-overview_pl.pdf)
- [71] RMP [https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/briumvi-epar-risk-management-plan\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/briumvi-epar-risk-management-plan_en.pdf)
- [72] FDA [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2022/761238s000lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/761238s000lbl.pdf)
- [73] Habek M, Brecl GJ, Bašić Kes V i wsp. Humoral immune response in convalescent COVID-19 people with multiple sclerosis treated with high-efficacy disease-modifying therapies: A multicenter, case-control study. *J Neuroimmunol.* 2021;359:577696.
- [74] Yepanchintseva O, Babenko V, Yarosh V, Golubovska O. The course of COVID-19 in a multiple sclerosis: a case report. *Wiad Lek.* 2024;77(1):166-170.

#### **Badania w toku**

- [75] ENHANCE <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05877963>
- [76] Foley J, Wray S, Miller T i wsp. Evaluating the maintenance of efficacy and tolerability when transitioning from IV anti-CD20 therapy to ublituximab: ENHANCE Study Design, Patient Demographics and Preliminary Data. *Multiple Sclerosis Journal* 2023 29:3 Supplement (1128-1129).

- [77] TREAT-MS <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03500328>  
[78] DELIVER-MS <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03535298>  
[79] TG1101-RMS303 <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04130997>  
[80] TG1101-RMS303 <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2019-003625-16/PL> (TG1101-RMS303)  
[81] <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06433765>  
[82] <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06433752> (ENABLE)

### **Opracowania wtórne wykluczone**

- [83] Baker D, Kang AS, Giovannoni G, Schmierer K. Neutropenia following immune-depletion, notably CD20 targeting, therapies in multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. 2024;82:105400.
- [84] Jakimovski D, Weinstock-Guttman B, Zivadinov R. Ublituximab-xiyy as a treatment option for relapsing multiple sclerosis. *Expert Rev Neurother*. 2023;23(12):1053-1061.
- [85] Alvarez E, Longbrake EE, Rammohan KW i wsp. Secondary hypogammaglobulinemia in patients with multiple sclerosis on anti-CD20 therapy: Pathogenesis, risk of infection, and disease management . *Mult Scler Relat Disord*. 2023;79:105009.
- [86] Boldrini VO, Mader S, Kümpfel T, Meinl E. Ublituximab: A new FDA-approved anti-CD20 mAb for relapsing forms of multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. 2023;75:104733.
- [87] Doggrel SA. The ULTIMATE trials: are there advantages of ublituximab over teriflunomide in relapsing multiple sclerosis? *Expert Opin Biol Ther*. 2022;22(11):1339-1343.
- [88] Peterson S, Jalil A, Beard K i wsp. Updates on efficacy and safety outcomes of new and emerging disease modifying therapies and stem cell therapy for Multiple Sclerosis: A review. *Mult Scler Relat Disord*. 2022;68:104125.
- [89] Krajnc N, Bsteh G, Berger T i wsp. Monoclonal Antibodies in the Treatment of Relapsing Multiple Sclerosis: an Overview with Emphasis on Pregnancy, Vaccination, and Risk Management. *Neurotherapeutics*. 2022;19(3):753-773.
- [90] Bar-Or A, O'Brien SM, Sweeney ML i wsp. Clinical Perspectives on the Molecular and Pharmacological Attributes of Anti-CD20 Therapies for Multiple Sclerosis. *CNS Drugs*. 2021;35(9):985-997.
- [91] Sellebjaerg F, Blinkenberg M, Soelberg Sorensen P. Anti-CD20 Monoclonal Antibodies for Relapsing and Progressive Multiple Sclerosis. *CNS Drugs*. 2020;34(3):269-280.
- [92] Blair HA. Ublituximab in relapsing forms of multiple sclerosis: a profile of its use. *Drugs and Therapy Perspectives* 2023 39:11 (365-372).
- [93] Gklinos P, Dobson R. Monoclonal Antibodies in Pregnancy and Breastfeeding in Patients with Multiple Sclerosis: A Review and an Updated Clinical Guide. *Pharmaceuticals* 2023 16:5 Article Number 770.
- [94] Bhat R, Shanbhag P, Shabaraya R. A Comprehensive Review of Anti-CD20 Monoclonal Antibodies in Multiple Sclerosis. *International Journal of Pharmaceutical and Phytopharmacological Research* 2023 13:5 (16-21).
- [95] Kim W, Kim HJ. Monoclonal antibody therapies for multiple sclerosis and neuromyelitis optica spectrum disorder. *Journal of Clinical Neurology (Korea)* 2020 16:3 (355-368).
- [96] Mavridis T, Papagiannakis N, Breza M i wsp. B-Cell Targeted Therapies in Patients with Multiple Sclerosis and Incidence of Headache: A Systematic Review and Meta-Analysis . *J Pers Med*. 2022;12(9):1474.
- [97] Gonzalez-Lorenzo M, Ridley B, Minozzi S, i wsp. Immunomodulators and immunosuppressants for relapsing-remitting multiple sclerosis: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2024 Jan 4;1(1):CD011381.
- [98] Drudge C, Samjoo IA, Brennan R i wsp. An overview of reviews with network meta-analyses comparing disease-modifying therapies for relapsing multiple sclerosis. *Future Neurology* 2023 18:3 Article Number 1380.
- [99] Nikitin D, Lin G, McKenna A i wsp. Comparative Clinical Effectiveness of Monoclonal Antibodies for the Treatment of Relapsing Multiple Sclerosis: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Value in Health* 2023 26:6 Supplement (S25-S26).
- [100] Rajai S, Mohammadi I, Aarabi A, i wsp. Teriflunomide For Multiple Sclerosis: A Systematic review and Meta-analysis. *PROSPERO* 2024 CRD42024500853.
- [101] Navarro CE, Cárdenas-Robledo S, Florez ID. Anti-CD20 therapies in relapsing multiple sclerosis: A network meta-analysis. *PROSPERO* 2023 CRD42023437996.

- [102] Faissner S Gold R. Efficacy and Safety of Multiple Sclerosis Drugs Approved Since 2018 and Future Developments. CNS Drugs. 2022; 36(8): 803–817.

#### **Badania pierwotne wykluczone z przeszukania dla ublituksymabu**

- [103] Mealy MA, Levy M. Phase 1b, open label study of ublituximab in acute relapses of neuromyelitis optica spectrum disorder. Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England), 2016, 22, 626.

#### **Wykluczone badania pierwotne do porównania pośredniego z komparatorami**

- [104] Arnold DL, Elliott C, Martin EC i wsp. Effect of Evobrutinib on Slowly Expanding Lesion Volume in Relapsing Multiple Sclerosis: A Post Hoc Analysis of a Phase 2 Trial. Neurology. 2024;102(5):e208058.
- [105] Abbasi Kasbi N, Ghadiri G, Sahraian MA i wsp. Comparing infusion-related reactions of the first full dose (600 mg) biosimilar ocrelizumab administration with the standard divided protocol in multiple sclerosis patients: a randomized controlled trial study. Acta Neurol Belg. 2024;124(1):205-212.
- [106] Diouf I, Malpas CB, Sharmin S i wsp. Effectiveness of multiple disease-modifying therapies in relapsing-remitting multiple sclerosis: causal inference to emulate a multiarm randomised trial. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2023;94(12):1004-1011.
- [107] Laurent SA, Strauli NB, Eggers EL i wsp. Effect of Ocrelizumab on B- and T-Cell Receptor Repertoire Diversity in Patients with Relapsing Multiple Sclerosis From the Randomized Phase III OPERA Trial. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. 2023;10(4): e200118.
- [108] Valenzuela B, Olsson Gisleskog P, Poggesi I i wsp. 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;11(10):1294-1304.
- [109] Ford CC, Cohen JA, Goodman AD i wsp. Early versus delayed treatment with glatiramer acetate: Analysis of up to 27 years of continuous follow-up in a US open-label extension study. Mult Scler. 2022;28(11):1729-1743.
- [110] Freedman MS, Pozzilli C, Kubala Havrdova E i wsp. Long-term Treatment With Ponesimod in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: Results From Randomized Phase 2b Core and Extension Studies. Neurology. 2022;99(8): e762-e774.
- [111] Hemmer B, Wiendl H, Roth K i wsp. Efficacy and Safety of Proposed Biosimilar Natalizumab (PB006) in Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: The Antelope Phase 3 Randomized Clinical Trial. JAMA Neurol. 2023;80(3):298-307.

#### **Publikacje wykorzystane w części opisowej**

- [112] Wytyczne Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji; <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta-2/> (sierpień 2024).
- [113] Collaboration Cochrane. Cochrane Handbook for Systematic Review of Interventions. 2011.03. wersja 5.1.0.
- [114] Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu <https://www.infor.pl/akt-prawny/DZU.2023.303.0002345,rozporzadzenie-ministra-zdrowia-w-sprawie-minimalnych-wymagan-jakie-musza-spelniac-analzy-uwzglednione-we-wnioskach-o-objecie-refundacja-i-ustalenie-ceny-zbytu-netto-o-objecie-refundacja-i-ustalenie.html> (sierpień 2024)
- [115] Gajewski P, Jaeschke R, Brożek J. Podstawy EBM czyli medycyny opartej na danych naukowych dla lekarzy i studentów medycyny. Medycyna Praktyczna. 2008.
- [116] Analiza Problemu Decyzyjnego dla produktu leczniczego Briumvi® opracowana przez Centrum HTA Sp. z o.o.
- [117] 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> (sierpień 2024).
- [118] 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 ;358: j4008.

- [119] Proponowany zmodyfikowany o kryteria dla ublitksymabu program lekowy "LECZENIE STWARDNIENIA ROZSIANEGO (ICD-10 G 35)"
- [120] Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 17 czerwca 2024 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2024 roku. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-17-czerwca-2024-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-lipca-2024-r> <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-17-czerwca-2024-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow> (sierpień 2024).
- [121] Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE i wsp. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Clinical Epidemiology*, 1997 ; 50(6): 683–691.
- [122] Wells GA, Sultan SA, Chen L i wsp. Indirect Evidence: Indirect Treatment Comparisons in Meta-Analysis. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2009.
- [123] Song F, Altman DG, Glenny AM, Deeks JJ. Validity of indirect comparison for estimating efficacy of competing interventions: empirical evidence from published meta-analyses. *British Medical Journal*, 2003; 326(7387): 472.
- [124] Vandermeer BW, Buscemi N, Liang Y, Witmans M. Comparison of meta-analytic results of indirect, direct, and combined comparisons of drugs for chronic insomnia in adults: a case study. *Medical Care*, 2007; 45(10 Supl 2):166-172.
- [125] Edwards SJ, Clarke MJ, Wordsworth S, Borriell J. Indirect comparisons of treatments based on systematic reviews of randomised controlled trials. *International Journal of Clinical Practice*, 2009; 63(6):841-854.
- [126] Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Statistics in Medicine*, 2004; 23(20): 3105-3124.
- [127] Stanowisko polskich ekspertów klinicznych w sprawie miejsca wysoko efektywnych terapii w modelu leczenia stwardnienia rozsianego <https://ptneuro.pl/aktualnosc/stanowisko-polskich-ekspertow-klinicznych-w-sprawie-miejsca-wysoko-efektywnych-terapii-w>
- [128] Losy J, Bartosik-Psujek H, Członkowska A, i wsp. Leczenie stwardnienia rozsianego Zalecenia Polskiego Towarzystwa Neurologicznego. *Pol. Przegl. Neurol* 2016;12(2):80-95.
- [129] Huang WJ, Chen WW, Zhang X. Multiple sclerosis: Pathology, diagnosis and treatments. *Exp Ther Med*. 2017;13(6):3163-3166.
- [130] Instytut Zarządzania w Ochronie Zdrowia. Stwardnienie rozsiane – zarządzanie chorobą. Propozycje rozwiązań problemów. Warszawa 2016.
- [131] Członkowska A, Mirowska-Guzel D. Stwardnienie rozsiane. W: Gajewski P. *Interna Szczeklika 2020*. Medycyna Praktyczna, Kraków 2020.
- [132] Wiśniewska K, Ostańska A, Szafran A i wsp. STWARDNIENIE ROZSIANE - PRZEGLĄD OSTATNICH OSIĄGNIĘĆ W DIAGNOSTYCE I LECZENIU. *Quality in Sport*. 2023;14(1):57-64.
- [133] EMA. Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of Multiple Sclerosis. 2015. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-multiple-sclerosis\\_en-0.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-multiple-sclerosis_en-0.pdf)
- [134] Kamińska J, Koper OM, Piechal K, Kemonia H. Stwardnienie rozsiane – etiopatogeneza i możliwości diagnostyczne. *Postepy Hig Med Dosw (online)*, 2017; 71: 551-563.
- [135] NMSS, National Multiple Sclerosis Society, <http://www.nationalmssociety.org/What-is-MS/What-Causes-MS>
- [136] Lehmann-Horn K, Kronsbein HC, Weber MS. Targeting B cells in the treatment of multiple sclerosis: recent advances and remaining challenges. *Ther Adv Neurol Disord* 2013, 6, 161-73.
- [137] Ontaneda D, Fox RJ. Progressive multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol* 2015, 28, 237-43.
- [138] Hassan-Smith G, Douglas MR. Management and prognosis of multiple sclerosis. *British Journal of Hospital Medicine (London, England: 2005)*. 2011; 72(11): M174–176.
- [139] Frohman TC, O'Donoghue DL, Northrop D. A practical primer: Multiple Sclerosis for the Physician Assistant. National Multiple Sclerosis Society Southwestern Medical Center. 2011.



- [140] Szafirski 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.
- [141] MS Atlas <https://www.msif.org/news/2023/08/21/new-prevalence-and-incidence-data-now-available-in-the-atlas-of-ms/?cn-reloaded=1> sierpień 2023)
- [142] NFZ o zdrowiu. Stwardnienie rozsiane. Warszawa, maj 2021.
- [143] Kantarci OH, Pirko I, Rodriguez M. Novel immunomodulatory approaches for the management of multiple sclerosis. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 2014; 95(1): 32–44.
- [144] 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.
- [145] Kobelt G, Thompson A, Berg I i wsp. New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe. *Multiple Sclerosis Journal* 2017; 1-14.
- [146] Mitosek-Szewczyk K, Kułakowska A, Bartosik-Psujek H i wsp. Quality of life in Polish patients with multiple sclerosis. *Advances in Medical Sciences* 2014, 59(1), 34–38.
- [147] Broła W, Fudala M, Flaga S i wsp. Polski rejestr chorych na stwardnienie rozsiane – stan obecny, perspektywy i problemy. *Aktual. Neurol.* 2015; 15 (2): 68-73.
- [148] 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.
- [149] Broła W, Flaga S, Fudala M i wsp. Pierwotnie postępujące stwardnienie rozsiane - dane demograficzne i kliniczne z wybranych województw. *MS Rep.* 2017; 6 (2): 5-8.
- [150] AWA Tysabri S.C.  
[https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2022/026/AWA/2022%2004%2029%200T%20AWA%20Tysabri%20T.4231.12.2022%20BIP\\_REOPTR.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/026/AWA/2022%2004%2029%200T%20AWA%20Tysabri%20T.4231.12.2022%20BIP_REOPTR.pdf)
- [151] AWA Ponvory  
[https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2022/054/AWA/54\\_AWA\\_OT.4231.30.2022\\_Ponvory\\_SM\\_BIP.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/054/AWA/54_AWA_OT.4231.30.2022_Ponvory_SM_BIP.pdf)
- [152] Uczelnia Łazarskiego, Instytut Zarządzania w Ochronie Zdrowia. Ścieżka pacjenta z postacią rzutowo-remisyjną stwardnienia rozsianego w placówkach publicznej opieki zdrowotnej w Polsce. Kierunki optymalizacji. Warszawa, 2021. [https://izwoz.lazarski.pl/fileadmin/user\\_upload/user\\_upload/Raport\\_SM\\_DOI\\_18.05.21\\_1\\_.pdf](https://izwoz.lazarski.pl/fileadmin/user_upload/user_upload/Raport_SM_DOI_18.05.21_1_.pdf)
- [153] Zakrzewska-Pniewska B, Adamczyk-Sowa M, Broła W i wsp. Leczenie i postępowanie objawowe w stwardnieniu rozsianym. Rekomendacje Sekcji SM i Neuroimmunologii Polskiego Towarzystwa Neurologicznego. *Polski Przegląd Neurologiczny* 2019; 15 (4), 191–217.
- [154] AWA Ocrevus  
[https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2021/065/AWA/OT.4231.20.2021\\_Ocrevus\\_RRSM\\_2021.06.02\\_BIP.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/065/AWA/OT.4231.20.2021_Ocrevus_RRSM_2021.06.02_BIP.pdf)
- [155] Fox E, Lovett-Racke AE, Gormley M i wsp. A phase 2 multicenter study of ublituximab, a novel glycoengineered anti-CD20 monoclonal antibody, in patients with relapsing forms of multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2021 Mar;27(3):420-429.
- [156] Wolf AB, Alvarez E. Ublituximab: A Novel Anti-CD20 Therapy for Multiple Sclerosis. *REVIEWS in Neurology.* 2022;18(2):117–21. <https://touchneurology.com/multiple-sclerosis/journal-articles/ublituximab-a-novel-anti-cd20-therapy-for-multiple-sclerosis/#article-information>
- [157] Scolding N, Barnes D, Cader S i wsp. Association of British Neurologists: revised (2015) guidelines for prescribing disease-modifying treatments in multiple sclerosis. *Pract Neurol* 2015; 15(4):273-9.
- [158] ChPL Kesimpta® (ofatumumab) [https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/kesimpta-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/kesimpta-epar-product-information_pl.pdf)
- [159] ChPL Ocrevus® (okrelizumab) [https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/ocrevus-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/ocrevus-epar-product-information_pl.pdf)
- [160] ChPL Zeposia® (ozanimod) [https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/zeposia-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/zeposia-epar-product-information_pl.pdf)
- [161] ChPL Ponvory® (ponesimod) [https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/ponvory-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/ponvory-epar-product-information_pl.pdf)



- [162] ChPL Mavenclad® [https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/mavenclad-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/mavenclad-epar-product-information_pl.pdf)
- [163] Deutsche Gesellschaft für Neurologie. Diagnose und Therapie der MultiplenSklerose, Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen und MOG-IgG-assozierten Erkrankungen. DGN 2023. [https://dnvp9c1uo2095.cloudfront.net/cms-content/030050\\_living\\_Guideline\\_MS\\_V7.1\\_240105\\_1704444034393.pdf](https://dnvp9c1uo2095.cloudfront.net/cms-content/030050_living_Guideline_MS_V7.1_240105_1704444034393.pdf)
- [164] National Multiple Sclerosis Society (NMSS). DISEASE-MODIFYING THERAPIES FOR MS. 2023 <https://nms2cdn.azureedge.net/cmsite/nationalmssociety/media/msnationalfiles/brochures/brochure-the-ms-disease-modifying-medications.pdf>
- [165] Ceius EG. Infections in patients with multiple sclerosis : Implications for disease-modifying therapy. Acta Neurol Scand. 2017 Nov;136 Suppl 201:34-36.
- [166] Winkelmann A, Loebermann M, Reisinger EC i wsp. Disease-modifying therapies and infectious risks in multiple sclerosis. Nature Reviews Neurology 2016;12: 217–233.
- [167] Charakterystyka Produktu Leczniczego Avonex® [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/avonex-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/avonex-epar-product-information_pl.pdf)
- [168] Charakterystyka Produktu Leczniczego Betaferon® [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/betaferon-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/betaferon-epar-product-information_pl.pdf)
- [169] Charakterystyka Produktu Leczniczego Copaxone®.
- [170] Charakterystyka Produktu Leczniczego Tecfidera® [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tecfidera-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tecfidera-epar-product-information_pl.pdf)
- [171] Charakterystyka Produktu Leczniczego Plegridy® [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/plegridy-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/plegridy-epar-product-information_pl.pdf)
- [172] Charakterystyka Produktu Leczniczego Aubagio® [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/aubagio-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/aubagio-epar-product-information_pl.pdf)
- [173] AWA 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)
- [174] AWA Ocrevus® [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2021/065/AWA/OT.4231.20.2021\\_Ocrevus\\_RRSM\\_2021.06.02\\_BIP.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/065/AWA/OT.4231.20.2021_Ocrevus_RRSM_2021.06.02_BIP.pdf)

## 14. SPIS TABEL, SCHEMATÓW I RYSUNKÓW

### Spis tabel

Tabela 1. Sposób refundacji komparatorów głównych i dodatkowych dla ublituksymabu na podstawie wykazu leków refundowanych (stan na sierpień 2024) [120].	43
Tabela 2. Zestawienie publikacji wykorzystanych w ramach analizy klinicznej (badania pierwotne, opracowania (badania) wtórne, badania nieopublikowane, dodatkowe publikacje oceniające bezpieczeństwo), dotyczących stosowania ublituksymabu w leczeniu dorosłych pacjentów z rzutowo-remisyjnym stwardnieniem rozsianym.	47
Tabela 3. Podsumowanie metodyki badań ULTIMATE I i ULTIMATE II [1]-[34].	52
Tabela 4. Skuteczność kliniczna ublituksymabu w porównaniu z teryflunomidem, w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego – roczny wskaźnik rzutów (ARR) (populacja ogólna).	55
Tabela 5. Skuteczność kliniczna ublituksymabu w porównaniu z teryflunomidem, w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego – analizy wrażliwości rocznego wskaźnika rzutów (ARR) (populacja ogólna) [1].	56
Tabela 6. Skuteczność kliniczna ublituksymabu w porównaniu z teryflunomidem, w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego – czas do wystąpienia rzutu i odsetek pacjentów z co najmniej jednym rzutem (populacja ogólna).	57
Tabela 7. Skuteczność kliniczna ublituksymabu w porównaniu z teryflunomidem, w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego – punkty końcowe związane z progresją niepełnosprawności (populacja ogólna).	58
Tabela 8. Skuteczność kliniczna ublituksymabu w porównaniu z teryflunomidem, w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego – dodatkowe punkty końcowe związane z progresją niepełnosprawności (populacja ogólna) i brakiem dowodów na aktywność choroby.	60
Tabela 9. Skuteczność kliniczna ublituksymabu w porównaniu z teryflunomidem, w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego – dodatkowe punkty końcowe związane z funkcjami poznawczymi (populacja ogólna).	63
Tabela 10. Skuteczność kliniczna ublituksymabu w porównaniu z teryflunomidem, w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego – punkty końcowe związane z poprawą (regresją) niepełnosprawności (populacja ogólna).	63
Tabela 11. Skuteczność kliniczna ublituksymabu w porównaniu z teryflunomidem, w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego – wyniki obrazowania metodą rezonansu magnetycznego (populacja ogólna).	67
Tabela 12. Skuteczność kliniczna ublituksymabu w porównaniu z teryflunomidem, w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego – dodatkowe wyniki obrazowania metodą rezonansu magnetycznego (populacja ogólna).	69
Tabela 13. Skuteczność kliniczna ublituksymabu w porównaniu z teryflunomidem, w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego – zmiana jakości życia w 96 tygodniu względem wartości wyjściowych, oceniana w kwestionariuszu Multiple Sclerosis Quality of Life-54 (MSQOL-54).	69
Tabela 14. Skuteczność kliniczna ublituksymabu w porównaniu z teryflunomidem, w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego – zmiana jakości życia w 96 tygodniu względem wartości wyjściowych, oceniana w kwestionariuszu SF-36.	71
Tabela 15. Bezpieczeństwo stosowania ublituksymabu w porównaniu z teryflunomidem, w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego – ogólny profil bezpieczeństwa.	73
Tabela 16. Bezpieczeństwo stosowania ublituksymabu w porównaniu z teryflunomidem, w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego – poszczególne zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia, które wystąpiły u co najmniej 5% pacjentów w którejkolwiek z grup, w którymkolwiek z badań.	76
Tabela 17. Bezpieczeństwo stosowania ublituksymabu w porównaniu z teryflunomidem, w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego – reakcje związane z infuzją.	87
Tabela 18. Metodyka przeglądu systematycznego Samjoo i wsp. 2023 [55]-[57].	88
Tabela 19. Porównanie metodyki badań uwzględnionych w meta-analizie sieciowej Samjoo i wsp. 2023 [55].	92
Tabela 20. Porównanie skuteczności ublituksymabu względem komparatorów głównych i dodatkowych, stosowanych w leczeniu postaci rzutowych stwardnienia rozsianego – roczny wskaźnik rzutów [55].	98

Tabela 21. Prawdopodobieństwo bycia najlepszą opcją terapeutyczną w zakresie rocznego wskaźnika rzutów (ARR) dla ublituksymabu oraz komparatorów głównych i dodatkowych, stosowanych w leczeniu postaci rzutowych stwardnienia rozsianego [55].	100
Tabela 22. Porównanie skuteczności ublituksymabu względem komparatorów głównych i dodatkowych, stosowanych w leczeniu postaci rzutowych stwardnienia rozsianego – czas do 3-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności (kryteria „wstępnie zdefiniowane” i kryteria „dostosowane do EDSS”) [55].	103
Tabela 23. Prawdopodobieństwo bycia najlepszą opcją terapeutyczną w zakresie czasu do 3-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności (CDP-3) dla ublituksymabu oraz komparatorów głównych i dodatkowych, stosowanych w leczeniu postaci rzutowych stwardnienia rozsianego [55].	104
Tabela 24. Porównanie skuteczności ublituksymabu względem komparatorów głównych i dodatkowych, stosowanych w leczeniu postaci rzutowych stwardnienia rozsianego – czas do 6-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności (kryteria „wstępnie zdefiniowane” i kryteria „dostosowane do EDSS”) [55].	106
Tabela 25. Prawdopodobieństwo bycia najlepszą opcją terapeutyczną w zakresie czasu do 6-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności (CDP-6) dla ublituksymabu oraz komparatorów głównych i dodatkowych, stosowanych w leczeniu postaci rzutowych stwardnienia rozsianego [55].	107
Tabela 26. Metodyka przeglądu systematycznego ICER 2023 [58].	109
Tabela 27. Porównanie metodyki badań uwzględnionych w meta-analizie sieciowej ICER 2023 [58].	112
Tabela 28. Porównanie skuteczności ublituksymabu względem komparatorów głównych i dodatkowych, stosowanych w leczeniu postaci rzutowych stwardnienia rozsianego – roczny wskaźnik rzutów (ARR) [58].	115
Tabela 29. Porównanie skuteczności ublituksymabu względem komparatorów głównych i dodatkowych, stosowanych w leczeniu postaci rzutowych stwardnienia rozsianego – czas do 3-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności [58].	117
Tabela 30. Porównanie skuteczności ublituksymabu względem komparatorów głównych i dodatkowych, stosowanych w leczeniu postaci rzutowych stwardnienia rozsianego – czas do 6-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności [58].	119
Tabela 31. Zestawienie profilu bezpieczeństwa ublituksymabu względem komparatorów głównych i dodatkowych, stosowanych w leczeniu postaci rzutowych stwardnienia rozsianego [58].	124
Tabela 32. Zestawienie profilu bezpieczeństwa ublituksymabu względem komparatorów głównych i dodatkowych, stosowanych w leczeniu postaci rzutowych stwardnienia rozsianego – zdarzenia występujące z częstością $\geq 10\%$ i większą niż w przypadku komparatora [58].	124
Tabela 33. Słowa kluczowe wykorzystane podczas przeszukania medycznych baz danych w odniesieniu do opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych dla zastosowania ublituksymabu w leczeniu rzutowo-remisyjnego stwardnienia rozsianego.	171
Tabela 34. 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 ublituksymabu w leczeniu rzutowo-remisyjnego stwardnienia rozsianego (data ostatniego wyszukiwania: 14.08.2024 roku).	172
Tabela 35. 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 komparatorów dla ublituksymabu w leczeniu rzutowo-remisyjnego stwardnienia rozsianego (data ostatniego wyszukiwania: 14.08.2024 roku).	174
Tabela 36. Strategia i wyniki wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych w innych bazach danych, dla zastosowania produktu leczniczego Briumvi® (ublituksymab) w leczeniu dorosłych pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego (data ostatniego wyszukiwania: 14.08.2024 roku).	178
Tabela 37. Przyczyny wykluczenia publikacji z analizy klinicznej w oparciu o pełne teksty.	183
Tabela 38. Charakterystyka badań dotyczących zastosowania ublituksymabu w leczeniu dorosłych pacjentów z rzutowo-remisyjnym stwardnieniem rozsianym.	185
Tabela 39. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badań ULTIMATE I i ULTIMATE II [1]-[34] – zmodyfikowana populacja pacjentów, zgodna z intencją leczenia, na podstawie danych z referencji [1].	194
Tabela 40. Charakterystyka wyjściowa wszystkich pacjentów włączonych do badania RMS-201 (Fox i wsp. 2021) [35]-[51] – na podstawie referencji [35].	195

Tabela 41. Charakterystyka wyjściowa pacjentów ze stwardnieniem rozsianym, włączonych do badania Habek i wsp. 2021 [72].	195
Tabela 42. Charakterystyka pacjentki ze stwardnieniem rozsianym, opisanej w referencji Yepanchintseva i wsp. 2024 [73].	196
Tabela 43. Skuteczność kliniczna ublituksymabu w porównaniu z teryflunomidem, w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego – poszczególne punkty końcowe w subpopulacji pacjentów z wysoce aktywną chorobą.	197
Tabela 44. Skuteczność kliniczna ublituksymabu w porównaniu z teryflunomidem, w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego – analiza w subpopulacjach rocznego wskaźnika rzutów, liczby zmian GD+ oraz odsetka osób, które uzyskały brak aktualności choroby (NEDA-3).	199
Tabela 45. Skuteczność kliniczna ublituksymabu w porównaniu z teryflunomidem, w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego – poszczególne punkty końcowe w subpopulacji pacjentów wcześniej nieleczonych DMT.	201
Tabela 46. Skuteczność kliniczna ublituksymabu w porównaniu z teryflunomidem, w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego – poszczególne punkty końcowe w subpopulacji pacjentów z bez potwierdzonych rzutów w trakcie badania.	202
Tabela 47. Ocena ryzyka wystąpienia błędu systematycznego w badaniach włączonych do meta-analizy Samjoo i wsp. 2023 [55].	276
Tabela 48. Ocena ryzyka wystąpienia błędu systematycznego w badaniach włączonych do meta-analizy ICER 2023 [58].	292
Tabela 49. Analiza wyników i wniosków z dodatkowych badań dedykowanych zastosowaniu ublituksymabu w leczeniu rzutowych/rzutowo-remisyjnych postaci stwardnienia rozsianego.	296
Tabela 50. Skuteczność kliniczna ublituksymabu w leczeniu pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego.	298
Tabela 51. Profil bezpieczeństwa ublituksymabu, w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego – zdarzenia niepożądane odnotowane u $\geq 5\%$ pacjentów leczonych ublituksymabem, bez względu na związek z zastosowanym leczeniem [35].	301
Tabela 52. Profil bezpieczeństwa ublituksymabu, w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego – reakcje związane z infuzją ocenione jako co najmniej możliwie związane z ublituksymabem, w zależności od grupy i dnia infuzji [35].	302
Tabela 53. Wszystkie zdarzenie niepożądane, odnotowane u pacjentów w czasie fazy z zastosowaniem placebo, w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego [35].	302
Tabela 54. Profil bezpieczeństwa ublituksymabu – wykaz działań niepożądanych [68].	305
Tabela 55. Liczba i odsetek pacjentów z dodatnim i ujemnym mianem przeciwciał SARS-CoV2 w zależności od zastosowanego leku modyfikującego przebieg choroby [72].	315
Tabela 56. Metody przeprowadzenia i wyniki przeglądów systematycznych, uwzględniających efekty stosowania ublituksymabu w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego (głównie RRMS).	317
Tabela 57. Charakterystyka nieopublikowanych badań klinicznych dotyczących zastosowania ublituksymabu w leczeniu rzutowych postaci stwardnienia rozsianego.	330
Tabela 58. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badań o akronimach ULTIMATE I i ULTIMATE II [1]-[34] (ze względu na identyczną metodykę oceną przeprowadzono łącznie dla obu badań).	341
Tabela 59. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania RMS-201 (Fox i wsp. 2021) [35]-[51].	341
Tabela 60. Ocena badania kliniczno-kontrolnego ( <i>case-control</i> ) na podstawie NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE.	343
Tabela 61. Ocena metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2* - część I.	345
Tabela 62. Ocena metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2* - część II.	347
Tabela 63. Charakterystyka innych skal i kwestionariuszy stosowanych w badaniach klinicznych włączonych do niniejszego opracowania.	349
Tabela 64. Rozszerzona skala niesprawności ruchowej (EDSS).	350
Tabela 65. Rozszerzona skala niepełnosprawności ruchowej (EDSS) wg Kurtzkego – zasady punktacji w skalach funkcjonalnych.	351
Tabela 66. Klasyfikacja doniesień naukowych*.	353
Tabela 67. Narzędzie Cochrane Collaboration do oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego [110].	353

Tabela 68. Opis arkusza do oceny badań prospektywnych jednoramiennych zgodnie z kryteriami NICE [114].	354
Tabela 69. Formularz do oceny metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2*[115].	354
Tabela 70. Formularz ekstrakcji danych z badań.	357

## Spis schematów

Schemat 1. Diagram selekcji opracowań wtórnych i badań pierwotnych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) ublituksymabu (produkt leczniczy Briumvi®) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z rzutowo-remisyjnym stwardnieniem rozsianym.	180
Schemat 2. Diagram selekcji badań RCT (zgodny z PRISMA) dla komparatorów opublikowanych po 2022 roku, spełniających kryteria włączenia do meta-analizy sieciowej Samjoo i wsp. 2023 [55]-[57].	182

## Spis rysunków

Rysunek 1. Porównanie skuteczności klinicznej ublituksymabu z teryflunomidem w populacji dorosłych pacjentów z rzutowym stwardnieniem rozsianym – roczny wskaźnik rzutów (ARR) w badaniach ULTIMATE I i ULTIMATE II [1].	56
Rysunek 2. Porównanie skuteczności klinicznej ublituksymabu z teryflunomidem w populacji dorosłych pacjentów z rzutowym stwardnieniem rozsianym – potwierdzona progresja niepełnosprawności po 12 i 24 tygodniach, zbiorczo dla badań ULTIMATE I i ULTIMATE II [1].	60
Rysunek 3. Porównanie skuteczności klinicznej ublituksymabu z teryflunomidem w populacji dorosłych pacjentów z rzutowym stwardnieniem rozsianym – potwierdzona poprawa niepełnosprawności po 12 i 24 tygodniach, zbiorczo w badaniach ULTIMATE I i ULTIMATE II [1].	66
Rysunek 4. Porównanie skuteczności klinicznej ublituksymabu z teryflunomidem w populacji dorosłych pacjentów z rzutowym stwardnieniem rozsianym – średnia liczba zmian GD+ w badaniach ULTIMATE I i ULTIMATE II [1].	68
Rysunek 5. Porównanie bezpieczeństwa ublituksymabu z teryflunomidem w populacji dorosłych pacjentów z rzutowym stwardnieniem rozsianym - odsetek pacjentów z reakcjami związanymi z infuzją o poszczególnych stopniach nasilenia, w zależności od punktu czasowego, w którym podawano badane leki – analiza zbiorcza wyników badań ULTIMATE I i ULTIMATE II [1].	87
Rysunek 6. Sieć dla rocznego wskaźnika rzutów choroby (ARR). ALEM: alemtuzumab; CLAD: kladrybina; DMF: fumaran dimetylu; FIN: fingolimod; GA: octan glatirameru; IFNβ: interferon beta; IM: domięśniowo; NAT: natalizumab; OCR: okrelizumab; OMB: ofatumumab; PBO: placebo; SC: podskórnice; TERI: teryflunomid, PON: ponesimod; OZA: ozanimod, UTX: ublituksymab; SC: podskórnice [55].	98
Rysunek 7. Sieć dla czasu do 3-miesięcznej, potwierdzonej progresji niepełnosprawności (CDP-3). ALEM: alemtuzumab; CLAD: kladrybina; DMF: fumaran dimetylu; FIN: fingolimod; GA: octan glatirameru; IFNB: interferon beta; IM: domięśniowo; NAT: natalizumab; OCR: okrelizumab; OMB: ofatumumab; PBO: placebo; SC: podskórnice; TERI: teryflunomid, PON: ponesimod; OZA: ozanimod, UTX: ublituksymab; SC: podskórnice [55].	102
Rysunek 8. Sieć dla czasu do 6-miesięcznej, potwierdzonej progresji niepełnosprawności (CDP-6). ALEM: alemtuzumab; CLAD: kladrybina; DMF: fumaran dimetylu; FIN: fingolimod; GA: octan glatirameru; IFNB: interferon beta; IM: domięśniowo; NAT: natalizumab; OCR: okrelizumab; OMB: ofatumumab; PBO: placebo; SC: podskórnice; TERI: teryflunomid, PON: ponesimod; OZA: ozanimod, UTX: ublituksymab; SC: podskórnice [55].	105
Rysunek 9. Sieć dla rocznego wskaźnika rzutów choroby (ARR). NAT: natalizumab; OFA: ofatumumab; INF: interferon beta-1a; UBL: ublituksymab; OZA: ozanimod; RTX: rytuksymab; DMF: fumaran dimetylu, BID – 2 razy dziennie; GLR: octan glatirameru; QD – raz dziennie; 4QW: co 4 tygodnie; [58].	115
Rysunek 10. Sieć dla czasu do 3-miesięcznej, potwierdzonej progresji niepełnosprawności (CDP-3). NAT: natalizumab; OFA: ofatumumab; INF: interferon beta-1a; UBL: ublituksymab; OZA: ozanimod; RTX: rytuksymab; DMF: fumaran dimetylu, BID – 2 razy dziennie; GLR: octan glatirameru; QD – raz dziennie; 4QW: co 4 tygodnie; [58].	117
Rysunek 11. Sieć dla czasu do 6-miesięcznej, potwierdzonej progresji niepełnosprawności (CDP-6). NAT: natalizumab; OFA: ofatumumab; INF: interferon beta-1a; UBL: ublituksymab; OZA: ozanimod; RTX: rytuksymab; DMF: fumaran dimetylu, BID – 2 razy dziennie; GLR: octan glatirameru; QD – raz dziennie; 4QW: co 4 tygodnie; [58].	119

Rysunek 12. Meta-analiza wyników badań ULTIMATE I i II dotyczących zastosowania ublituksymabu względem teryflunomidu w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego – roczny wskaźnik rzutów (ARR).....	204
Rysunek 13. Meta-analiza wyników badań ULTIMATE I i II dotyczących zastosowania ublituksymabu względem teryflunomidu w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego – ryzyko wystąpienia rzutu.....	204
Rysunek 14. Meta-analiza wyników badań ULTIMATE I i II dotyczących zastosowania ublituksymabu względem teryflunomidu w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego – prawdopodobieństwo braku rzutu.....	205
Rysunek 15. Meta-analiza wyników badań ULTIMATE I i II dotyczących zastosowania ublituksymabu względem teryflunomidu w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego – brak dowodów na aktywność choroby (NEDA-3) pomiędzy 24 a 96 tygodniem terapii.....	206
Rysunek 16. Meta-analiza wyników badań ULTIMATE I i II dotyczących zastosowania ublituksymabu względem teryflunomidu w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego – zmiana wyniku w skali Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC) do 96 tygodnia.....	206
Rysunek 17. Meta-analiza wyników badań ULTIMATE I i II dotyczących zastosowania ublituksymabu względem teryflunomidu w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego – liczba zmian GD+ w obrazach T1-zależnych w przeliczeniu na skan do 96 tygodnia.....	207
Rysunek 18. Meta-analiza wyników badań ULTIMATE I i II dotyczących zastosowania ublituksymabu względem teryflunomidu w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego – liczba nowych lub powiększonych zmian w obrazach T2-zależnych w przeliczeniu na skan do 96 tygodnia.....	208
Rysunek 19. Meta-analiza wyników badań ULTIMATE I i II dotyczących zastosowania ublituksymabu względem teryflunomidu w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego – zmiana objętości mózgu od wartości wyjściowej do 96 tygodnia.....	209
Rysunek 20. Meta-analiza wyników badań ULTIMATE I i II dotyczących zastosowania ublituksymabu względem teryflunomidu w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego – ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia.....	210
Rysunek 21. Meta-analiza wyników badań ULTIMATE I i II dotyczących zastosowania ublituksymabu względem teryflunomidu w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego – ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych prowadzące do przerwania leczenia.....	211
Rysunek 22. Meta-analiza wyników badań ULTIMATE I i II dotyczących zastosowania ublituksymabu względem teryflunomidu w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego – ryzyko wystąpienia infekcji.....	212
Rysunek 23. Meta-analiza wyników badań ULTIMATE I i II dotyczących zastosowania ublituksymabu względem teryflunomidu w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego – ryzyko wystąpienia ciężkich infekcji.....	213
Rysunek 24. Meta-analiza wyników badań ULTIMATE I i II dotyczących zastosowania ublituksymabu względem teryflunomidu w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego – ryzyko wystąpienia reakcji związanych z infuzją.....	214
Rysunek 25. Meta-analiza wyników badań ULTIMATE I i II dotyczących zastosowania ublituksymabu względem teryflunomidu w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego – ryzyko wystąpienia ciężkich infekcji.....	215
Rysunek 26. Meta-analiza wyników badań ULTIMATE I i II dotyczących zastosowania ublituksymabu względem teryflunomidu w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego – ryzyko wystąpienia nowotworów złośliwych.....	216
Rysunek 27. Meta-analiza wyników badań ULTIMATE I i II dotyczących zastosowania ublituksymabu względem teryflunomidu w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego – ryzyko wystąpienia zgonu.....	217
Rysunek 28. Meta-analiza wyników badań ULTIMATE I i II dotyczących zastosowania ublituksymabu względem teryflunomidu w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego – ryzyko wystąpienia zaburzeń krwi i układu chłonnego ogółem.....	218
Rysunek 29. Meta-analiza wyników badań ULTIMATE I i II dotyczących zastosowania ublituksymabu względem teryflunomidu w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego – ryzyko wystąpienia limfopenii.....	219
Rysunek 30. Meta-analiza wyników badań ULTIMATE I i II dotyczących zastosowania ublituksymabu względem teryflunomidu w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego – ryzyko wystąpienia anemii.....	220



Rysunek 31. Meta-analiza wyników badań ULTIMATE I i II dotyczących zastosowania ublituksymabu względem teryflunomidu w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego – ryzyko wystąpienia zaburzeń kardiologicznych ogółem. ....	221
Rysunek 32. Meta-analiza wyników badań ULTIMATE I i II dotyczących zastosowania ublituksymabu względem teryflunomidu w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego – ryzyko wystąpienia tachykardii zatokowej.....	222
Rysunek 33. Meta-analiza wyników badań ULTIMATE I i II dotyczących zastosowania ublituksymabu względem teryflunomidu w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego – ryzyko wystąpienia zaburzeń żołądkowo-jelitowych ogółem. ....	223
Rysunek 34. Meta-analiza wyników badań ULTIMATE I i II dotyczących zastosowania ublituksymabu względem teryflunomidu w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego – ryzyko wystąpienia nudności. ....	224
Rysunek 35. Meta-analiza wyników badań ULTIMATE I i II dotyczących zastosowania ublituksymabu względem teryflunomidu w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego – ryzyko wystąpienia bólu brzucha. ....	225
Rysunek 36. Meta-analiza wyników badań ULTIMATE I i II dotyczących zastosowania ublituksymabu względem teryflunomidu w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego – ryzyko wystąpienia biegunki. ....	226
Rysunek 37. Meta-analiza wyników badań ULTIMATE I i II dotyczących zastosowania ublituksymabu względem teryflunomidu w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego – ryzyko wystąpienia zaparcia. ....	227
Rysunek 38. Meta-analiza wyników badań ULTIMATE I i II dotyczących zastosowania ublituksymabu względem teryflunomidu w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego – ryzyko wystąpienia niestrawności. ....	228
Rysunek 39. Meta-analiza wyników badań ULTIMATE I i II dotyczących zastosowania ublituksymabu względem teryflunomidu w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego – ryzyko wystąpienia bólu zęba. ....	229
Rysunek 40. Meta-analiza wyników badań ULTIMATE I i II dotyczących zastosowania ublituksymabu względem teryflunomidu w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego – ryzyko wystąpienia bólu nadbrzusza. ....	230
Rysunek 41. Meta-analiza wyników badań ULTIMATE I i II dotyczących zastosowania ublituksymabu względem teryflunomidu w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego – ryzyko wystąpienia zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania. ....	231
Rysunek 42. Meta-analiza wyników badań ULTIMATE I i II dotyczących zastosowania ublituksymabu względem teryflunomidu w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego – ryzyko wystąpienia gorączki. ....	232
Rysunek 43. Meta-analiza wyników badań ULTIMATE I i II dotyczących zastosowania ublituksymabu względem teryflunomidu w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego – ryzyko wystąpienia objawów grypopodobnych.....	233
Rysunek 44. Meta-analiza wyników badań ULTIMATE I i II dotyczących zastosowania ublituksymabu względem teryflunomidu w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego – ryzyko wystąpienia dreszczy.....	234
Rysunek 45. Meta-analiza wyników badań ULTIMATE I i II dotyczących zastosowania ublituksymabu względem teryflunomidu w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego – ryzyko wystąpienia hipertermii. ....	235
Rysunek 46. Meta-analiza wyników badań ULTIMATE I i II dotyczących zastosowania ublituksymabu względem teryflunomidu w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego – ryzyko wystąpienia zmęczenia. ....	236
Rysunek 47. Meta-analiza wyników badań ULTIMATE I i II dotyczących zastosowania ublituksymabu względem teryflunomidu w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego – ryzyko wystąpienia osłabienia.....	237
Rysunek 48. Meta-analiza wyników badań ULTIMATE I i II dotyczących zastosowania ublituksymabu względem teryflunomidu w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego – ryzyko wystąpienia zaburzeń układu immunologicznego ogółem. ....	238
Rysunek 49. Meta-analiza wyników badań ULTIMATE I i II dotyczących zastosowania ublituksymabu względem teryflunomidu w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego – ryzyko wystąpienia infekcji i zakażeń pasożytniczych ogółem. ....	239
Rysunek 50. Meta-analiza wyników badań ULTIMATE I i II dotyczących zastosowania ublituksymabu względem teryflunomidu w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego – ryzyko wystąpienia zapalenia nosogardła. ....	240
Rysunek 51. Meta-analiza wyników badań ULTIMATE I i II dotyczących zastosowania ublituksymabu względem teryflunomidu w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego – ryzyko wystąpienia infekcji dróg oddechowych. ....	241



Rysunek 52. Meta-analiza wyników badań ULTIMATE I i II dotyczących zastosowania ublituksymabu względem teryflunomidu w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego – ryzyko wystąpienia infekcji górnych dróg oddechowych. ....	242
Rysunek 53. Meta-analiza wyników badań ULTIMATE I i II dotyczących zastosowania ublituksymabu względem teryflunomidu w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego – ryzyko wystąpienia bólu gardła.....	243
Rysunek 54. Meta-analiza wyników badań ULTIMATE I i II dotyczących zastosowania ublituksymabu względem teryflunomidu w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego – ryzyko wystąpienia wirusowej infekcji dróg oddechowych. ....	244
Rysunek 55. Meta-analiza wyników badań ULTIMATE I i II dotyczących zastosowania ublituksymabu względem teryflunomidu w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego – ryzyko wystąpienia zapalenia pęcherza. ....	245
Rysunek 56. Meta-analiza wyników badań ULTIMATE I i II dotyczących zastosowania ublituksymabu względem teryflunomidu w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego – ryzyko wystąpienia zapalenia zatok.....	246
Rysunek 57. Meta-analiza wyników badań ULTIMATE I i II dotyczących zastosowania ublituksymabu względem teryflunomidu w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego – ryzyko wystąpienia zapalenia kataru. ....	247
Rysunek 58. Meta-analiza wyników badań ULTIMATE I i II dotyczących zastosowania ublituksymabu względem teryflunomidu w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego – ryzyko wystąpienia opryszczki jamy ustnej. ....	248
Rysunek 59. Meta-analiza wyników badań ULTIMATE I i II dotyczących zastosowania ublituksymabu względem teryflunomidu w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego – ryzyko wystąpienia infekcji dróg moczowych. ....	249
Rysunek 60. Meta-analiza wyników badań ULTIMATE I i II dotyczących zastosowania ublituksymabu względem teryflunomidu w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego – ryzyko wystąpienia zranień, zatruc i komplikacji związanych z procedurami medycznymi ogółem. ....	250
Rysunek 61. Meta-analiza wyników badań ULTIMATE I i II dotyczących zastosowania ublituksymabu względem teryflunomidu w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego – ryzyko wystąpienia reakcji związanych z infuzją.....	251
Rysunek 62. Meta-analiza wyników badań ULTIMATE I i II dotyczących zastosowania ublituksymabu względem teryflunomidu w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego – ryzyko wystąpienia nieprawidłowości w wynikach badań ogółem. ....	252
Rysunek 63. Meta-analiza wyników badań ULTIMATE I i II dotyczących zastosowania ublituksymabu względem teryflunomidu w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego – ryzyko wystąpienia obniżenia liczby limfocytów. ....	253
Rysunek 64. Meta-analiza wyników badań ULTIMATE I i II dotyczących zastosowania ublituksymabu względem teryflunomidu w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego – ryzyko wystąpienia wzrostu poziomu aminotransferazy asparaginianowej. ....	254
Rysunek 65. Meta-analiza wyników badań ULTIMATE I i II dotyczących zastosowania ublituksymabu względem teryflunomidu w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego – ryzyko wystąpienia wzrostu poziomu aminotransferazy alaninowej. ....	255
Rysunek 66. Meta-analiza wyników badań ULTIMATE I i II dotyczących zastosowania ublituksymabu względem teryflunomidu w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego – ryzyko wystąpienia zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej.....	256
Rysunek 67. Meta-analiza wyników badań ULTIMATE I i II dotyczących zastosowania ublituksymabu względem teryflunomidu w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego – ryzyko wystąpienia bólu pleców.....	257
Rysunek 68. Meta-analiza wyników badań ULTIMATE I i II dotyczących zastosowania ublituksymabu względem teryflunomidu w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego – ryzyko wystąpienia bólu stawów.....	258
Rysunek 69. Meta-analiza wyników badań ULTIMATE I i II dotyczących zastosowania ublituksymabu względem teryflunomidu w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego – ryzyko wystąpienia bólu kończyn.....	259
Rysunek 70. Meta-analiza wyników badań ULTIMATE I i II dotyczących zastosowania ublituksymabu względem teryflunomidu w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego – ryzyko wystąpienia zaburzeń ze strony układu nerwowego ogółem. ....	260

Rysunek 71. Meta-analiza wyników badań ULTIMATE I i II dotyczących zastosowania ublituksymabu względem teryflunomidu w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego – ryzyko wystąpienia bólu głowy. ....	261
Rysunek 72. Meta-analiza wyników badań ULTIMATE I i II dotyczących zastosowania ublituksymabu względem teryflunomidu w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego – ryzyko wystąpienia zawrotów głowy. ....	262
Rysunek 73. Meta-analiza wyników badań ULTIMATE I i II dotyczących zastosowania ublituksymabu względem teryflunomidu w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego – ryzyko wystąpienia zaburzeń psychiatrycznych ogółem. ....	263
Rysunek 74. Meta-analiza wyników badań ULTIMATE I i II dotyczących zastosowania ublituksymabu względem teryflunomidu w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego – ryzyko wystąpienia bezsenności. ....	264
Rysunek 75. Meta-analiza wyników badań ULTIMATE I i II dotyczących zastosowania ublituksymabu względem teryflunomidu w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego – ryzyko wystąpienia lęku. ....	265
Rysunek 76. Meta-analiza wyników badań ULTIMATE I i II dotyczących zastosowania ublituksymabu względem teryflunomidu w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego – ryzyko wystąpienia zaburzeń nerek i dróg moczowych ogółem. ....	266
Rysunek 77. Meta-analiza wyników badań ULTIMATE I i II dotyczących zastosowania ublituksymabu względem teryflunomidu w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego – ryzyko wystąpienia zaburzeń układu rozrodczego i piersi ogółem. ....	267
Rysunek 78. Meta-analiza wyników badań ULTIMATE I i II dotyczących zastosowania ublituksymabu względem teryflunomidu w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego – ryzyko wystąpienia bolesnego miesiączkowania. ....	268
Rysunek 79. Meta-analiza wyników badań ULTIMATE I i II dotyczących zastosowania ublituksymabu względem teryflunomidu w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego – ryzyko wystąpienia zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia. ....	269
Rysunek 80. Meta-analiza wyników badań ULTIMATE I i II dotyczących zastosowania ublituksymabu względem teryflunomidu w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego – ryzyko wystąpienia bólu jamy ustnej i gardła. ....	270
Rysunek 81. Meta-analiza wyników badań ULTIMATE I i II dotyczących zastosowania ublituksymabu względem teryflunomidu w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego – ryzyko wystąpienia podrażnienia gardła. ....	271
Rysunek 82. Meta-analiza wyników badań ULTIMATE I i II dotyczących zastosowania ublituksymabu względem teryflunomidu w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego – ryzyko wystąpienia zaburzeń skóry i tkanki podskórnej ogółem. ....	272
Rysunek 83. Meta-analiza wyników badań ULTIMATE I i II dotyczących zastosowania ublituksymabu względem teryflunomidu w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego – ryzyko wystąpienia łysienia. ....	273
Rysunek 84. Meta-analiza wyników badań ULTIMATE I i II dotyczących zastosowania ublituksymabu względem teryflunomidu w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego – ryzyko wystąpienia zaburzeń naczyniowych ogółem. ....	274
Rysunek 85. Meta-analiza wyników badań ULTIMATE I i II dotyczących zastosowania ublituksymabu względem teryflunomidu w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego – ryzyko wystąpienia nadciśnienia. ....	275
Rysunek 86. Wykres przedstawiający wyniki meta-analizy sieciowej dla rocznego wskaźnika rzutów (ARR) z opracowania Samjoo i wsp. 2023 [55] - wszystkie DMT oceniane w opracowaniu Samjoo i wsp. 2023 względem placebo [analiza główna – model efektów losowych]. ....	277
Rysunek 87. Wykres przedstawiający wyniki meta-analizy sieciowej dla 3-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności (CDP-3) z opracowania Samjoo i wsp. 2023 [55] - wszystkie DMT oceniane w opracowaniu Samjoo i wsp. 2023 względem placebo. Wyniki analiz z zastosowaniem (A) kryteriów „wstępnie zdefiniowanych” i (B) kryteriów „dostosowanych do EDSS” [analiza główna – model efektów losowych]. ....	278
Rysunek 88. Wykres przedstawiający wyniki meta-analizy sieciowej dla 6-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności (CDP-3) z opracowania Samjoo i wsp. 2023 [55] - wszystkie DMT oceniane w opracowaniu Samjoo i wsp. 2023 względem placebo. Wyniki analiz z zastosowaniem (A) kryteriów „wstępnie zdefiniowanych” i (B) kryteriów „dostosowanych do EDSS” [analiza główna – model efektów losowych]. ....	279

Rysunek 89. Wykres przedstawiający wyniki meta-analizy sieciowej dla rocznego wskaźnika rzutów (ARR) z opracowania Samjoo i wsp. 2023 [55] - wszystkie DMT oceniane w opracowaniu Samjoo i wsp. 2023 względem placebo [analiza wrażliwości – model efektów stałych].	280
Rysunek 90. Wykres przedstawiający wyniki meta-analizy sieciowej dla 3-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności (CDP-3) z opracowania Samjoo i wsp. 2023 [55] - wszystkie DMT oceniane w opracowaniu Samjoo i wsp. 2023 względem placebo. Wyniki analiz z zastosowaniem kryteriów „wstępnie zdefiniowanych” [analiza wrażliwości – model efektów stałych].	281
Rysunek 91. Wykres przedstawiający wyniki meta-analizy sieciowej dla 6-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności (CDP-6) z opracowania Samjoo i wsp. 2023 [55] - wszystkie DMT oceniane w opracowaniu Samjoo i wsp. 2023 względem placebo. Wyniki analiz z zastosowaniem kryteriów „wstępnie zdefiniowanych” [analiza wrażliwości – model efektów stałych].	282
Rysunek 92. Wykres przedstawiający wyniki meta-analizy sieciowej dla rocznego wskaźnika rzutów (ARR) z opracowania Samjoo i wsp. 2023 [55] - wszystkie DMT oceniane w opracowaniu Samjoo i wsp. 2023 względem placebo [analiza wrażliwości – model efektów losowych, uwzględnienie badania ADVANCE].	284
Rysunek 93. Wykres przedstawiający wyniki meta-analizy sieciowej dla czasu do potwierdzonej 3-miesięcznej progresji niepełnosprawności (3-CPD, „kryteria wstępnie zdefiniowane”) z opracowania Samjoo i wsp. 2023 [55] - wszystkie DMT oceniane w opracowaniu Samjoo i wsp. 2023 względem placebo [analiza wrażliwości – model efektów losowych, uwzględnienie badania ADVANCE].	285
Rysunek 94. Wykres przedstawiający wyniki meta-analizy sieciowej dla czasu do potwierdzonej 6-miesięcznej progresji niepełnosprawności (6-CPD, „kryteria wstępnie zdefiniowane”) z opracowania Samjoo i wsp. 2023 [55] - wszystkie DMT oceniane w opracowaniu Samjoo i wsp. 2023 względem placebo [analiza wrażliwości – model efektów losowych, uwzględnienie badania ADVANCE].	286
Rysunek 95. Wykres przedstawiający wyniki meta-analizy sieciowej dla rocznego wskaźnika rzutów (ARR) z opracowania Samjoo i wsp. 2023 [55] - wszystkie DMT oceniane w opracowaniu Samjoo i wsp. 2023 względem placebo [analiza wrażliwości – model efektów losowych, uwzględnienie badania INCOMIN].	288
Rysunek 96. Wykres przedstawiający wyniki meta-analizy sieciowej dla czasu do potwierdzonej 6-miesięcznej progresji niepełnosprawności (6-CPD, „kryteria wstępnie zdefiniowane”) z opracowania Samjoo i wsp. 2023 [55] - wszystkie DMT oceniane w opracowaniu Samjoo i wsp. 2023 względem placebo [analiza wrażliwości – model efektów losowych, uwzględnienie badania INCOMIN].	289
Rysunek 97. Wykres przedstawiający wyniki meta-analizy sieciowej dla rocznego wskaźnika rzutów (ARR) z opracowania Samjoo i wsp. 2023 [55] - wszystkie DMT oceniane w opracowaniu Samjoo i wsp. 2023 względem placebo [analiza wrażliwości – model efektów losowych, wykluczenie badań GOLDEN, TENERE i Bornstein 1987].	290
Rysunek 98. Wykres przedstawiający wyniki meta-analizy sieciowej dla rocznego wskaźnika rzutów (ARR) z opracowania Samjoo i wsp. 2023 [55] - wszystkie DMT oceniane w opracowaniu Samjoo i wsp. 2023 względem placebo [analiza wrażliwości – model efektów losowych, wykluczenie badań opublikowanych do 2004 roku].	291
Rysunek 99. Wykres przedstawiający wyniki meta-analizy sieciowej dla rocznego wskaźnika rzutów (ARR) z opracowania ICER 2023 [58] – ublituksymab vs DMT oceniane w opracowaniu ICER 2023 [analiza główna – model efektów losowych].	293
Rysunek 100. Wykres przedstawiający wyniki meta-analizy sieciowej dla potwierdzonej 3-miesięcznej progresji niepełnosprawności (CDP-3) z opracowania ICER 2023 [58] – ublituksymab vs DMT oceniane w opracowaniu ICER 2023 [analiza główna – model efektów losowych].	293
Rysunek 101. Wykres przedstawiający wyniki meta-analizy sieciowej dla potwierdzonej 6-miesięcznej progresji niepełnosprawności (CDP-6) z opracowania ICER 2023 [58] – ublituksymab vs DMT oceniane w opracowaniu ICER 2023 [analiza główna – model efektów losowych].	294
Rysunek 102. Wykres przedstawiający wyniki meta-analizy sieciowej dla potwierdzonej 3-(CDP-3) i 6-miesięcznej progresji niepełnosprawności (CDP-6) z opracowania ICER 2023 [58] – ublituksymab vs DMT oceniane w opracowaniu ICER 2023 [analiza wrażliwości – model efektów stałych].	294



w formie koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji (produkt leczniczy Briumvi®) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym rzutowo-remisyjnym stwardnieniem rozlanym.

W tabeli poniżej przedstawiono słowa kluczowe, wykorzystane przy przeszukaniu głównych medycznych baz danych: *Medline, Embase, Cochrane Library*, w celu zidentyfikowania opracowań (badań) wtórnych (przeglądów systematycznych, meta-analiz, raportów HTA) oraz pierwotnych badań klinicznych. W przypadku opracowań (badań) wtórnych ograniczono się jedynie do słów kluczowych dla problemu zdrowotnego oraz interwencji wnioskowanej.

Przeprowadzono szeroką strategię wyszukiwania, w ramach której nie zastosowano zawężenia do: wieku pacjentów czy limitów związanych z rodzajem punktów końcowych – **badania spełniające zdefiniowane w tym zakresie kryteria włączenia wyodrębniano na etapie selekcji zidentyfikowanych publikacji oraz analizy pełnych tekstów.**

**Tabela 33. Słowa kluczowe wykorzystane podczas przeszukania medycznych baz danych w odniesieniu do opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych dla zastosowania ublituksymabu w leczeniu rzutowo-remisyjnego stwardnienia rozlanego.**

Słowa kluczowe	
<b>Problem zdrowotny (populacja)</b>	<i>multiple sclerosis OR disseminated sclerosis OR MS OR RRMS OR RR-MS OR RMS OR remitting-relapsing multiple sclerosis OR remitting relapsing multiple sclerosis OR relapsing-remitting multiple sclerosis OR relapsing remitting multiple sclerosis OR relapsing multiple sclerosis OR chariot disease OR insular sclerosis OR sclerosis multiplex</i>
<b>AND</b>	
<b>Interwencja wnioskowana - ublituksymab</b>	<i>Ublituximab OR Briumvi OR TG-1101 OR TG1101 OR lfr603 OR lfr 603 OR emab6 OR tgrx1101 OR tgrx 1101 OR Ublituximab-xiiy</i>
<b>AND</b>	
<b>Komparator główny - ofatumumab</b>	<i>Ofatumumab OR Kesimpta 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 GSK1841157 OR GSKI 841157 OR GSKI-841157 OR gski841157 OR gski 841157 OR gski-841157</i>
<b>Komparator główny - okrelizumab</b>	<i>Ocrelizumab OR ocrevus OR R 1594 OR R1594 OR R-1594 OR RG-594 OR PR 070769 OR PR070769 OR PR-070769</i>
<b>Komparator dodatkowy – interferon beta 1a lub 1b</b>	<i>interferon beta OR interferon-beta OR beta-Interferon OR beta Interferon OR Fibroblast Interferon OR Fiblaferon OR human fibroblast interferon OR beta 1 Interferon OR Interferon-beta1 OR Interferon beta1 OR Interferon beta-1a OR INF-beta-1a OR Interferon beta-1b OR INF-beta-1b OR bm 532 OR bm532 OR mr 21 OR mr21 OR feron OR frone OR hemferon OR naferon OR Betaferon OR Avonex OR Rebif OR Extavia OR Beta-IFN-1b OR Beta-IFN-1a OR Betaseron OR Beta-seron OR IFN-Beta OR IFN-Beta Ser</i>
<b>Komparator dodatkowy – fumaran dimetylu</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 OR BG12 compound</i>
<b>Komparator dodatkowy - kladrybina</b>	<i>Cladribine OR mavenclad OR Leustatin OR 2-Chlorodeoxyadenosine OR 2-Chloro-2'-deoxyadenosine OR 2'-Deoxy-2-chloroadenosine</i>
<b>Komparator dodatkowy – octan glatirameru</b>	<i>glatiramer acetate OR glatiramer 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 - ozanimod</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 - peginterferon beta-1a</b>	<i>Peginterferon OR pegylated interferon OR Plegridy OR beta 1a peginterferon OR beta1a peginterferon OR peginterferon beta-1a OR pegylated human interferon beta 1a OR</i>

Słowa kluczowe	
	<i>pegylated interferon beta-1a OR pegylated interferon beta 1a OR pegylated interferon beta1a OR biib 017 OR biib017 OR PEG IFN-beta-1a</i>
<b>Komparator dodatkowy - ponesimod</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 – teryflunomid</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>
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 i badania pierwotne] - szerokie wyszukiwanie dla ublituksymabu</b>	<i>Baza PubMed: Humans, Baza Embase: Humans AND [embase]/lim NOT [medline]/lim Baza Cochrane: -</i>
<b>Metodyka badania [pierwotne badania kliniczne – wyszukiwanie badań dla komparatorów przydatnych do porównania pośredniego]</b>	<i>baza PubMed: Humans, Randomized Controlled Trial, Controlled Clinical Trial; Wyniki od 2022 roku baza Embase: Humans, Randomized Controlled Trial, Controlled Clinical Trial, AND [embase]/lim NOT [medline]/lim; Wyniki od 2022 roku baza Cochrane: Cochrane Central Register of Controlled Trials (Word variations have been searched); Wyniki od 2022 roku</i>
AND	
<b>Język</b>	<i>English, Polish</i>

Strategia i wyniki wyszukiwania zostały zaprezentowane poniżej.

**Tabela 34. Strategia i wynik wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych w bazach: PubMed, Embase oraz Cochrane, dla zastosowania ublituksymabu w leczeniu rzutowo-remisyjnego stwardnienia rozlanego (data ostatniego wyszukiwania: 14.08.2024 roku).**

Zapytanie	Słowa kluczowe/ deskryptory	Wynik		
		PubMed <sup>1</sup>	Embase <sup>2</sup>	Cochrane <sup>3s</sup>
<b>Problem zdrowotny (populacja)</b>				
#1	<i>multiple sclerosis<sup>1,3</sup> multiple AND sclerosis<sup>2</sup></i>	114 679	203 153	13 859
#2	<i>disseminated sclerosis<sup>1,3</sup> disseminated AND sclerosis<sup>2</sup></i>	114 936	4 016	251
#3	<i>MS OR RRMS OR RR-MS OR RMS<sup>1,3</sup> ms OR rrms OR 'rr ms' OR rms<sup>2</sup></i>	605 370	754 375	56 790
#4	<i>remitting-relapsing multiple sclerosis OR remitting relapsing multiple sclerosis OR relapsing-remitting multiple sclerosis OR relapsing remitting multiple sclerosis OR relapsing multiple sclerosis<sup>1,3</sup> '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) OR (relapsing AND multiple AND sclerosis)<sup>2</sup></i>	22 617	30 889	5 742



Zapytanie	Słowa kluczowe/ deskryptory	Wynik		
		PubMed <sup>1</sup>	Embase <sup>2</sup>	Cochrane <sup>3</sup>
#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>	115 107	1 936	61
#6	<b>#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5</b>	<b>663 949</b>	<b>856 868</b>	<b>60 049</b>
<b>Interwencja wnioskowana – ublituksymab</b>				
#7	<i>Ublituximab OR Briumvi<sup>1,2,3</sup></i>	79	471	55
#8	<i>TG-1101 OR TG1101 OR lfbr603 OR lfbr 603 OR emab6 OR tgtx1101 OR tgtx 1101 OR Ublituximab-xiy<sup>1,3</sup></i> <i>'tg 1101' OR tg1101 OR lfbr603 OR (lfbr AND 603) OR emab6 OR tgtx1101 OR (tgtx AND 1101) OR 'ublituximab xiy'<sup>1,2</sup></i>	83	69	17
#9	<b>#7 OR #8</b>	<b>83</b>	<b>479</b>	<b>56</b>
<b>Szerokie wyszukiwanie – opracowania wtórne i badania pierwotne dla ublituksymabu</b>				
#10	<b>#6 AND #9</b>	46	169	45
#11	<b>#10*</b>	39	78	<b>45</b>
#12	<b>#11^</b>	<b>38</b>	<b>76</b>	-

\* zastosowane filtry dla opracowań (badań) wtórnych i badań pierwotnych: *baza PubMed = Humans*, *baza Embase = Humans*, *AND [embase]/lim NOT [medline]/lim*.

^ publikacje w językach: *English, Polish*.

\$ *search all text*

W pierwszym etapie przeprowadzono szerokie wyszukiwanie dla ublituksymabu, bez zawężenia dla słów kluczowych dotyczących komparatora; takie wyszukiwanie pozwala zidentyfikować wszystkie badania, w tym obserwacyjne, dla analizowanej interwencji. Dzięki temu zidentyfikowano między innymi dwa badania RCT uwzględniające bezpośrednie porównanie ublituksymabu z komparatorem – teryflunomidem (ULTIMATE I i ULTIMATE II [1]-[34]), natomiast nie odnaleziono badań zawierających porównania z pozostałymi komparatorami. W związku z czym rozważono przeprowadzenie porównania pośredniego pomiędzy analizowaną interwencją a pozostałymi komparatorami w oparciu o zidentyfikowany przegląd systematyczny z meta-analizą sieciową (NMA) Samjoo i wsp. 2023 [55]-[57], którego celem było porównanie skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa zarejestrowanych DMT w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami SM (głównie RRMS). Z uwagi na to, że przeszukanie medycznych baz danych w ww. przeglądzie systematycznym Samjoo i wsp. 2023 [55]-[57] przeprowadzono w marcu 2022 roku, w ramach niniejszej analizy klinicznej przeprowadzono weryfikację jego aktualności, dokonując przeszukania trzech głównych baz danych (PubMed, EMBASE i Cochrane) z zastosowaniem słów kluczowych dla populacji wnioskowanej i komparatorów, w poszukiwaniu badań RCT, opublikowanych w postaci pełnotekstowej, spełniających kryteria włączenia do NMA (szczegóły w poniższej tabeli).



**Tabela 35. Strategia i wynik wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych w bazach: PubMed, Embase oraz Cochrane, dla zastosowania komparatorów dla ublituksymabu w leczeniu rzutowo-remisyjnego stwardnienia rozlanego (data ostatniego wyszukiwania: 14.08.2024 roku).**

Zapytanie	Słowa kluczowe/ deskryptory	Wynik		
		PubMed <sup>1</sup>	Embase <sup>2</sup>	Cochrane <sup>3§</sup>
<b>Problem zdrowotny (populacja)</b>				
#1	<i>multiple sclerosis</i> <sup>1,3</sup> <i>multiple AND sclerosis</i> <sup>2</sup>	114 679	203 153	13 859
#2	<i>disseminated sclerosis</i> <sup>1,3</sup> <i>disseminated AND sclerosis</i> <sup>2</sup>	114 936	4 016	251
#3	<i>MS OR RRMS OR RR-MS OR RMS</i> <sup>1,3</sup> <i>ms OR rrms OR 'rr ms' OR rms</i> <sup>2</sup>	605 370	754 375	56 790
#4	<i>remitting-relapsing multiple sclerosis OR remitting relapsing multiple sclerosis OR relapsing-remitting multiple sclerosis OR relapsing remitting multiple sclerosis OR relapsing multiple sclerosis</i> <sup>1,3</sup> <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) OR (relapsing AND multiple AND sclerosis)</i> <sup>2</sup>	22 617	30 889	5 742
#5	<i>chariot disease OR insular sclerosis OR sclerosis multiplex</i> <sup>1,3</sup> <i>chariot AND disease OR (insular AND sclerosis) OR (sclerosis AND multiplex)</i> <sup>2</sup>	115 107	1 936	61
#6	<b>#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5</b>	<b>663 949</b>	<b>856 868</b>	<b>60 049</b>
<b>Komparator główny – ofatumumab</b>				
#7	<i>ofatumumab OR kesimpta OR Arzerra</i> <sup>1,2,3</sup>	856	4 397	351
#8	<i>HUMAX-CD20 2F2 OR HUMAX-CD20-2F2 OR HUMAX-CD20 2F2</i> <sup>1</sup> <i>'humax cd20 2f2' OR ('humax cd20' AND 2f2)</i> <sup>2</sup> <i>HUMAX-CD20 2F2 OR HUMAX-CD20 2F2</i> <sup>3</sup>	855	2	3
#9	<i>GSKI841157 OR GSK-1841157 OR omb 157 OR omb157</i> <sup>1,3</sup> <i>gski841157 OR 'gsk 1841157' OR (omb AND 157) OR omb157</i> <sup>2</sup>	857	4	11
#10	<b>#7 OR #8 OR #9</b>	<b>858</b>	<b>4 398</b>	<b>352</b>
<b>Komparator główny - okrelizumab</b>				
#11	<i>Ocrelizumab OR ocrevus</i> <sup>1,2,3</sup>	1 112	4 785	382
#12	<i>R 1594 OR R1594 OR R-1594 OR RG-594 OR PR 070769 OR PR070769 OR PR-070769</i> <sup>1,3</sup> <i>r AND 1594 OR r1594 OR 'r 1594' OR 'rg 594' OR (pr AND 070769) OR pr070769 OR 'pr 070769'</i> <sup>2</sup>	1 112	5 446	258
#13	<b>#11 OR #12</b>	<b>1 117</b>	<b>10 222</b>	<b>636</b>
<b>Komparator dodatkowy - interferon beta-1a, interferon beta-1b</b>				
#14	<i>Interferon beta OR interferon-beta OR beta-Interferon OR beta interferon</i> <sup>1,3</sup> <i>interferon AND beta OR 'interferon beta' OR 'beta interferon' OR (beta AND interferon)</i> <sup>2</sup>	38 868	81 029	2 759

Zapytanie	Słowa kluczowe/ deskryptory	Wynik		
		PubMed <sup>1</sup>	Embase <sup>2</sup>	Cochrane <sup>3</sup>
#15	<i>Fibroblast Interferon OR Fibaferon OR human fibroblast interferon</i> <sup>1,3</sup> <i>fibroblast AND interferon OR fiblaferon OR (human AND fibroblast AND interferon)</i> <sup>2</sup>	17 143	15 289	134
#16	<i>beta 1 Interferon OR Interferon-beta1 OR Interferon beta1</i> <sup>1,3</sup> <i>beta AND 1 AND interferon OR 'interferon beta1' OR (interferon AND beta1)</i> <sup>2</sup>	16 587	87 013	2 107
#17	<i>Interferon beta-1a OR INF-beta-1a OR Interferon beta-1b OR INF-beta-1b</i> <sup>1,3</sup> <i>interferon AND 'beta 1a' OR 'inf beta 1a' OR (interferon AND 'beta 1b') OR 'inf beta 1b'</i> <sup>2</sup>	3 748	3 222	1 552
#18	<i>bm 532 OR bm532 OR mr 21 OR mr21</i> <sup>1,3</sup> <i>bm AND 532 OR bm532 OR (mr AND 21) OR mr21</i> <sup>2</sup>	26 703	56 253	5 648
#19	<i>feron OR frone OR hemferon OR naferon</i> <sup>1,2,3</sup>	1 427	2 132	285
#20	<i>Betaferon OR Avonex OR Rebif OR Extavia</i> <sup>1,2,3</sup>	3 859	4 249	503
#21	<i>Beta-IFN-1b OR Beta-IFN-1a OR Betaseron OR Betaseron OR IFN-Beta OR IFN-Beta Ser</i> <sup>1,3</sup> <i>'beta ifn 1b' OR 'beta ifn 1a' OR betaseron OR 'beta seron' OR 'ifn beta' OR ('ifn beta' AND ser)</i> <sup>2</sup>	11 442	3 082	514
#22	<b>#14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21</b>	<b>71 566</b>	<b>156 210</b>	<b>8 900</b>
<b>Komparator dodatkowy - fumaran dimetylu</b>				
#23	<i>dimethyl fumarate OR Tecfidera OR panaclar OR fumaderm</i> <sup>1,3</sup> <i>dimethyl AND fumarate OR Tecfidera OR panaclar OR fumaderm</i> <sup>2</sup>	2 234	8 227	539
#24	<i>dimethylfumarate OR fumaric acid dimethyl ester</i> <sup>1,3</sup> <i>dimethylfumarate OR (fumaric AND acid AND dimethyl AND ester)</i> <sup>2</sup>	2 278	4 312	74
#25	<i>FAG201 OR FAG-201 OR BRN0774590 OR BRN-0774590 OR HSDB7725 OR HSDB-7725</i> <sup>1,3</sup> <i>fag201 OR 'fag 201' OR brn0774590 OR 'brn 0774590' OR hsd7725 OR 'hsdb 7725'</i> <sup>2</sup>	2 197	8	1
#26	<i>methyl fumarate OR NSC167432 OR NSC-167432 OR TL-353 OR TL353 OR BG00012 OR BG-00012</i> <sup>1,3</sup> <i>methyl AND fumarate OR nsc167432 OR 'nsc 167432' OR 'tl 353' OR tl353 OR bg00012 OR 'bg 00012'</i> <sup>2</sup>	2 861	1 394	81
#27	<i>DMF OR bg12 OR bg-12 OR FAE OR BG12 compound</i> <sup>1,3</sup> <i>dmf OR bg12 OR 'bg 12' OR fae OR (bg12 AND compound)</i> <sup>2</sup>	23 169	17 782	8 279
#28	<b>#23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27</b>	<b>23 905</b>	<b>24 410</b>	<b>8 511</b>
<b>Komparator dodatkowy - kladrybina</b>				
#29	<i>Cladribine OR mavenclad OR Leustatin</i> <sup>1,2,3</sup>	2 660	9 819	494
#30	<i>2-Chlorodeoxyadenosine OR 2-Chloro-2'-deoxyadenosine OR 2'-Deoxy-2-chloroadenosine</i> <sup>1</sup>	2 843	865	41

Zapytanie	Słowa kluczowe/ deskryptory	Wynik		
		PubMed <sup>1</sup>	Embase <sup>2</sup>	Cochrane <sup>3*</sup>
	<i>Chlorodeoxyadenosine</i> <sup>2,3</sup>			
<b>#31</b>	<b>#29 OR #30</b>	<b>2 849</b>	<b>9 896</b>	<b>516</b>
<b>Komparator dodatkowy - octan glatirameru</b>				
<b>#32</b>	<i>glatiramer acetate OR glatiramer OR Copaxone</i> <sup>1,3</sup> <i>(glatiramer AND acetate) OR glatiramer OR Copaxone</i> <sup>2</sup>	2 529	11 552	777
<b>#33</b>	<i>TV 5010 OR TV5010 OR TV-5010</i> <sup>1,3</sup> <i>tv AND 5010 OR tv5010 OR 'tv 5010'</i> <sup>2</sup>	2 455	15	7
<b>#34</b>	<i>(alanine glutamic acid lysine tyrosine) copolymer OR (glutamic acid lysine alanine tyrosine) copolymer</i> <sup>1,3</sup> <i>(alanine AND glutamic AND acid AND lysine AND tyrosine AND copolymer) OR (glutamic AND acid AND lysine AND alanine AND tyrosine AND copolymer)</i> <sup>2</sup>	28	27	4
<b>#35</b>	<i>Cop 1 OR copolymer cop 1 OR copolymer-1 OR copolymer 1</i> <sup>1,3</sup> <i>cop AND 1 OR (copolymer AND cop AND 1) OR 'copolymer 1' OR (copolymer AND 1)</i> <sup>2</sup>	4 258	65 177	1 259
<b>#36</b>	<b>#32 OR #33 OR #34 OR #35</b>	<b>4 340</b>	<b>76 320</b>	<b>2 005</b>
<b>Komparator dodatkowy - ozanimod</b>				
<b>#37</b>	<i>Ozanimod OR Zeposia</i> <sup>1,2,3</sup>	297	1 162	260
<b>#38</b>	<i>RPC-1063 OR RPC 1063 OR RPC1063 OR rpc-1063 OR rcp 1063 OR rpc1063</i> <sup>1,3</sup> <i>rpc AND 1063 OR 'rpc 1063' OR (rcp AND 1063) OR rpc1063</i> <sup>2</sup>	304	167	46
<b>#39</b>	<b>#37 OR #38</b>	<b>305</b>	<b>1 209</b>	<b>273</b>
<b>Komparator dodatkowy - peginterferon beta-1a</b>				
<b>#40</b>	<i>Peginterferon OR pegylated interferon OR Plegridy</i> <sup>1,3</sup> <i>peginterferon OR (pegylated AND interferon) OR Plegridy</i> <sup>2</sup>	11 392	31 268	4 008
<b>#41</b>	<i>beta 1a peginterferon OR beta1a peginterferon</i> <sup>1,3</sup> <i>beta AND 1a AND peginterferon OR (beta1a AND peginterferon)</i> <sup>2</sup>	117	1 033	123
<b>#42</b>	<i>peginterferon beta-1a OR pegylated human interferon beta 1a</i> <sup>1,3</sup> <i>(peginterferon AND 'beta 1a') OR (pegylated AND human AND interferon AND beta AND 1a)</i> <sup>2</sup>	141	339	136
<b>#43</b>	<i>pegylated interferon beta-1a OR pegylated interferon beta 1a OR pegylated interferon beta1a</i> <sup>1,3</sup> <i>pegylated AND interferon AND 'beta 1a' OR (pegylated AND interferon AND beta AND 1a) OR (pegylated AND interferon AND beta1a)</i> <sup>2</sup>	89	166	58
<b>#44</b>	<i>biib 017 OR biib017 OR PEG IFN-beta-1a</i> <sup>1,3</sup> <i>biib AND 017 OR biib017 OR (peg AND 'ifn beta 1a')</i> <sup>2</sup>	107	43	26
<b>#45</b>	<b>#40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44</b>	<b>11 392</b>	<b>31 286</b>	<b>4013</b>
<b>Komparator dodatkowy - ponesimod</b>				
<b>#46</b>	<i>Ponesimod OR Ponvory</i> <sup>1,2,3</sup>	128	451	98

Zapytanie	Słowa kluczowe/ deskryptory	Wynik		
		PubMed <sup>1</sup>	Embase <sup>2</sup>	Cochrane <sup>3*</sup>
#47	<i>ACT 128800 OR ACT128800 OR ACT-128800 OR act 128800 OR act 128800 OR act128800 OR act-128800<sup>1,3</sup></i> <i>act AND 128800 OR act128800 OR 'act 128800'<sup>e</sup></i>	128	56	16
#48	<b>#46 OR #47</b>	<b>128</b>	<b>455</b>	<b>107</b>
<b>Komparator dodatkowy - teryflunomid</b>				
#49	<i>Teriflunomide OR Aubagio<sup>1,2,3</sup></i>	1 120	5 279	447
#50	<i>HMR1726 OR hmr 1726 OR a 771726 OR a77 1726 OR a77-1726 OR a771726<sup>1</sup></i> <i>(hmr1726 OR (hmr AND 1726) OR (a AND 771726) OR a77) AND 1726 OR 'a77 1726' OR a771726<sup>2</sup></i> <i>HMR1726 OR hmr 1726 OR a 771726 OR a77 1726 OR a77 1726 OR a771726<sup>3</sup></i>	1 196	311	22
#51	<i>rs 61980 OR rs61980 OR su 0020 OR su0020<sup>1,3</sup></i> <i>rs AND 61980 OR rs61980 OR (su AND 0020) OR su0020<sup>2</sup></i>	1 119	173	149
#52	<b>#49 OR #50 OR #51</b>	<b>1 208</b>	<b>5 490</b>	<b>607</b>
<b>Pierwotne badania kliniczne (randomizowane) od 2022 roku dla komparatorów głównych i dodatkowych –do porównania pośredniego</b>				
#53	<b>#10 OR #13 OR #22 OR #28 OR #31 OR #36 OR #39 OR #45 OR #48 OR #52</b>	114 135	298 037	24 591
#54	<b>#6 AND #53</b>	12 808	35 990	5 202
#55	<b>#54*</b>	101	164	<b>511</b>
#56	<b>#55^</b>	<b>95</b>	<b>164</b>	-

\* zastosowane filtry dla pierwotnych badań klinicznych: baza PubMed = *Humans, Randomized Controlled Trial, Controlled Clinical Trial*; wyniki od 2022 roku; baza Embase = *Humans, Randomized Controlled Trial, Controlled Clinical Trial AND [embase]/lim NOT [medline]/lim*; publications from 2022 to 2024; baza Cochrane = *Cochrane Central Register of Controlled Trials (Word variations have been searched)*; from Jan 2022 to Aug 2024.

^ publikacje w językach: *English, Polish*.

\$ search all text

**Nie odnaleziono nowych badań dedykowanych komparatorom, spełniających kryteria włączenia do analizy, stąd opracowanie Samjoo i wsp. 2023 [55]-[57] uznano za aktualne.**

### 15.1.2. 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 dotyczących zastosowania ublituksymabu w leczeniu stwardnienia rozsianego (RRMS). 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; <https://www.efna.net/>), *American Academy of Neurology* (AAN; <http://www.aan.com/>).

**Tabela 36. Strategia i wyniki wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych w innych bazach danych, dla zastosowania produktu leczniczego Briumvi® (ublituksymab) w leczeniu dorosłych pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozlanego (data ostatniego wyszukiwania: 14.08.2024 roku).**

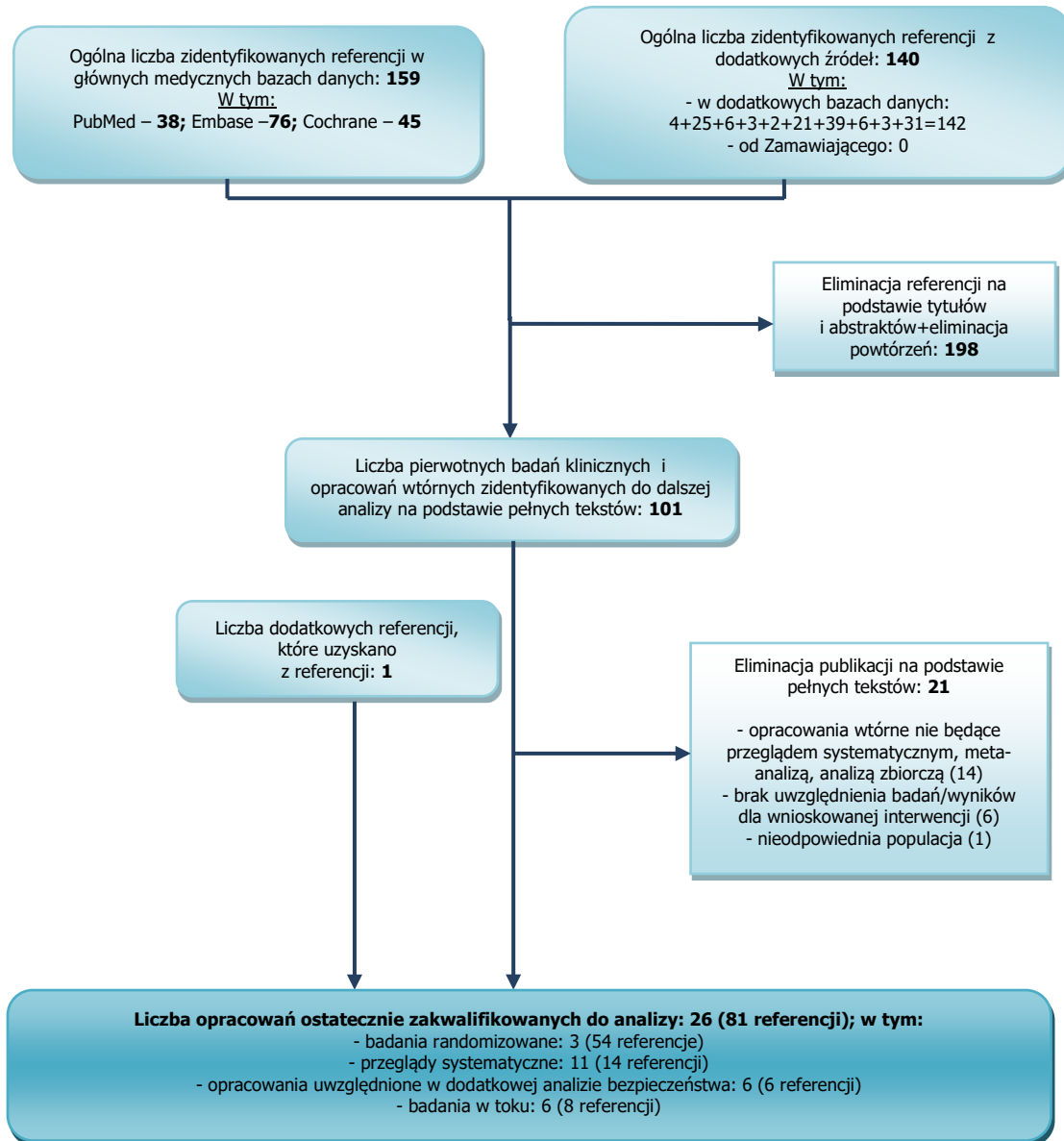
Baza	Zapytanie	Słowa kluczowe	Wynik
<b>Opracowania (badania) wtórne</b>			
Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)	#1	<i>ublituximab</i>	0
Centre for Reviews and Dissemination (CRD) <a href="https://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/">https://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/</a>	#1	<i>ublituximab</i>	0
European Medicines Agency (EMA)	#1	<i>ublituximab</i>	4
Food and Drug Administration (FDA)	#1	<i>ublituximab</i>	25
Health Canada (HC)	#1	<i>ublituximab</i>	6
International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA)	#1	<i>ublituximab</i>	0
Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)	#1	<i>ublituximab</i>	3
National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)	#1	<i>ublituximab</i>	2
National Institute for Health Research Health Technology Assessment Programme (NIHR HTA)	#1	<i>ublituximab</i>	0
Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb	#1	<i>ublituximab</i>	0
The Swedish Council on Health Technology Assessment (SBU)	#1	<i>ublituximab</i>	0
The Uppsala Monitoring Centre	#1	<i>ublituximab</i>	0
Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLW MiPB)	#1	<i>ublituximab</i>	0
	#2	<i>ublituksymab</i>	0
	#3	<i>Briumvi</i>	0
<b>Badania pierwotne</b>			
Trip Database	#1	<i>Ublituximab AND multiple sclerosis</i>	21
U.S. National of Health; <a href="http://www.clinicaltrials.gov">www.clinicaltrials.gov</a>	#1	<i>ublituximab</i>	39
EU Clinical Trials Register; <a href="http://www.clinicaltrialsregister.eu">www.clinicaltrialsregister.eu</a>	#1	<i>ublituximab</i>	6
European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS; <a href="https://ectrims.eu/">https://ectrims.eu/</a> )	#1	<i>ublituximab</i>	3
Americas Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ACTRIMS; <a href="http://www.actrims.org/">http://www.actrims.org/</a> )	#1	<i>ublituximab</i>	0
European Federation of Neurological Societies (EFNS; <a href="https://www.efna.net/">https://www.efna.net/</a> )	#1	<i>ublituximab</i>	0
American Academy of Neurology (AAN; <a href="http://www.aan.com/">http://www.aan.com/</a> )	#1	<i>ublituximab</i>	31

W wyniku przeszukania dodatkowych baz danych zidentyfikowano referencje kwalifikujące się do włączenia do analizy klinicznej.

### **15.1.3. WYNIKI PRZEGLĄDU MEDYCZNYCH BAZ DANYCH (DIAGRAMY PRISMA)**

W wyniku przeszukiwania baz informacji medycznej odnaleziono łącznie kilkaset publikacji (w tym powtarzające się tytuły tych samych opracowań (badań) wtórnych/pierwotnych badań klinicznych w poszczególnych bazach danych) dotyczących efektywności klinicznej ublituksymabu w analizowanym wskazaniu. Poniżej przedstawiono schemat (diagram zgodny z zaleceniami PRISMA) wyszukiwania w trzech podstawowych bazach danych medycznych (*Medline* – dostęp przez *PubMed*, *Embase* i *Cochrane*), w których zawierają się także publikacje odnalezione w pozostałych medycznych bazach danych (zwykle powtarzające się tytuły tych samych badań klinicznych/opracowań (badań) wtórnych).

Diagram PRISMA dotyczący wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych i badań pierwotnych dla ublituksymabu w 3 głównych bazach oraz w bazach dodatkowych



**Schemat 1. Diagram selekcji opracowań wtórnych i badań pierwotnych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) ublituksymabu (produkt leczniczy Briumvi®) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z rzutowo-remisyjnym stwardnieniem rozlanym.**

Po uwzględnieniu założonych kryteriów wyszukiwania i przeanalizowaniu tytułów oraz abstraktów, odrzucono nieprzydatne pod względem tematycznym oraz powtarzające się referencje. W wyniku wyszukiwania odnaleziono:

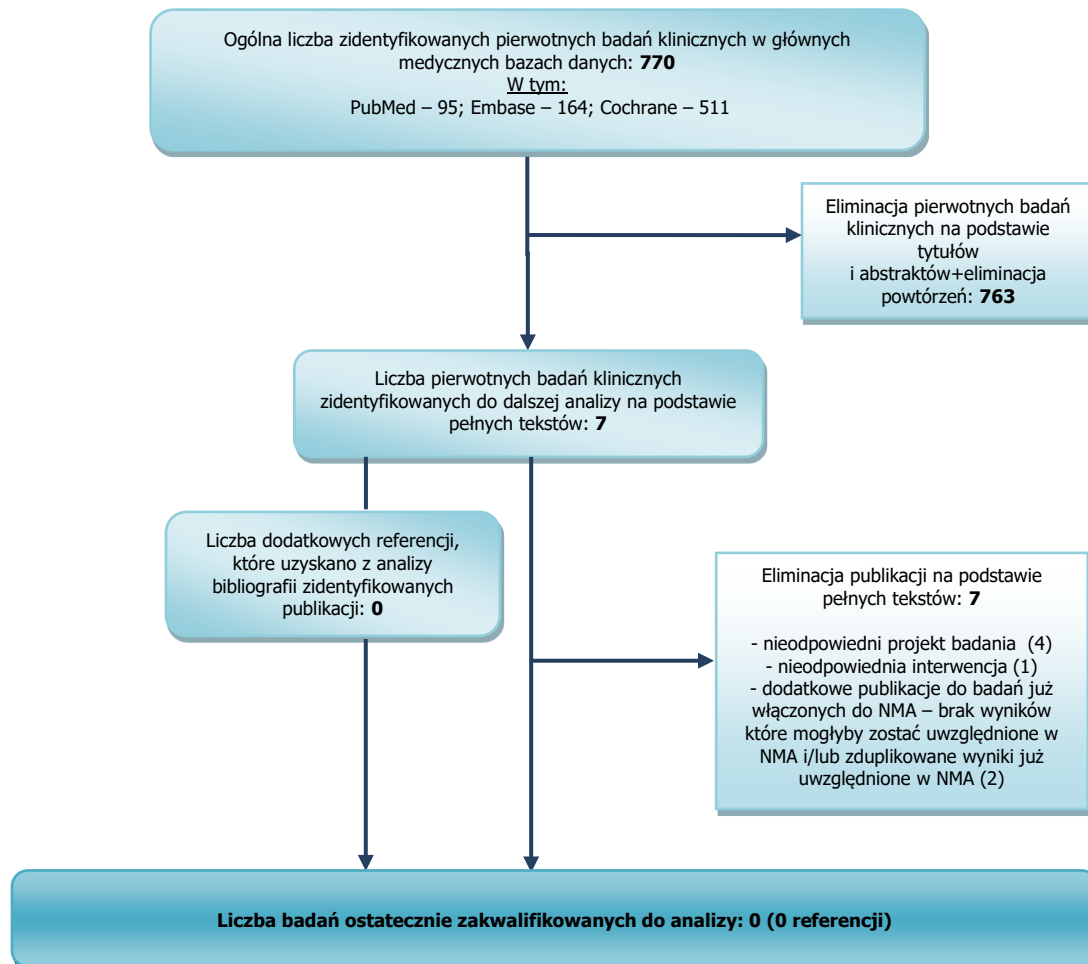
- 2 badania randomizowane III fazy o akronimach ULTIMATE I i ULTIMATE II [1]-[34] dotyczące porównania ublituksymabu z teryflunomidem, w populacji dorosłych pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozlanego (głównie RRMS);
- 1 badanie randomizowane II fazy o akronimie RMS-201 (Fox i wsp. 2021) [35]-[51] wraz z fazą przedłużoną [52]-[54], którego celem było ustalenie optymalnego dawkowania i czasu infuzji



ublituksymabu;

- 11 przeglądów systematycznych, w tym:
  - 2 z meta-analizą sieciową: Samjoo i wsp. 2023 [55]-[57] oraz ICER 2023 [58], uwzględniające porównanie ublituksymabu z komparatorami;
  - 1 z meta-analizą: Mukhtar i wsp. 2022 [61];
  - 8 bez meta-analizy: Sharma i wsp. 2022 [59]-[60], Kaegi wsp. 2022 [62], Margoni i wsp. 2022 [63], Cotchett i wsp. 2022 [64], Carlson i wsp. 2024 [65], Ancau i wsp. 2019 [66], Chmielewska i wsp. 2023 [67] oraz Delgado i wsp. 2024 [68];
- 6 referencji uwzględnionych w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa: ChPL dla produktu leczniczego Briumvi® [69], streszczenie EPAR (Europejskiego Publicznego Sprawozdania Oceniającego) dla produktu leczniczego Briumvi® [70], Plan Zarządzania Ryzykiem (RMP) dla produktu leczniczego Briumvi® (ublituksymab) [71], ulotkę dołączoną do produktu leczniczego Briumvi® (ublituksymab) opublikowaną przez FDA [72], badanie kliniczno-kontrolne Habek i wsp. 2021 [73], opis pojedynczego przypadku Yepanchintseva i wsp. 2024 [74];
- 6 badań nieopublikowanych: ENHANCE, TG1101-RMS401 [75]-[76], TREAT-MS [77], DELIVER-MS [78], TG1101-RMS303 [79]-[80], NCT06433765 [81] oraz ENABLE [82].

Diagram PRISMA dotyczący wyszukiwania badań RCT dla komparatorów, opublikowanych od 2022 roku, użytecznych pod kątem przeprowadzenia porównania meta-analizy sieciowej z ublituksymabem, w 3 głównych bazach



**Schemat 2. Diagram selekcji badań RCT (zgodny z PRISMA) dla komparatorów opublikowanych po 2022 roku, spełniających kryteria włączenia do meta-analizy sieciowej Samjoo i wsp. 2023 [55]-[57].**

Po uwzględnieniu założonych kryteriów wyszukiwania i przeanalizowaniu tytułów oraz abstraktów odnalezionych badań pierwotnych, odrzucono nieprzydatne pod względem tematycznym oraz powtarzające się referencje. W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono żadnych nowych (tj. opublikowanych po 2022) roku badań RCT dla komparatorów, spełniających kryteria włączenia do meta-analizy sieciowej Samjoo i wsp. 2023 [55]-[57].

## 15.2. TABELARYCZNE ZESTAWIENIE PUBLIKACJI WYKLUCZONYCH Z ANALIZY KLINICZNEJ

W wyniku wyszukiwania odnaleziono wiarygodne, opublikowane badania kliniczne dotyczące zastosowania ublituksymabu w leczeniu dorosłych pacjentów z rzutowo-remisyjnym stwardnieniem rozsianym.

W tabeli poniżej przedstawiono jedynie publikacje wykluczone po analizie pełnej treści artykułów.

**Tabela 37. Przyczyny wykluczenia publikacji z analizy klinicznej w oparciu o pełne teksty.**

Przyczyna wykluczenia publikacji z analizy klinicznej	Referencje
<b>Wykluczone opracowania wtórne z szerokiego przeszukania dla ublituksymabu</b>	
<b>Opracowania wtórne niebędące przeglądem systematycznym, meta-analizą, raportem HTA</b>	Baker i wsp. 2024 [83], Jakimovski i wsp. 2023 [84], Alvarez i wsp. 2023 [85], Boldrini i wsp. 2023 [86], Doggrell i wsp. 2022 [87], Peterson i wsp. 2022 [88], Krajnc i wsp. 2022 [89], Bar-Or i wsp. 2021 [90], Sellebjerg i wsp. 2020 [91], Blair 2020 [92], Gklinos i wsp. 2023 [93], Bhat i wsp. 2023 [94], Kim i wsp. 2020 [95]
<b>Brak uwzględnienia badań dla wnioskowanej interwencji</b>	Mavridis i wsp. 2022 [96], Gonzalez-Lorenzo i wsp. 2024 [97]
<b>Nieodpowiedni cel przeglądu, brak wyników dla wnioskowanej interwencji</b>	Drudge i wsp. 2023 [98]
<b>Brak wyników dla wnioskowanej interwencji</b>	Nikitin i wsp. 2023 [99]
<b>Przeglądy systematyczne będące w toku (zarejestrowane na PROSPERO), nieopublikowane - brak wyników</b>	Rajai i wsp. [100], Navarro i wsp. [101]
<b>Podano, że przeszukano 3 bazy danych, ale brak innych typowych cech pozwalających na uznanie tego opracowania jako przeglądu systematycznego</b>	Faissner i wsp. 2022 [102]
<b>Wykluczone badania pierwotne – szerokie wyszukiwanie dla ublituksymabu</b>	
<b>Nieodpowiednia populacja</b>	Melay i wsp. 2016 [103]
<b>Wykluczone badania do porównania pośredniego z komparatorami (od 2022 roku)</b>	
<b>Nieodpowiedni projekt badania – fumaran dimetylu stosowany w sposób otwarty, reszta interwencji (w tym DMT niezarejestrowany i placebo – w sposób zamaskowany)</b>	Arnold i wsp. 2024 [104]
<b>Niezarejestrowany i niedostępny w Polsce biosymilar okrelizumabu, nieodpowiedni projekt badania, w tym okres obserwacji</b>	Abbasi i wsp. 2024 [105]
<b>Nieodpowiedni projekt badania (nie było to typowe RCT)</b>	Diouf i wsp. 2023 [106]
<b>Dodatkowe publikacje do badań już włączonych do NMA – brak wyników które mogłyby zostać uwzględnione w NMA i/lub zduplikowane wyniki już uwzględnione w NMA</b>	Laurent i wsp. 2023 [107], Venzuela i wsp. 2022 [108]
<b>Nieodpowiedni projekt badania – wczesne vs późne rozpoczęcie terapii octanem glatirameru</b>	Ford i wsp. 2022 [109]
<b>Nieodpowiednia interwencja – biosymilar natalizumabu, niezarejestrowany i nierefundowany w Polsce</b>	Hemmer i wsp. 2023 [110]

### **15.3. CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Charakterystyka Produktu Leczniczego Briumvi® (ublituksymab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji oraz komparatorów (ofatumumabu, okrelizumabu, interferonu beta-1a, interferonu beta-1b, peginterferonu, fumaranu dimetylu, octanu glatirameru, teryflunomidu, ozanimodu, ponesimodu i kladrybiny) została szczegółowo przedstawiona w Analizie Problemu Decyzyjnego (APD) opracowanej przez Centrum HTA Sp. z o.o. [116].

## 15.4. CHARAKTERYSTYKI BADAŃ KLINICZNYCH WŁĄCZONYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ (ANG. CRITICAL APPRAISAL) ORAZ CHARAKTERYSTYKI WYJŚCIOWE POPULACJI PACJENTÓW BIORĄCYCH UDZIAŁ W TYCH BADANIACH

Tabela 38. Charakterystyka badań dotyczących zastosowania ublituksymabu w leczeniu dorosłych pacjentów z rzutowo-remisyjnym stwardnieniem rozsianym.

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Osoby, które nie ukończyły badania /osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
<b>Randomizowane badania kliniczne</b>					
<p><b>Badania o akronimach ULTIMATE I i ULTIMATE II [1]-[34] (ze względu na identyczną metodę opisane razem)</b></p>	<p>Badanie eksperymentalne fazy III, randomizowane, podwójnie zaślepiene (technika <i>double-dummy</i>), wielośrodkowe (łącznie 104 ośrodki w 10 krajach, w tym w Polsce), przeprowadzone w układzie grup równoległych, typu IIA<sup>^</sup> (podejście do testowanej hipotezy: <i>superiority</i>).</p>	<p>Pacjenci dorośli z aktywnymi rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego (głównie RRMS):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- badanie ULTIMATE I: N=549,</li> <li>- badanie ULTIMATE II: N=545.</li> </ul>	<p><u>Badanie ULTIMATE I:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- grupa badana: 273/274 pacjentów otrzymało ublituksymab, 34 (12,4%) pacjentów przerwało leczenie, w tym: 17 z powodu zdarzeń niepożądanych, 6 wycofało zgodę na udział w badaniu, 4 decyzją badacza, 2 z powodu ciąży, 2 zostało utraconych z okresu obserwacji, 2 z powodu braku skuteczności, 1 z powodu zastosowania alternatywnego leczenia;</li> <li>- grupa kontrolna: 23 (8,4%) pacjentów przerwało leczenie, w tym: 15 wycofało zgodę na udział w badaniu, 2 decyzją badacza, 2 zostało traconych z okresu obserwacji, 2 z powodu braku skuteczności terapii, 1 z powodu zdarzeń niepożądanych, 1 z innych przyczyn.</li> </ul>	<p><u>Główny punkt końcowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- roczny wskaźnik rzutów (ARR).</li> </ul> <p><u>Pozostałe drugo- i trzeciorzędowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- całkowita liczba zmian GD+ w 96 tygodniu;</li> <li>- całkowita liczba nowych lub nowo powiększonych zmian w sekwencji T2 w 96 tygodniu;</li> <li>- czas do potwierdzonej 12-tygodniowej progresji niepełnosprawności, w czasie 96 tygodni;</li> <li>- odsetek pacjentów z NEDA (brakiem dowodów na aktywność choroby), od 24 do 96 tygodnia;</li> <li>- odsetek pacjentów z pogorszeniem wyniku w teście DMT (ang. <i>Symbol Digit Modalities Test</i>), w 96 tygodniu względem wartości wyjściowych);</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 zrewidowanymi kryteriami McDonalda z 2010 roku), z co najmniej dwoma rzutami w ciągu ostatnich 2 lat lub 1 rzutem lub jedną nową zmianą GD+ (lub obydwoma tymi kryteriami) w ciągu roku przed fazą przesiewową w badaniu;</li> <li>- nieprawidłowości w badaniu metodą rezonansu magnetycznego (MRI) typowe dla stwardnienia rozsianego;</li> <li>- wynik w Rozszerzonej Skali Niepełnosprawności (ang. <i>Expanded Disability Status Scale</i>; EDSS) wynoszący od 0 do 5,5;</li> <li>- stabilny stan neurologiczny przez co najmniej 30 dni przed fazą przesiewową w badaniu;</li> <li>- odsetek limfocytów B wynoszący <math>\geq 5\%</math> całkowitej liczby limfocytów;</li> <li>- uczestniczki, które nie były w wieku rozrodczym, z udokumentowaną sterylizacją chirurgiczną, oraz uczestniczki w wieku rozrodczym, które na początku badania miały ujemny wynik testu ciążowego w surowicy. Uczestniczki w wieku rozrodczym i wszyscy partnerzy płci męskiej musieli wyrazić zgodę na stosowanie medycznie/klinicznie dopuszczalnej metody antykoncepcji przez cały okres leczenia i przez 20 tygodni po zaprzestaniu aktywnego leczenia. Uczestniczki w wieku rozrodczym musiały wyrazić zgodę na wykonywanie testów ciążowych z moczu</li> </ul>
	<p>Badania opublikowane, opisane na podstawie publikacji pełnotekstowej, abstraktów konferencyjnych i danych z rejestru badań klinicznych.</p> <p><u>Czas trwania badań:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- randomizacja pacjentów pomiędzy wrześniem 2017 roku a</li> </ul>	<p>Badanie ULTIMATE I:</p> <p><u>Grupa badana:</u> ublituksymab, N= 274;</p> <p><u>Grupa kontrolna:</u> teryflunomid, N=275.</p> <p>Badanie ULTIMATE II:</p> <p><u>Grupa badana:</u> ublituksymab, N= 272.</p> <p><u>Grupa kontrolna:</u> teryflunomid, N=273.</p> <p><u>Schemat leczenia (identyczny w obu badaniach):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>grupa badana:</u> ublituksymab dożylnie (w dawce 150 mg pierwszego dnia przez 4 godziny, a następnie 450 mg przez 1 godzinę w 15 dniu oraz w 24., 48. i 72. tygodniu) + doustnie placebo imitujące teryflunomid;</li> </ul>	<p><u>Badanie ULTIMATE II:</u></p>		

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Osoby, które nie ukończyły badania /osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	<p>październikiem 2018 roku.</p> <p>Sponsor: TG Therapeutics.</p> <p>Ryzyko wystąpienia błędów systematycznego: niskie.</p>	<p>- <u>grupa kontrolna:</u> teryflunomid doustnie, w dawce 14 mg 1x/dobę (do 95 tygodnia) + dożylnie placebo imitujące ublitksymab (podawane w analogiczny sposób jak ublitksymab).</p> <p>Wszystkim uczestnikom od 30 do 60 minut przed każdą dawką ublitksymabu lub dożylnego placebo podawano lek przeciwhistaminowy (doustna difenhydramina w dawce 50 mg lub równoważna) i doustny deksametazon (w dawce 10 do 20 mg) lub równoważny glikokortykoid. Zezwolono na leczenie objawów i zmniejszenie szybkości przepływu wlewu w celu opanowania reakcji związanych z wlewem. Premedykacja acetaminofenem była dozwolona według uznania badacza w ośrodku u uczestników, u których wystąpiła gorączka po dawce podanej w pierwszym tygodniu.</p> <p><u>Okres leczenia:</u> 95 tygodni.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u></p> <p>- mediana: 95 tygodni (około 2 lat).</p> <p>Po zaprzestaniu stosowania badanego leku (po wcześniejszym zakończeniu lub</p>	<p>- grupa badana: 18 (6,6%) pacjentów przerwało leczenie, w tym: 6 wycofało zgodę na udział w badaniu, 4 z powodu ciąży, 3 z powodu zdarzeń niepożądanych, 3 z powodu COVID-19, 2 decyzją badacza;</p> <p>- grupa kontrolna: 34 (12,5%) pacjentów przerwało leczenie, w tym: 23 wycofało zgodę na udział w badaniu, 2 decyzją badacza, 2 zostało utraconych z okresu obserwacji, 2 z powodu braku skuteczności, 2 z powodu zastosowania alternatywnego leczenia, 1 z powodu zdarzeń niepożądanych, 1 z powodu ciąży, 1 z innych przyczyn.</p>	<p>- procentowa zmiana objętości mózgu w 96 tygodniu, względem wartości wyjściowych;</p> <p>- zmiana wyniku w skali MSFC (ang. <i>multiple sclerosis functional composite</i>), w 96 tygodniu względem wartości wyjściowych;</p> <p>- czas do potwierdzonej 24-tygodniowej progresji niepełnosprawności;</p> <p>- czas do potwierdzonej 12-tygodniowej poprawy niepełnosprawności;</p> <p>- czas do potwierdzonej 24-tygodniowej poprawy niepełnosprawności;</p> <p>- ocena jakości życia w skali MSQoL-54, w tym hospitalizacji, stosowania sterydów, czasu bez pracy;</p> <p>- całkowita objętość zmian GD+;</p> <p>- całkowita objętość zmian w sekwencji T2;</p> <p>- objętość hipointensywnych zmian w sekwencji T1 („czarnych dziur”);</p> <p>- odsetek pacjentów bez progresji niepełnosprawności w 24, 48 i 96 tygodniu;</p> <p>- odsetek pacjentów z rzutami;</p>	<p>co 4 tygodnie w trakcie aktywnego leczenia i w okresie obserwacji okres;</p> <p>- płodni mężczyźni uczestniczący w badaniu, którzy współżyli seksualnie z kobietami w wieku rozrodczym, musieli wyrazić zgodę na używanie prezerwatywy w okresie leczenia i przez dodatkowe 20 tygodni po zaprzestaniu aktywnego leczenia. Zgoda na zastosowanie procedury przyspieszonej eliminacji po przyjęciu ostatniej dawki badanych leków lub na wcześniejsze zakończenie badania;</p> <p>- chęć i zdolność do przestrzegania procedur w ramach badania, potwierdzona pisemną zgodą.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <p>- stosowanie leczenia anty-CD20 lub innego leczenia ukierunkowanego na limfocyty B;</p> <p>- stosowanie następujących terapii w dowolnym okresie przed randomizacją: alemtuzumabu, natalizumabu, teryflunomidu, leflunomidu, przeszczepu komórek macierzystych;</p> <p>- przeciwwskazania do stosowania teryflunomidu lub osoby dla których stosowanie teryflunomidu byłoby nieodpowiednie;</p> <p>- terapie, które zostały zabronione (minimum 4 tygodnie przed randomizacją): fenytoina, warfaryna, tolbutamid, dziurawiec zwyczajny lub cholestyramina;</p> <p>- wcześniejsza ekspozycja na następujące leki modyfikujące przebieg choroby (DMT) przed fazą przesiewową: kladrybiny w ciągu 24 miesięcy, daklizumabu, azatiopryny, metotreksatu lub cyklofosfamid w ciągu 6 miesięcy, fingolimodu, eksperymentalnych modulatorów S1P, dożylnych immunoglobulin, i plazmaferezy w ciągu 90 dni; octanu glatirameru, interferonów, fumaranu dimetylu, lakwinimodu lub glikokortykosteroidów w ciągu 30 dni;</p>

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Osoby, które nie ukończyły badania /osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
		<p>w 96. tygodniu) uczestnicy mogli rozpocząć 20-tygodniowy okres obserwacji w celu monitorowania bezpieczeństwa stosowania i rzutów oraz poddać się eliminacji przyspieszonej teryflunomidem.</p>		<ul style="list-style-type: none"> <li>- czas do potwierdzonego rzutu;</li> <li>- ocena parametrów laboratoryjnych;</li> <li>- ocena profilu bezpieczeństwa oraz immunogenności;</li> <li>- ocena częstości występowania reakcji związanych z infuzją.</li> </ul> <p>Analizę skuteczności klinicznej przeprowadzono w zmodyfikowanej populacji ITT (w której byli uwzględnieni wszyscy zrandomizowani uczestnicy, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku i przeszli jedną wyjściową i co najmniej jedną ocenę skuteczności po rozpoczęciu badania), a analizę bezpieczeństwa w populacji wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę przypisaną terapii.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- pierwotnie postępująca postać stwardnienia rozsianego;</li> <li>- pacjentki w ciąży lub karmiące piersią;</li> <li>- czas trwania choroby <math>\geq 10</math> lat w przypadku pacjentów z EDSS <math>\leq 2,0</math>;</li> <li>- przeciwwskazania do MRI i/lub podania kontrastu z gadolinem;</li> <li>- znana obecność innych zaburzeń neurologicznych, które mogą imitować stwardnienie rozsiane;</li> <li>- aktualnie lub w przeszłości infekcja o znaczeniu klinicznym, w tym: przewlekła lub trwająca aktywna choroba zakaźna wirusowa, bakteryjna lub grzybicza wymagająca długotrwałego leczenia ogólnoustrojowego, taka jak między innymi: przewlekła wieloogniskowa leukoencefalopatia, przewlekła infekcja nerek, przewlekła infekcja klatki piersiowej z rozstrzeniami oskrzeli, gruźlica lub aktywne wirusowe zapalenie wątroby typu C, przebyte poważne zakażenia oportunistyczne lub atypowe; w przeszłości pozytywne wyniki badań serologicznych w kierunku wirusowego zapalenia wątroby typu B, C lub HIV;</li> <li>- w przeszłości klinicznie istotne urazy ośrodkowego układu nerwowego (np. urazowe uszkodzenie mózgu, stłuczenie mózgu, ucisk rdzenia kręgowego);</li> <li>- w przeszłości choroby wątroby, w tym między innymi: aktywne wirusowe zapalenie wątroby typu B lub C w dowolnym momencie przed randomizacją lub znana historia aktywnego wirusowego zapalenia wątroby typu A w ciągu 3 lat przed randomizacją, obecność klinicznie istotnej przewlekłej choroby wątroby lub dróg żółciowych, umiarkowane lub ciężkie zaburzenia czynności wątroby definiowane odpowiednio jako B lub C w skali Child-Pugh, na podstawie pomiaru bilirubiny całkowitej, albuminy w surowicy,</li> </ul>



Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Osoby, które nie ukończyły badania /osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
					<p>międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (INR), a także od obecności/braku i nasilenia wodobrzusza i encefalopatii wątrobowej, którekolwiek z poniższych nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych podczas badania przesiewowego lub podczas pierwszej infuzji: aminotransferaza alaninowa &gt;2X górna granica normy (GGN) , aminotransferaza asparaginianowa &gt;2X GGN;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- wcześniejsza diagnoza wrodzonego lub nabytego niedoboru odporności (AIDS);</li> <li>- w przeszłości zaburzenia czynności nerek, w tym między innymi: hipoproteinemia (np. w przypadku ciężkiej choroby nerek lub zespołu nerczycowego) przy stężeniu albuminy w surowicy &lt;3,0 g/dl, ciężka niewydolność nerek wymagająca dializy nerek;</li> <li>- występowanie w przeszłości istotnych z medycznego punktu widzenia działań niepożądanych (w tym reakcji alergicznych) w momencie randomizacji związanych z kortykosteroidami, difenhydraminą, mysimi lub mysio/ludzkimi przeciwciałami chimerycznymi;</li> <li>- uczestnicy ze znacząco upośledzoną funkcją szpiku kostnego lub znaczną niedokrwistością, leukopenią, lub małopłytkowością;</li> <li>- bezwzględna liczba limfocytów jest mniejsza niż 1000/mikrolitr;</li> <li>- wszelkie poważne i/lub niekontrolowane schorzenia lub inne schorzenia, które mogą mieć wpływ na ich udział w badaniu, takie jak: objawowa lub udokumentowana zastoinowa niewydolność serca w wywiadzie (klasyfikacja funkcjonalna III-IV New York Heart Association), QTcF: u kobiet &gt;450 ms; u mężczyzn &gt; 430 ms, dławica piersiowa słabo kontrolowana lekami, słabo kontrolowana lub istotna klinicznie miażdżyca naczyń, w tym udar naczyniowo-mózgowy (CVA), przemijający napad</li> </ul>

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Osoby, które nie ukończyły badania /osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
					<p>niedokrwienny (TIA), angioplastyka, stentowanie naczyń w ciągu ostatnich 6 miesięcy przed badaniem przesiewowym;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- inny istotny współistniejący, niekontrolowany stan chorobowy, w tym między innymi: choroby serca, nerek, wątroby, hematologiczne, żołądkowo-jelitowe, endokrynologiczne, niedoboru odporności, choroby płuc, mózgu, psychiczne lub neurologiczne, które mogły mieć wpływ na bezpieczeństwo uczestnika, naruszałoby rzetelny udział uczestnika w badaniu, naruszałoby oceny punktów końcowych lub wymagały zastosowania leków niedozwolonych w protokole;</li> <li>- udział w jakimkolwiek innym interwencyjnym badaniu klinicznym. Udział w badaniu nieinterwencyjnym wymagał zgody Sponsora;</li> <li>- niemożność lub niechęć do przestrzegania procedur badania i/lub obserwacji opisanych w protokół;</li> <li>- brak odporności na ospę wietrzną stwierdzony w badaniu przesiewowym na podstawie poziomu IgG VZV; uczestnik może otrzymać szczepionkę i poddać się ponownemu badaniu przesiewowemu;</li> <li>- szczepienie żywym wirusem w ciągu 2 miesięcy od randomizacji;</li> <li>- historia lub obecność nowotworu złośliwego (z wyjątkiem chirurgicznie wyciętego raka podstawnokomórkowego skóry lub płaskonabłonkowej zmiany chorobowej), choroby limfoproliferacyjnej lub przebyte całkowite napromienianie układu limfatycznego lub przeszczep szpiku kostnego.</li> </ul>
<p><b>Badanie RMS-201 (Fox i wsp. 2021) [35]-[51] wraz z fazą</b></p>	<p>Badanie eksperymentalne fazy II, randomizowane, podwójnie zaślepione, wieloośrodkowe (łącznie 8 ośrodków w USA),</p>	<p>Pacjenci dorośli z aktywnymi rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego, N=49 (48 otrzymało leczenie).</p>	<p><u>Osoby, które nie ukończyły badania:</u> 3 pacjentów (6,3%) z 48 uwzględnionych w analizie zgodnej z intencją leczenia) nie ukończyło badania, w</p>	<p><u>Główny punkt końcowy:</u> - odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie, definiowany jako odsetek pacjentów z <math>\geq 95\%</math> redukcją liczby</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> - pacjenci w wieku 18-55 lat, z diagnozą rzutowych postaci stwardnienia rozsianego: na podstawie kryteriów McDonald'a z 2010 roku; - wynik w skali EDSS 0-5,5;</p>

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Osoby, które nie ukończyły badania /osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
<p><b>przedłużoną [52]-[54]</b></p>	<p>przeprowadzone w układzie grup skrzyżowanych, typu IIA<sup>^</sup> (podejście do testowanej hipotezy: <i>superiority</i>).</p> <p><u>Badanie opublikowane, opisane na podstawie publikacji pełnotekstowych, abstraktów konferencyjnych i danych z rejestru badań klinicznych.</u></p> <p><u>Czas trwania badania:</u> Brak danych.</p> <p>Sponsor: TG Therapeutics.</p> <p>Ryzyko wystąpienia błędów systematycznych: niejasne.</p>	<p><u>Grupa badana I:</u> placebo (N=2) – dnia 1. infuzja przez 4 godziny, dnia 15. Infuzja przez 3 godziny; ublituxymab (N=6): 1. dnia infuzja 150 mg przez 4 godziny, 15. dnia infuzja 450 mg przez 3 godziny, w 24 tygodniu infuzja 450 mg przez 1,5 godziny.</p> <p><u>Grupa badana II:</u> placebo (N=2) – dnia 1. infuzja przez 4 godziny, dnia 15. infuzja przez 1,5 godziny; ublituxymab (N=6): 1. dnia infuzja 150 mg przez 4 godziny, 15. dnia infuzja 450 mg przez 1,5 godziny, w 24 tygodniu infuzja 450 mg przez 1 godzinę.</p> <p><u>Grupa badana III:</u> placebo (N=2) – dnia 1. infuzja przez 4 godziny, dnia 15. infuzja przez 1 godzinę; ublituxymab (N=6): 1. dnia infuzja 150 mg przez 4 godziny, 15. dnia infuzja 450 mg przez 1 godzinę, w 24 tygodniu infuzja 600 mg przez 1 godzinę.</p> <p><u>Grupa badana IV:</u> placebo (N=2) – dnia 1. infuzja przez 3 godziny, dnia 15. infuzja przez 1 godzinę; ublituxymab (N=6): 1. dnia infuzja 150 mg przez 3 godziny, 15. dnia infuzja 600 mg przez 1 godzinę, w 24 tygodniu infuzja 600 mg przez 1 godzinę.</p>	<p>tym: 1 z powodu ciąży, 1 z powodu relokacji i 1 z powodu zmiany badacza w ośrodku.</p>	<p>limfocytów B CD19+ w ciągu 2 tygodni po drugiej infuzji ublituxymabu (tj. w 4 tygodniu), względem wartości wyjściowej.</p> <p><u>Pozostałe drugo- i trzeciorzędowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- zmiana liczba zmian GD+;</li> <li>- liczba nowych lub nowo powiększonych zmian w sekwencji T2;</li> <li>- roczny wskaźnik rzutów (ARR);</li> <li>- odsetek pacjentów bez rzutów;</li> <li>- odsetek pacjentów z potwierdzoną 24-tygodniową progresją niepełnosprawności, w czasie 48 tygodni;</li> <li>- odsetek pacjentów z potwierdzoną poprawą niepełnosprawności;</li> <li>- odsetek pacjentów z NEDA (brakiem dowodów na aktywność choroby);</li> <li>- profil bezpieczeństwa;</li> <li>- tolerancja i stopień obniżenia liczby limfocytów B.</li> </ul> <p>Zmodyfikowana populacja pacjentów zgodna z intencją</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- udokumentowane co najmniej 2 rzuty w ciągu ostatnich dwóch lat lub co najmniej 1 rzut w ciągu roku przed fazą przesiewową i/lub co najmniej jedna zmiana GD+;</li> <li>- stabilny stan neurologiczny w ciągu 30 dni przed randomizacją.</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- wcześniejsze leczenie terapiami anty-CD20 lub alemtuzumabem, w ciągu roku przed fazą przesiewową;</li> <li>- stosowanie fingolimodu lub natalizumabu w ciągu wcześniejszych 90 dni;</li> <li>- stosowanie octanu glatirameru, interferonu beta, fumaranu dimetylu lub glikokortykosteroidów w ciągu 30 dni;</li> <li>- czas trwania choroby <math>\geq 10</math> lat z wynikiem w skali EDSS wynoszącym <math>\leq 2</math>;</li> <li>- bezwzględna liczba limfocytów <math>&lt; 1000 \mu\text{l}</math>;</li> <li>- aktualnie lub w przeszłości infekcje o znaczeniu klinicznym;</li> <li>- historia klinicznie istotnego urazu ośrodkowego układu nerwowego;</li> <li>- historia istotnych z medycznego punktu widzenia działań niepożądanych kortykosteroidów, difenhydraminy lub przeciwciał;</li> <li>- bezwzględna liczba neutrofilów lub płytek krwi poza prawidłowym zakresem;</li> <li>- bezwzględna liczba limfocytów <math>&lt; 1000/\mu\text{l}</math>;</li> <li>- wszelkie poważne i/lub niekontrolowane schorzenia lub inne schorzenia, które mogą mieć wpływ na bezpieczeństwo udziału pacjentów w badaniu;</li> <li>- bieżący udział w jakimkolwiek innym interwencyjnym badaniu klinicznym;</li> <li>- niemożność lub niechęć do przestrzegania procedur badania i/lub obserwacji opisanych w protokole;</li> </ul>

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Osoby, które nie ukończyły badania /osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
		<p><u>Grupa badana V:</u> placebo (N=2) – dnia 1. infuzja przez 2 godziny, dnia 15. infuzja przez 1 godzinę; ublituksymab (N=6): 1. dnia infuzja 150 mg przez 2 godziny, 15. dnia infuzja 600 mg przez 1 godzinę, w 24 tygodniu infuzja 600 mg przez 1 godzinę.</p> <p><u>Grupa badana VI:</u> placebo (N=2) – dnia 1. infuzja przez 1 godzinę, dnia 15. infuzja przez 1 godzinę; ublituksymab (N=6): 1. dnia infuzja 150 mg przez 1 godzinę, 15. dnia infuzja 600 mg przez 1 godzinę, w 24 tygodniu infuzja 600 mg przez 1 godzinę.</p> <p>W 28. dniu badania tożsamość pacjentów przydzielonych losowo do grupy otrzymującej placebo została odślepiona, zostali poddani ponownemu badaniu przesiewowemu, a następnie przeszli do grupy otrzymującej ublituksymab w dawce i według schematu stosowanego w ich odpowiedniej kohorcie.</p> <p><u>Schemat leczenia (identyczny we wszystkich grupach):</u> Wszyscy pacjenci mieli otrzymać trzy wlewy dożylnie ublituksymabu podawane w</p>		<p>leczenia (mITT) obejmowała wszystkich pacjentów, którzy otrzymywali ublituksymab i mieli co najmniej jedno badanie MRI na początku badania i jedno w trakcie badania, bez większych odchyień od protokołu. Populacja zgodna z intencją leczenia (ITT) obejmowała wszystkich pacjentów, którzy otrzymali ublituksymab.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- brak odporności na ospę wietrzną, co stwierdzono w badaniach przesiewowych;</li> <li>- szczepienie żywym wirusem w ciągu ostatnich 2 miesięcy;</li> <li>- pacjentki w ciąży lub karmiące piersią.</li> </ul>

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Osoby, które nie ukończyły badania /osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
		<p>dniach 1. i 15. oraz w tygodniu 24. i byli obserwowani łącznie przez 48 tygodni. Pacjenci otrzymywali premedykację w postaci doustnego leku przeciwhistaminowego i doustnego kortykosteroidu ~30 minut przed podaniem ublituxymabu.</p> <p>Pacjenci, u których w trakcie badania wystąpił rzut choroby, mogli otrzymać terapię ratunkową z dożylnym podaniem metyloprednizolonu 1 g/dzień przez maksymalnie 5 kolejnych dni.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 48 tygodni; średni czas trwania leczenia wynosił 47 tygodni.</p> <p><b>Po zakończeniu fazy randomizowanej, pacjenci (N=45) mieli możliwość kontynuowania terapii w długoterminowej, otwartej fazie przedłużonej, w której stosowano ublituxymab w dawce 450 mg co 24 tygodnie, przez kolejnych 96 tygodni.</b></p>			
<b>Badania uwzględnione w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa</b>					
<b>Habek i wsp. 2021 [73]</b>	Badanie kliniczno-kontrolne, wieloośrodkowe (3 ośrodki na Chorwacji i Słowenii), typu IIIE^.	Pacjenci ze stwardnieniem rozsianym (N=74), w czasie rekonwalescencji po potwierdzonym COVID-19 i zdrowi pacjenci (N=44).	Brak.	- ocena obecności i poziomu przeciwciał SARS-CoV2 z zastosowaniem testów Elecsys® Anti-SARSCoV-2 S u pacjentów	<u>Kryteria włączenia do grupy badanej:</u> - pacjenci ze stwardnieniem rozsianym leczeni wysoko skutecznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby: natalizumabem, fingolimodem, alemtuzumabem, okrelizumabem, kladrybiną lub ublituxymabem i z diagnozą COVID-19

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Osoby, które nie ukończyły badania / osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	<p><u>Badanie opublikowane, opisane w postaci publikacji pełnotekstowej.</u></p> <p><u>Czas trwania badania:</u> Brak danych.</p> <p>Sponsor: brak sponsora.</p> <p>Ocena w skali NOS: średnia.</p>	<p><u>Kohorta badana:</u> pacjenci ze stwardnieniem rozsianym, w czasie rekonwalescencji po przebytych potwierdzonym COVID-19, leczeni wysoce skutecznymi DMT: natalizumabem, fingolimodem, alemtuzumabem, okrelizumabem, kladrybiną lub ublitksymabem, (N=74).</p> <p>Grupa kontrolna: zdrowi ochotnicy [bez stwardnienia rozsianego], w czasie rekonwalescencji po przebytych COVID-19, niestosujący żadnych leków wpływających na układ immunologiczny, N=44.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> próbki krwi pobierano co najmniej 2 tygodnie po wystąpieniu pierwszych objawów COVID-19.</p>		<p>leczonych DMT i zdrowych ochotników; - ocena obecności i poziomu przeciwciał SARS-CoV2 pomiędzy zastosowanymi DMT.</p>	<p>potwierdzoną przez ich lekarzy pierwszego kontaktu (wymagany pozytywny wynik badania PCR lub testu antygenowego, w przypadku wystąpienia objawów i kontaktu z osobą chorą na COVID-19).</p> <p><u>Kryteria włączenia do grupy kontrolnej:</u> - osoby zdrowe (bez stwardnienia rozsianego, niestosujące żadnych leków wpływających na układ immunologiczny) dopasowane pod względem wieku i płci do zrekrutowanych osób ze stwardnieniem rozsianym z diagnozą COVID-19 potwierdzoną przez ich lekarzy pierwszego kontaktu (wymagany pozytywny wynik badania PCR lub testu antygenowego, w przypadku wystąpienia objawów i kontaktu z osobą chorą na COVID-19).</p>
<p><b>Yepanchintseva i wsp. 2024 [74]</b></p>	<p>Opis przypadku, typu IVD<sup>^</sup>.</p> <p><u>Badanie opublikowane, opisane w postaci publikacji pełnotekstowej.</u></p> <p>Sponsor: brak danych.</p>	<p>Pacjentka z rzutową postacią stwardnienia rozsianego i COVID-19, N=1.</p> <p><u>Schemat leczenia:</u> ublitksymab.</p> <p><u>Okres leczenia:</u> 1 infuzja ublitksymabu.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> od 2016 do momentu publikacji.</p>	<p>Nie dotyczy</p>	<p>- ocena przebiegu COVID-19.</p>	<p>Pacjentka leczona ublitksymabem, u której potwierdzono COVID-19.</p>

<sup>^</sup>Modyfikacja AOTMIT na podstawie: Undertaking systematic reviews of research on effectiveness: CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews. CRD report #4, University of York, York 1996.

Tabela 39. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badań ULTIMATE I i ULTIMATE II [1]-[34] – zmodyfikowana populacja pacjentów, zgodna z intencją leczenia, na podstawie danych z referencji [1].

Cecha	ASCLEPIOS I		ASCLEPIOS II	
	Grupa badana Ublituxymab, N=271	Grupa kontrolna Teryflunomid, N=274	Grupa badana Ublituxymab, N=272	Grupa kontrolna Teryflunomid, N=272
<b>Wiek, średnia (SD) [lata]</b>	36,2 (8,2)	37,0 (9,6)	34,5 (8,8)	36,2 (9,0)
<b>Płeć żeńska, n (%)</b>	166 (61,3%)	179 (65,3%)	178 (65,4%)	176 (64,7%)
<b>Rasa raportowana przez pacjenta, n (%)</b>	<b>Biała</b>	264 (97,4%)	266 (97,1%)	268 (98,5%)
	<b>Czarna</b>	6 (2,2%)	6 (2,2%)	2 (0,7%)
	<b>Inna</b>	1 (0,4%)	2 (0,7%)	1 (0,4%)
<b>Postać SM, n (%)</b>	<b>RRMS</b>	264 (97,4%)	270 (98,5%)	268 (98,5%)
	<b>SPMS</b>	7 (2,6%)	4 (1,5%)	4 (1,5%)
<b>Czas od wystąpienia objawów choroby, średnia (SD) [lata]</b>	7,5 (6,5)	6,8 (5,9)	7,3 (6,5)	7,4 (6,3)
<b>Czas od diagnozy choroby, średnia (SD) [lata]</b>	4,9 (5,2)	4,5 (5,0)	75,0 (5,6)	5,0 (5,2)
<b>Brak stosowania wcześniejszych terapii modyfikujących przebieg choroby, n (%)*</b>	162 (59,8%)	162 (59,1%)	138 (50,7%)	155 (57,0%)
<b>Wcześniejszych terapiach modyfikujących przebieg choroby, n (%)</b>	<b>Interferon</b>	52 (19,2%)	49 (17,9%)	71 (26,1%)
	<b>Octan glatirameru</b>	45 (16,6%)	36 (13,1%)	40 (14,7%)
	<b>Lakwinimod</b>	19 (7,0%)	22 (8,0%)	29 (10,7%)
	<b>Fumaran dimetylu</b>	8 (3,0%)	7 (2,6%)	4 (1,5%)
	<b>Fingolimod</b>	5 (1,8%)	2 (0,7%)	2 (0,7%)
	<b>Inne</b>	7 (2,6%)	17 (6,2%)	17 (6,2%)
<b>Liczba rzutów w ciągu ostatnich 12 miesięcy, średnia (SD)</b>	1,3 (0,6)	1,4 (0,7)	1,3 (0,6%)	1,2 (0,6)
<b>Liczba rzutów w ciągu ostatnich 24 miesięcy, średnia (SD)</b>	1,8 (1,0)	2,0 (1,1)	1,8 (0,9)	1,8 (0,9)
<b>Wynik w skali EDSS w fazie przesiewowej, średnia (SD)</b>	3,0 (1,2)	2,9 (1,2)	2,8 (1,3)	3,0 (1,2)
<b>Objętość zmian w sekwencji T2, średnia (SD) [cm<sup>2</sup>]*#</b>	15,9 (16,0)	14,9 (15,8)	14,7 (13,5)	15,7 (17,5)
<b>Liczba zmian w sekwencji T2, średnia (SD)#</b>	64,1 (38,6)	60,4 (37,0)	65,3 (41,2)	64,0 (41,2)
<b>Brak zmian GD+ w sekwencji T1, n (%)#</b>	153/270 (56,7%)	156/272 (57,4%)	131/272 (48,2%)	135/270 (50,0%)
<b>Liczba zmian GD+ wyjściowo, średnia (SD)#</b>	2,3 (5,5)	1,6 (3,7)	2,6 (5,8)	2,5 (5,5)
<b>Komentarz</b>	Grupy badane i kontrolnej były dobrze zbalansowane pod względem cech demograficznych jak i przebiegu choroby.			

EDSS – Rozszerzona Skala Niepełnosprawności; GD+ - zmiany widoczne po podaniu kontrastu z gadolinem; SD – odchylenie standardowe; SM – stwardnienie rozsiane; RRMS – rzutowo-remisyjna postać stwardnienia rozsianego; SPMS – wtórnie postępująca postać stwardnienia rozsianego; \*zdefiniowany jako brak terapii modyfikującej przebieg choroby w ciągu 5 lat przed przystąpieniem do badania; #Brakowało danych w przypadku 1 uczestnika grupy otrzymującej ublituxymab i 2 uczestników grupy otrzymującej teryflunomid w badaniu ULTIMATE I oraz 2 uczestników grupy otrzymującej teryflunomid w badaniu ULTIMATE II.



**Tabela 40. Charakterystyka wyjściowa wszystkich pacjentów włączonych do badania RMS-201 (Fox i wsp. 2021) [35]-[51] – na podstawie referencji [35].**

Cecha		Wszyscy pacjenci, N=48
Wiek, średnia (SD) [lata]		40 (10)
Płeć żeńska, n (%)		31 (65%)
Czas trwania choroby, średnia (SD) [lata]		7,7 (8,1)
Wcześniejsze stosowanie leków modyfikujących przebieg choroby, n (%)	Ogółem, jakiegokolwiek	32 (67%)
	Interferon beta	23 (48%)
	Octan glatirameru	19 (40%)
	Natalizumab	12 (25%)
	Fingolimod	12 (24%)
	Dumaran dimetylu	17 (35%)
	Teryflunomid	2 (4%)
Inne		8 (17%)
Wynik w skali EDSS, średnia (SD) [punkty]		2,44 (1,36)
Liczba zmian GD+, średnia (SD)		3,63 (7,80)
Objętość zmian w sekwencji T2, średnia (SD) [cm <sup>3</sup> ]		14,87 (20,45)
Liczba rzutów w ciągu wcześniejszych 12 miesięcy, średnia (SD)		1,45 (1,05)

**Tabela 41. Charakterystyka wyjściowa pacjentów ze stwardnieniem rozsianym, włączonych do badania Habek i wsp. 2021 [73].**

Cecha		Pacjenci ze stwardnieniem rozsianym, N=74
Płeć żeńska, n (%)		47 (63,5%)
Wiek, średnia (SD) [lata]		37,9 (9,2)
Wzrost, średnia (SD) [cm]		172 (17,3)
Masa ciała, średnia (SD) [kg]		76,5 (20,4)
Palenie tytoniu, n (%)		8 (10,8%)
Nadciśnienie tętnicze, n (%)		9 (12,2%)
Cukrzyca, n (%)		2 (2,7%)
Postać stwardnienia rozsianego, n (%)	Rzutowo-remisyjna	66 (89,2%)
	Wtórnie postępująca	1 (1,4%)
	Pierwotnie postępująca	7 (9,5%)
Czas trwania choroby, średnia (SD) [lata]		8,4 (5,1)
Wynik w skali EDSS, średnia (zakres) [punkty]		2,5 (0-6,5)
Charakterystyka przebiegu COVID-19		
Potwierdzenie diagnozy COVID-19, n (%)	PCR	53 (71,6%)
	Test antygenowy	4 (5,4%)
Kontakt z osobą z potwierdzonym COVID-19, n (%)		44 (59,5%)
Objawy choroby, n (%)	Gorączka <38 °C	32 (43,2%)

Cecha		Pacjenci ze stwardnieniem rozsianym, N=74
	Gorączka >38 °C	25 (33,8%)
	Ból głowy	35 (47,3%)
	Ból mięśni	34 (45,9%)
	Brak węchu	49 (66,2%)
	Brak smaku	35 (47,3%)
	Objawy żołądkowo-jelitowe	8 (10,8%)
	Duszność	10 (13,5%)
	Kaszel	17 (23,0%)
	Zmęczenie	42 (56,8%)
	Leczenie, n (%)	Steroidy
Azytromycyna		12 (16,2%)
Leki przeciwbólowe		26 (35,1%)
Leki przeciwgorączkowe		46 (62,2%)
Hospitalizacja		2 (2,7%)
Tlen		1 (1,4%)
Respirator		0 (0%)

Tabela 42. Charakterystyka pacjentki ze stwardnieniem rozsianym, opisanej w referencji Yepanchintseva i wsp. 2024 [74].

Cecha	Pacjentka, N=1
Płeć	Żeńska
Wiek [lata]	37
Rasa	Kaukaska
Postać stwardnienia rozsianego	Wtórnie postępująca, wysoce aktywna
Wcześniej stosowane DMT	Octan glatirameru, fingolimod

## 15.5. DODATKOWE WYNIKI BADAŃ ULTIMATE I i II

### 15.5.1. WYNIKI W PODGRUPACH

W referencji [3] i [28] przedstawiono wyniki badań ULTIMATE I i II w subpopulacji pacjentów z wysoce aktywną chorobą, definiowaną jako wystąpienia co najmniej dwóch rzutów w poprzedzającym roku i co najmniej 1 zmiany GD+ wyjściowo. Ogółem w obu badaniach kryteria takie spełniało 88 pacjentów leczonych ublituksymabem i 80 pacjentów stosujących teryflunomid.

**Tabela 43. Skuteczność kliniczna ublituksymabu w porównaniu z teryflunomidem, w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego – poszczególne punkty końcowe w subpopulacji pacjentów z wysoce aktywną chorobą.**

Punkt końcowy	Badanie	Grupa badana Ublituksymab, N=88	Grupa kontrolna Teryflunomid, N=80	Parametr [95% CI]	Wartość p
<b>Nieskorygowany roczny wskaźnik rzutów (ARR), średnia</b>	Analiza zbiorcza wyników z ULTIMATE I i II [3]	0,145	0,496	WMD=-0,351 <sup>^</sup>	<b>&lt;0,0001*</b>
<b>Potwierdzona progresja niepełnosprawności po 12 tygodniach, n (%)</b>	Analiza zbiorcza wyników z ULTIMATE I i II [3]	7 <sup>^</sup> (8,0%)	4 <sup>^</sup> (5,0%)	RR=1,59 [0,52; 4,95] <sup>^</sup>	>0,05 <sup>^</sup>
<b>Brak dowodów na aktywność choroby# pomiędzy 24 a 96 tygodniem, n (%)</b>	Analiza zbiorcza wyników z ULTIMATE I i II [3]	69 <sup>^</sup> (77,9%)	13 <sup>^</sup> (16,4%)	RB=4,83 [2,99; 8,13] <sup>^</sup>	<b>&lt;0,0001*</b> <b>NNT=2 [2; 3]<sup>^</sup></b>
<b>Brak dowodów na aktywność choroby# do 12 tygodnia, n (%)</b>	Analiza zbiorcza wyników z ULTIMATE I i II [28]	26 <sup>^</sup> (30%)	8 <sup>^</sup> (10%)	RB=2,95 [1,46; 6,12] <sup>^</sup>	<b>0,0012*</b> <b>NNT=6 [4; 13]<sup>^</sup></b>
<b>Liczba zmian GD+ w obrazach T1-zależnych w przeliczeniu na skan do 96 tygodnia, średnia</b>	Analiza zbiorcza wyników z ULTIMATE I i II [3]	0,038	0,875	WMD=-0,837 <sup>^</sup>	<b>&lt;0,0001*</b>
<b>Liczba zmian GD+ w obrazach T1-zależnych w przeliczeniu na skan do 12 tygodnia, średnia liczona metodą najmniejszych kwadratów</b>	Analiza zbiorcza wyników z ULTIMATE I i II [28]	0,114	0,683	% redukcja: 83%*	<b>&lt;0,0001*</b>
<b>Liczba nowych lub powiększonych zmian w obrazach T2-zależnych w przeliczeniu na skan do 96 tygodnia,</b>	Analiza zbiorcza wyników z ULTIMATE I i II [3]	0,568	6,367	WMD=-5,799 <sup>^</sup>	<b>&lt;0,0001*</b>

Punkt końcowy	Badanie	Grupa badana Ublituksymab, N=88	Grupa kontrolna Teryflunomid, N=80	Parametr [95% CI]	Wartość p
<b>średnia</b>					
<b>Liczba nowych lub powiększonych zmian w obrazach T2-zależnych w przeliczeniu na skan do 12 tygodnia, średnia liczona metodą najmniejszych kwadratów</b>	Analiza zbiorcza wyników z ULTIMATE I i II [28]	1,754,	4,127	% redukcja: 58%*	<b>&lt;0,05*</b>
<b>% zmiana objętości mózgu od 24 tygodnia do 96 tygodnia, średnia</b>	Analiza zbiorcza wyników z ULTIMATE I i II [3]	-0,614	-0,664	WMD=0,05 ^	-

RR (ang. *relative risk*) – ryzyko względne; \*Wartości podane w referencji; ^wartości obliczone przez Autorów Analizy na podstawie danych z referencji; #brak dowodów na aktywność choroby, takich jak brak potwierdzonych rzutów, brak aktywności w badaniu MRI i brak pogorszenia się niepełnosprawności po 12 tygodniach od 24. do 96. tygodnia, łącznie z 24. tygodniem.

Przeprowadzona analiza zbiorcza wyników badań ULTIMATE I i II, wskazuje, że stosowanie ublituksymabu w porównaniu z teryflunomidem w populacji pacjentów z wysoce aktywnymi rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego, **wiąże się z istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ):**

- niższym rocznym wskaźnikiem rzutów (ARR);
- niższym prawdopodobieństwem uzyskania braku aktywności choroby do 12 tygodnia terapii (NNT=6);
- niższą liczbą zmian GD+ w przeliczeniu na skan do 12 i 96 tygodnia terapii;
- niższą liczbą nowych lub nowo powiększonych zmian w sekwencji T2 w przeliczeniu na skan do 12 tygodnia i do 96 tygodnia.

Nie odnotowano natomiast istotnych statystycznie różnic ( $p > 0,05$ ) pomiędzy grupami w zakresie ryzyka potwierdzonej progresji 12-tygodniowej progresji niepełnosprawności a także procentowej zmiany objętości mózgu.

W referencji [12] przedstawiono wyniki badań z zakresu rocznego wskaźnika rzutów, liczby zmian GD+ oraz odsetka osób, które uzyskały brak aktywności choroby (NEDA-3) w badaniach ULTIMATE I i II w subpopulacjach pacjentów wyodrębnionych ze względu na płeć, wiek, wyjściowy wynik w skali EDSS, liczbę rzutów w poprzedzających dwóch latach, wyjściowej obecności liczby zmian GD+. Z uwagi na słabą jakość danych przedstawionych na wykresie nie było możliwe precyzyjne odczytania liczby osób w poszczególnych populacjach, jak również osób u których wystąpił dany punkt końcowy, w związku z czym nie było możliwe przeprowadzenie obliczeń parametrów RR/RB i NNT.

**Tabela 44. Skuteczność kliniczna ublituksymabu w porównaniu z teryflunomidem, w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego – analiza w subpopulacjach rocznego wskaźnika rzutów, liczby zmian GD+ oraz odsetka osób, które uzyskały brak aktualności choroby (NEDA-3).**

Subpopulacja	Badanie	Grupa badana Ublituksymab	Grupa kontrolna Teryflunomid	Wartość p*
<b>Nieskorygowany roczny wskaźnik rzutów (ARR), średnia</b>				
Płeć męska	Analiza zbiorcza wyników z ULTIMATE I i II [12]	0,03	0,27	<0,05*
Płeć żeńska		0,11	0,20	<0,05*
Wiek <38 lat		0,09	0,30	<0,05*
Wiek ≥38 lat		0,12	0,14	>0,05*
Wyjściowy wynik w skali EDSS ≤3,5 punktu		0,09	0,21	<0,05*
Wyjściowy wynik w skali EDSS >3,5 punktu		0,16	0,27	<0,05*
Liczba rzutów w ciągu wcześniejszych dwóch lat ≤1		0,06	0,14	<0,05*
Liczba rzutów w ciągu wcześniejszych dwóch lat =2		0,09	0,23	<0,05*
Liczba rzutów w ciągu wcześniejszych dwóch lat ≥3		0,24	0,38	>0,05*
Wyjściowa liczba zmian GD+ =0		0,10	0,17	<0,05*
Wyjściowa liczba zmian GD+ ≥1		0,10	0,29	<0,05*
<b>Liczba zmian GD+, średnia</b>				
Płeć męska	Analiza zbiorcza wyników z ULTIMATE I i II [12]	0,04	0,94	<0,0001*
Płeć żeńska		0,03	0,80	<0,0001*
Wiek <38 lat		0,04	1,17	<0,0001*
Wiek ≥38 lat		0,03	0,45	<0,0001*
Wyjściowy wynik w skali EDSS ≤3,5 punktu		0,04	0,94	<0,0001*
Wyjściowy wynik w skali EDSS >3,5 punktu		0,03	0,56	<0,0001*
Liczba rzutów w ciągu wcześniejszych dwóch lat ≤1		0,02	0,69	<0,0001*
Liczba rzutów w ciągu wcześniejszych dwóch lat =2		0,03	1,00	<0,0001*
Liczba rzutów w ciągu wcześniejszych dwóch lat ≥3		0,08	0,80	<0,0001*

Subpopulacja	Badanie	Grupa badana Ublituksymab	Grupa kontrolna Teryflunomid	Wartość p*
lat $\geq 3$				
Wyjściowa liczba zmian GD+ =0		0,00	0,25	<0,0001*
Wyjściowa liczba zmian GD+ $\geq 1$		0,07	1,55	<0,0001*
<b>Osoby, które uzyskały brak aktywności choroby (NEDA-3) pomiędzy 24 a 96 tygodniem, %</b>				
Płeć męska	Analiza zbiorcza wyników z ULTIMATE I i II [12]	84,7%	18,2%	<0,0001*
Płeć żeńska		80,6%	24,8%	<0,0001*
Wiek <38 lat		85,6%	14,8%	<0,0001*
Wiek $\geq 38$ lat		77,0%	32,0%	<0,0001*
Wyjściowy wynik w skali EDSS $\leq 3,5$ punktu		83,2%	20,9%	<0,0001*
Wyjściowy wynik w skali EDSS >3,5 punktu		78,4%	27,7%	<0,0001*
Liczba rzutów w ciągu wcześniejszych dwóch lat $\leq 1$		85,0%	22,3%	<0,0001*
Liczba rzutów w ciągu wcześniejszych dwóch lat =2		83,4%	23,0%	<0,0001*
Liczba rzutów w ciągu wcześniejszych dwóch lat $\geq 3$		71,3%	21,5%	<0,0001*
Wyjściowa liczba zmian GD+ =0		81,4%	32,6%	<0,0001*
Wyjściowa liczba zmian GD+ $\geq 1$		82,8%	11,3%	<0,0001*

\*Wartości podane w referencji; NEDA-3: brak dowodów na aktywność choroby, takich jak brak potwierdzonych rzutów, brak aktywności w badaniu MRI i brak pogorszenia się niepełnosprawności po 12 tygodniach od 24. do 96. tygodnia, łącznie z 24. tygodniem.

Przeprowadzona analiza zbiorcza wyników badań ULTIMATE I i II, wskazuje, że stosowanie ublituksymabu w porównaniu z teryflunomidem w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego, **wiąże się z istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) większym prawdopodobieństwem uzyskania braku aktywności choroby (NEDA-3) we wszystkich subpopulacjach wyodrębnionych ze względu na płeć, wiek, wyjściowy wynik w skali EDSS, liczbę rzutów w poprzedzających dwóch latach, wyjściowej obecności liczby zmian GD+.**

W referencji [21], [23] i [26] przedstawiono wyniki badań ULTIMATE I i II w subpopulacji pacjentów wcześniej nieleczonych DMT. Ogółem w obu badaniach kryteria takie spełniało 345 pacjentów leczonych ublituksymabem i 377 pacjentów stosujących teryflunomid.

**Tabela 45. Skuteczność kliniczna ublituksymabu w porównaniu z teryflunomidem, w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozlanego – poszczególne punkty końcowe w subpopulacji pacjentów wcześniej nieleczonych DMT.**

Punkt końcowy	Badanie	Grupa badana Ublituksymab, N=345#	Grupa kontrolna Teryflunomid, N=377#	Parametr [95% CI]*	Wartość p
Nieskorygowany roczny wskaźnik rzutów (ARR), średnia	Analiza zbiorcza wyników z ULTIMATE I i II [23]	0,095	0,223	WMD=-0,128 <sup>^</sup>	<0,0001*
Skorygowany roczny wskaźnik rzutów (ARR), średnia	Analiza zbiorcza wyników z ULTIMATE I i II [21]	0,081	0,188	WMD=-0,107 <sup>^</sup>	<0,0001*
Potwierdzona poprawa niepełnosprawności po 12 tygodniach, n (%)	Analiza zbiorcza wyników z ULTIMATE I i II [21], [23]	11,2%	5,5%	HR=2,031 [1,174; 3,513]*	0,0095*
Brak dowodów na aktywność choroby# pomiędzy 24 a 96 tygodniem, n (%)	Analiza zbiorcza wyników z ULTIMATE I i II [23]	268 <sup>^</sup> (82,7%) N=324	81 <sup>^</sup> (23,1%) N=350	RB=3,57 [2,95; 4,37] <sup>^</sup>	<0,0001* NNT=2 [2; 2]
Liczba zmian GD+ w obrazach T1-zależnych w przeliczeniu na skan do 96 tygodnia, średnia liczona metodą najmniejszych kwadratów	Analiza zbiorcza wyników z ULTIMATE I i II [21], [23]	0,031	0,791	WMD=-0,760 <sup>^</sup>	<0,0001*
Liczba nowych lub powiększonych zmian w obrazach T2-zależnych w przeliczeniu na skan do 96 tygodnia, średnia liczona metodą najmniejszych kwadratów	Analiza zbiorcza wyników z ULTIMATE I i II [21], [23]	0,390	4,144	WMD=-3,754 <sup>^</sup>	<0,0001*
Zmiana wyniku w skali MSFC, średnia	Analiza zbiorcza wyników z ULTIMATE I i II [21], [23]	0,53	0,28	WMD=0,25 <sup>^</sup>	0,0047*
Zmiana wyniku w skali EDSS w 96 tygodniu subpopulacji pacjentów z początkiem choroby ≤3 lata przed rekrutacją do badania, średnia [punkty]	Analiza zbiorcza wyników z ULTIMATE I i II [26]	-0,16, N=139	0,02, N=140	WMD=-0,18 <sup>^</sup>	0,0086*
Zmiana wyniku w skali EDSS w 96 tygodniu w subpopulacji pacjentów z początkiem choroby >3 lata przed rekrutacją do badania, średnia [punkty]	Analiza zbiorcza wyników z ULTIMATE I i II [26]	-0,10, N=206	0,01, N=237	WMD=-0,11 <sup>^</sup>	0,0511*
Zmiana wyniku z-score w skali MSFC w 96 tygodniu subpopulacji pacjentów z początkiem choroby ≤3 lata przed rekrutacją do badania, średnia [punkty]	Analiza zbiorcza wyników z ULTIMATE I i II [26]	0,32, N=139	0,09, N=140	Poprawa: 3,6x* WMD=0,23 <sup>^</sup>	-



Punkt końcowy	Badanie	Grupa badana Ublituksymab, N=345#	Grupa kontrolna Teryflunomid, N=377#	Parametr [95% CI]*	Wartość p
Zmiana wyniku z-score w skali MSFC w 96 tygodniu subpopulacji pacjentów z początkiem choroby >3 lata przed rekrutacją do badania, średnia [punkty]	Analiza zbiorcza wyników z ULTIMATE I i II [26]	0,63, N=206	0,36, N=237	Poprawa 1,8x* WMD=0,27 ^	-

\*Wartości podane w referencji; ^wartości obliczone przez Autorów Analizy na podstawie danych z referencji; #brak dowodów na aktywność choroby, takich jak brak potwierdzonych rzutów, brak aktywności w badaniu MRI i brak pogorszenia się niepełnosprawności po 12 tygodniach od 24. do 96. tygodnia, łącznie z 24. tygodniem. #chyba, że zaznaczono inaczej. EDSS (ang. *Expanded Disability Status Scale*) - rozszerzona skala niepełnosprawności ruchowej; MSFC - Multiple Sclerosis Functional Composite.

Przeprowadzona analiza zbiorcza wyników badań ULTIMATE I i II, wskazuje, że stosowanie ublituksymabu w porównaniu z teryflunomidem w populacji pacjentów wcześniej nieleczonych DMT, z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego, **wiąże się z istotnie statystycznie (p<0,05):**

- niższym rocznym wskaźnikiem rzutów (ARR);
- wyższym prawdopodobieństwem uzyskania 12-tygodniowej poprawy niepełnosprawności;
- niższym prawdopodobieństwem braku aktywności choroby (NEDA-3) pomiędzy 24 a 96 tygodniem terapii (NNT=2);
- liczbą zmian GD+ w przeliczeniu na skan do 96 tygodnia terapii;
- niższą liczbą nowych lub nowo powiększonych zmian w sekwencji T2 w przeliczeniu na skan do 96 tygodnia;
- większą poprawą wyniku w skali MSFC, w tym w subpopulacji pacjentów z początkiem choroby ≤3 lata przed rekrutacją do badania jak i >3 lat przed rekrutacją do badania;
- większą poprawą wyniku w skali EDSS w 96 tygodniu, w tym w subpopulacji pacjentów z początkiem choroby ≤3 lata przed rekrutacją do badania jak i >3 lat przed rekrutacją do badania.

W referencji [24] przedstawiono wyniki dotyczące progresji niepełnosprawności z badań ULTIMATE I i II w subpopulacji pacjentów bez rzutów w trakcie badania, potwierdzonych przez Panel orzekający o rzucie choroby (IRAP; ang. *Independent Relapse Adjudication Panel*). Ogółem w obu badaniach kryteria takie spełniało 473 pacjentów leczonych ublituksymabem i 406 pacjentów stosujących teryflunomid.

**Tabela 46. Skuteczność kliniczna ublituksymabu w porównaniu z teryflunomidem, w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego – poszczególne punkty końcowe w subpopulacji pacjentów z bez potwierdzonych rzutów w trakcie badania.**

Punkt końcowy	Badanie	Grupa badana Ublituksymab, N=473	Grupa kontrolna Teryflunomid, N=406	WMD [95% CI]^	Wartość p*
Zmiana wyniku w skali EDSS w 48 tygodniu, względem wartości wyjściowych, średnia	Analiza zbiorcza wyników z ULTIMATE I i II [24]	-0,13	-0,06	-0,07	<0,05
Zmiana wyniku w skali EDSS w 84 tygodniu, względem	Analiza zbiorcza wyników z	-0,19	-0,08	-0,11	<0,05*

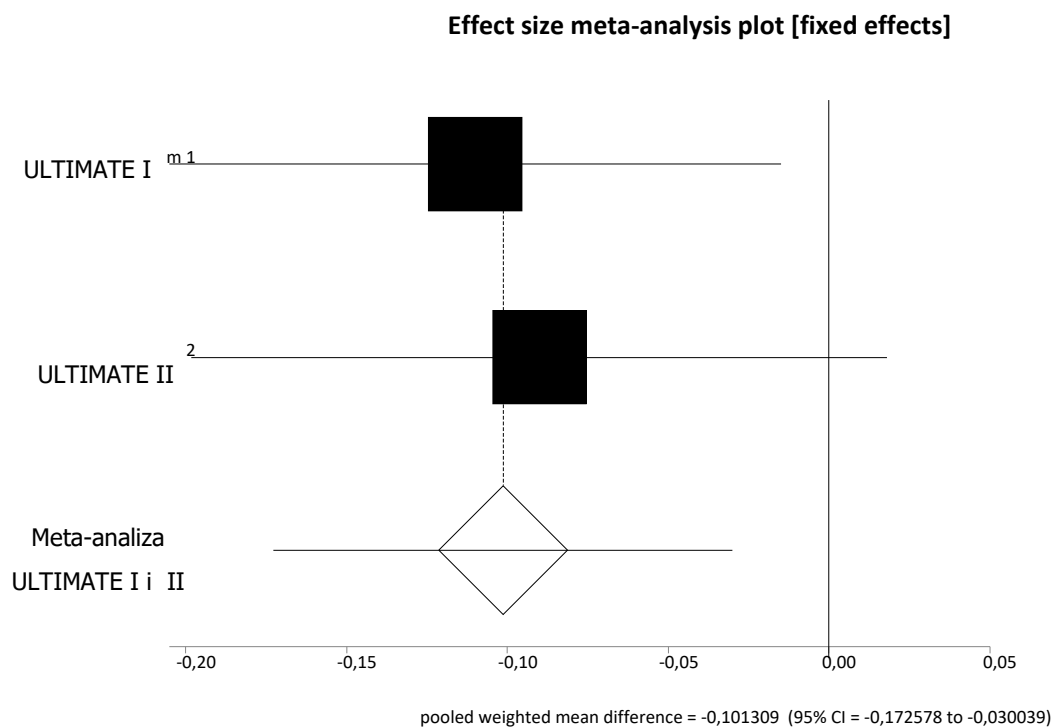
Punkt końcowy	Badanie	Grupa badana Ublituksymab, N=473	Grupa kontrolna Teryflunomid, N=406	WMD [95% CI]^	Wartość p*
wartości wyjściowych, średnia	ULTIMATE I i II [24]				
Zmiana wyniku w skali EDSS w 96 tygodniu, względem wartości wyjściowych, średnia	Analiza zbiorcza wyników z ULTIMATE I i II [24]	-0,19	-0,07	-0,12	<b>&lt;0,05*</b>
Zmiana wyniku w skali Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC) ciągu 96 tygodni, względem wartości wyjściowych, średnia liczona metodą najmniejszych kwadratów	Analiza zbiorcza wyników z ULTIMATE I i II [24]	0,56	0,36	-0,20	<b>0,0095*</b>
Zmiana wyniku w teście 9- dołkowym (9-HPT) ciągu 96 tygodni, względem wartości wyjściowych, średnia liczona metodą najmniejszych kwadratów	Analiza zbiorcza wyników z ULTIMATE I i II [24]	0,15	0,03	0,12	<b>0,0005*</b>
Zmiana wyniku w teście 25- stopowym teście chodzenia (T24FW) ciągu 96 tygodni, względem wartości wyjściowych, średnia liczona metodą najmniejszych kwadratów	Analiza zbiorcza wyników z ULTIMATE I i II [24]	0,07	-0,02	0,05	<b>0,0375</b>

\*Wartości podane w referencji; ^wartości obliczone przez Autorów Analizy na podstawie danych z referencji. EDSS (ang. *Expanded Disability Status Scale*) - rozszerzona skala niepełnosprawności ruchowej.

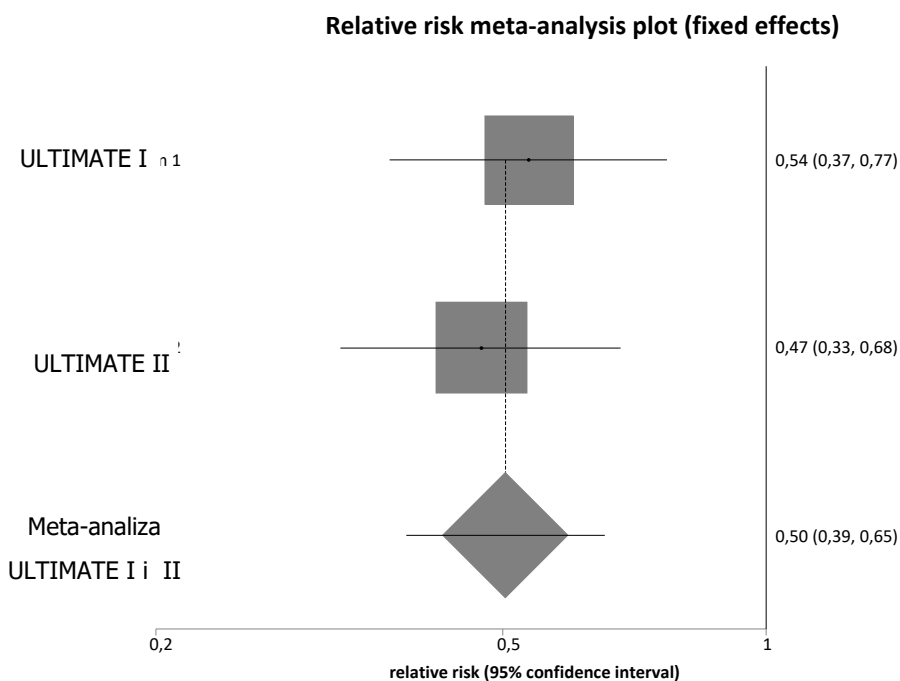
Wyniki analizy zbiorczej badań ULTIMATE I i ULTIMATE II wskazują, że stosowanie ublituksymabu w porównaniu z teryflunomidem w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozlanego, bez potwierdzonych rzutów w trakcie badania, wiąże się z **istotną/istotnym statystycznie (p<0,05)**:

- mniejszą progresją niepełnosprawności w skali EDSS po 48 tygodniach, 84 tygodniach i 96 tygodniach terapii;
- poprawą niesprawności w skali Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC) w czasie 96 tygodni terapii;
- poprawą sprawności rąk ocenianą w teście 9-dołkowym w czasie 96 tygodni terapii;
- poprawą chodu w 25-stopowym teście chodzenia (T24FW) ciągu 96 tygodni terapii.

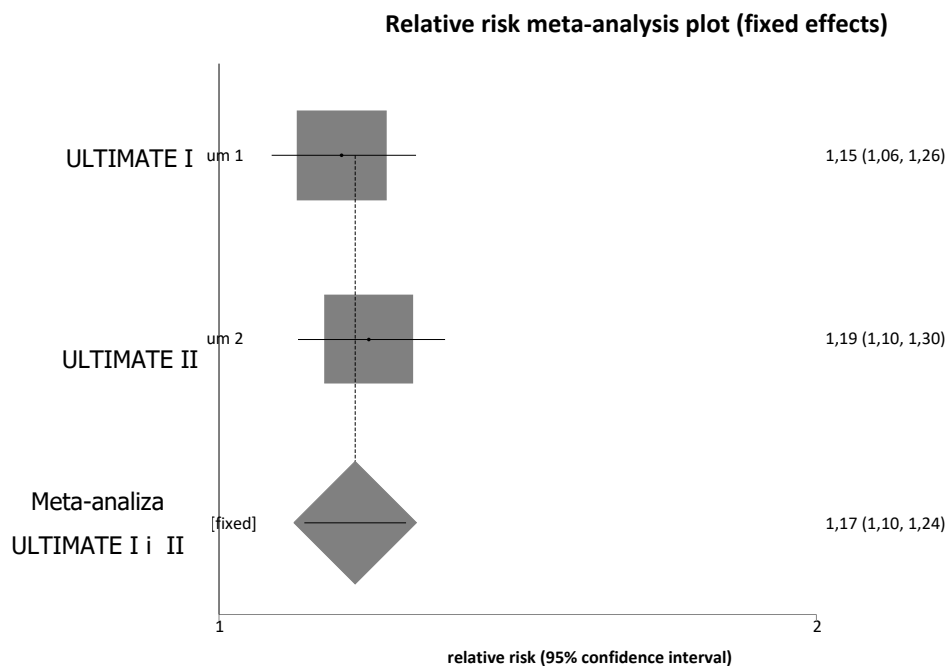
#### 15.5.2. WYKRESY PRZEDSTAWIAJĄCE WYNIKI META-ANALIZ BADAŃ ULTIMATE I i II



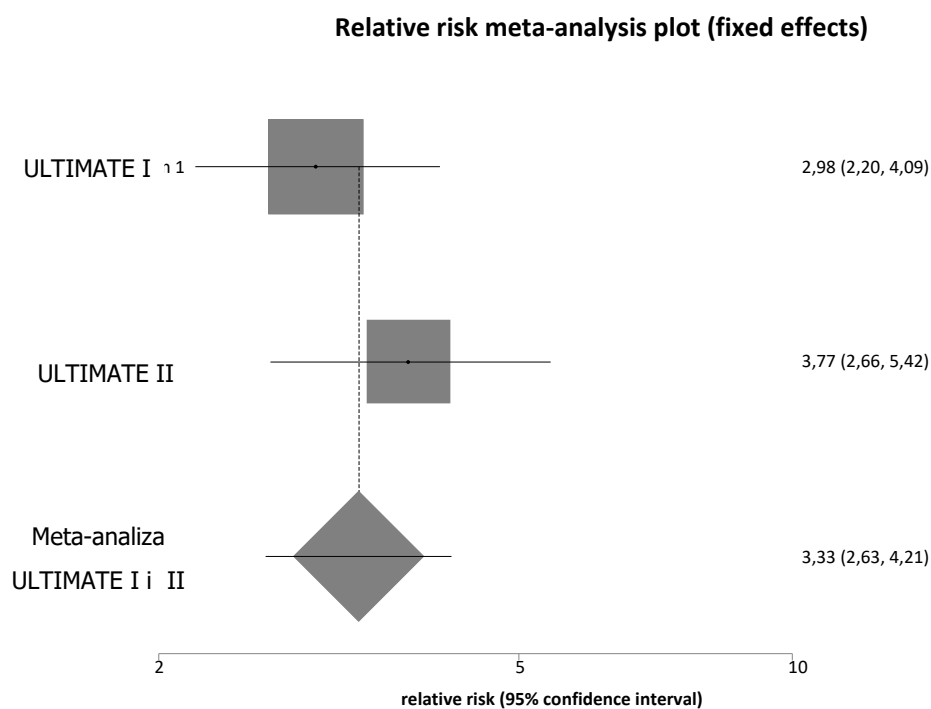
**Rysunek 12. Meta-analiza wyników badań ULTIMATE I i II dotyczących zastosowania ublituksymabu względem teryflunomidu w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego – roczny wskaźnik rzutów (ARR).**



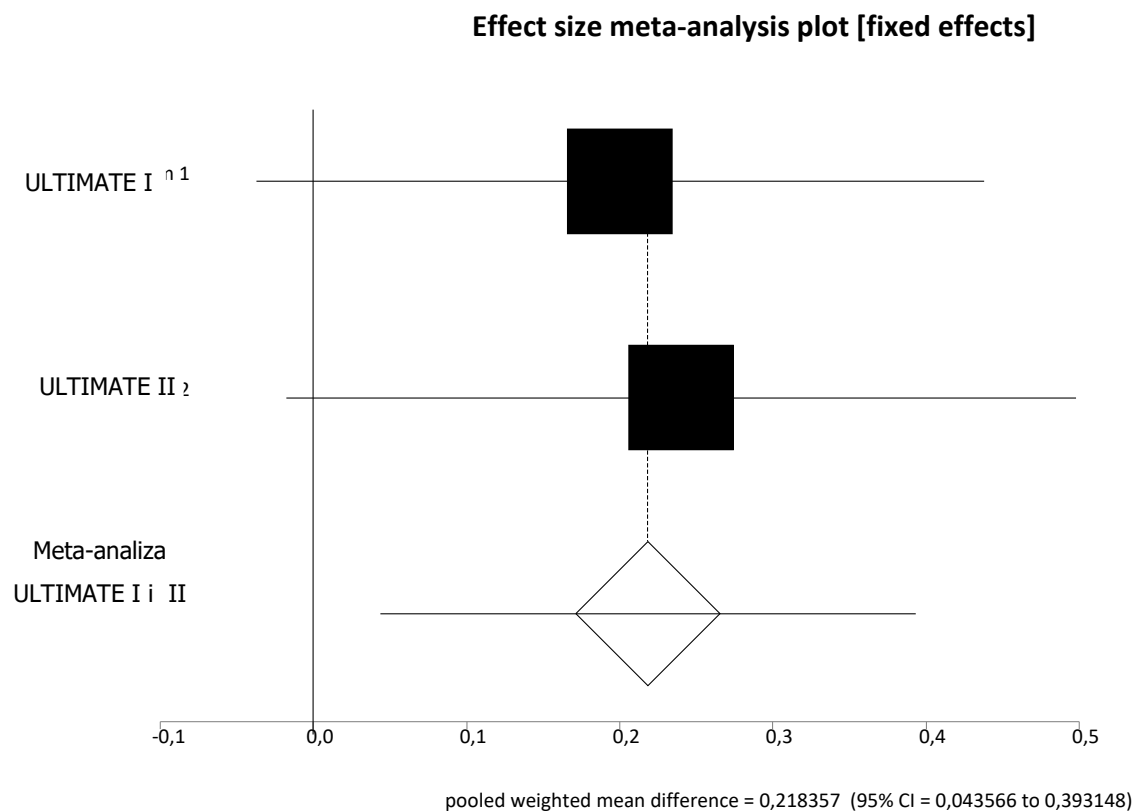
**Rysunek 13. Meta-analiza wyników badań ULTIMATE I i II dotyczących zastosowania ublituksymabu względem teryflunomidu w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego – ryzyko wystąpienia rzutu.**



Rysunek 14. Meta-analiza wyników badań ULTIMATE I i II dotyczących zastosowania ublituksymabu względem teryflunomidu w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozlanego – prawdopodobieństwo braku rzutu.

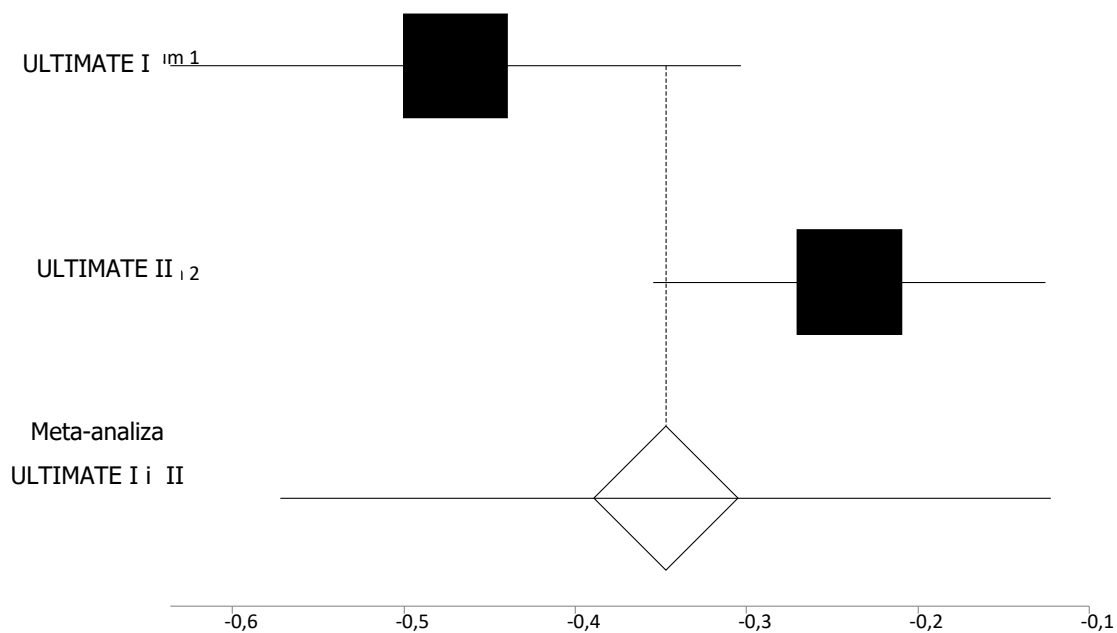


**Rysunek 15. Meta-analiza wyników badań ULTIMATE I i II dotyczących zastosowania ublituksymabu względem teryflunomidu w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego – brak dowodów na aktywność choroby (NEDA-3) pomiędzy 24 a 96 tygodniem terapii.**



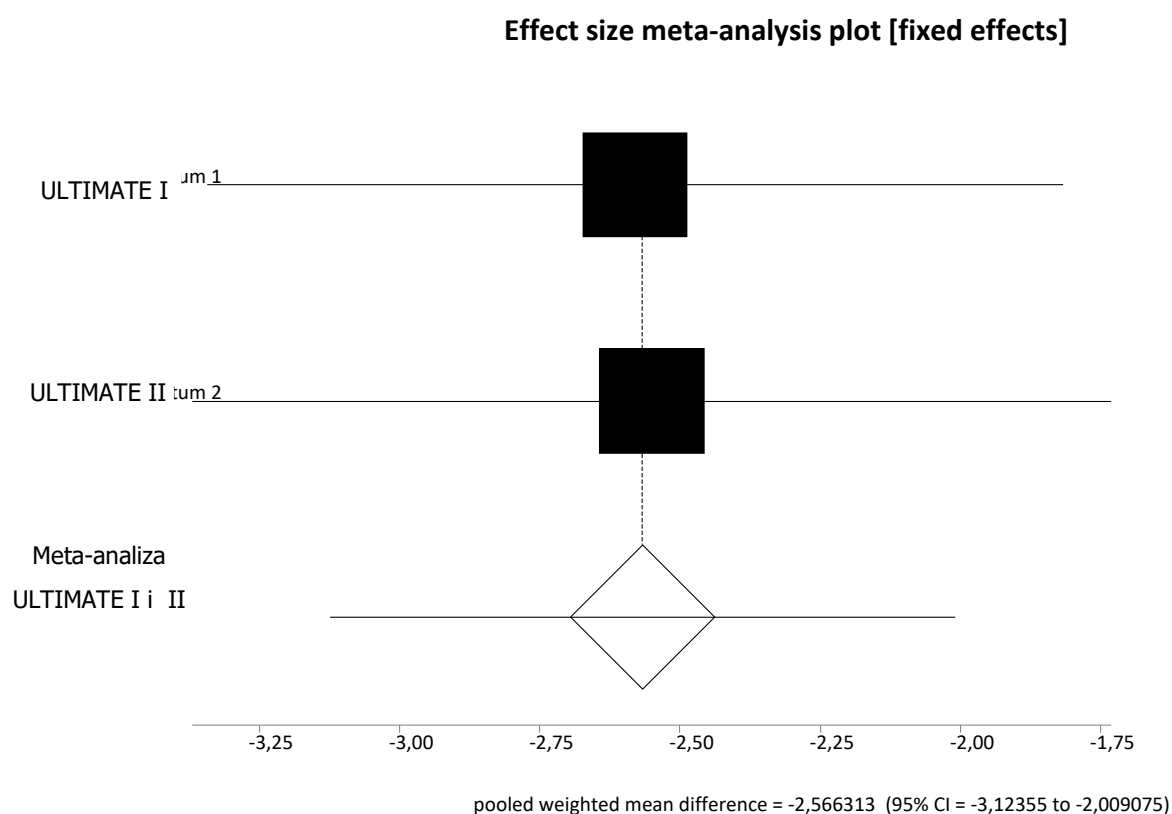
**Rysunek 16. Meta-analiza wyników badań ULTIMATE I i II dotyczących zastosowania ublituksymabu względem teryflunomidu w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego – zmiana wyniku w skali Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC) do 96 tygodnia.**

### Effect size meta-analysis plot [random effects]



DL pooled weighted mean difference = -0,347141 (95% CI = -0,57201 to -0,122272)

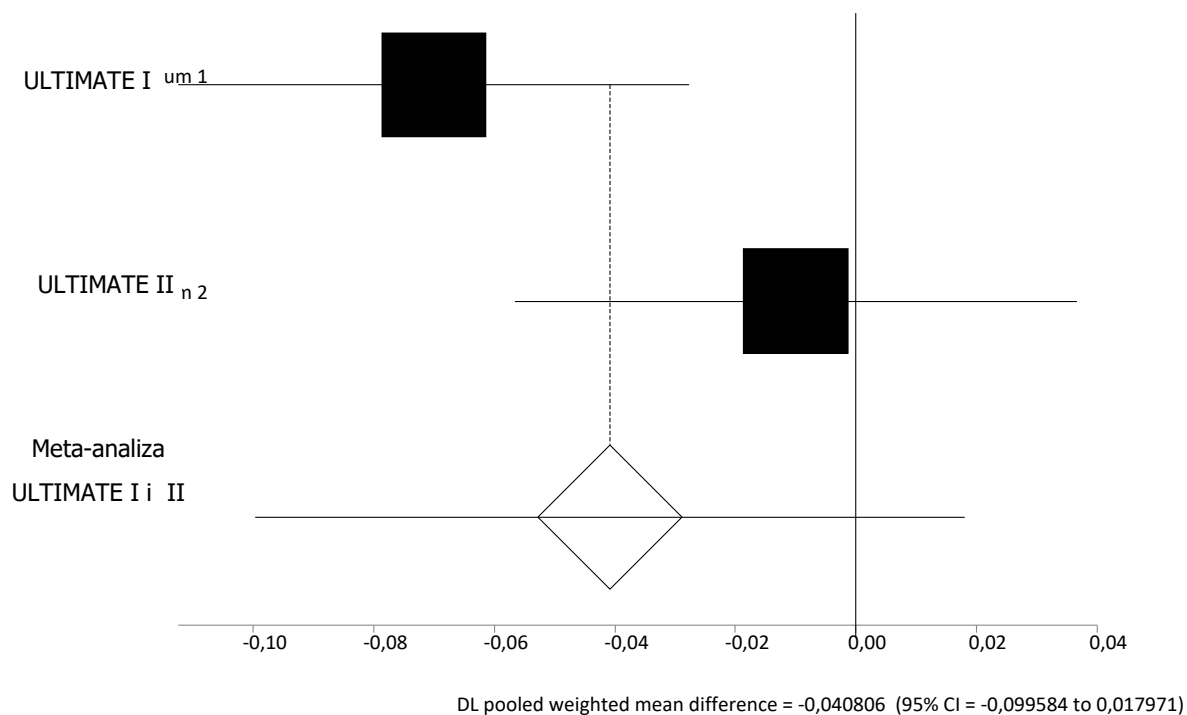
**Rysunek 17. Meta-analiza wyników badań ULTIMATE I i II dotyczących zastosowania ublituksymabu względem teryflunomidu w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego – liczba zmian GD+ w obrazach T1-zależnych w przeliczeniu na skan do 96 tygodnia.**



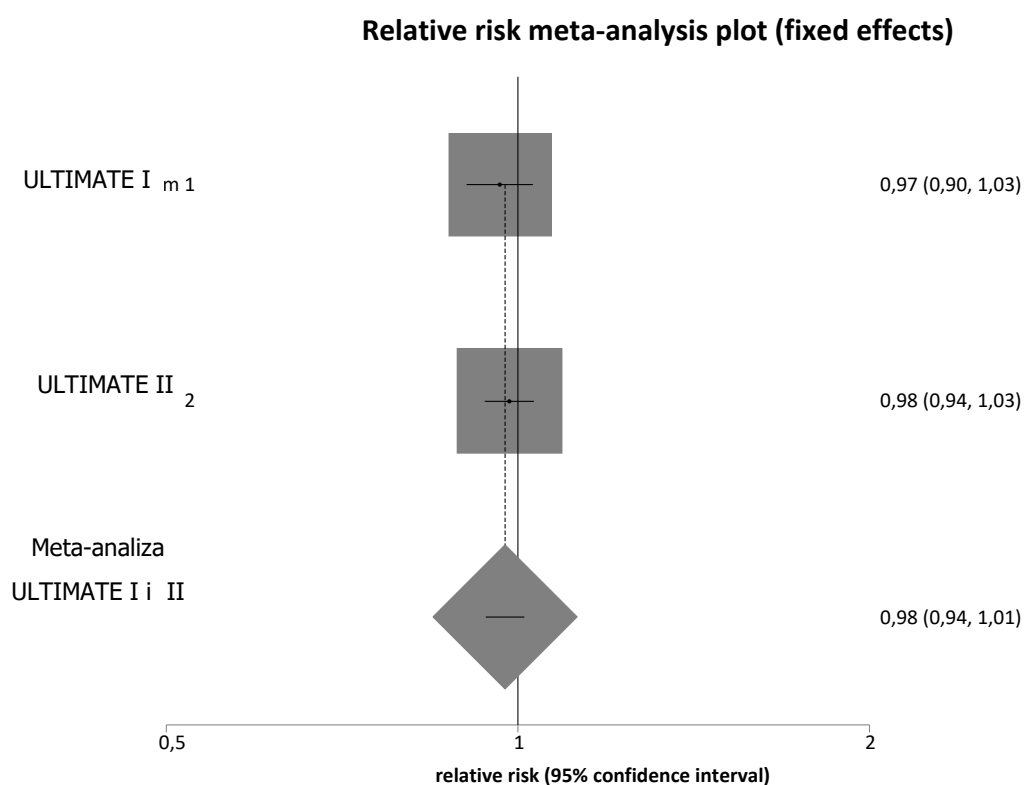
**Rysunek 18. Meta-analiza wyników badań ULTIMATE I i II dotyczących zastosowania ublituksymabu względem teryflunomidu w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego – liczba nowych lub powiększonych zmian w obrazach T2-zależnych w przeliczeniu na skan do 96 tygodnia.**



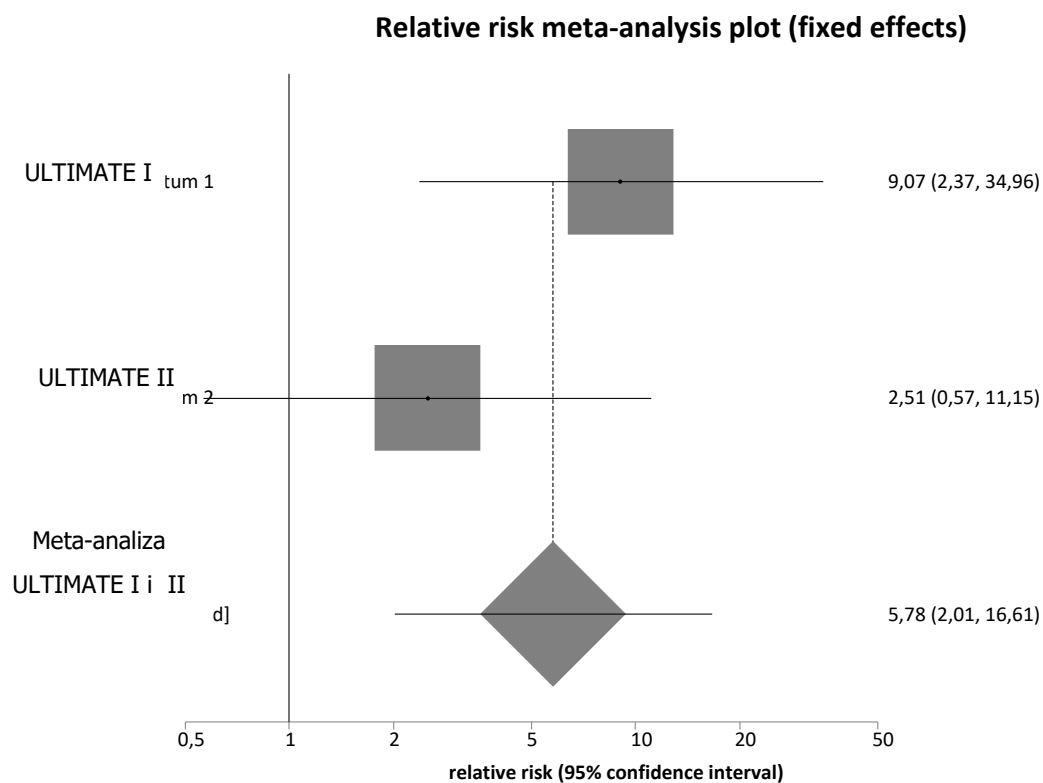
### Effect size meta-analysis plot [random effects]



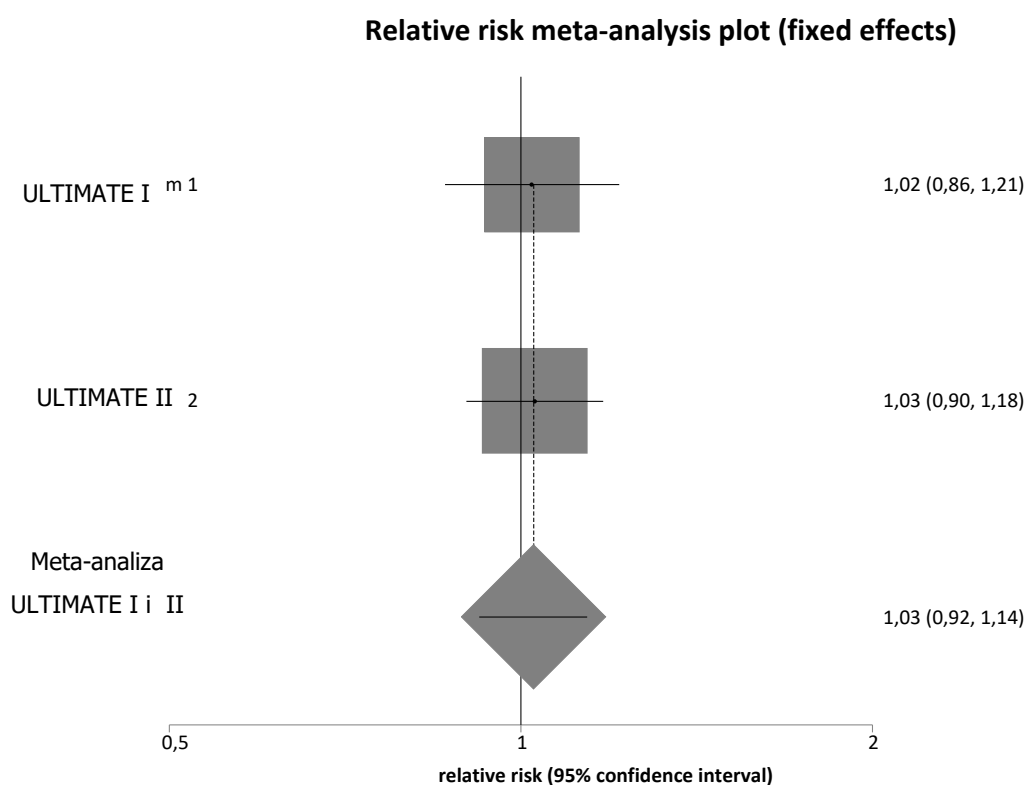
**Rysunek 19. Meta-analiza wyników badań ULTIMATE I i II dotyczących zastosowania ublituksymabu względem teryflunomidu w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego – zmiana objętości mózgu od wartości wyjściowej do 96 tygodnia**



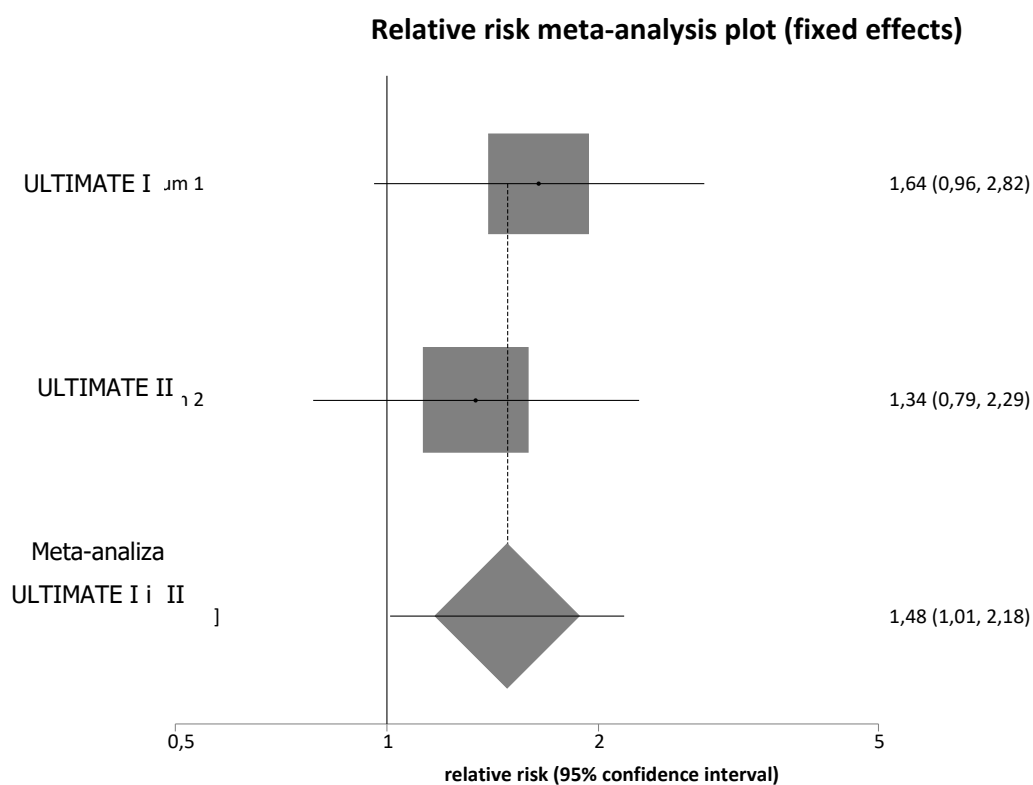
**Rysunek 20. Meta-analiza wyników badań ULTIMATE I i II dotyczących zastosowania ublituksymabu względem teryflunomidu w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego – ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia.**



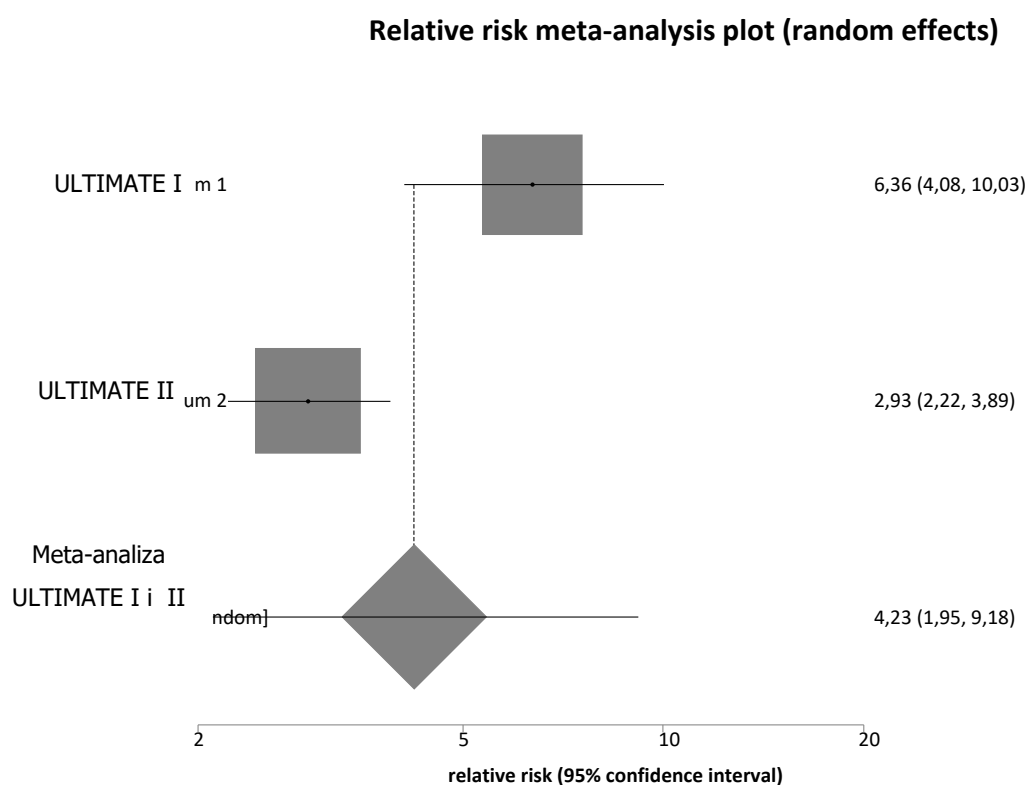
**Rysunek 21. Meta-analiza wyników badań ULTIMATE I i II dotyczących zastosowania ublituksymabu względem teryflunomidu w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego – ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych prowadzące do przerwania leczenia.**



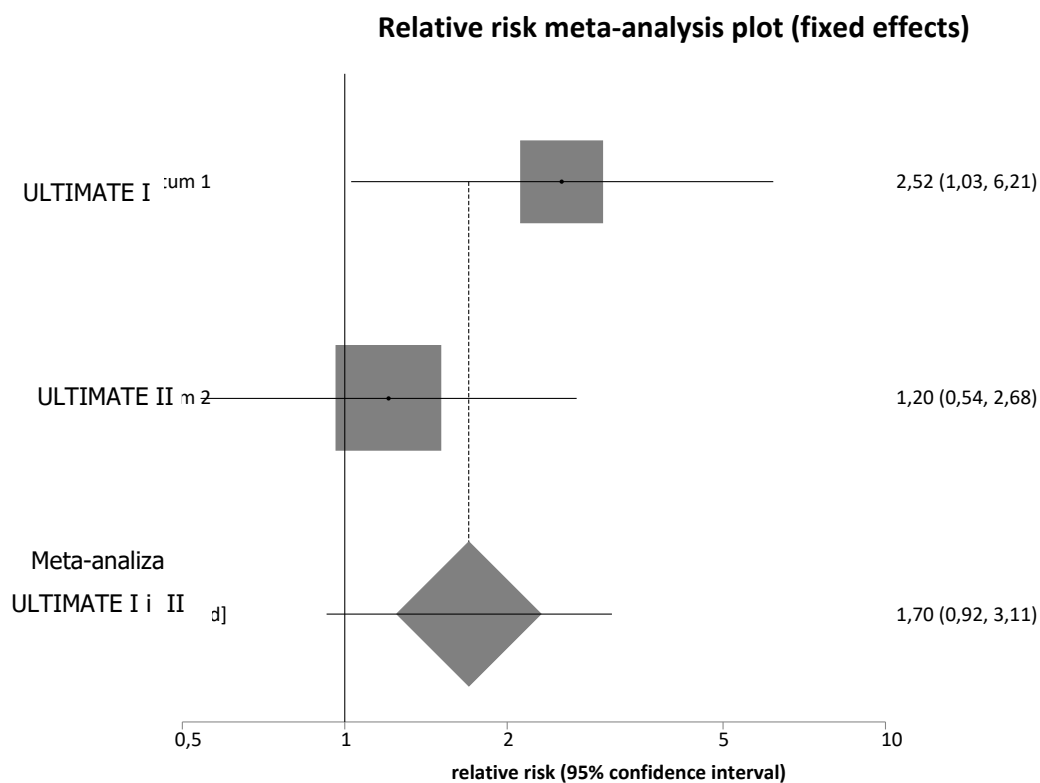
**Rysunek 22. Meta-analiza wyników badań ULTIMATE I i II dotyczących zastosowania ublituksymabu względem teryflunomidu w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego – ryzyko wystąpienia infekcji.**



**Rysunek 23. Meta-analiza wyników badań ULTIMATE I i II dotyczących zastosowania ublituksymabu względem teryflunomidu w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozсіяnego – ryzyko wystąpienia ciężkich infekcji.**

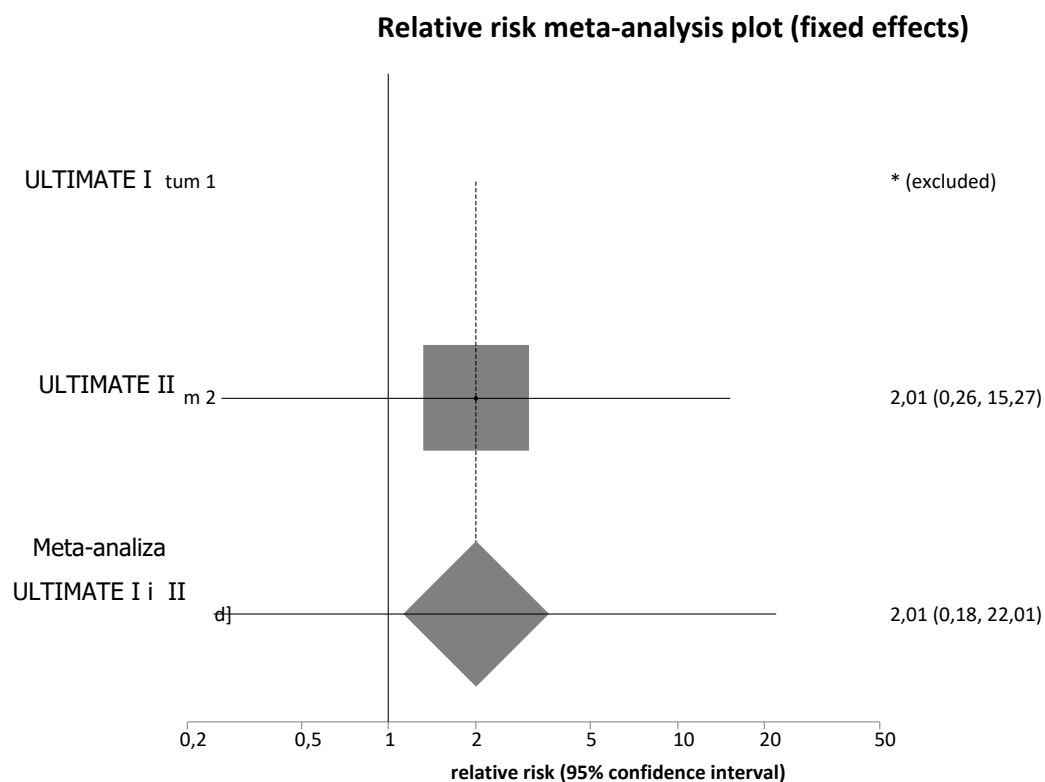


**Rysunek 24. Meta-analiza wyników badań ULTIMATE I i II dotyczących zastosowania ublituksymabu względem teryflunomidu w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego – ryzyko wystąpienia reakcji związanych z infuzją.**

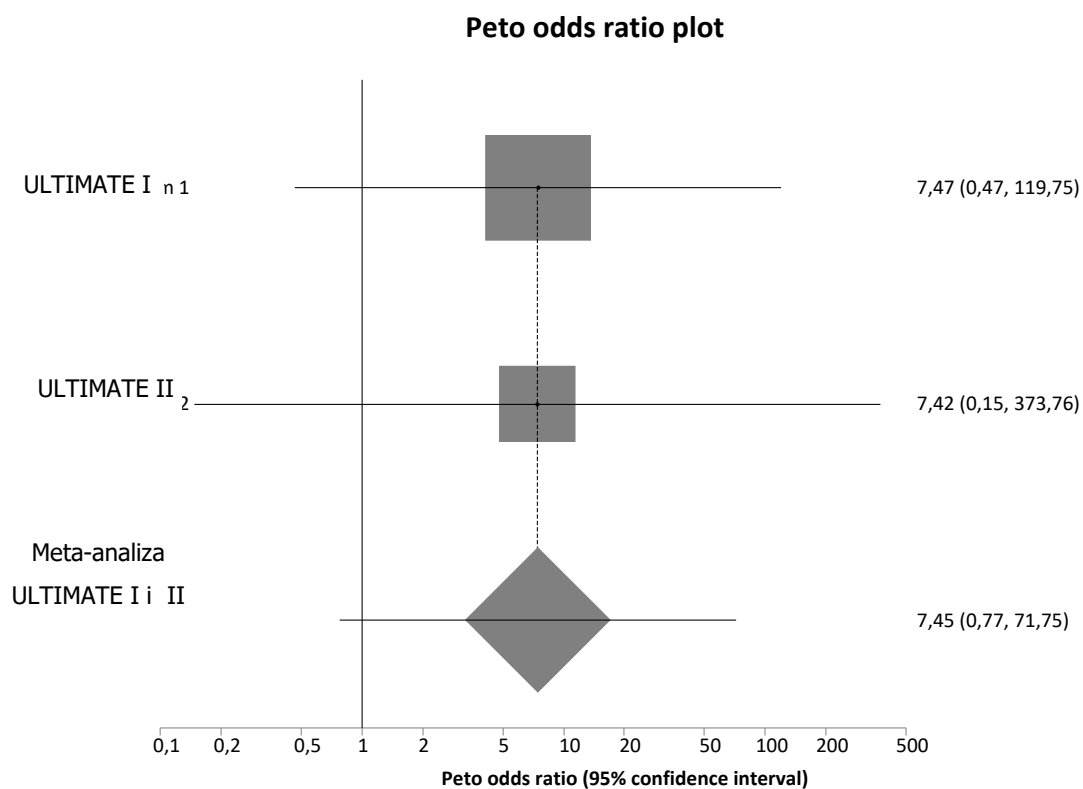


**Rysunek 25. Meta-analiza wyników badań ULTIMATE I i II dotyczących zastosowania ublituksymabu względem teryflunomidu w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego – ryzyko wystąpienia ciężkich infekcji.**

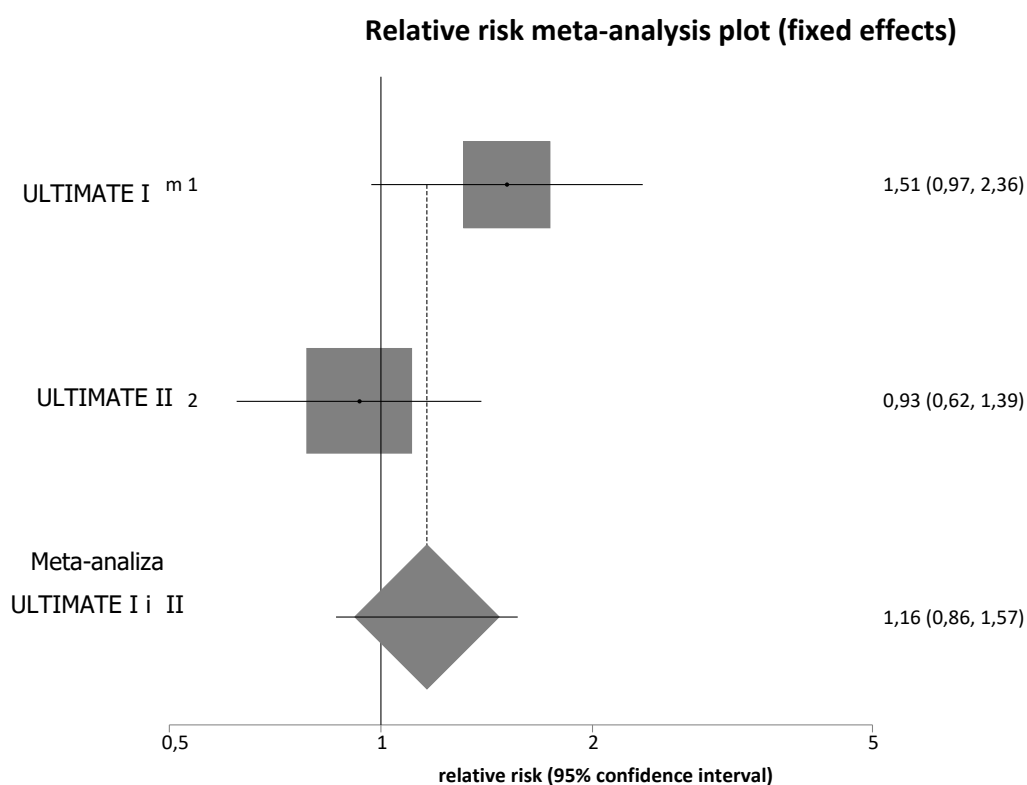




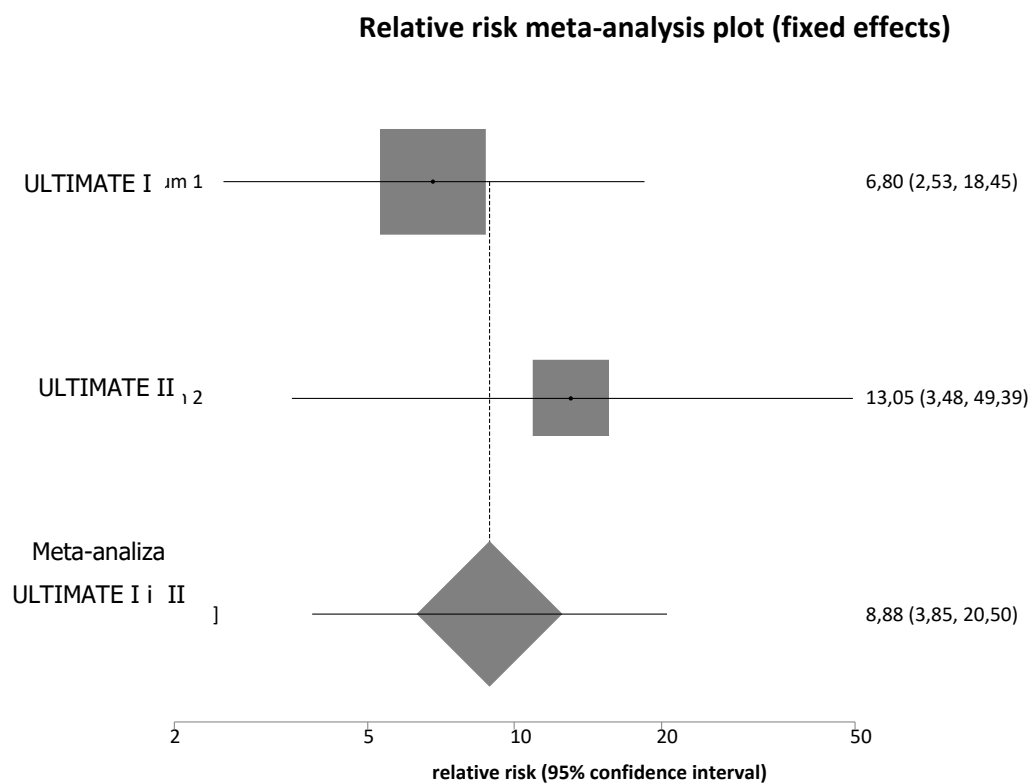
**Rysunek 26. Meta-analiza wyników badań ULTIMATE I i II dotyczących zastosowania ublituksymabu względem teryflunomidu w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego – ryzyko wystąpienia nowotworów złośliwych.**



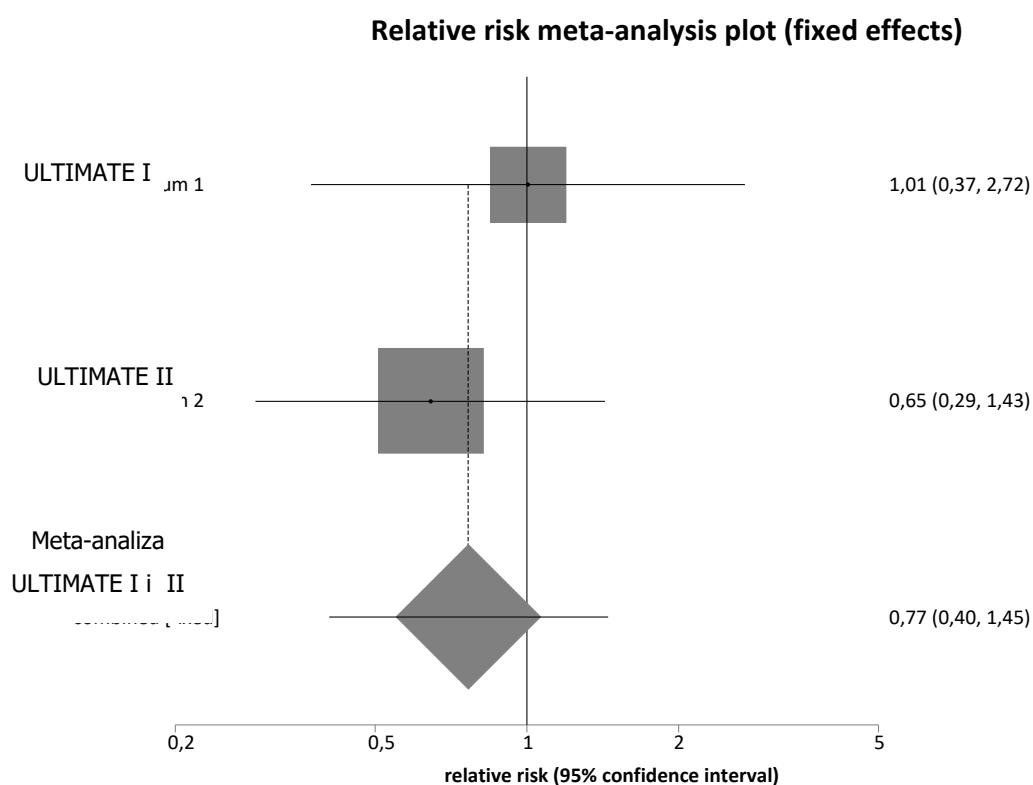
**Rysunek 27. Meta-analiza wyników badań ULTIMATE I i II dotyczących zastosowania ublituksymabu względem teryflunomidu w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego – ryzyko wystąpienia zgonu.**



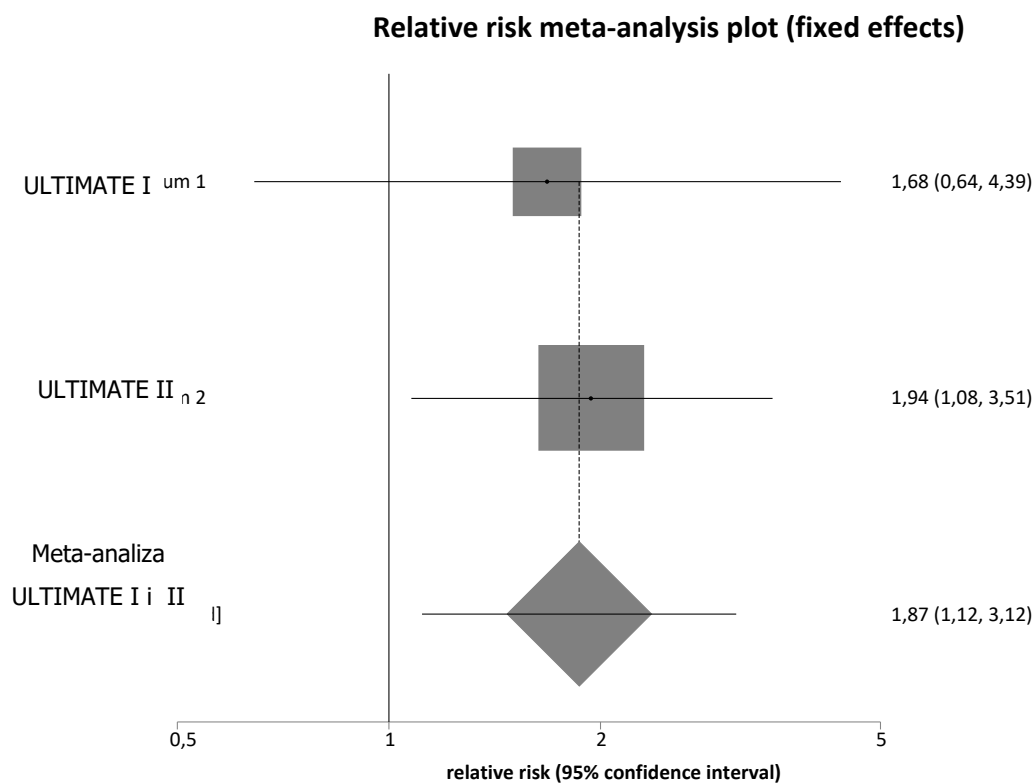
**Rysunek 28. Meta-analiza wyników badań ULTIMATE I i II dotyczących zastosowania ublituksymabu względem teryflunomidu w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego – ryzyko wystąpienia zaburzeń krwi i układu chłonnego ogółem.**



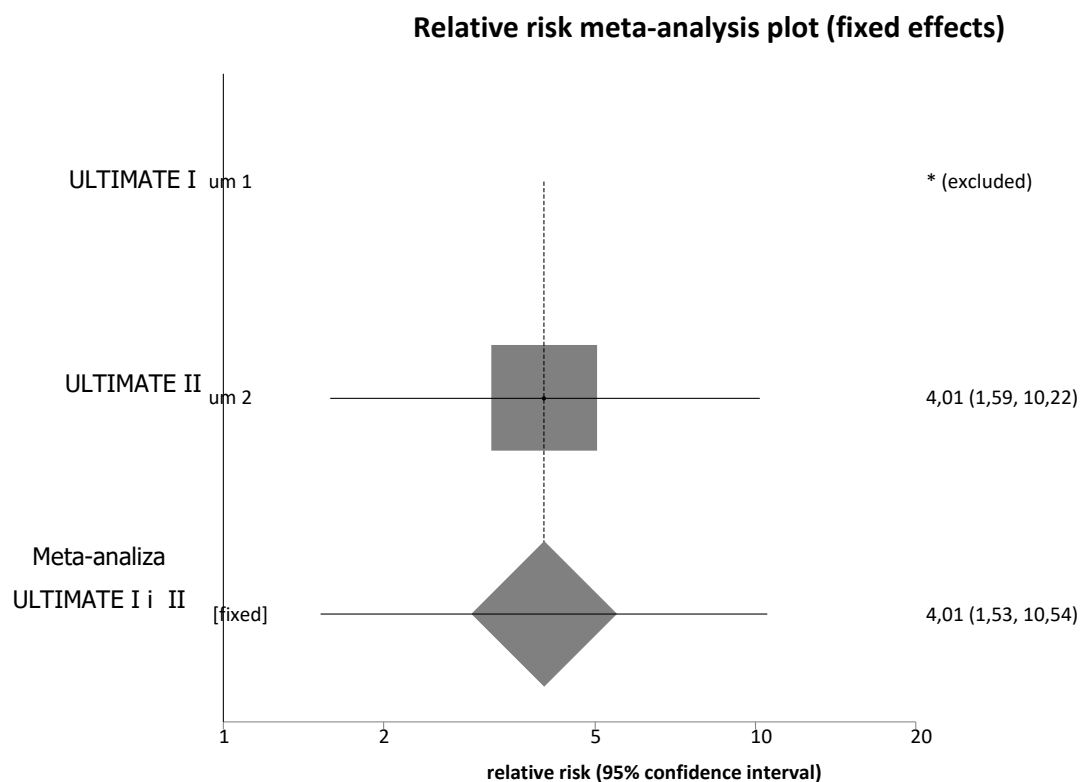
**Rysunek 29. Meta-analiza wyników badań ULTIMATE I i II dotyczących zastosowania ublituksymabu względem teryflunomidu w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego – ryzyko wystąpienia limfopenii.**



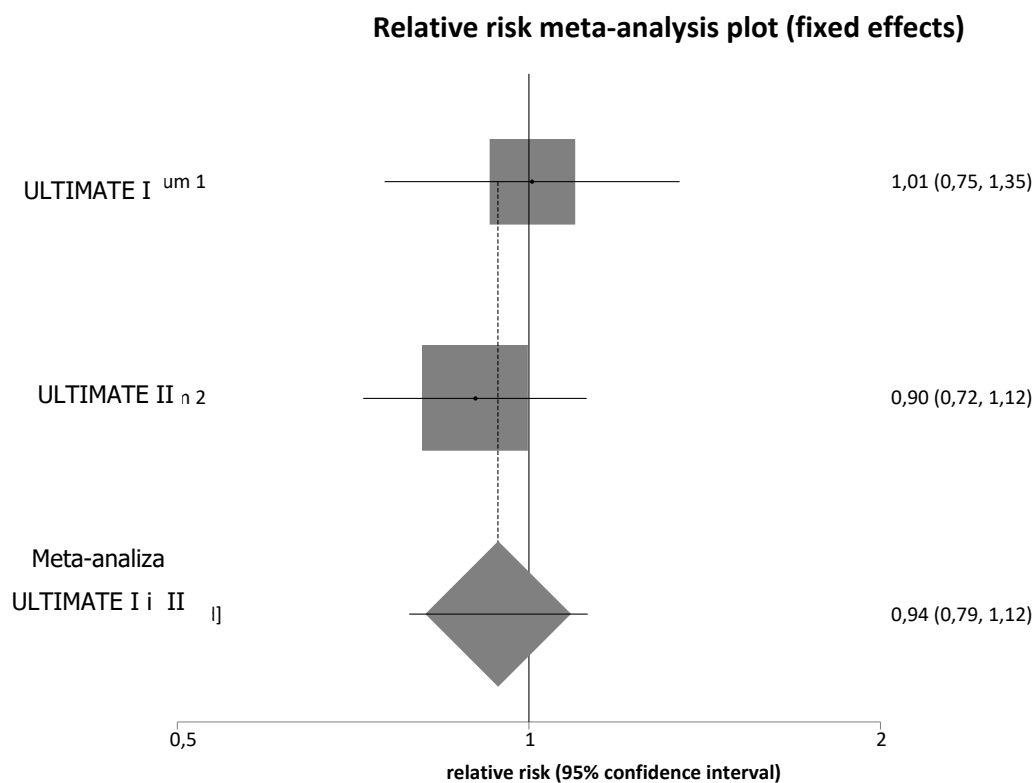
**Rysunek 30. Meta-analiza wyników badań ULTIMATE I i II dotyczących zastosowania ublituksymabu względem teryflunomidu w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego – ryzyko wystąpienia anemii.**



**Rysunek 31. Meta-analiza wyników badań ULTIMATE I i II dotyczących zastosowania ublituksymabu względem teryflunomidu w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego – ryzyko wystąpienia zaburzeń kardiologicznych ogółem.**

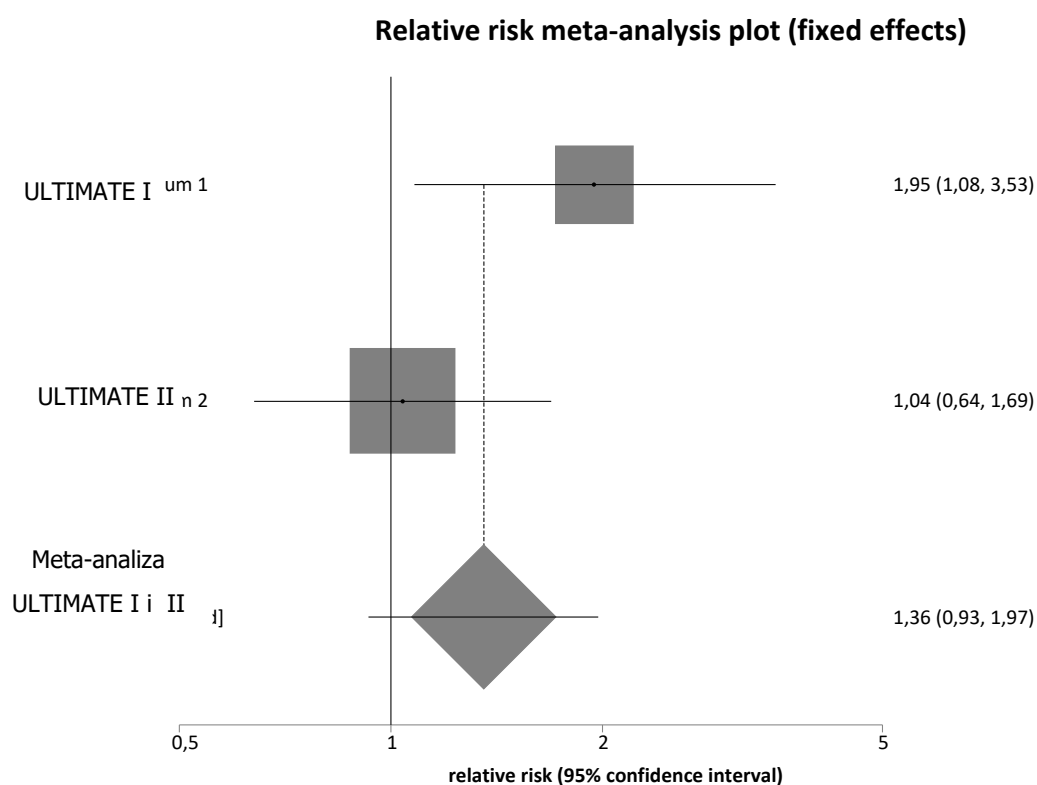


**Rysunek 32. Meta-analiza wyników badań ULTIMATE I i II dotyczących zastosowania ublituksymabu względem teryflunomidu w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego – ryzyko wystąpienia tachykardii zatokowej.**

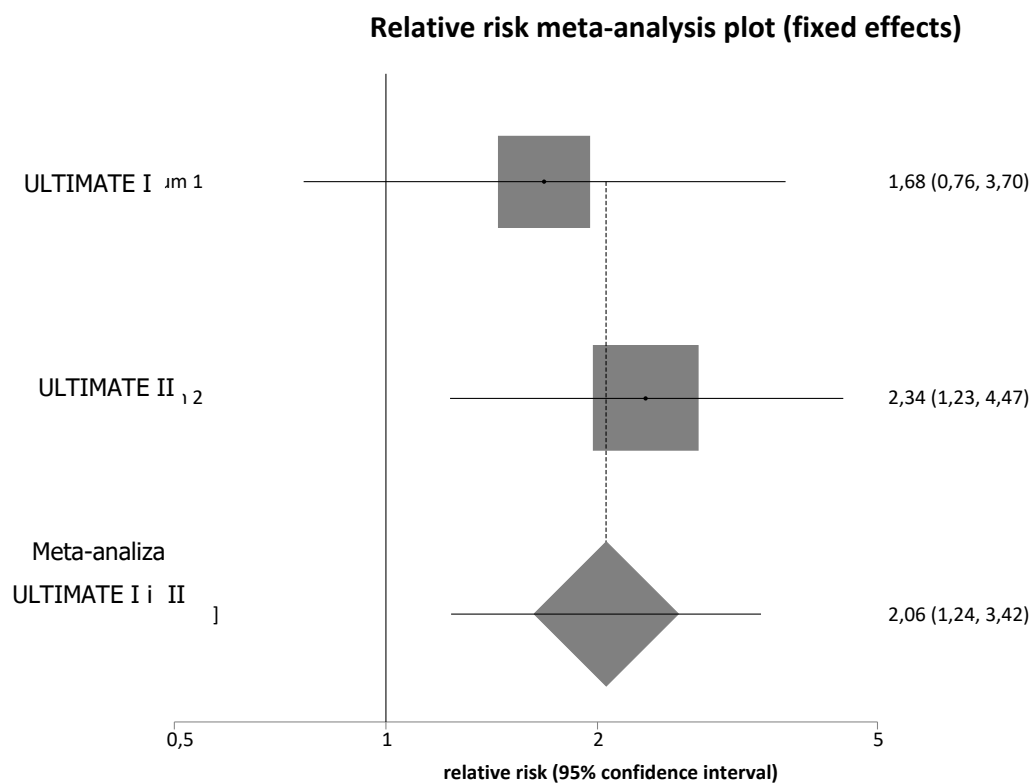


**Rysunek 33. Meta-analiza wyników badań ULTIMATE I i II dotyczących zastosowania ublituksymabu względem teryflunomidu w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego – ryzyko wystąpienia zaburzeń żołądkowo-jelitowych ogółem.**

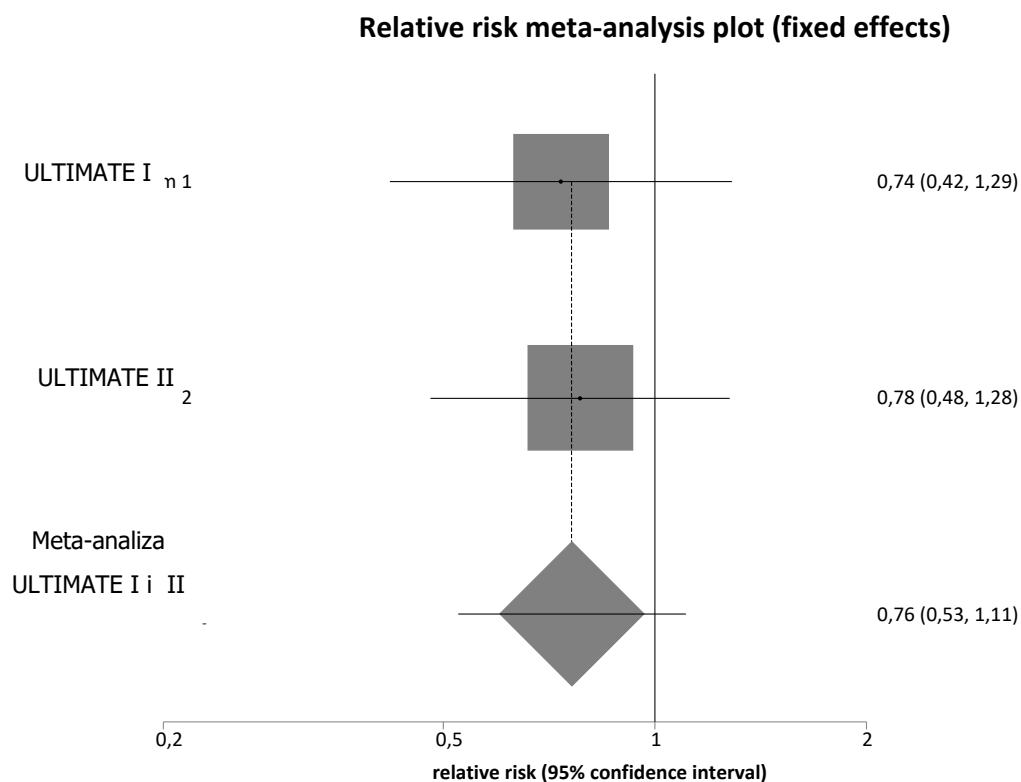




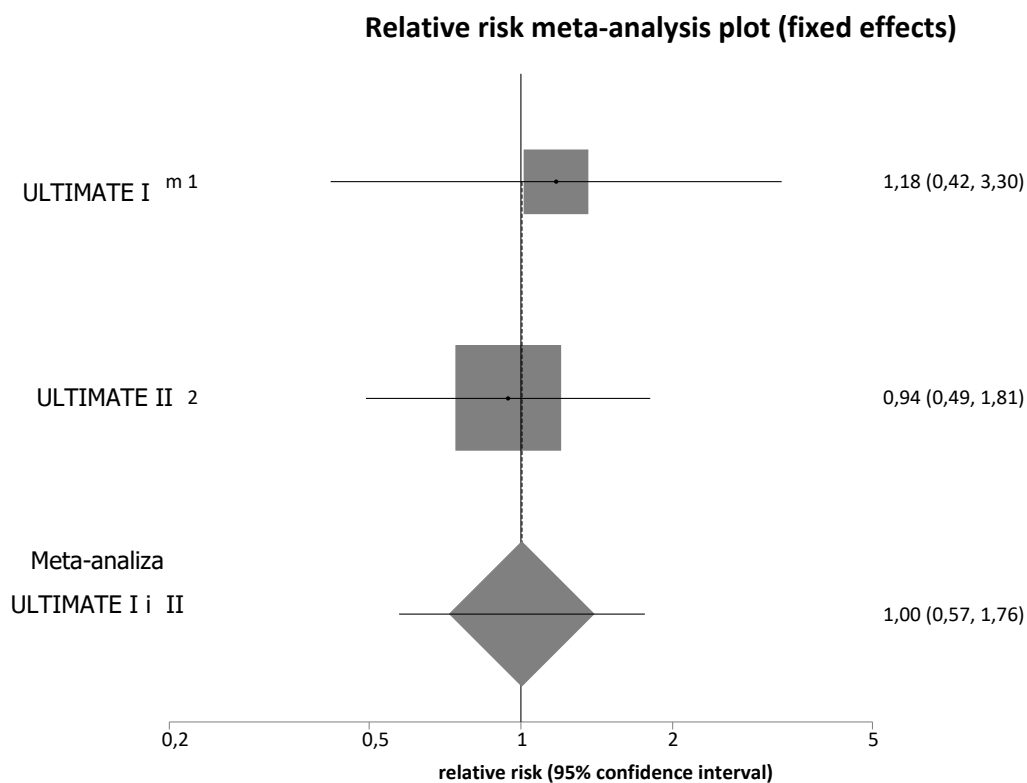
**Rysunek 34. Meta-analiza wyników badań ULTIMATE I i II dotyczących zastosowania ublituksymabu względem teryflunomidu w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego – ryzyko wystąpienia nudności.**



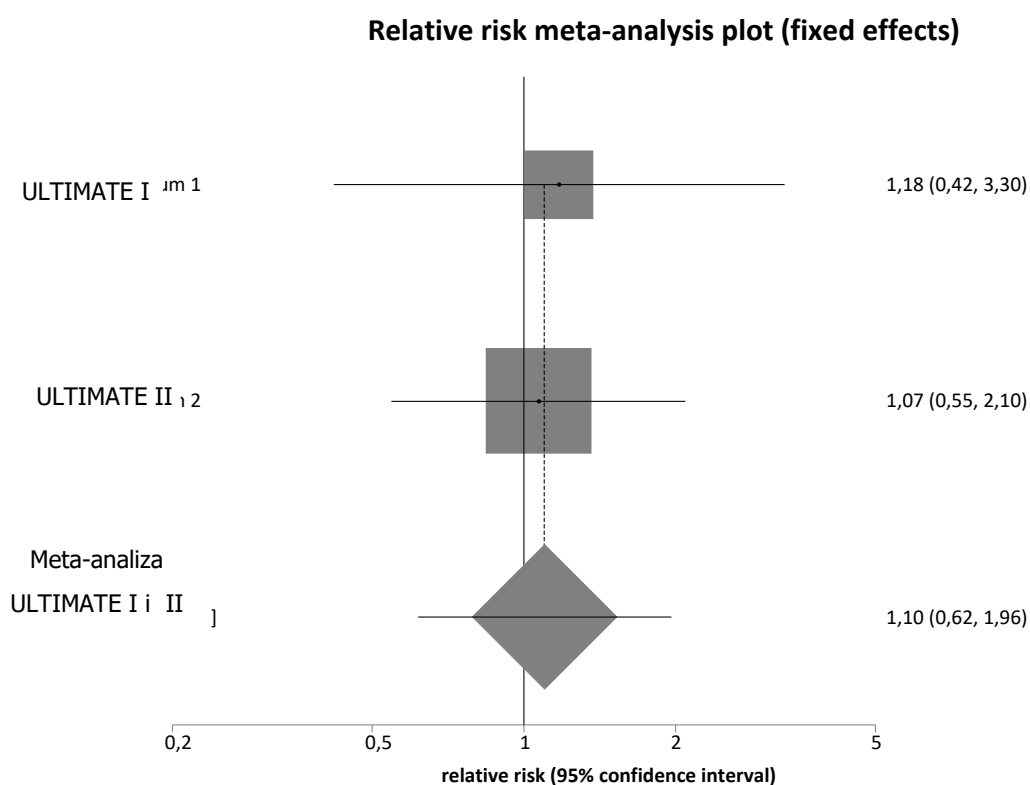
**Rysunek 35. Meta-analiza wyników badań ULTIMATE I i II dotyczących zastosowania ublituksymabu względem teryflunomidu w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego – ryzyko wystąpienia bólu brzucha.**



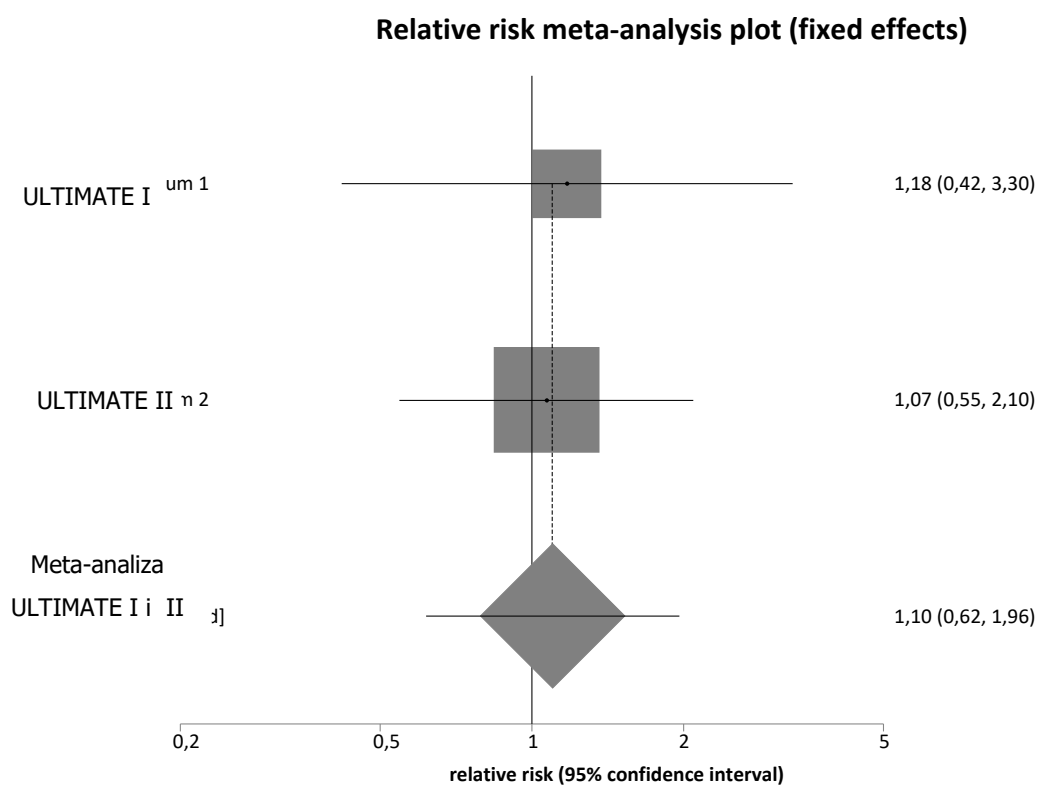
**Rysunek 36. Meta-analiza wyników badań ULTIMATE I i II dotyczących zastosowania ublituksymabu względem teryflunomidu w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego – ryzyko wystąpienia biegunki.**



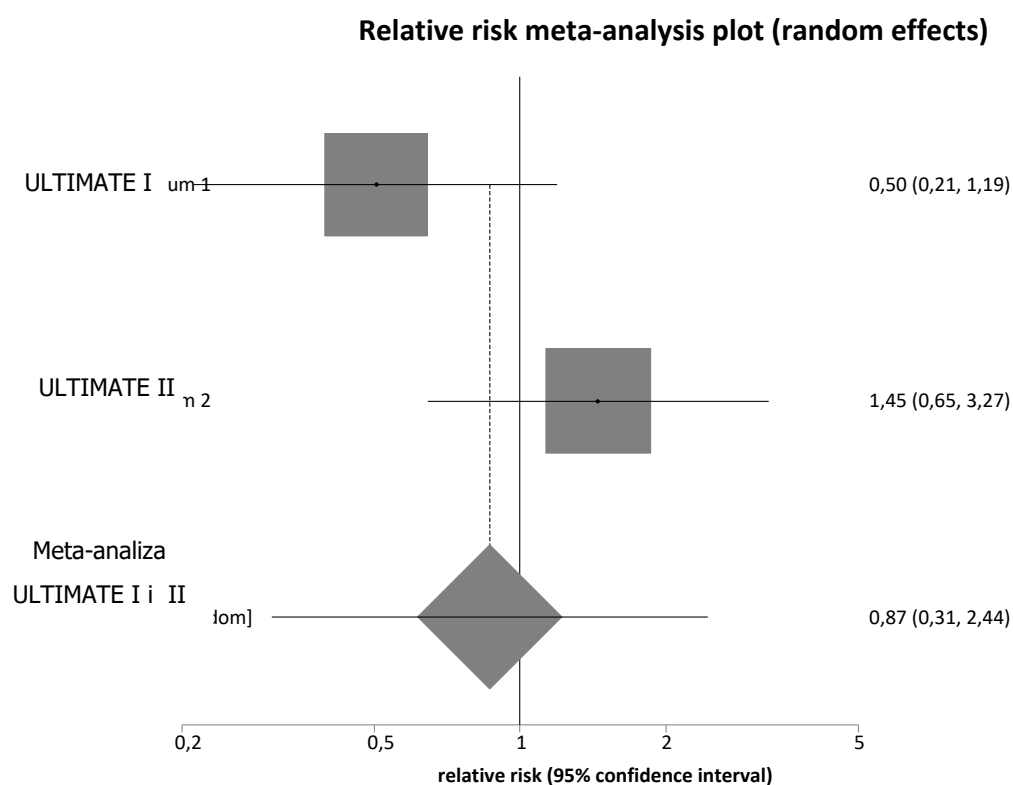
**Rysunek 37. Meta-analiza wyników badań ULTIMATE I i II dotyczących zastosowania ublituksymabu względem teryflunomidu w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego – ryzyko wystąpienia zaparcia.**



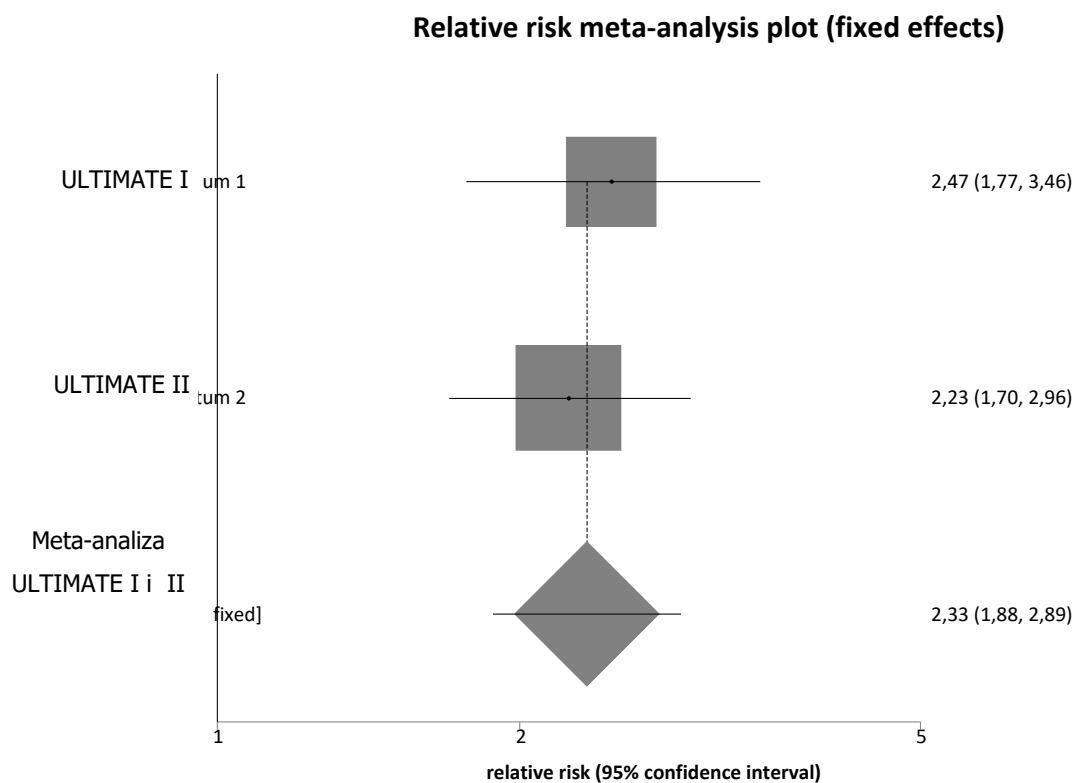
**Rysunek 38. Meta-analiza wyników badań ULTIMATE I i II dotyczących zastosowania ublituksymabu względem teryflunomidu w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego – ryzyko wystąpienia niestrawności.**



**Rysunek 39. Meta-analiza wyników badań ULTIMATE I i II dotyczących zastosowania ublituksymabu względem teryflunomidu w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozlanego – ryzyko wystąpienia bólu zęba.**

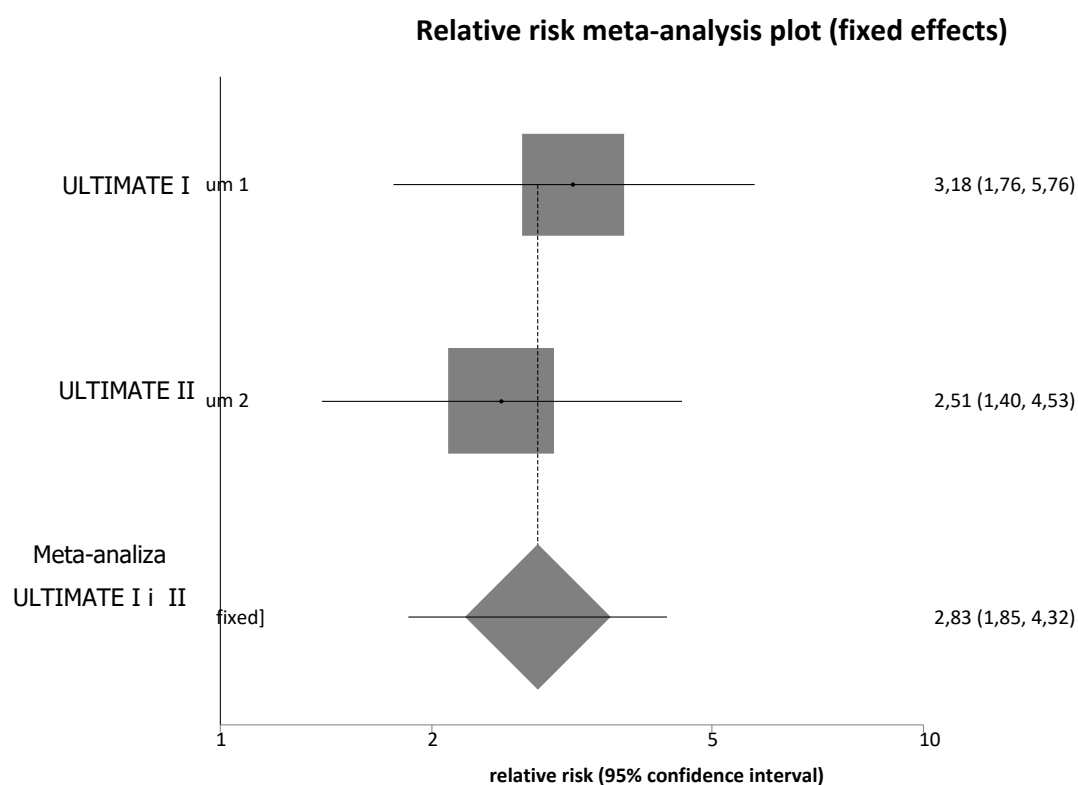


**Rysunek 40. Meta-analiza wyników badań ULTIMATE I i II dotyczących zastosowania ublituksymabu względem teryflunomidu w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego – ryzyko wystąpienia bólu nadbrzusza.**

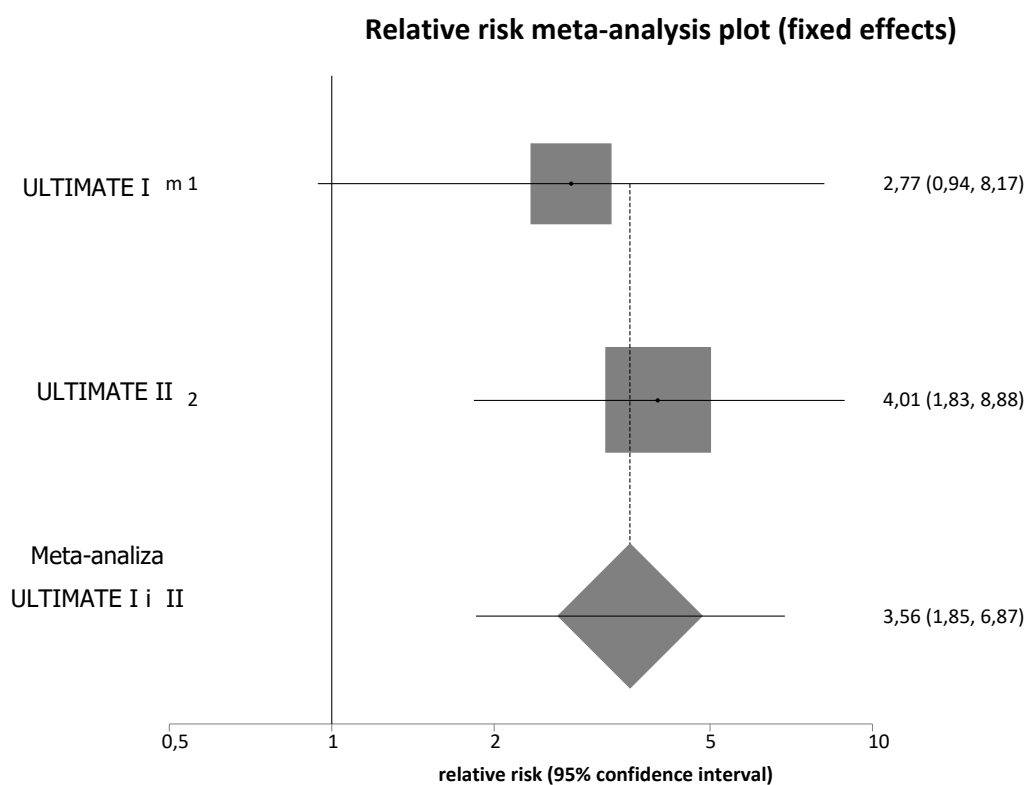


**Rysunek 41. Meta-analiza wyników badań ULTIMATE I i II dotyczących zastosowania ublituksymabu względem teryflunomidu w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego – ryzyko wystąpienia zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania.**

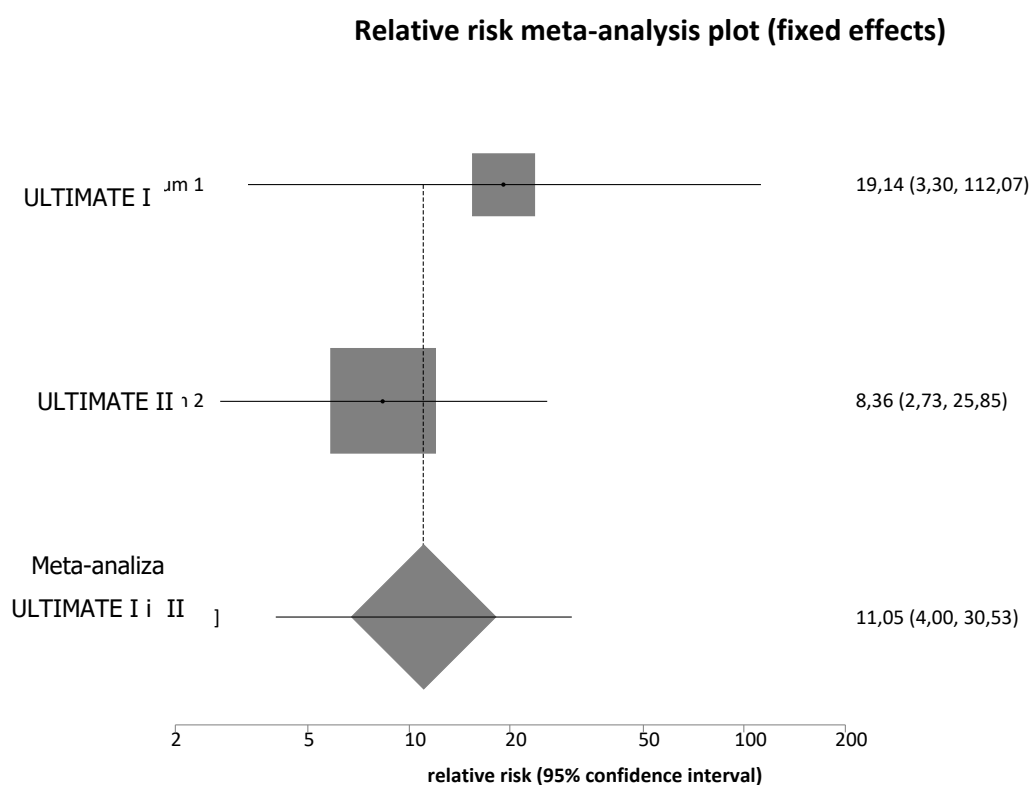




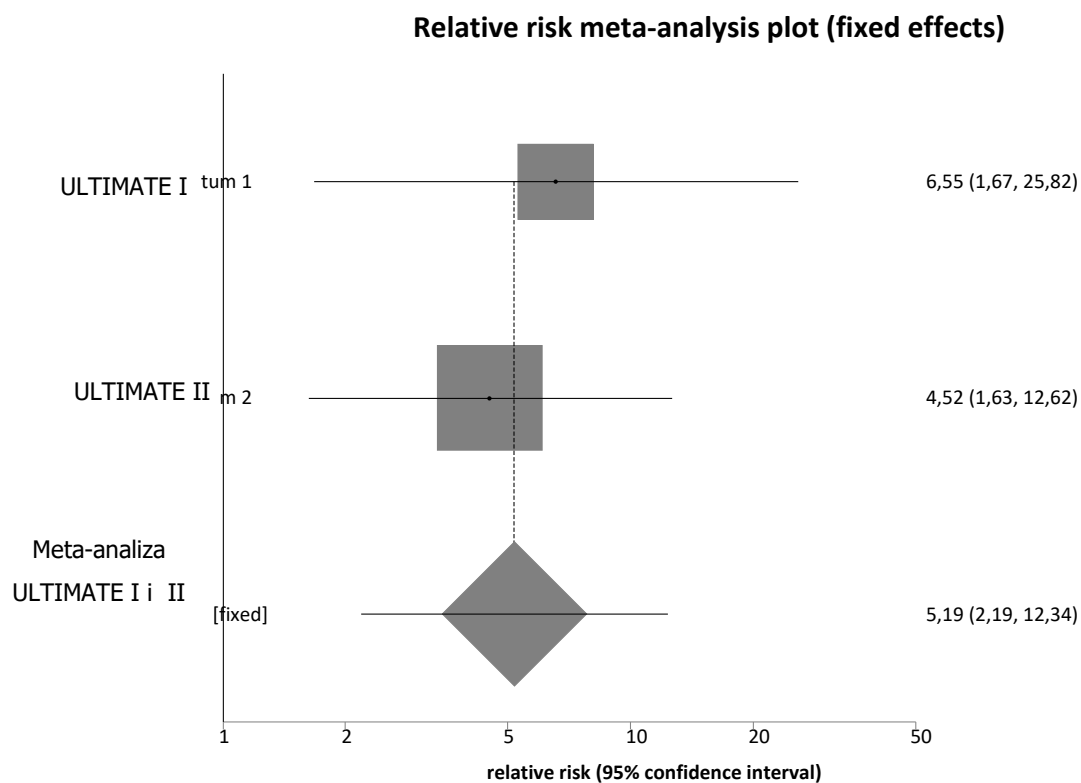
**Rysunek 42. Meta-analiza wyników badań ULTIMATE I i II dotyczących zastosowania ublituksymabu względem teryflunomidu w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego – ryzyko wystąpienia gorączki.**



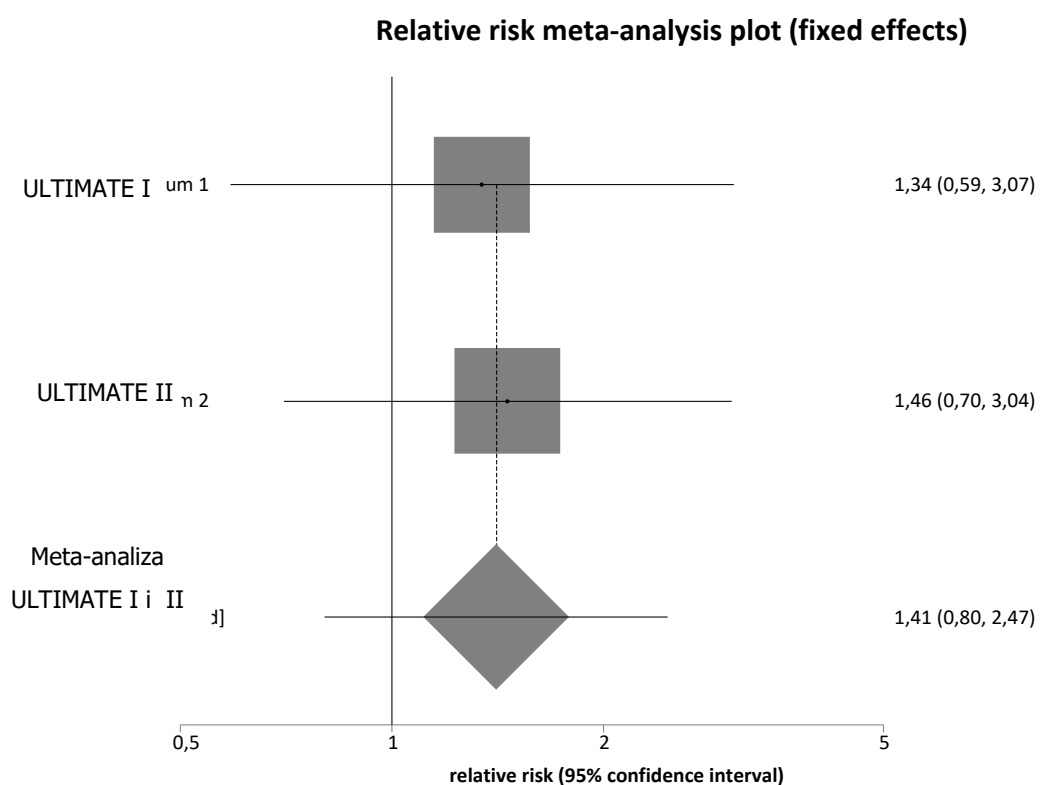
**Rysunek 43. Meta-analiza wyników badań ULTIMATE I i II dotyczących zastosowania ublitksymabu względem teryflunomidu w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego – ryzyko wystąpienia objawów grypopodobnych.**



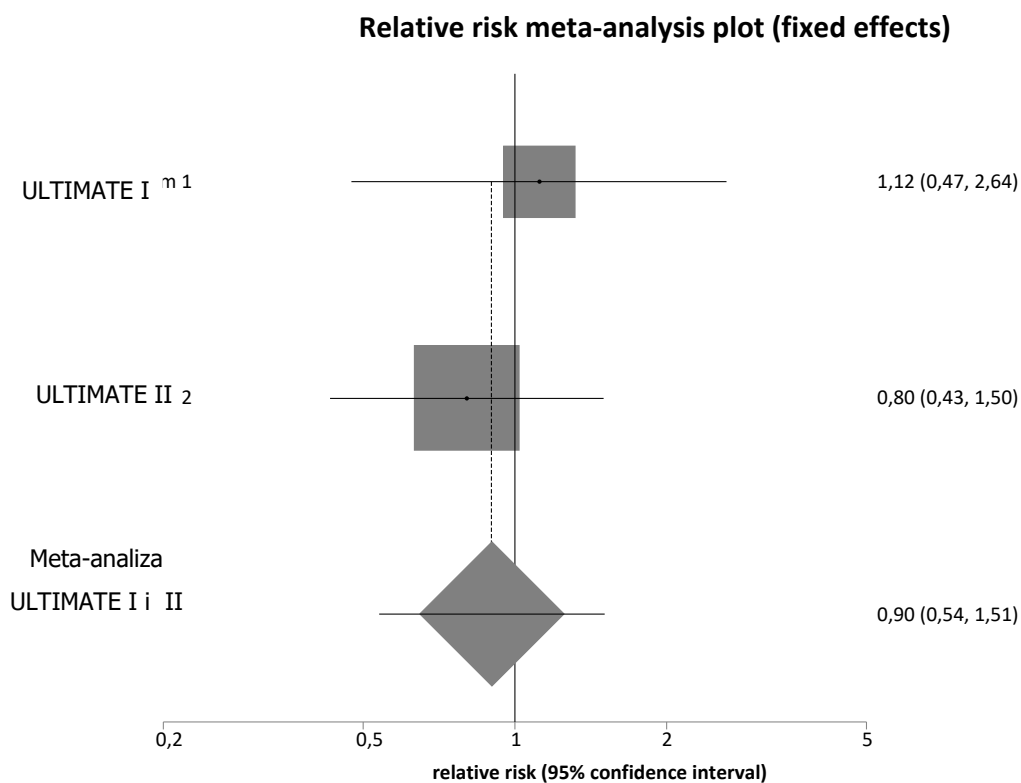
**Rysunek 44. Meta-analiza wyników badań ULTIMATE I i II dotyczących zastosowania ublituksymabu względem teryflunomidu w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego – ryzyko wystąpienia dreszczy.**



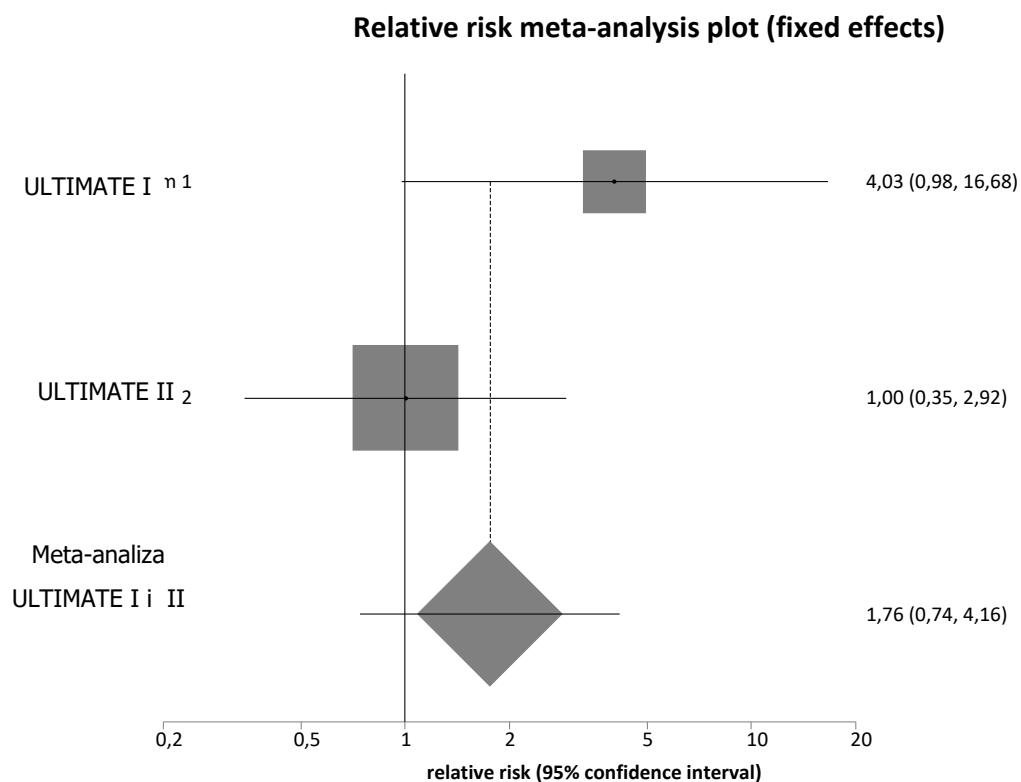
**Rysunek 45. Meta-analiza wyników badań ULTIMATE I i II dotyczących zastosowania ublituksymabu względem teryflunomidu w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego – ryzyko wystąpienia hipertermii.**



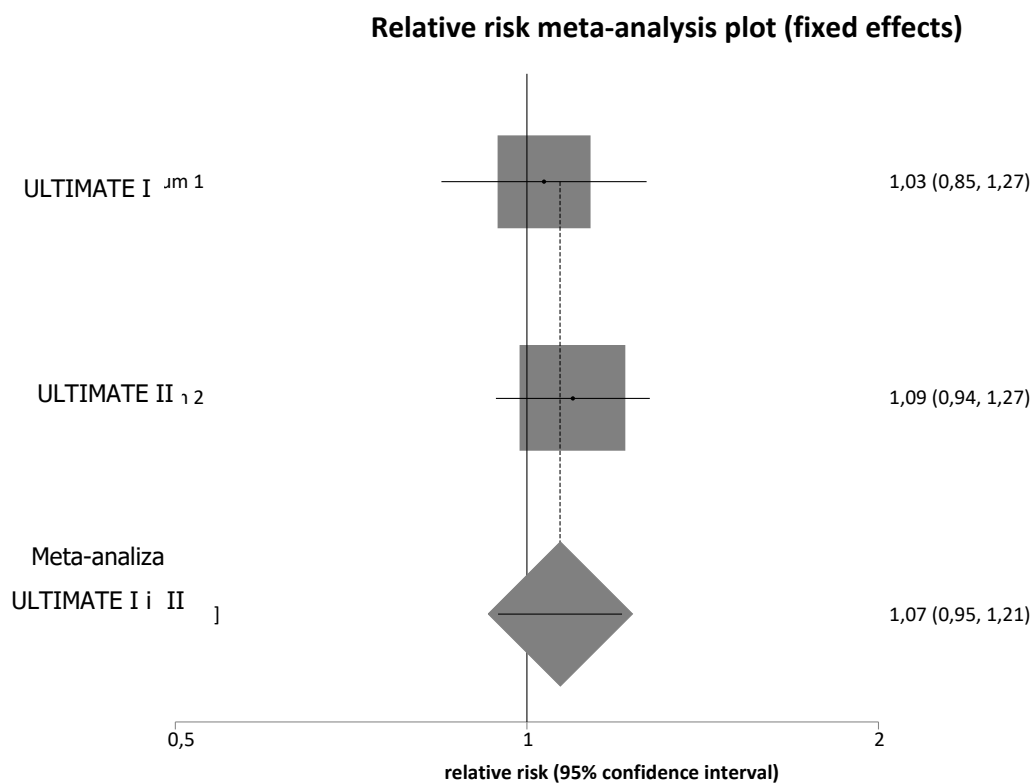
**Rysunek 46. Meta-analiza wyników badań ULTIMATE I i II dotyczących zastosowania ublituksymabu względem teryflunomidu w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego – ryzyko wystąpienia zmęczenia.**



**Rysunek 47. Meta-analiza wyników badań ULTIMATE I i II dotyczących zastosowania ublituksymabu względem teryflunomidu w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego – ryzyko wystąpienia osłabienia.**

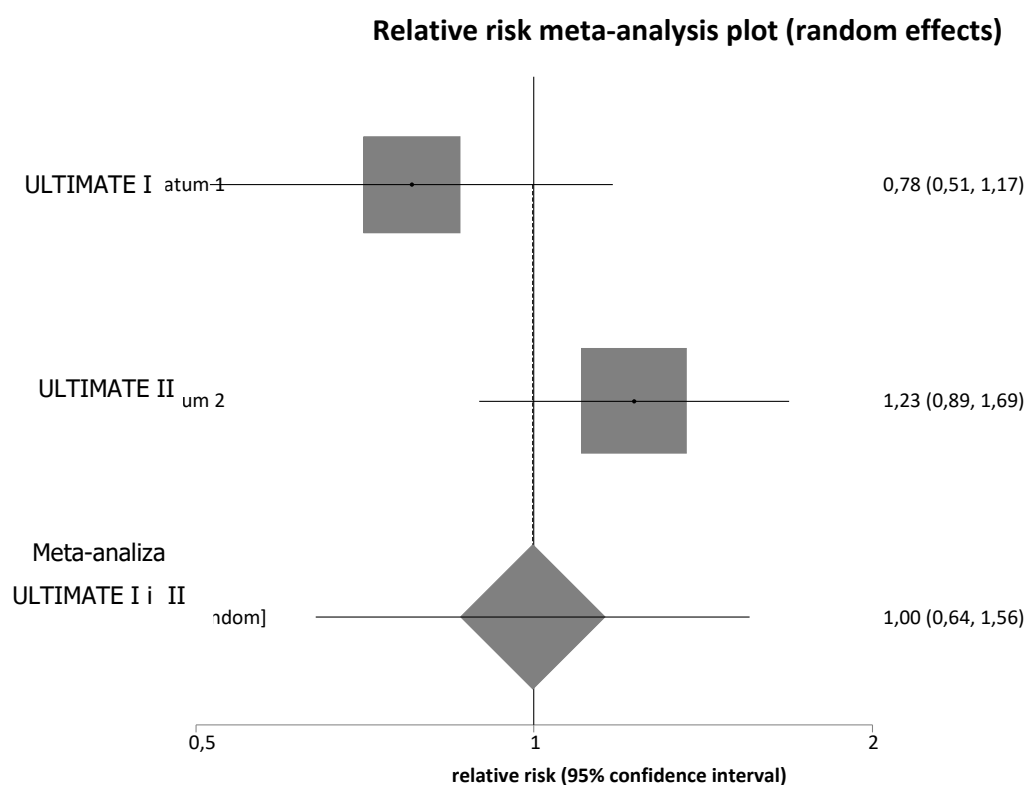


**Rysunek 48. Meta-analiza wyników badań ULTIMATE I i II dotyczących zastosowania ublituksymabu względem teryflunomidu w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego – ryzyko wystąpienia zaburzeń układu immunologicznego ogółem.**

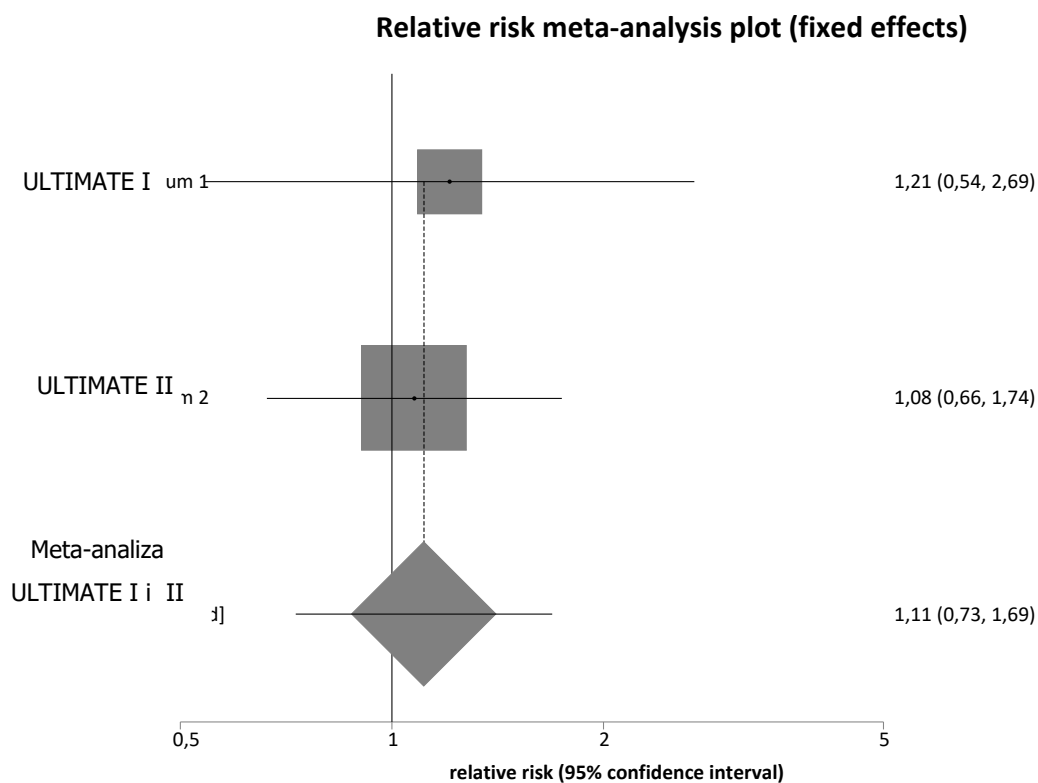


**Rysunek 49. Meta-analiza wyników badań ULTIMATE I i II dotyczących zastosowania ublituksymabu względem teryflunomidu w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego – ryzyko wystąpienia infekcji i zakażeń pasożytniczych ogółem.**

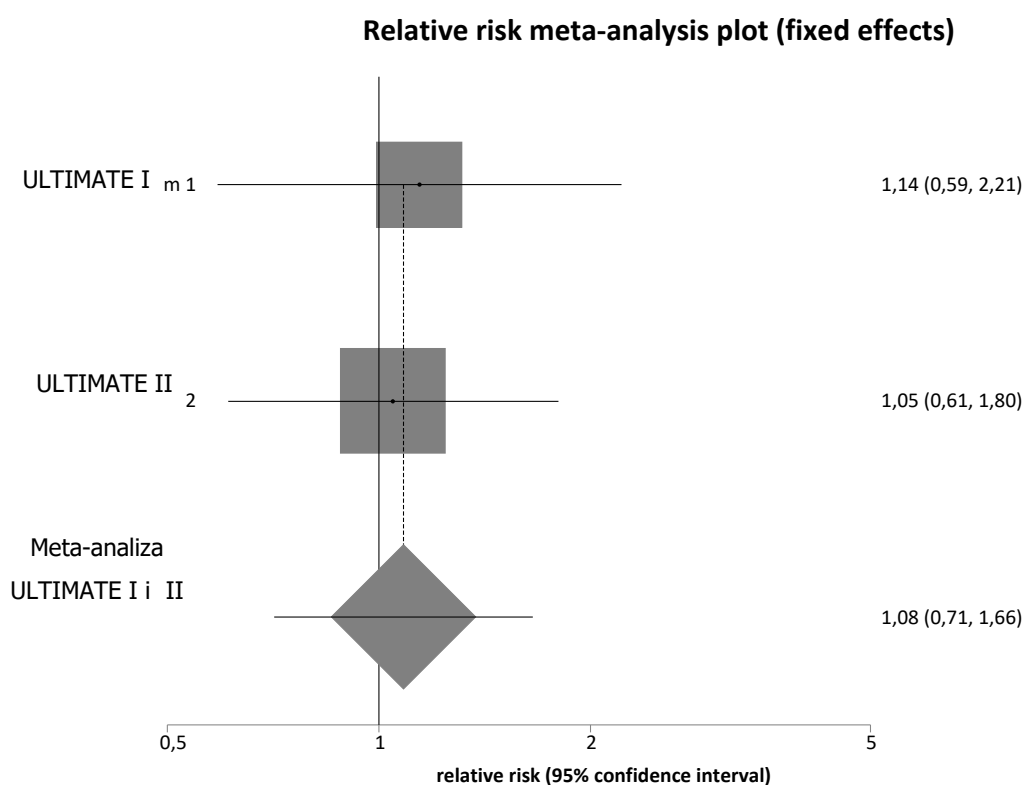




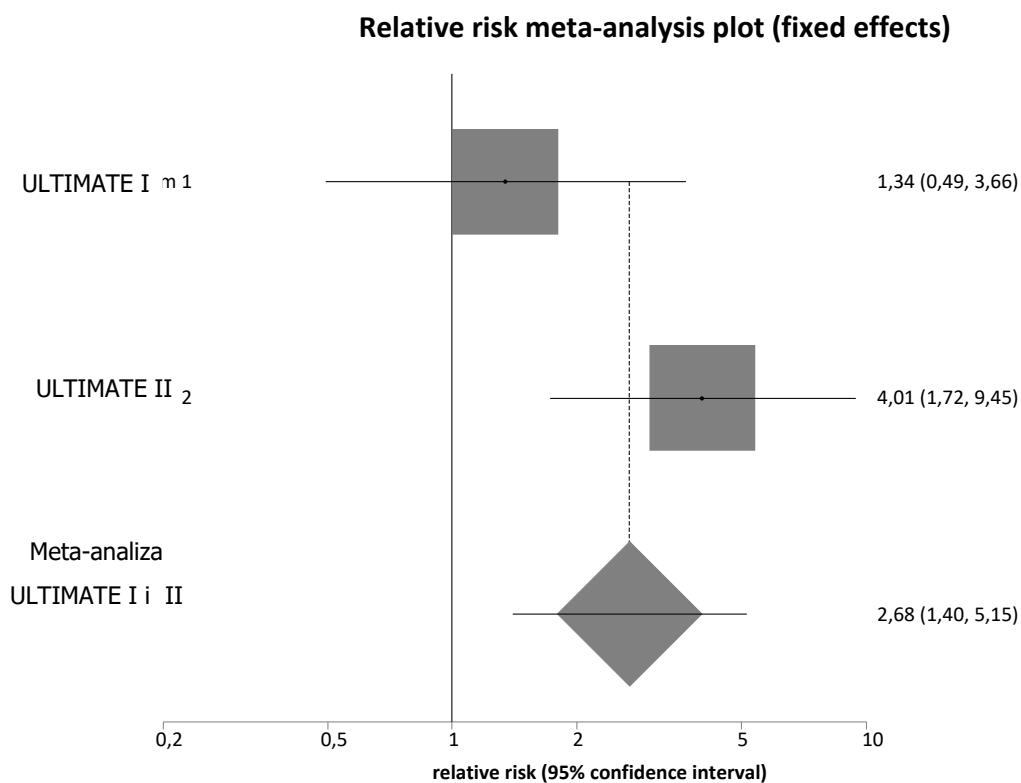
**Rysunek 50. Meta-analiza wyników badań ULTIMATE I i II dotyczących zastosowania ublituksymabu względem teryflunomidu w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego – ryzyko wystąpienia zapalenia nosogardła.**



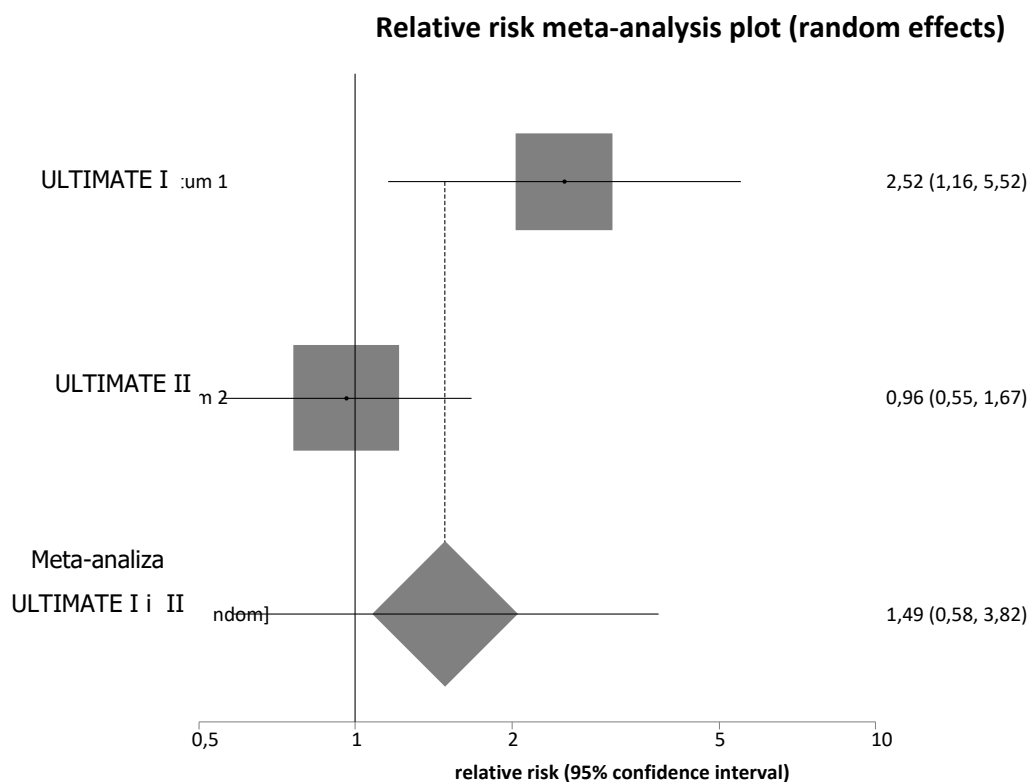
**Rysunek 51. Meta-analiza wyników badań ULTIMATE I i II dotyczących zastosowania ublituksymabu względem teryflunomidu w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego – ryzyko wystąpienia infekcji dróg oddechowych.**



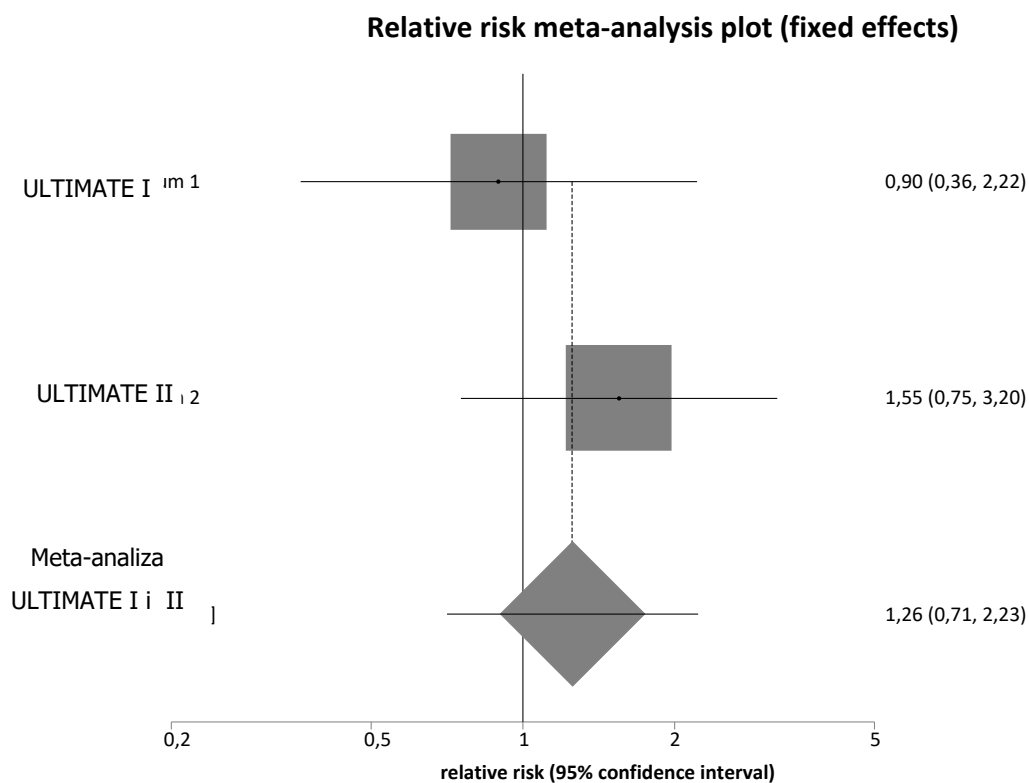
**Rysunek 52. Meta-analiza wyników badań ULTIMATE I i II dotyczących zastosowania ublituksymabu względem teryflunomidu w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego – ryzyko wystąpienia infekcji górnych dróg oddechowych.**



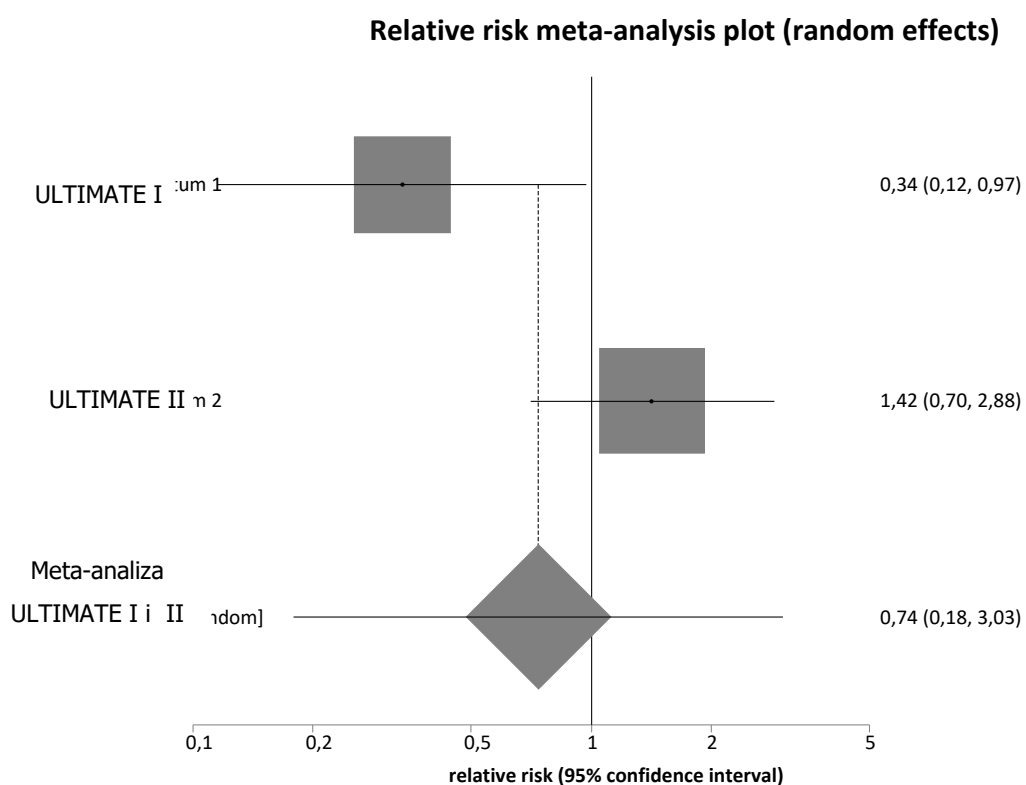
**Rysunek 53. Meta-analiza wyników badań ULTIMATE I i II dotyczących zastosowania ublituksymabu względem teryflunomidu w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego – ryzyko wystąpienia bólu gardła.**



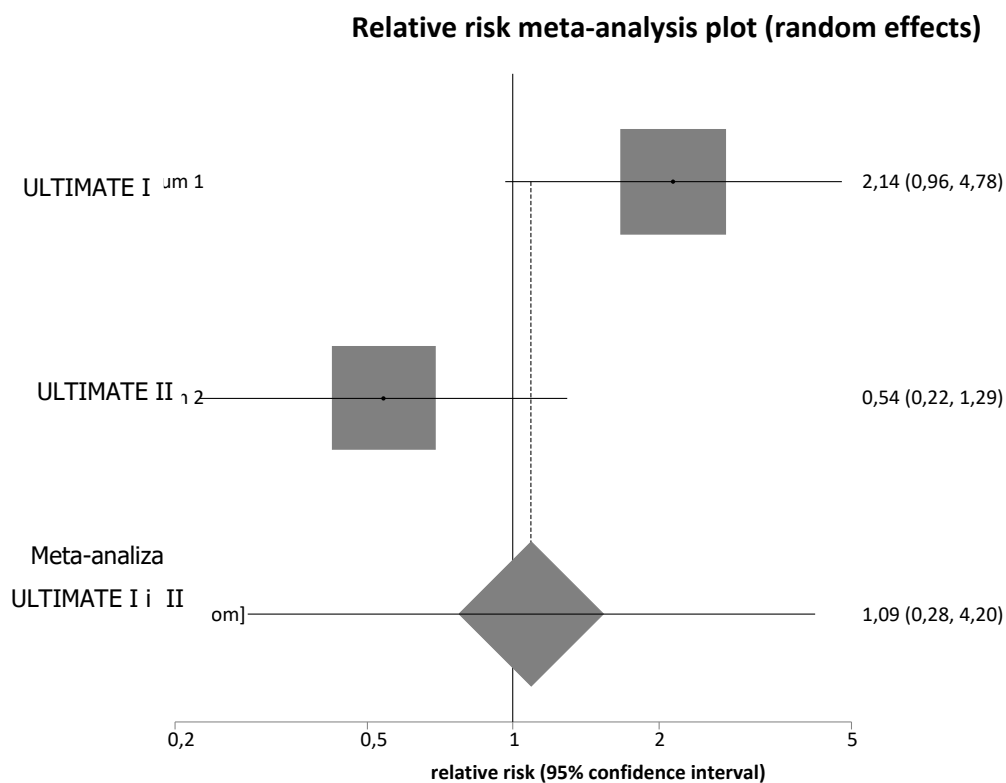
**Rysunek 54. Meta-analiza wyników badań ULTIMATE I i II dotyczących zastosowania ublituksymabu względem teryflunomidu w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego – ryzyko wystąpienia wirusowej infekcji dróg oddechowych.**



**Rysunek 55. Meta-analiza wyników badań ULTIMATE I i II dotyczących zastosowania ublituksymabu względem teryflunomidu w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego – ryzyko wystąpienia zapalenia pęcherza.**



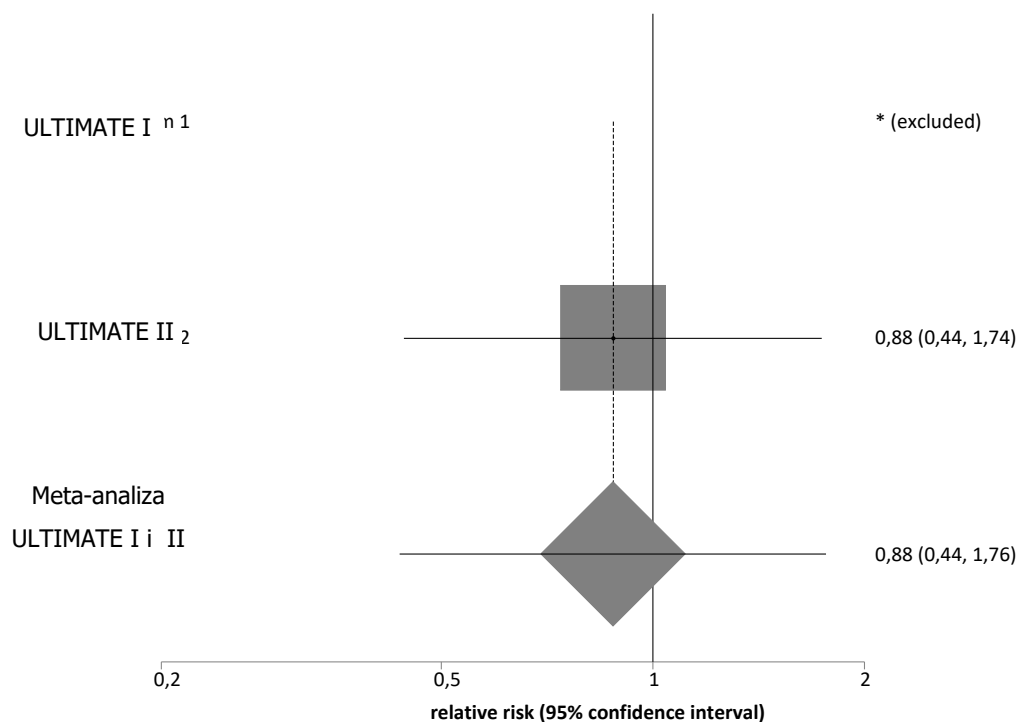
**Rysunek 56. Meta-analiza wyników badań ULTIMATE I i II dotyczących zastosowania ublituksymabu względem teryflunomidu w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego – ryzyko wystąpienia zapalenia zatok.**



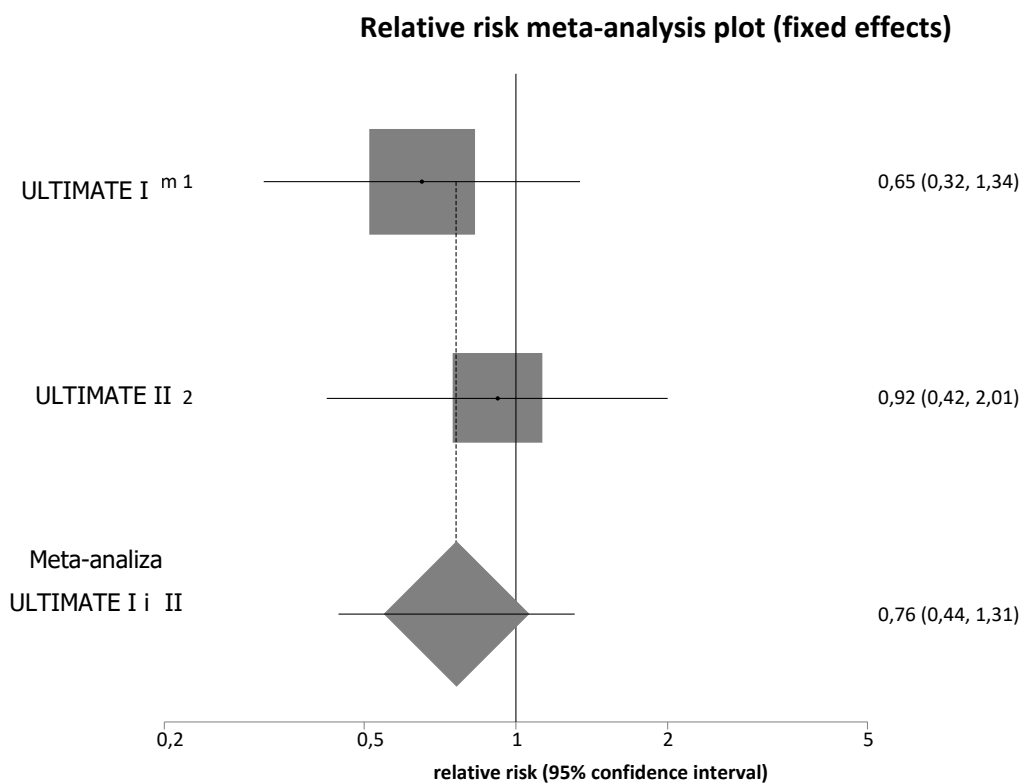
**Rysunek 57. Meta-analiza wyników badań ULTIMATE I i II dotyczących zastosowania ublituksymabu względem teryflunomidu w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego – ryzyko wystąpienia zapalenia kataru.**



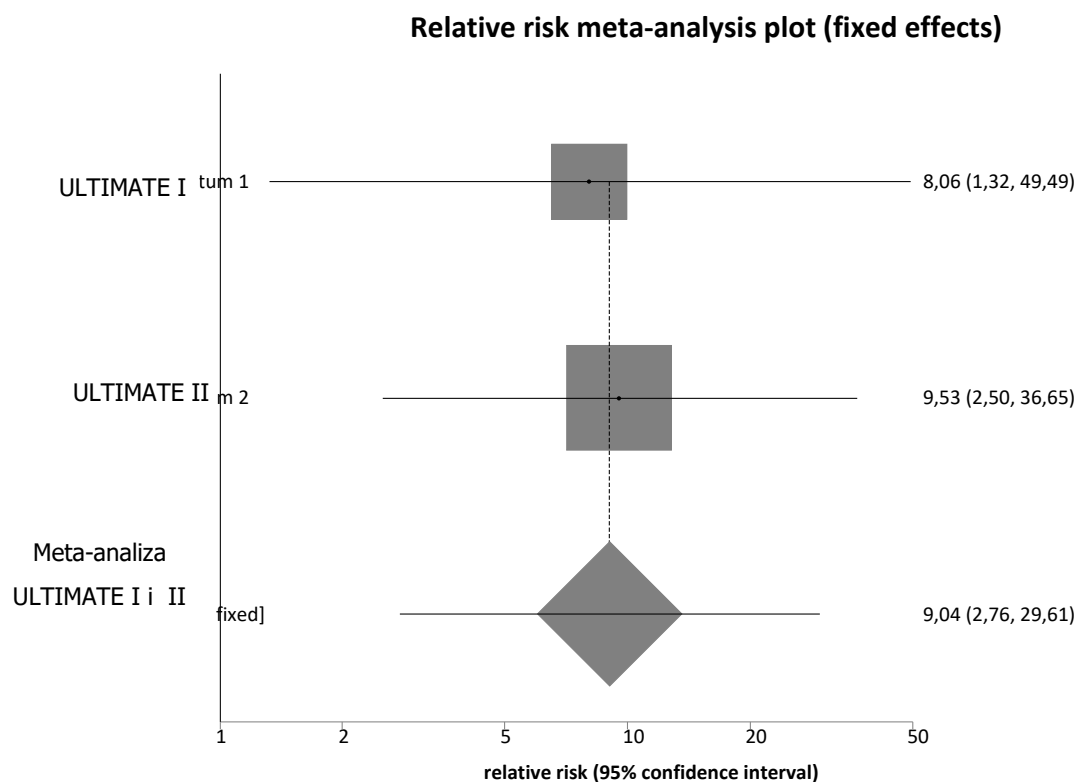
### Relative risk meta-analysis plot (fixed effects)



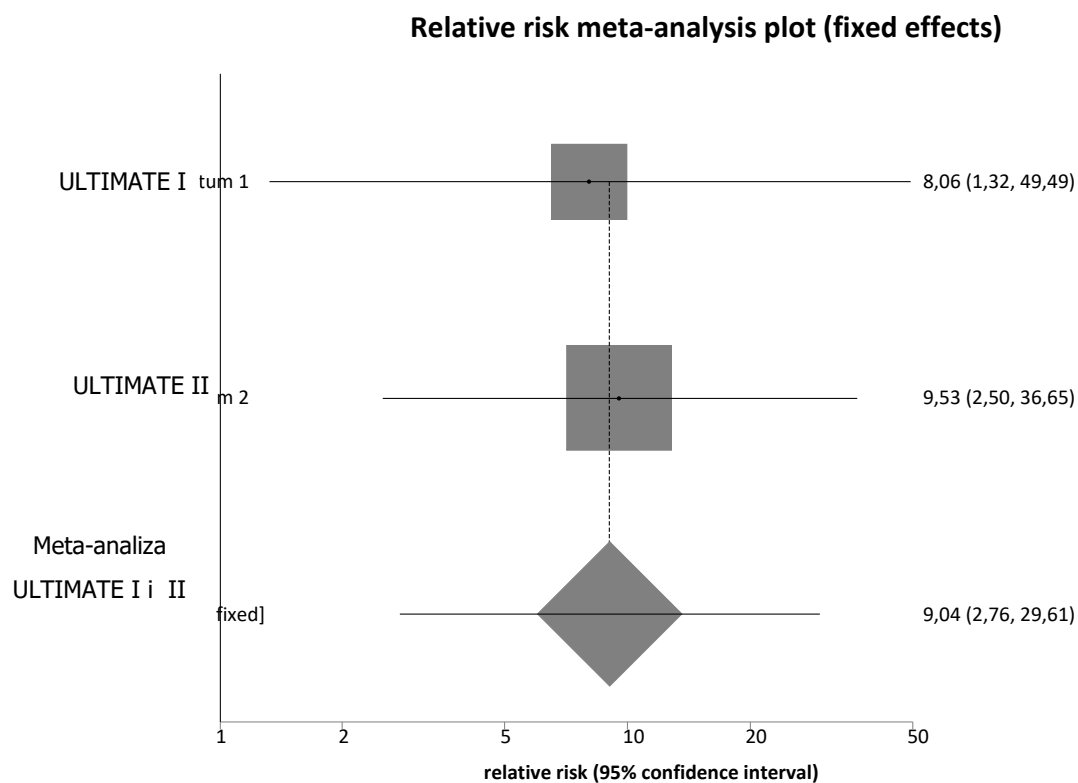
**Rysunek 58. Meta-analiza wyników badań ULTIMATE I i II dotyczących zastosowania ublituksymabu względem teryflunomidu w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego – ryzyko wystąpienia opryszczki jamy ustnej.**



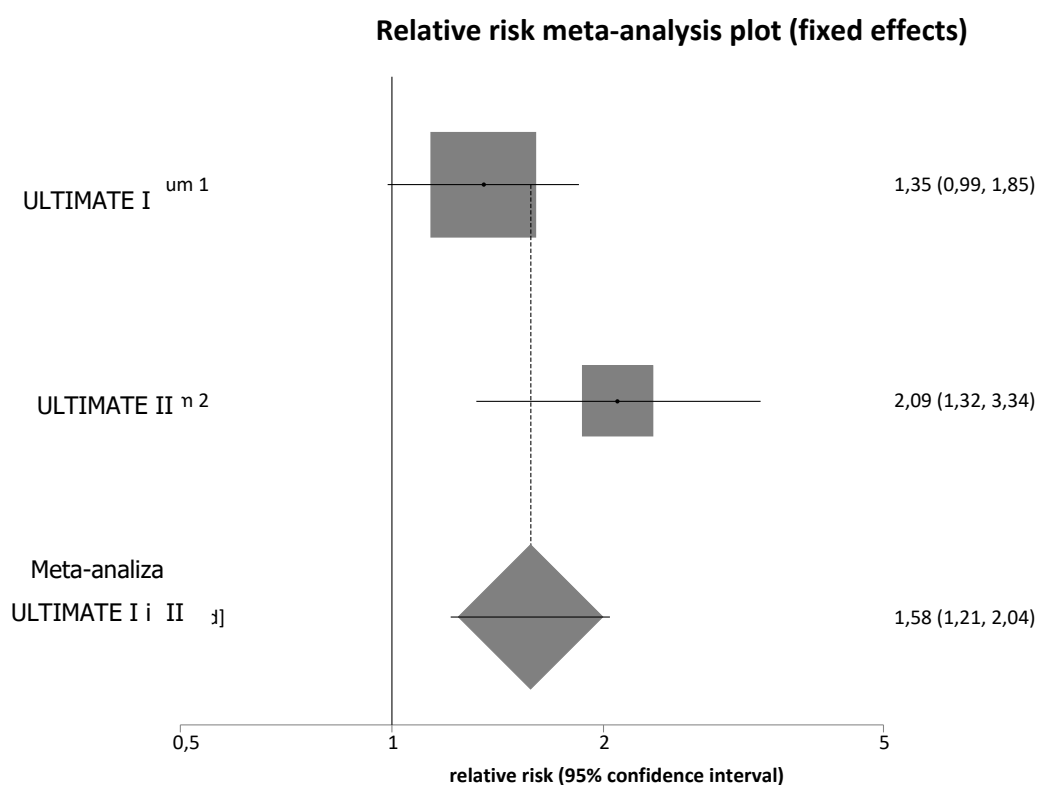
**Rysunek 59. Meta-analiza wyników badań ULTIMATE I i II dotyczących zastosowania ublituksymabu względem teryflunomidu w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego – ryzyko wystąpienia infekcji dróg moczowych.**



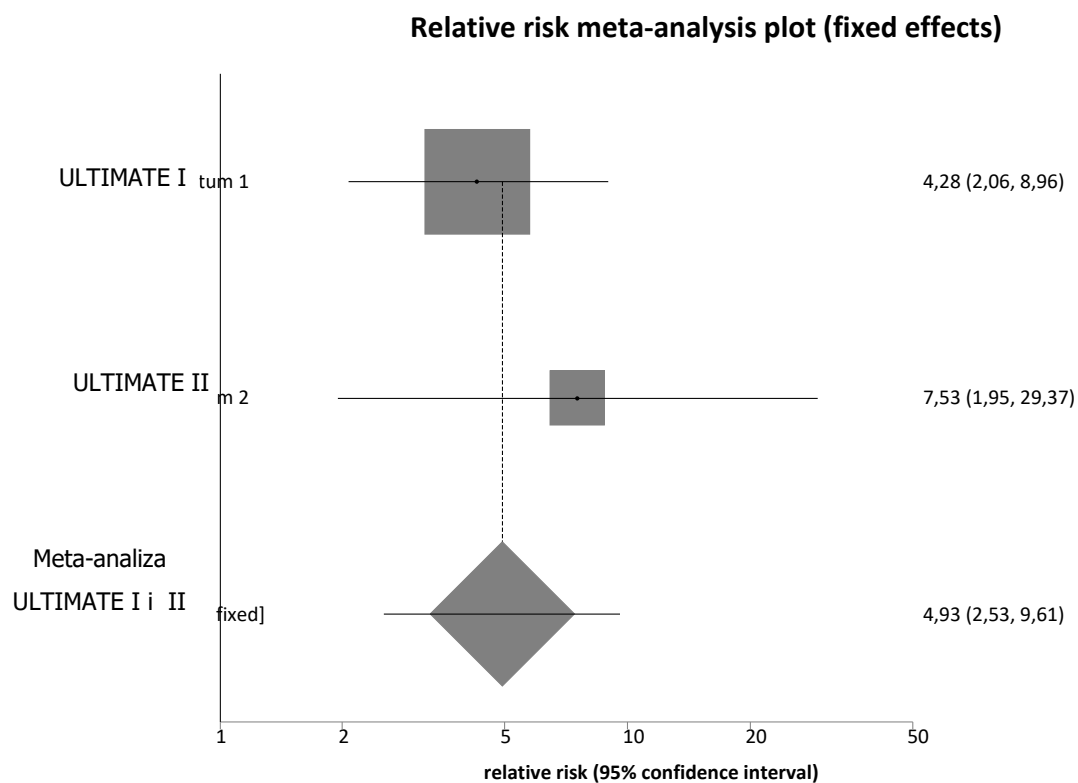
**Rysunek 60. Meta-analiza wyników badań ULTIMATE I i II dotyczących zastosowania ublituksymabu względem teryflunomidu w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego – ryzyko wystąpienia zranień, zatruc i komplikacji związanych z procedurami medycznymi ogółem.**



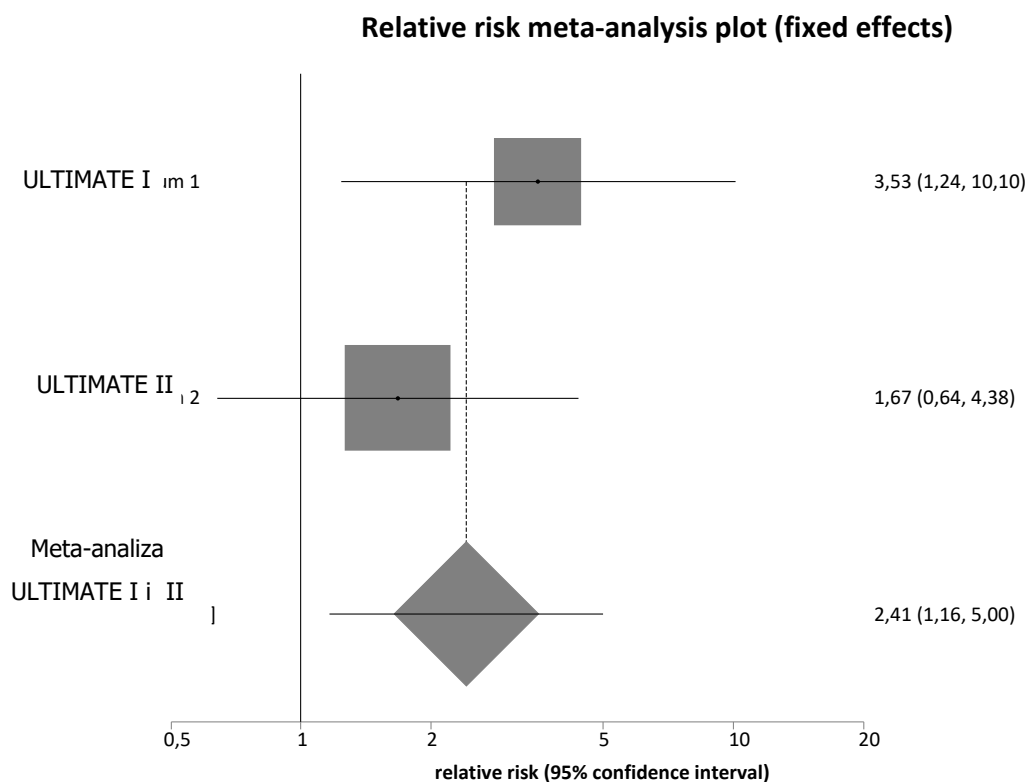
**Rysunek 61. Meta-analiza wyników badań ULTIMATE I i II dotyczących zastosowania ublituksymabu względem teryflunomidu w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego – ryzyko wystąpienia reakcji związanych z infuzją.**



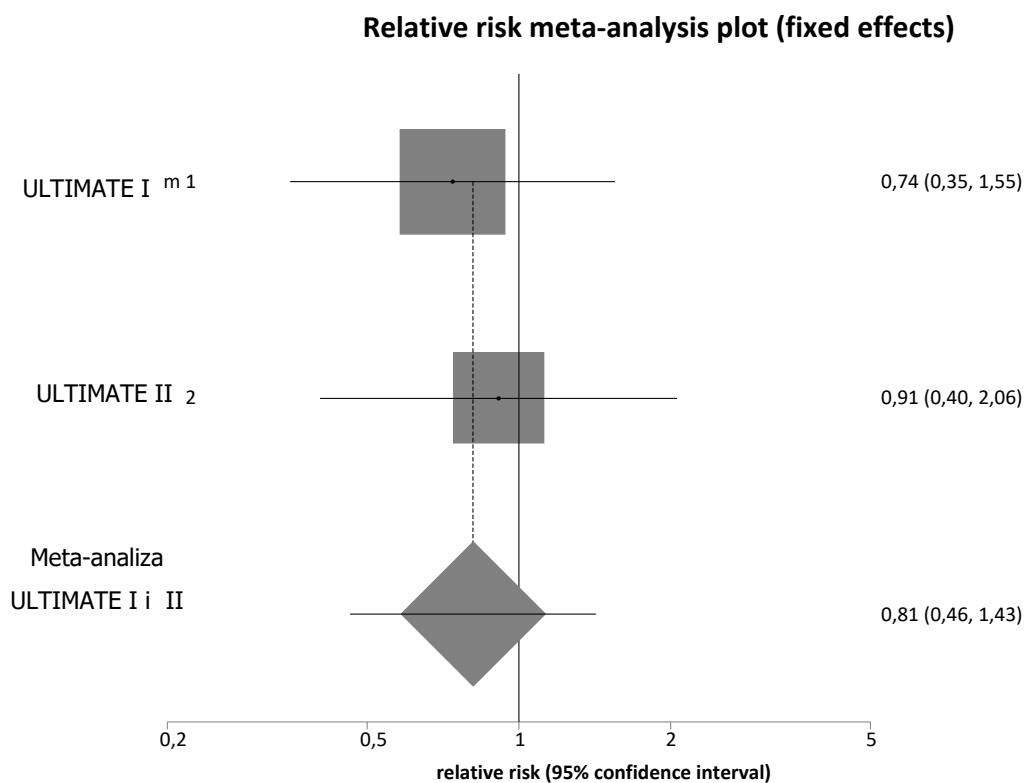
**Rysunek 62. Meta-analiza wyników badań ULTIMATE I i II dotyczących zastosowania ublituksymabu względem teryflunomidu w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego – ryzyko wystąpienia nieprawidłowości w wynikach badań ogółem.**



**Rysunek 63. Meta-analiza wyników badań ULTIMATE I i II dotyczących zastosowania ublituksymabu względem teryflunomidu w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego – ryzyko wystąpienia obniżenia liczby limfocytów.**

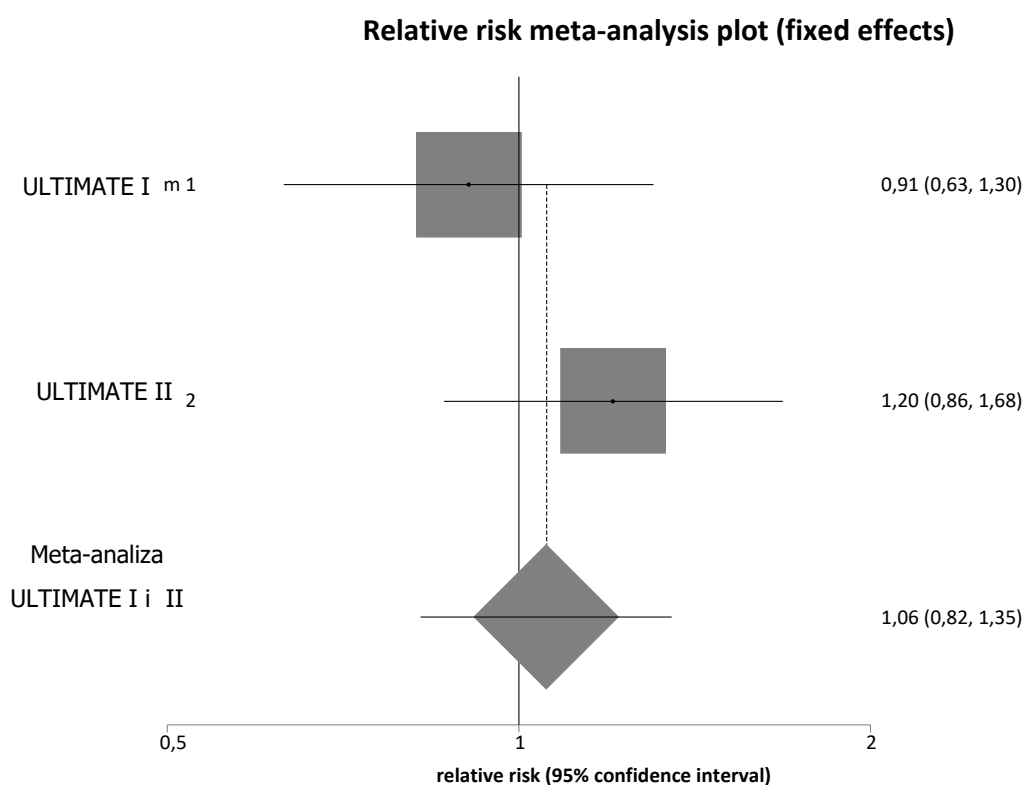


**Rysunek 64. Meta-analiza wyników badań ULTIMATE I i II dotyczących zastosowania ublituksymabu względem teryflunomidu w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego – ryzyko wystąpienia wzrostu poziomu aminotransferazy asparaginianowej.**

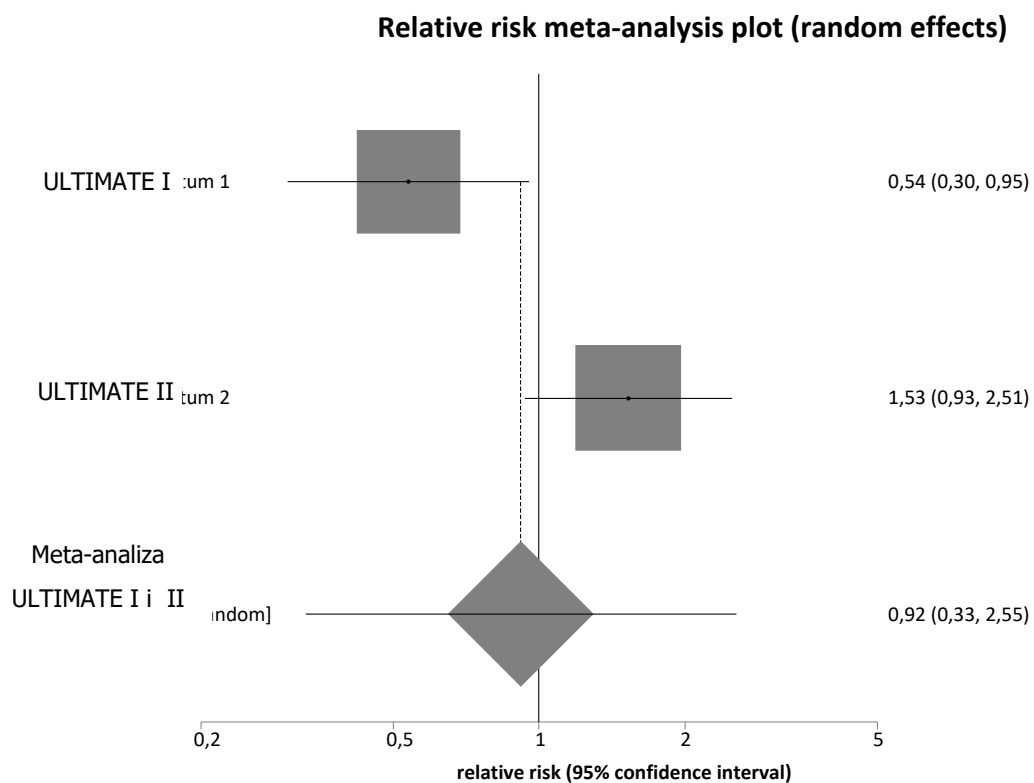


**Rysunek 65. Meta-analiza wyników badań ULTIMATE I i II dotyczących zastosowania ublituksymabu względem teryflunomidu w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego – ryzyko wystąpienia wzrostu poziomu aminotransferazy alaninowej.**

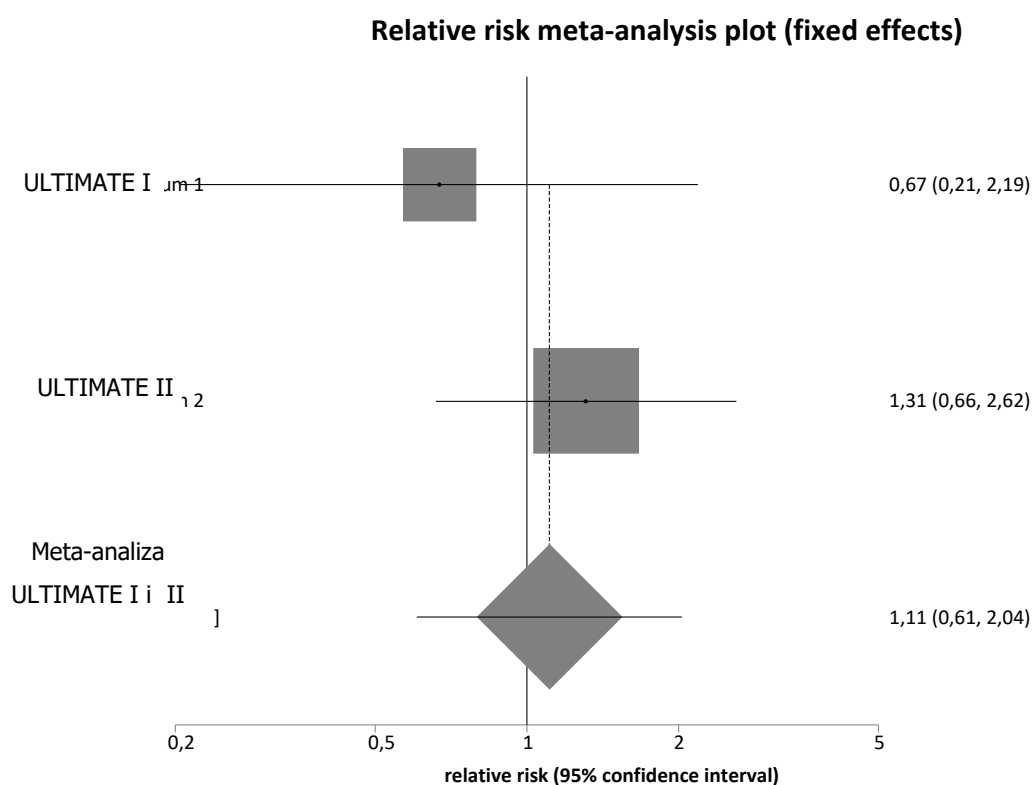




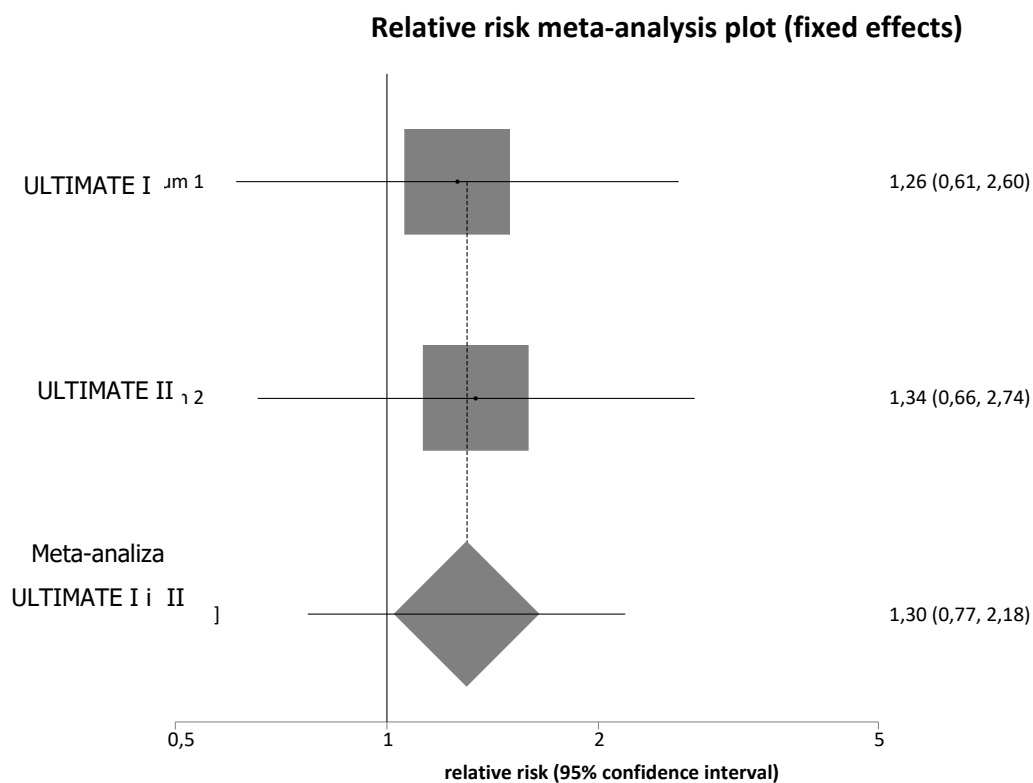
**Rysunek 66. Meta-analiza wyników badań ULTIMATE I i II dotyczących zastosowania ublituksymabu względem teryflunomidu w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego – ryzyko wystąpienia zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej.**



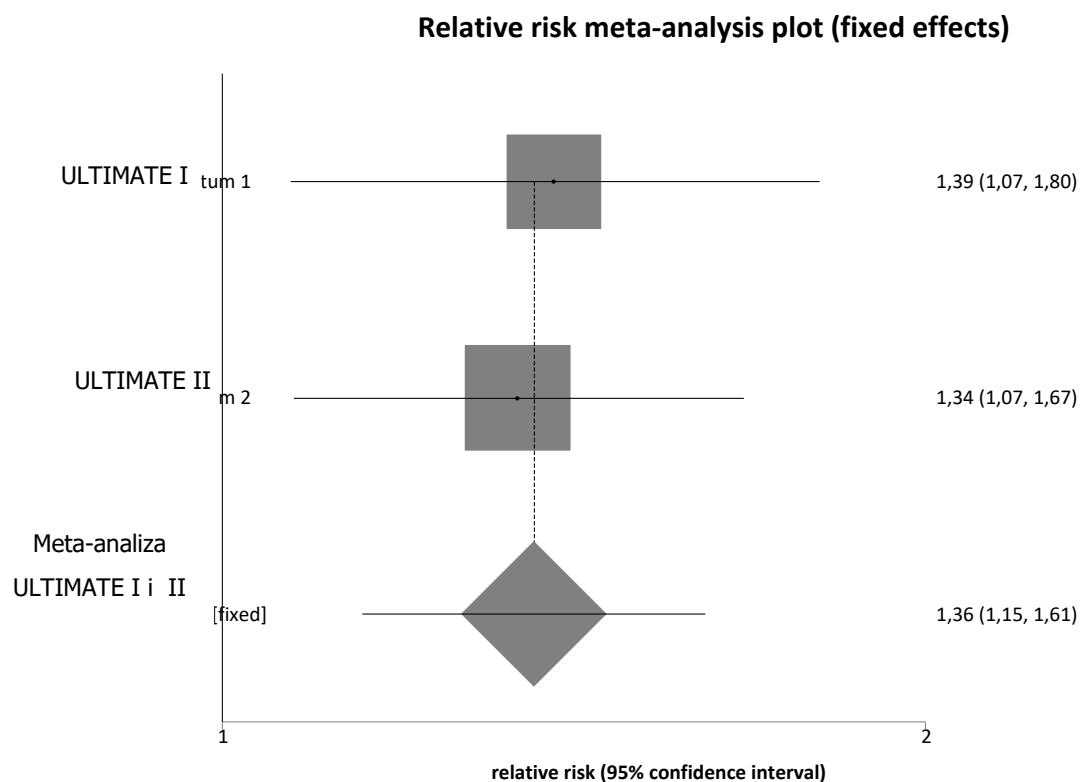
**Rysunek 67. Meta-analiza wyników badań ULTIMATE I i II dotyczących zastosowania ublituksymabu względem teryflunomidu w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego – ryzyko wystąpienia bólu pleców.**



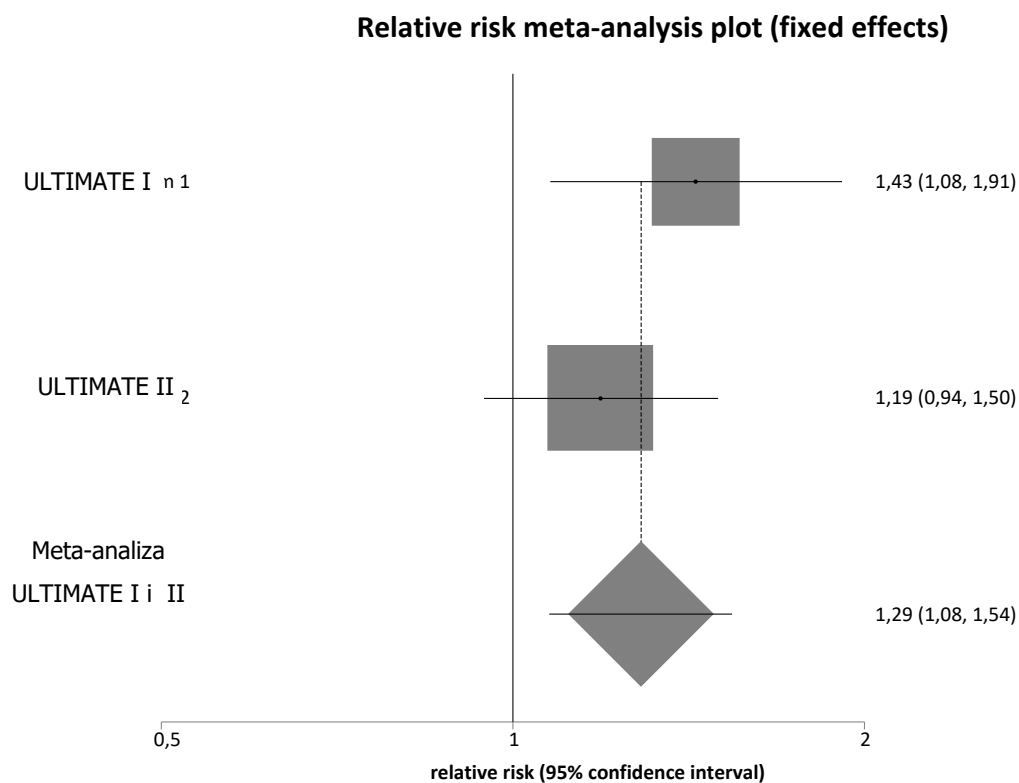
**Rysunek 68. Meta-analiza wyników badań ULTIMATE I i II dotyczących zastosowania ublituksymabu względem teryflunomidu w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego – ryzyko wystąpienia bólu stawów.**



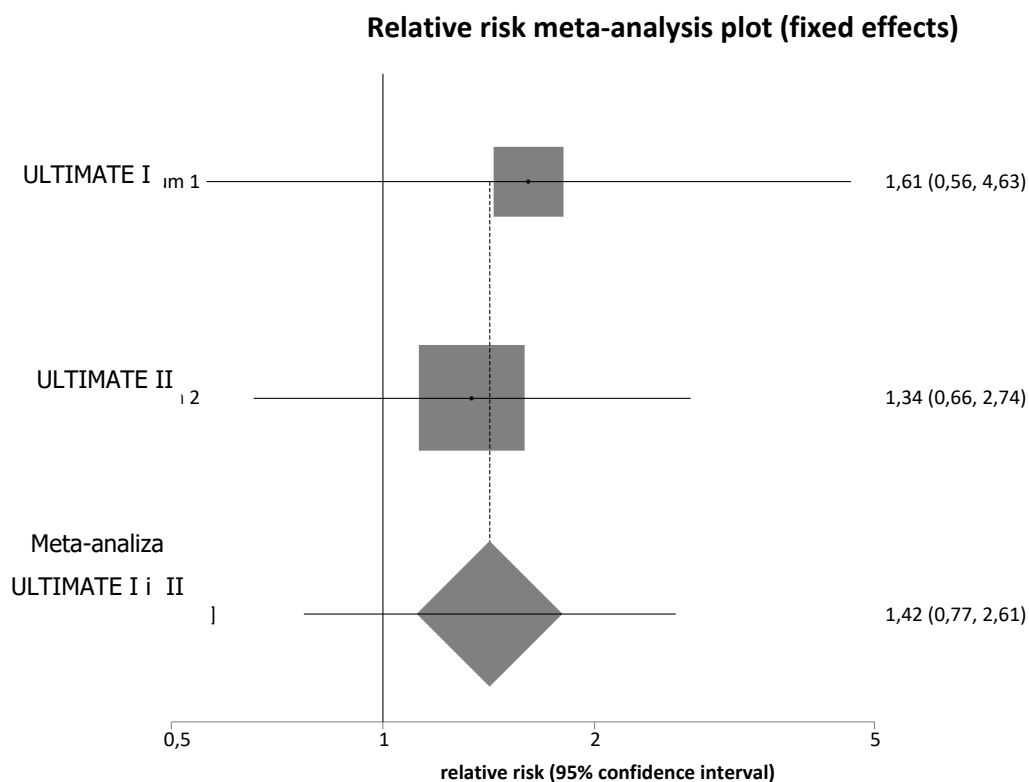
**Rysunek 69. Meta-analiza wyników badań ULTIMATE I i II dotyczących zastosowania ublituksymabu względem teryflunomidu w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozlanego – ryzyko wystąpienia bólu kończyn.**



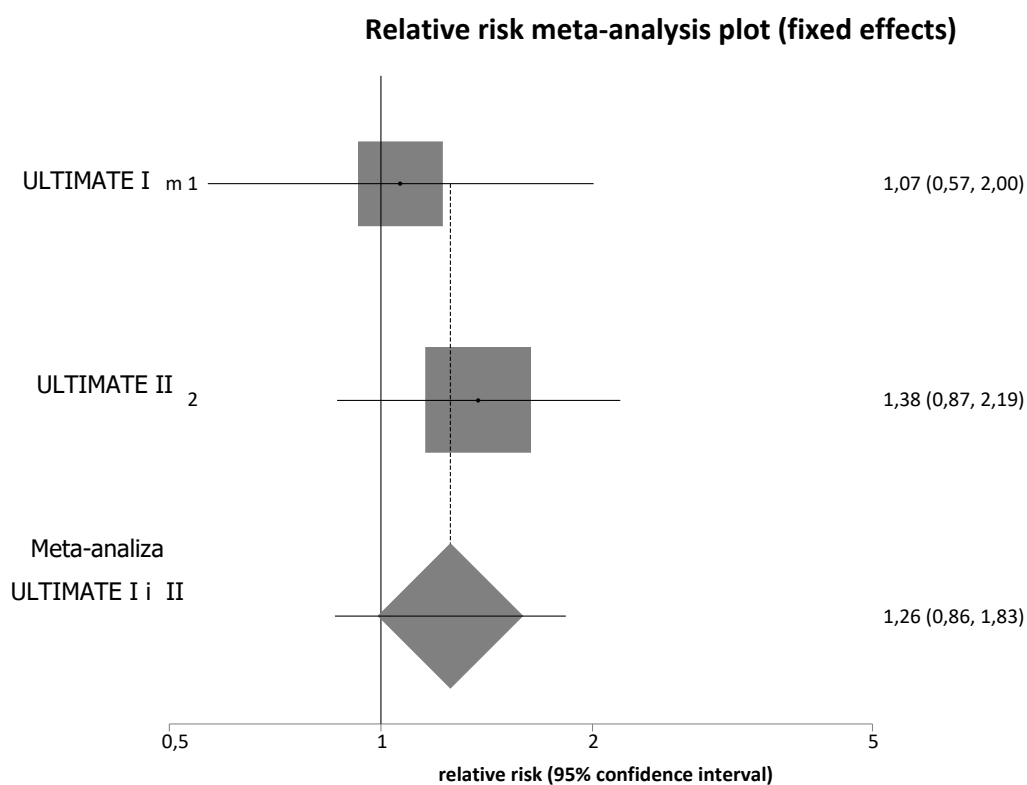
**Rysunek 70. Meta-analiza wyników badań ULTIMATE I i II dotyczących zastosowania ublituksymabu względem teryflunomidu w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego – ryzyko wystąpienia zaburzeń ze strony układu nerwowego ogółem.**



**Rysunek 71. Meta-analiza wyników badań ULTIMATE I i II dotyczących zastosowania ublituksymabu względem teryflunomidu w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozсіяnego – ryzyko wystąpienia bólu głowy.**

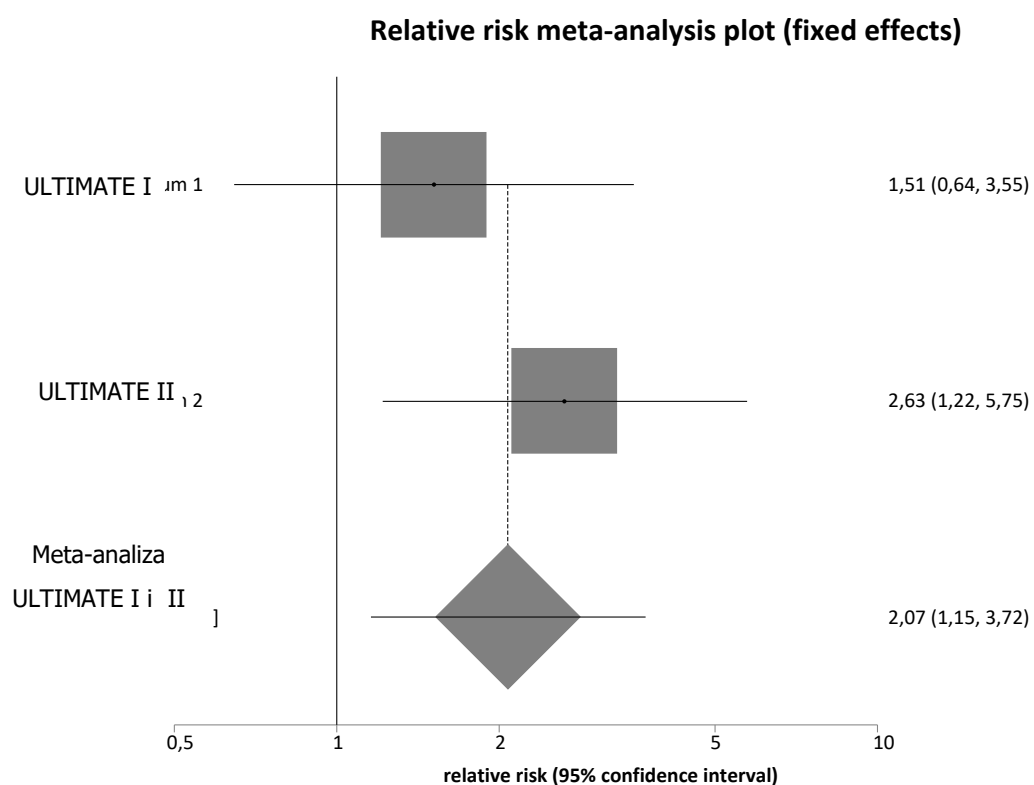


**Rysunek 72. Meta-analiza wyników badań ULTIMATE I i II dotyczących zastosowania ublituksymabu względem teryflunomidu w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego – ryzyko wystąpienia zawrotów głowy.**

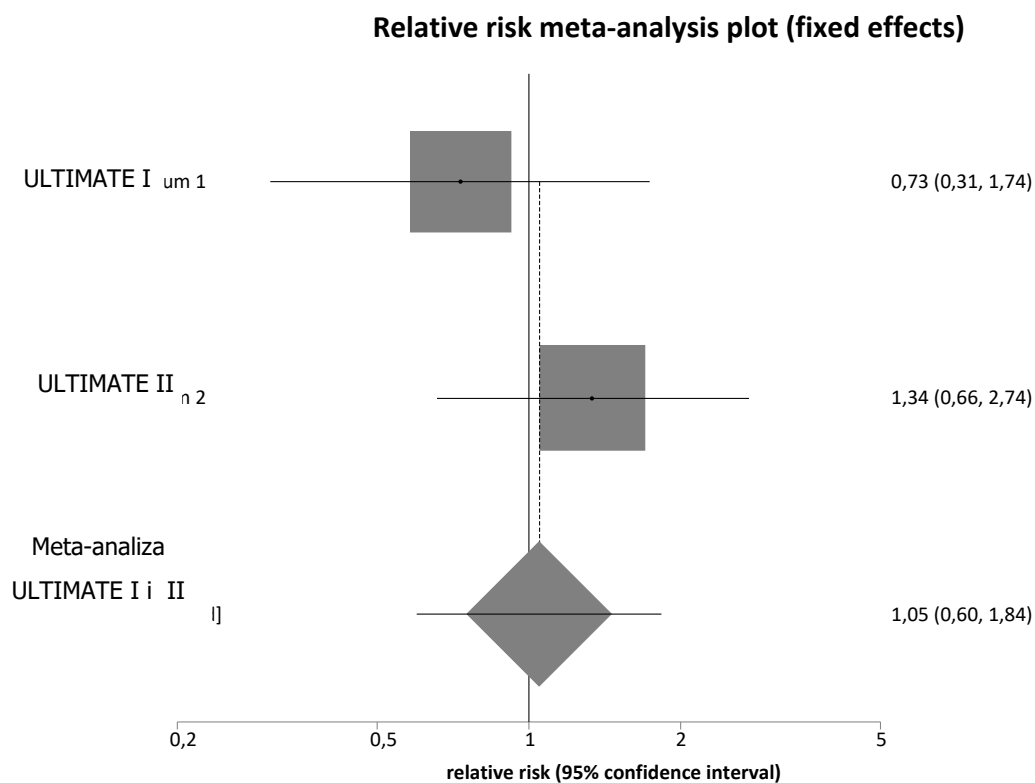


**Rysunek 73. Meta-analiza wyników badań ULTIMATE I i II dotyczących zastosowania ublituksymabu względem teryflunomidu w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego – ryzyko wystąpienia zaburzeń psychiatrycznych ogółem.**

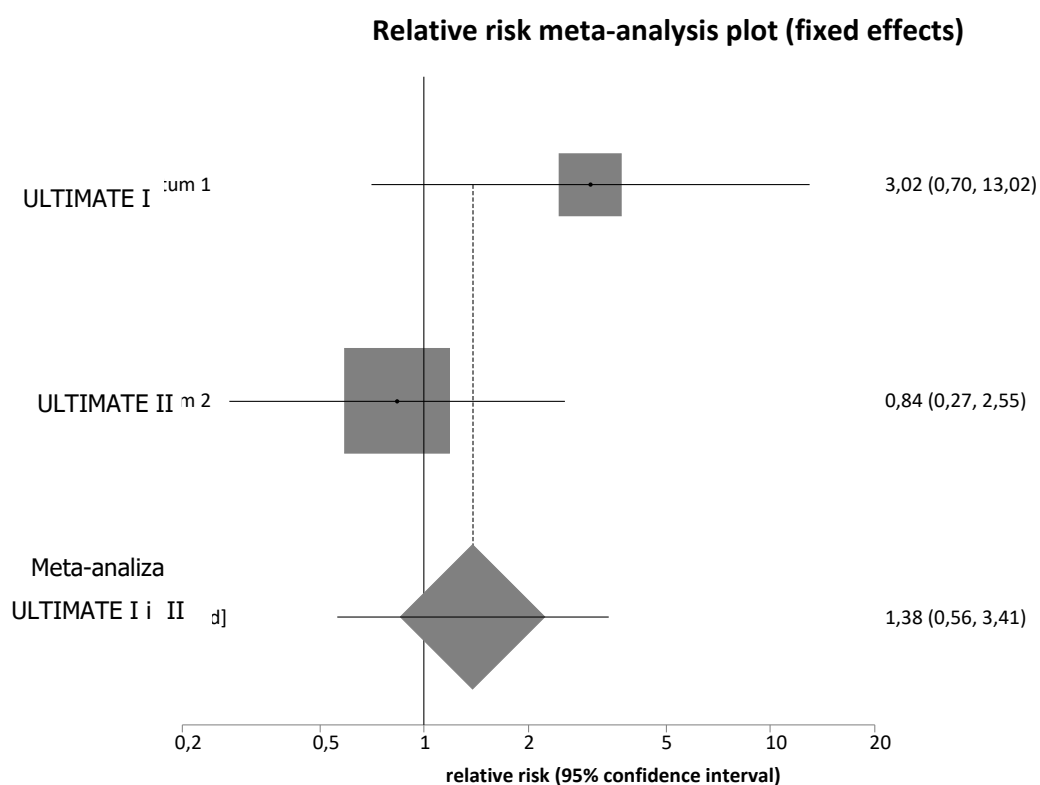




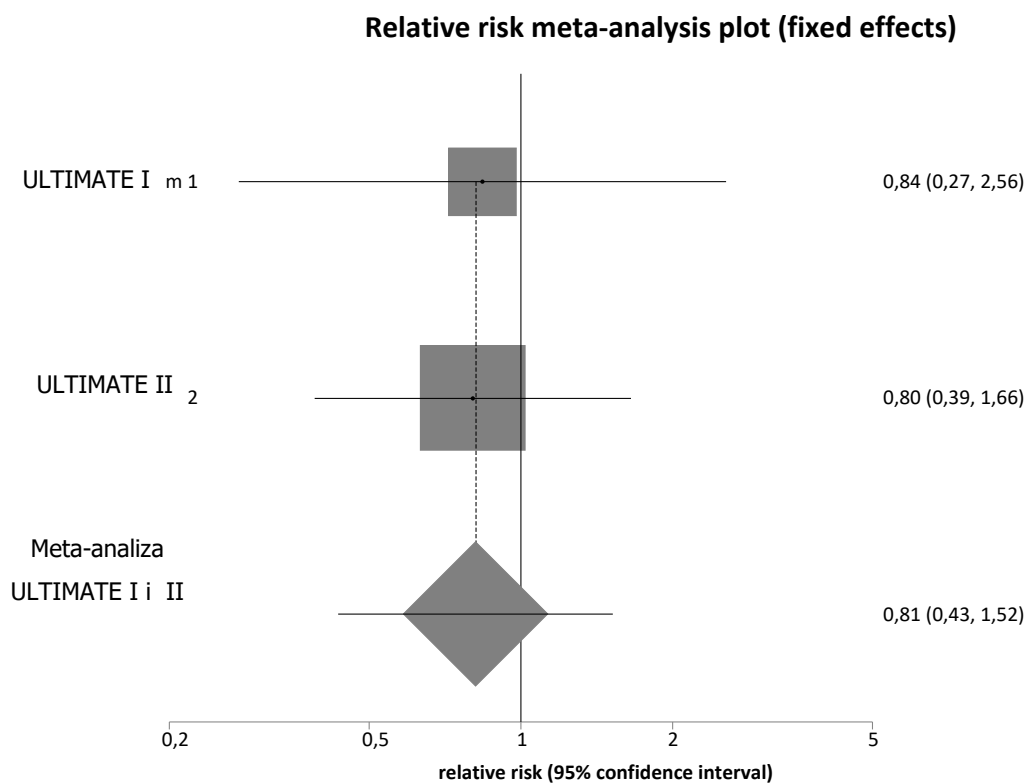
**Rysunek 74. Meta-analiza wyników badań ULTIMATE I i II dotyczących zastosowania ublituksymabu względem teryflunomidu w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego – ryzyko wystąpienia bezsenności.**



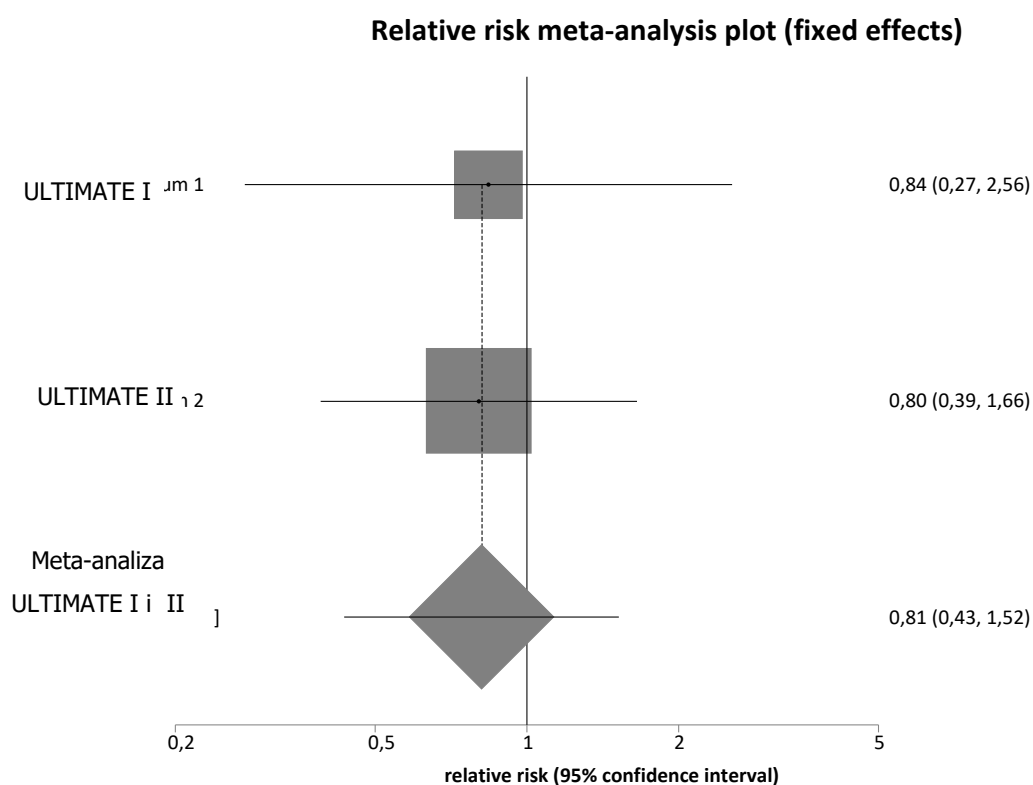
**Rysunek 75. Meta-analiza wyników badań ULTIMATE I i II dotyczących zastosowania ublituksymabu względem teryflunomidu w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego – ryzyko wystąpienia lęku.**



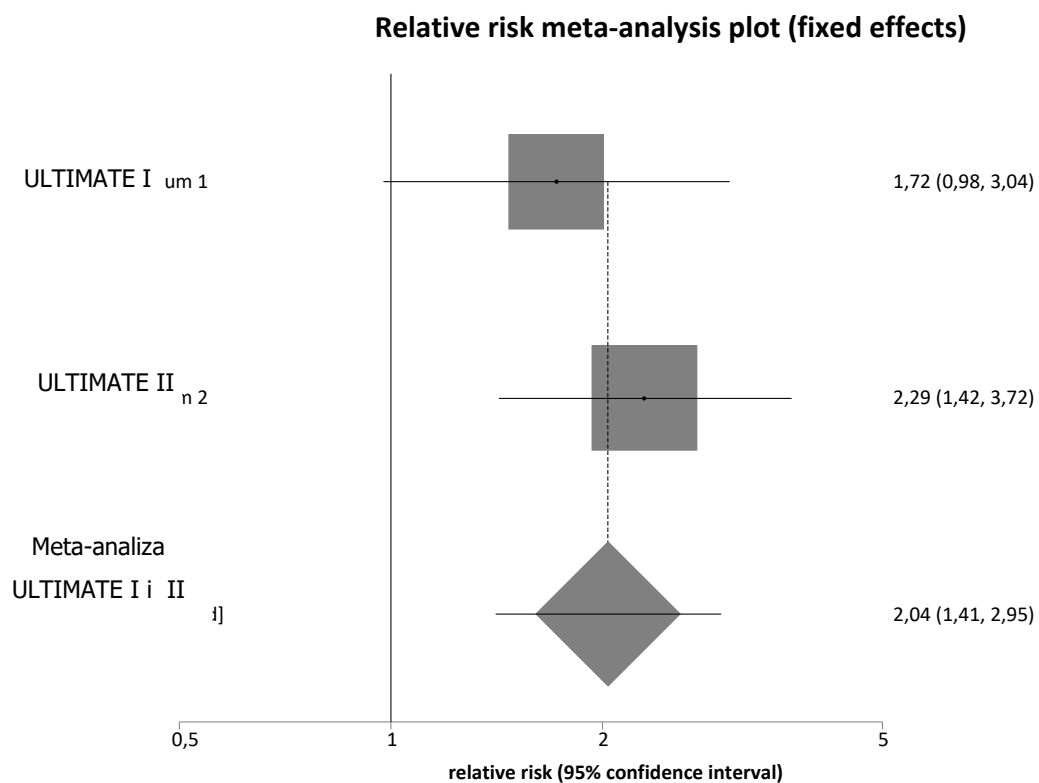
**Rysunek 76. Meta-analiza wyników badań ULTIMATE I i II dotyczących zastosowania ublituksymabu względem teryflunomidu w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego – ryzyko wystąpienia zaburzeń nerek i dróg moczowych ogółem.**



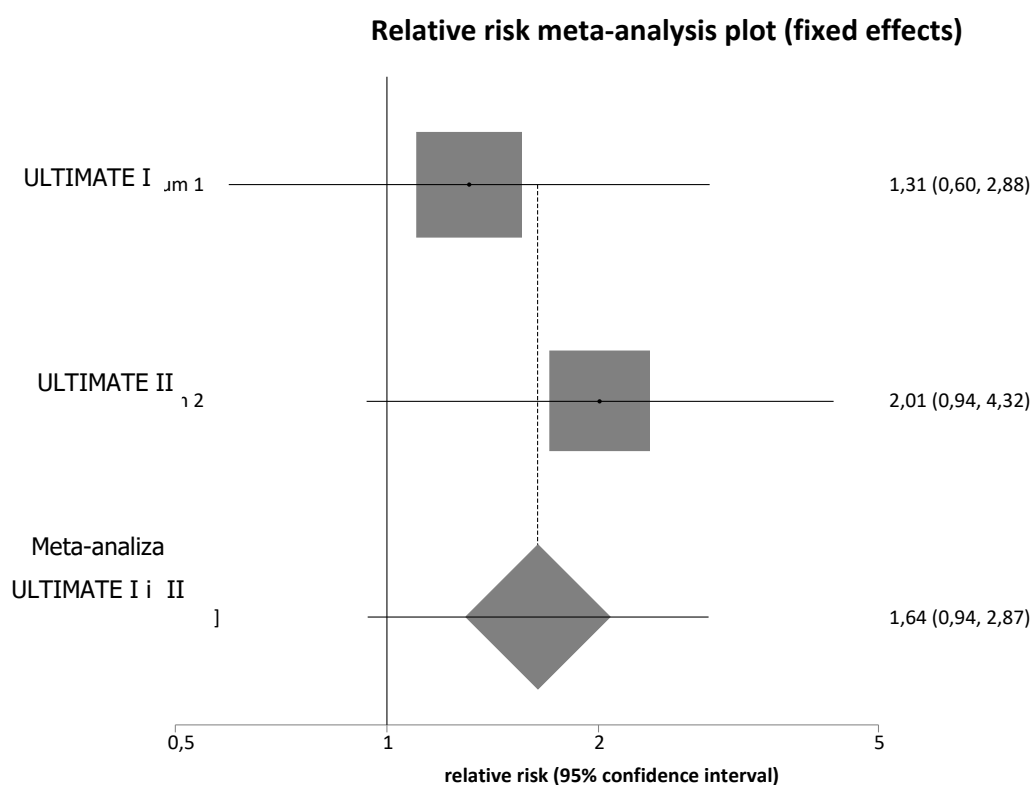
**Rysunek 77. Meta-analiza wyników badań ULTIMATE I i II dotyczących zastosowania ublituksymabu względem teryflunomidu w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego – ryzyko wystąpienia zaburzeń układu rozrodczego i piersi ogółem.**



**Rysunek 78. Meta-analiza wyników badań ULTIMATE I i II dotyczących zastosowania ublituksymabu względem teryflunomidu w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego – ryzyko wystąpienia bolesnego miesiączkowania.**

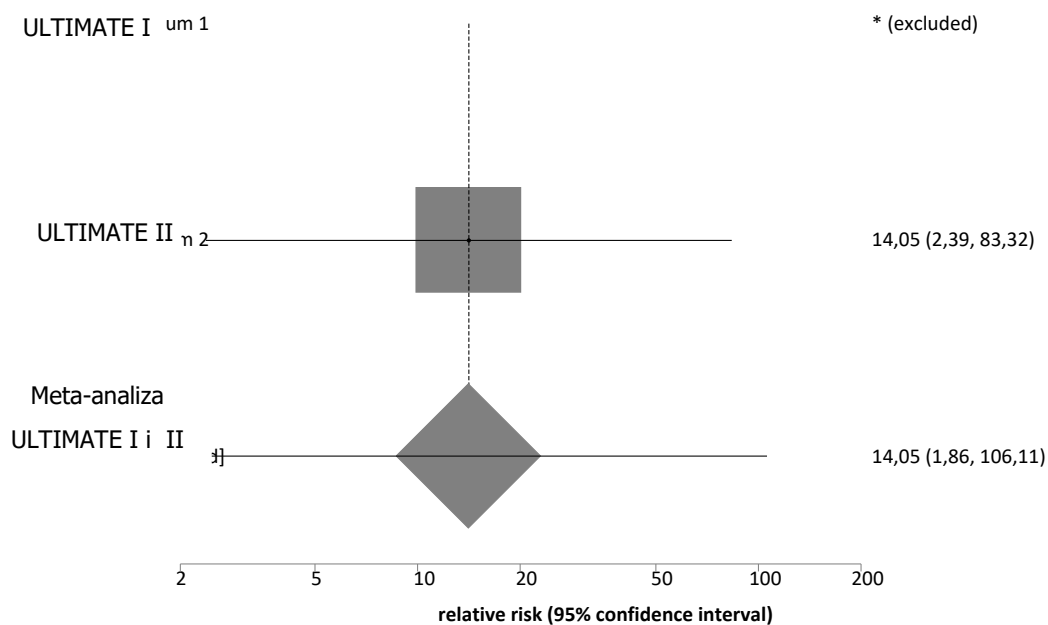


**Rysunek 79. Meta-analiza wyników badań ULTIMATE I i II dotyczących zastosowania ublituksymabu względem teryflunomidu w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego – ryzyko wystąpienia zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia.**



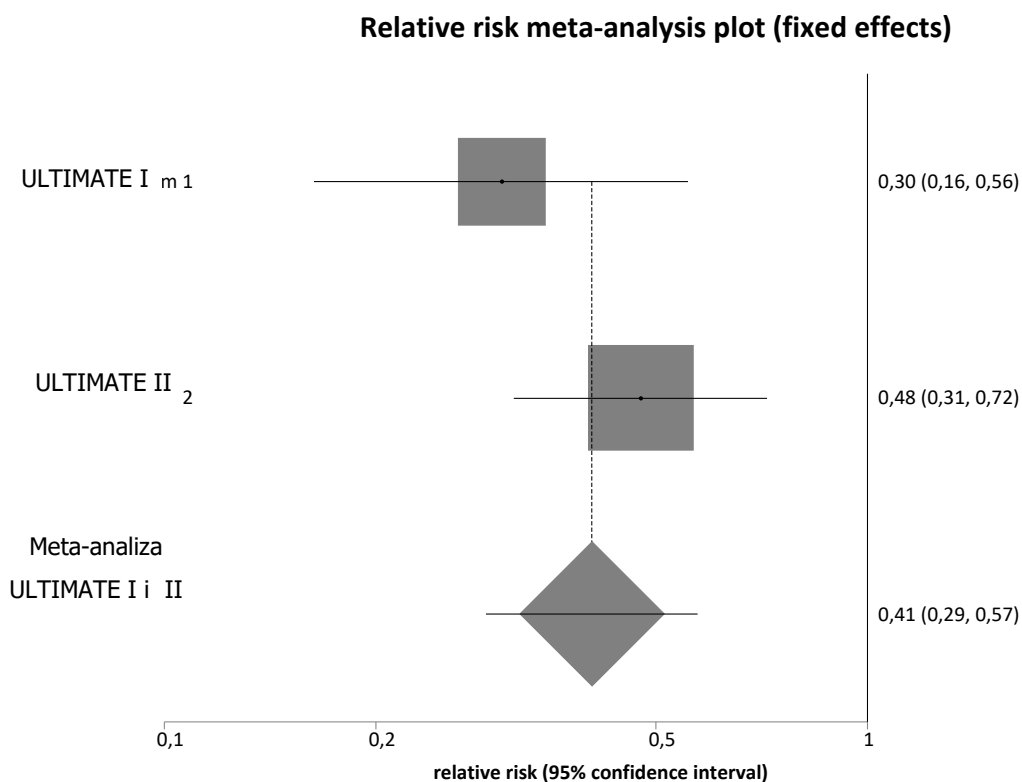
**Rysunek 80. Meta-analiza wyników badań ULTIMATE I i II dotyczących zastosowania ublituksymabu względem teryflunomidu w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego – ryzyko wystąpienia bólu jamy ustnej i gardła.**

### Relative risk meta-analysis plot (fixed effects)

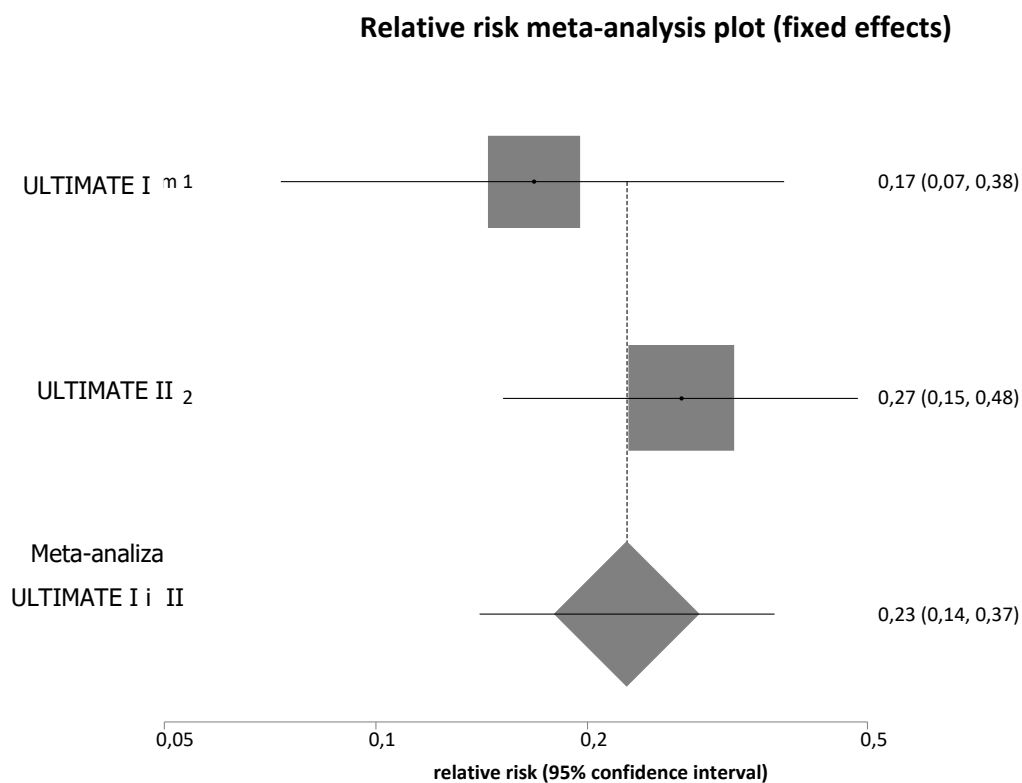


**Rysunek 81. Meta-analiza wyników badań ULTIMATE I i II dotyczących zastosowania ublituksymabu względem teryflunomidu w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego – ryzyko wystąpienia podrażnienia gardła.**

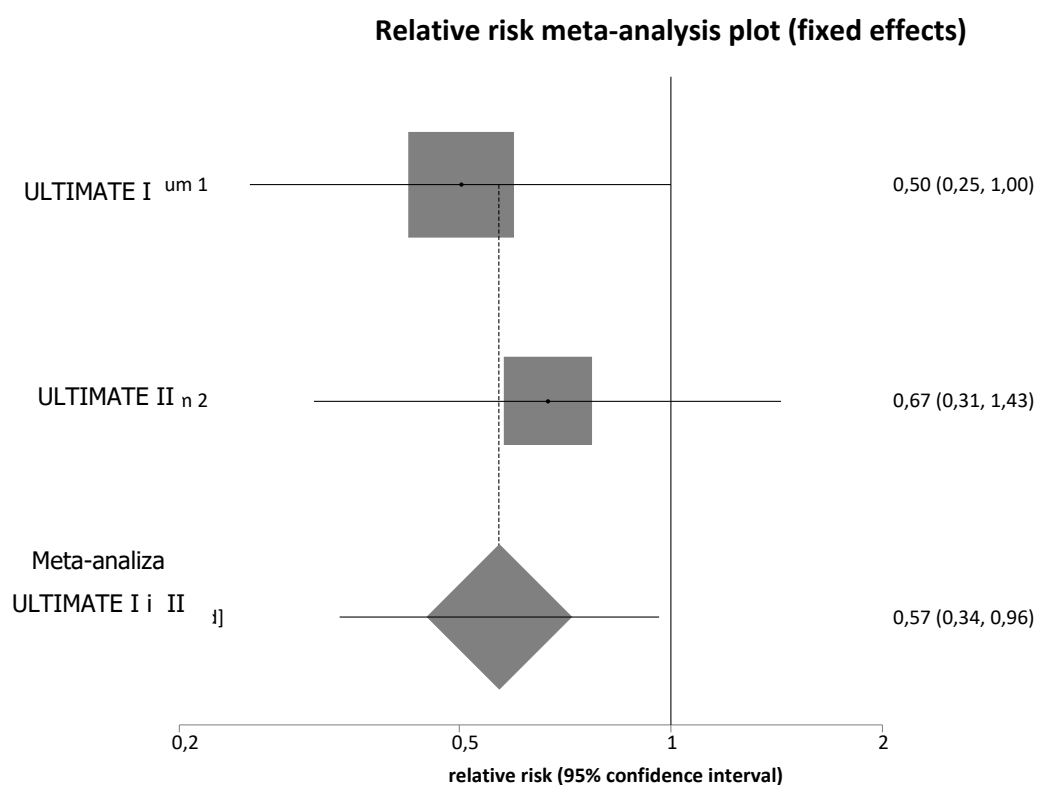




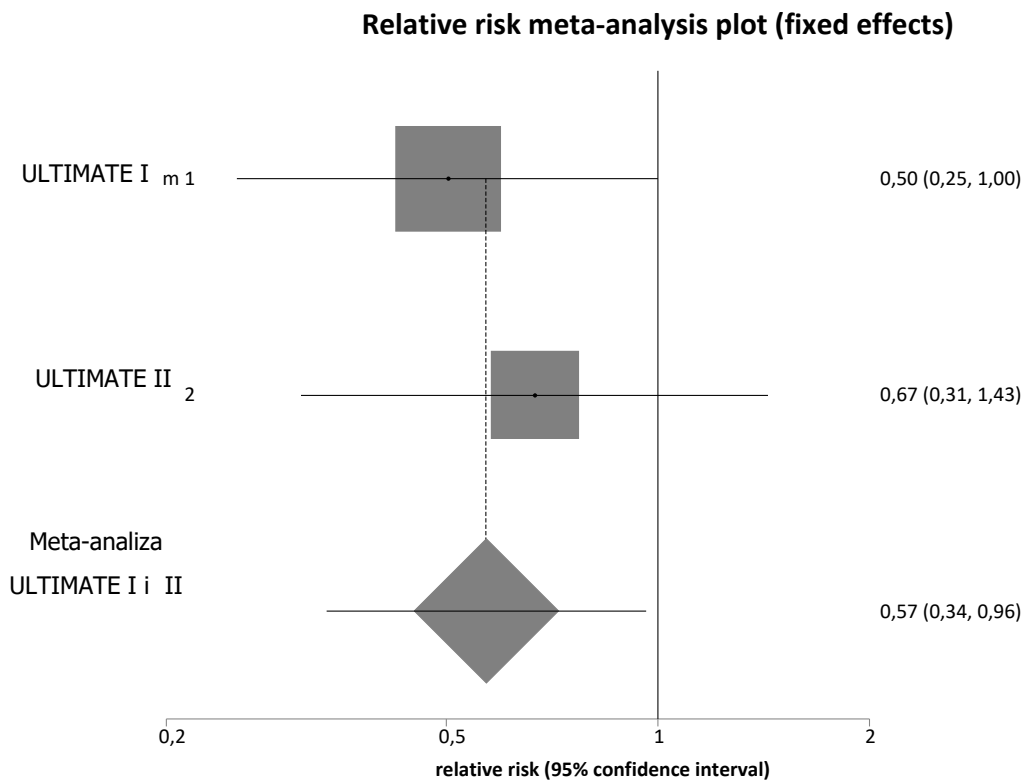
**Rysunek 82. Meta-analiza wyników badań ULTIMATE I i II dotyczących zastosowania ublituksymabu względem teryflunomidu w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego – ryzyko wystąpienia zaburzeń skóry i tkanki podskórnej ogółem.**



**Rysunek 83. Meta-analiza wyników badań ULTIMATE I i II dotyczących zastosowania ublituksymabu względem teryflunomidu w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego – ryzyko wystąpienia łysienia.**



**Rysunek 84. Meta-analiza wyników badań ULTIMATE I i II dotyczących zastosowania ublituksymabu względem teryflunomidu w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego – ryzyko wystąpienia zaburzeń naczyniowych ogółem.**



**Rysunek 85. Meta-analiza wyników badań ULTIMATE I i II dotyczących zastosowania ublituksymabu względem teryflunomidu w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego – ryzyko wystąpienia nadciśnienia.**

## **15.6. DODATKOWE DANE Z PRZEGLĄDÓW SYSTEMATYCZNYCH Z META-ANALIZAMI SIECIOWYMI, UWZGLĘDNIAJĄCYMI PORÓWNANIE UBLITUKSYMABU Z KOMPparatorami**

### **15.6.1. DODATKOWE DANE Z PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO Samjoo i wsp. 2023**

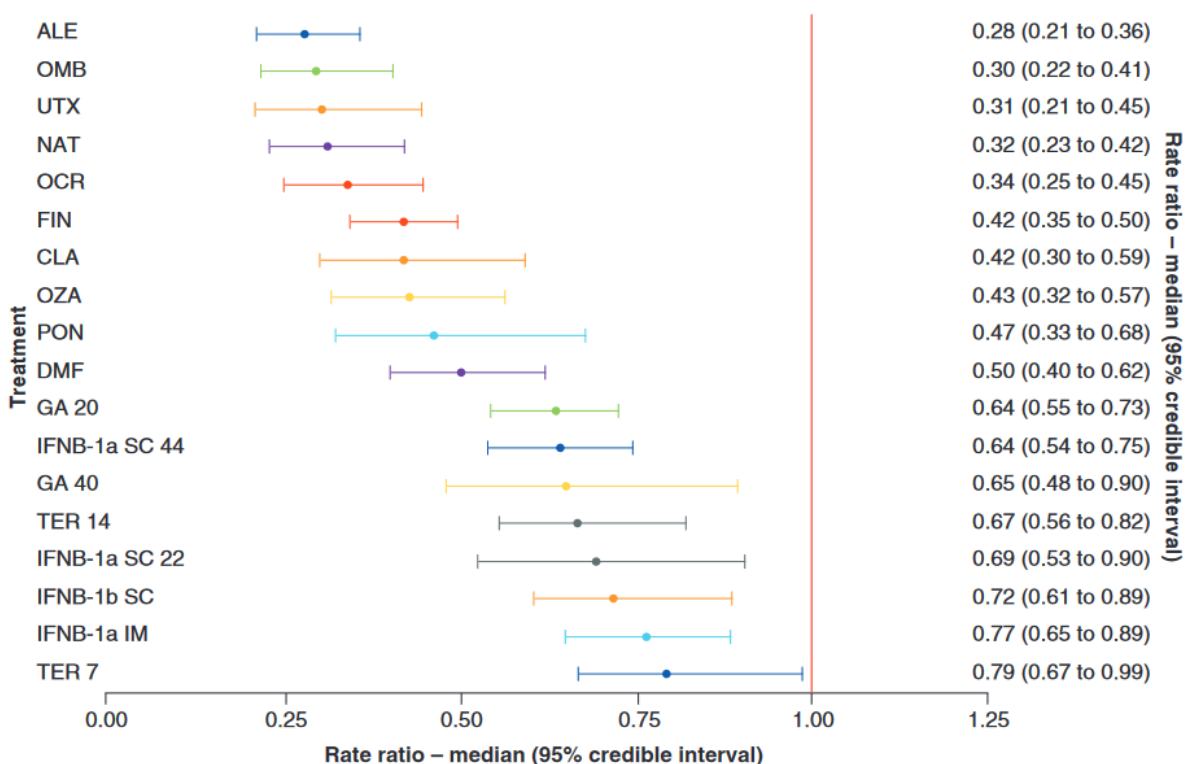
#### **15.6.1.1. OCENA RYZYKA WYSTĄPIENIA BŁĘDU SYSTEMATYCZNEGO W BADANIACH WŁĄCZONYCH DO PRZEGLĄDU Samjoo i wsp. 2023**

**Tabela 47. Ocena ryzyka wystąpienia błędu systematycznego w badaniach włączonych do meta-analizy Samjoo i wsp. 2023 [55].**

Trial Name	A	B	C	D	E	F	G
ADVANCE	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
AFFIRM	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
ASCLEPIOS I	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
ASCLEPIOS II	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
ASSESS	Low risk	High risk	Low risk	High risk	Low risk	Low risk	Low risk
BEYOND	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	High risk
Boiko et al. (2018)	Unclear	Unclear	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
Bornstein et al. (1987)	Unclear	Unclear	Low risk	Low risk	Unclear	Low risk	Low risk
BRAVO	Low risk	Low risk	High risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
Calabrese et al. (2012)	Low risk	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear	Low risk	Unclear
CAMMS223	Low risk	Unclear	Low risk	High risk	Low risk	Low risk	Low risk
CARE-MS I	Low risk	High risk	Low risk	High risk	Low risk	Low risk	Low risk
CARE-MS II	Low risk	High risk	Low risk	High risk	Low risk	Low risk	Low risk
CLARITY	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
CombiRx	Low risk	Unclear	High risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
CONFIRM	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
Copolymer 1 MS trial	Unclear	Unclear	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
DEFINE	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
Etamadifar et al. (2006)	Low risk	Unclear	Low risk	Low risk	Unclear	Low risk	Low risk
EVIDENCE	Low risk	Unclear	Unclear	Unclear	Low risk	Low risk	Low risk
FREEDOMS	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
FREEDOMS II	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
GALA	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
GOLDEN	Low risk	High risk	Low risk	High risk	Low risk	Low risk	Low risk
IFNB MS	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
INCOMIN	Low risk	Low risk	Low risk	High risk	Low risk	Low risk	Low risk
MSCRG	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Unclear	Low risk	Low risk
OPERA I	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
OPERA II	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
OPTIMUM	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
PRISMS	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
RADIANCE-B	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
REGARD	Low risk	Low risk	Low risk	High risk	Low risk	Low risk	Low risk
Stepien et al. (2013)	Unclear	Unclear	Low risk	High risk	Unclear	Low risk	Unclear
SUNBEAM	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
TEMZO	Unclear	Unclear	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
TENERE	Unclear	Unclear	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
TOWER	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
TRANSFORMS	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
ULTIMATE I	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
ULTIMATE II	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk

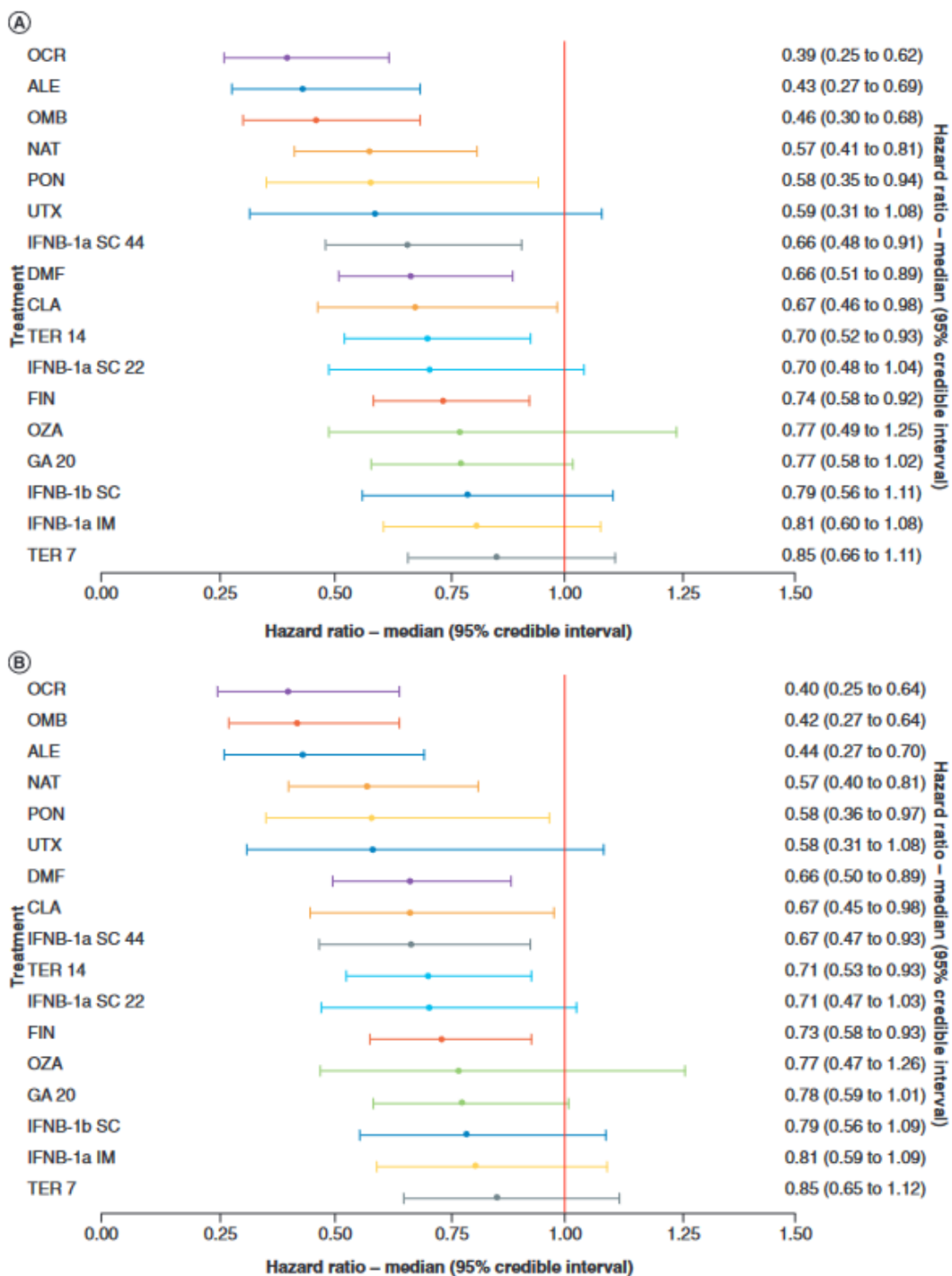
Low Risk – niskie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego; unclear – niejasne ryzyko wystąpienia błędu systematycznego; high risk – wysokie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego. Pytanie do oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego: A: Czy randomizacja została przeprowadzona prawidłowo?; B: Czy odpowiednio ukrywano przydział do leczenia?; C: Czy na początku badania grupy były podobne pod względem czynników prognostycznych, na przykład ciężkości choroby?; D: Czy świadczeniodawcy, uczestnicy i osoby oceniające wyniki nie były świadome przydziału leczenia? Jeżeli którakolwiek z tych osób nie była zaślepiona, jaki mógłby być prawdopodobny wpływ na ryzyko błędu systematycznego (dla każdego wyniku)?; E: Czy wystąpiły jakieś nieoczekiwane zaburzenia równowagi między grupami? Jeśli tak, czy zostały one wyjaśnione lub skorygowane?; F: Czy istnieją dowody sugerujące, że autorzy zmierzili więcej wyników, niż podali?; G: Czy analiza obejmowała analizę zgodną z intencją leczenia? Jeśli tak, czy było to właściwe i czy zastosowano odpowiednie metody w celu uwzględnienia brakujących danych?

### 15.6.1.2. WYKRESY PRZEDSTAWIAJĄCE WYNIKI META-ANALIZY SIECIOWEJ Samjoo i wsp. 2023



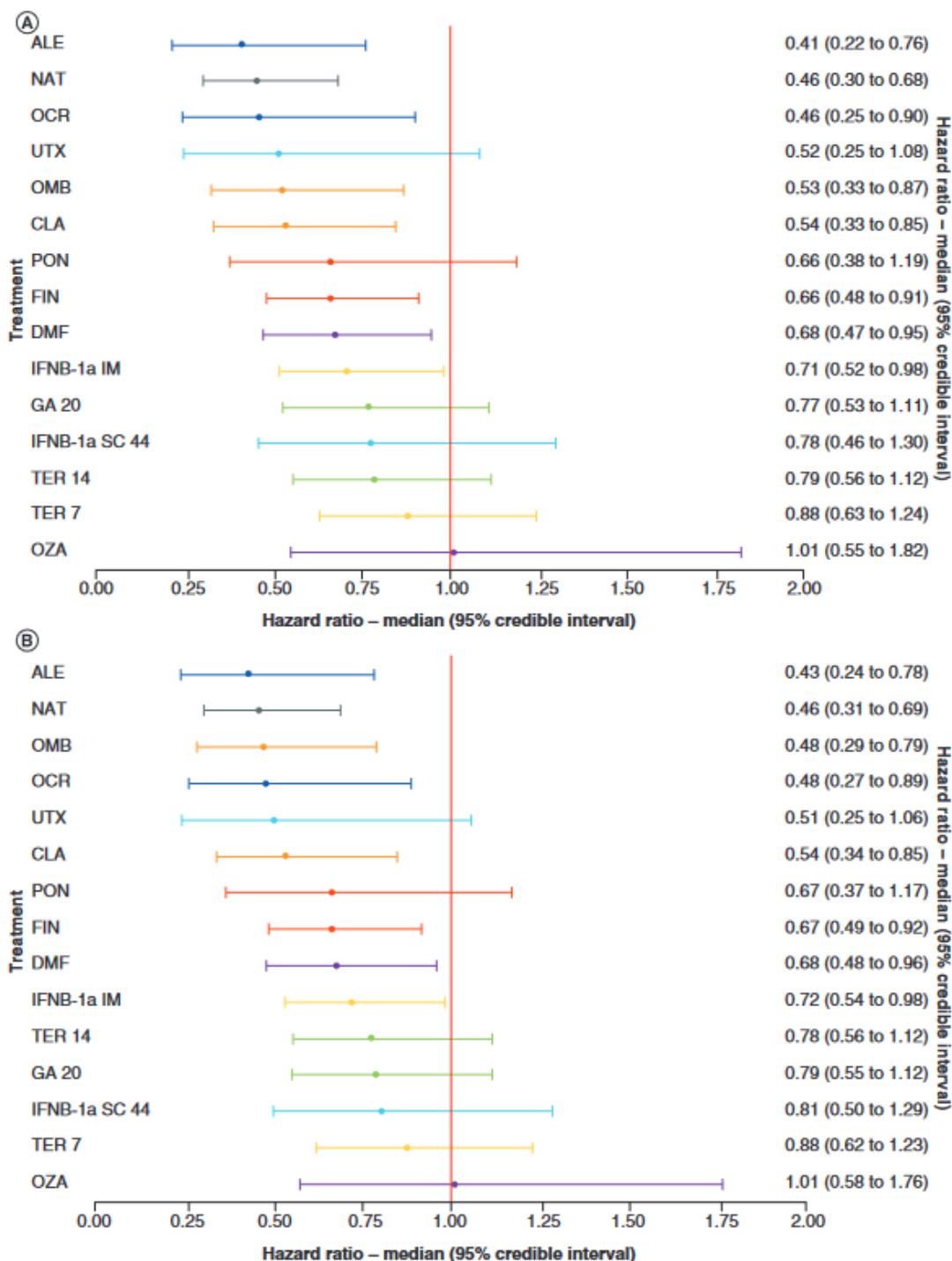
Rysunek 86. Wykres przedstawiający wyniki meta-analizy sieciowej dla rocznego wskaźnika rzutów (ARR) z opracowania Samjoo i wsp. 2023 [55] - wszystkie DMT oceniane w opracowaniu Samjoo i wsp. 2023 względem placebo [analiza główna – model efektów losowych].

ALEM: alemtuzumab; CLAD: kładrybina; DMF: fumaran dimetylu; FIN: fingolimod; GA: octan glatirameru; IFNB: interferon beta; IM: domięśniowo; NAT: natalizumab; OCR: okrelizumab; OMB: ofatumumab; PBO: placebo; SC: podskórnice; TER: teryflunomid, PON: ponesimod; OZA: ozanimod, UTX: ublituxymab; SC: podskórnice.



Rysunek 87. Wykres przedstawiający wyniki meta-analizy sieciowej dla 3-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności (CDP-3) z opracowania Samjoo i wsp. 2023 [55] - wszystkie DMT oceniane w opracowaniu Samjoo i wsp. 2023 względem placebo. Wyniki analiz z zastosowaniem (A) kryteriów „wstępnie zdefiniowanych” i (B) kryteriów „dostosowanych do EDSS” [analiza główna – model efektów losowych]..

ALEM: alemtuzumab; CLAD: kładrybina; DMF: fumaran dimetylu; FIN: fingolimod; GA: octan glatirameru; IFNB: interferon beta; IM: domięśniowo; NAT: natalizumab; OCR: okrelizumab; OMB: ofatumumab; PBO: placebo; SC: podskórnio; TER: teryflunomid, PON: ponesimod; OZA: ozanimod, UTX: ublituksymab; SC: podskórnio.



Rysunek 88. Wykres przedstawiający wyniki meta-analizy sieciowej dla 6-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności (CDP-3) z opracowania Samjoo i wsp. 2023 [55] - wszystkie DMT oceniane w opracowaniu Samjoo i wsp. 2023 względem placebo. Wyniki analiz z zastosowaniem (A) kryteriów „wstępnie zdefiniowanych” i (B) kryteriów „dostosowanych do EDSS” [analiza główna – model efektów losowych].

ALEM: alemtuzumab; CLAD: kładrybina; DMF: fumaran dimetylu; FIN: fingolimod; GA: octan glatirameru; IFNB: interferon beta; IM: domięśniowo; NAT: natalizumab; OCR: okrelizumab; OMB: ofatumumab; PBO: placebo; SC: podskórnice; TER: teryflunomid, PON: ponesimod; OZA: ozanimod, UTX: ublituksymab; SC: podskórnice.

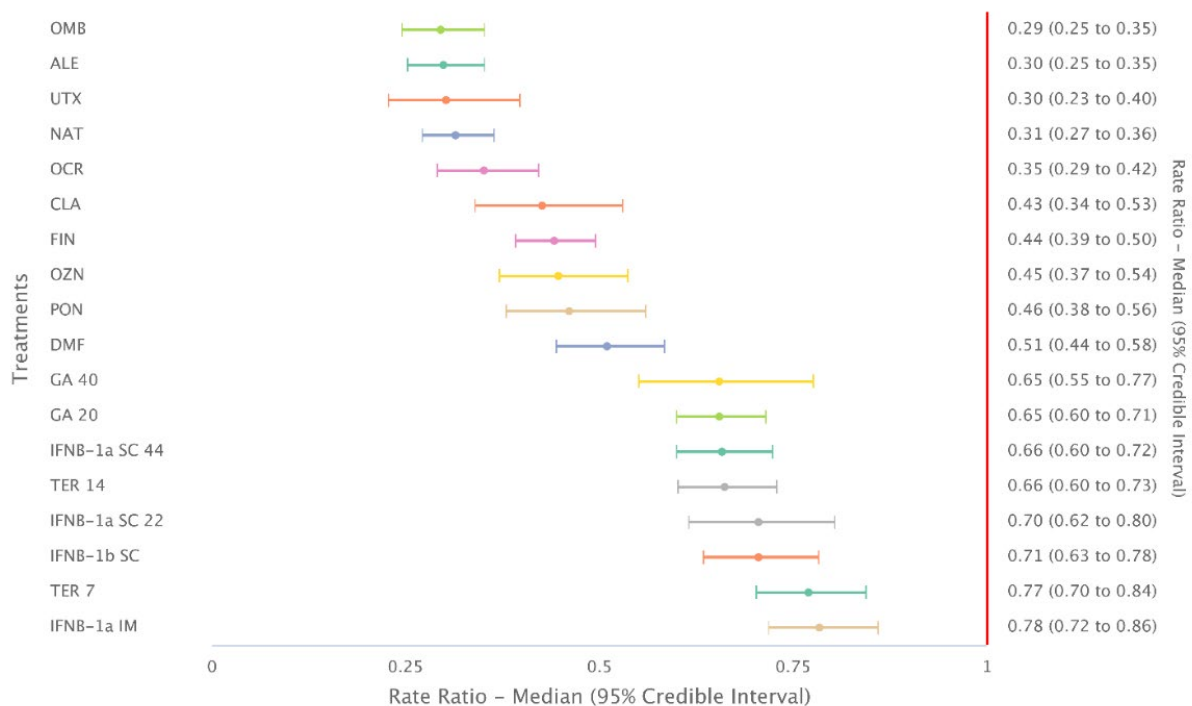


### 15.6.1.3. WYNIKI ANALIZ WRAŻLIWOŚCI PRZEPROWADZONYCH W OPRACOWANIU Samjoo i wsp. 2023

W ramach analizy wrażliwości przedstawiono jedynie wyniki porównania wszystkich ocenianych w opracowaniu Samjoo i wsp. 2023 [55]. DMT względem placebo. Nie przedstawiono wyników porównania ublituksymabu względem komparatorów.

#### Zastosowanie modelu efektów stałych

##### *Roczny wskaźnik rzutów – zastosowanie modelu efektów stałych*

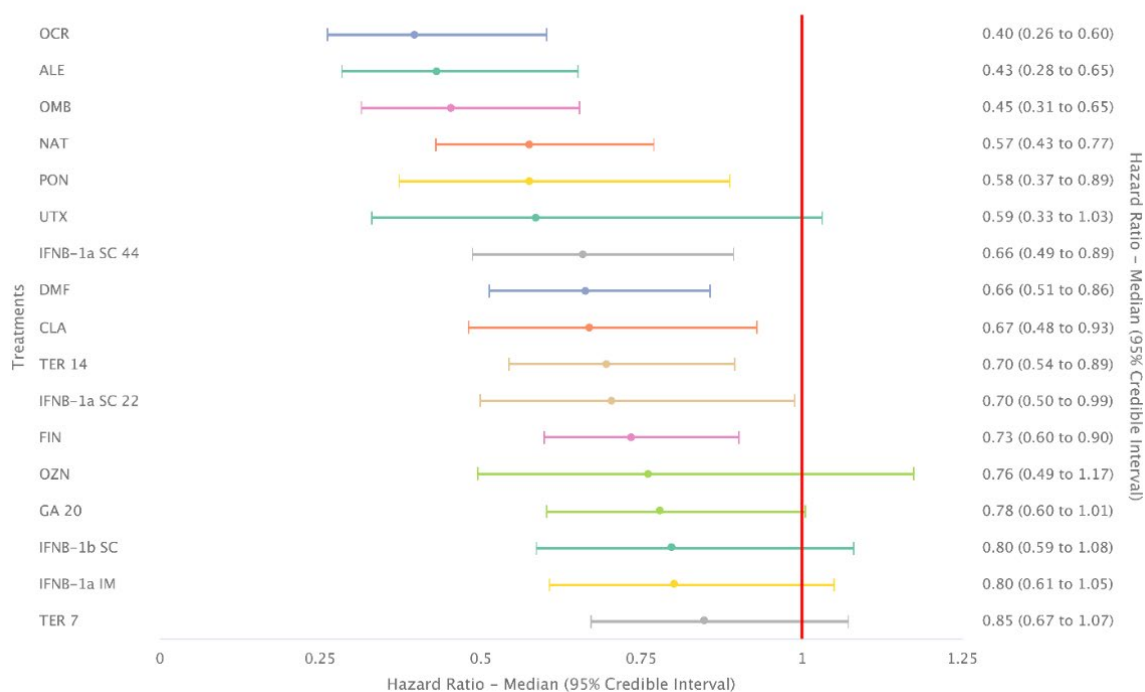


Rysunek 89. Wykres przedstawiający wyniki meta-analizy sieciowej dla rocznego wskaźnika rzutów (ARR) z opracowania Samjoo i wsp. 2023 [55] - wszystkie DMT oceniane w opracowaniu Samjoo i wsp. 2023 względem placebo [analiza wrażliwości – model efektów stałych].

ALEM: alemtuzumab; CLAD: kładrybina; DMF: fumaran dimetylu; FIN: fingolimod; GA: octan glatirameru; IFNB: interferon beta; IM: domięśniowo; NAT: natalizumab; OCR: okrelizumab; OMB: ofatumumab; PBO: placebo; SC: podskórnice; TER: teryflunomid, PON: ponesimod; OZA: ozanimod, UTX: ublituksymab; SC: podskórnice.

Przeprowadzona analiza wrażliwości wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego wszystkich terapii modyfikujących przebieg choroby, wiąże się ze **statystycznie istotną ( $p < 0,05$ ) redukcją w zakresie rocznego wskaźnika rzutów, w porównaniu do placebo. Spośród komparatorów zdefiniowanych w niniejszej analizie klinicznej, ublituksymab, podobnie jak w analizie głównej, uplasował się na drugim miejscu po ofatumumabie, pod względem skuteczności w zakresie redukcji ARR.**

### 3-miesięczna potwierdzona progresja niepełnosprawności



**Rysunek 90. Wykres przedstawiający wyniki meta-analizy sieciowej dla 3-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności (CDP-3) z opracowania Samjoo i wsp. 2023 [55] - wszystkie DMT oceniane w opracowaniu Samjoo i wsp. 2023 względem placebo. Wyniki analiz z zastosowaniem kryteriów „wstępnie zdefiniowanych” [analiza wrażliwości – model efektów stałych].**

**ALEM: alemtuzumab; CLAD: kladrybina; DMF: fumaran dimetylu; FIN: fingolimod; GA: octan glatirameru; IFNB: interferon beta; IM: domięśniowo; NAT: natalizumab; OCR: okrelizumab; OMB: ofatumumab; PBO: placebo; SC: podskórnio; TER: teryflunomid, PON: ponesimod; OZA: ozanimod, UTX: ublituxymab; SC: podskórnio.**

Przeprowadzona analiza wrażliwości wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozlanego następujących terapii modyfikujących przebieg choroby, wiąże się ze **statystycznie istotnym ( $p < 0,05$ ) wydłużeniem czasu do 3-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności, w porównaniu do placebo:**

- okrelizumabu w dawce 600 mg;
- alemtuzumabu;
- ofatumumabu w dawce 20 mg;
- natalizumabu;
- ponesimodu w dawce 20 mg;
- fumaranu dimetylu;
- IFN- $\beta$ -1a w dawce 44  $\mu$ g;
- IFN- $\beta$ -1a w dawce 22  $\mu$ g;

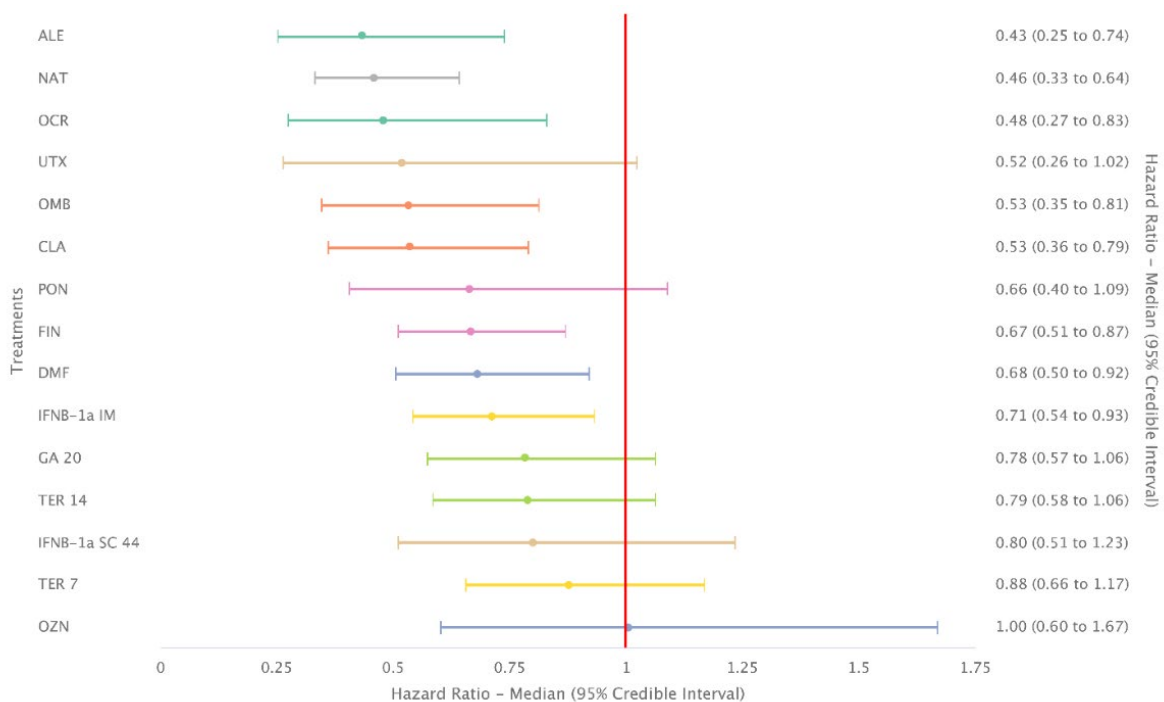
- teryflunomidu w dawce 14 mg;
- kladrybiny w dawce 3,5 mg / kg;
- fingolimodu.

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego następujących terapii modyfikujących przebieg choroby, wiąże się ze brakiem **statystycznie istotnych ( $p>0,05$ ) różnic w zakresie czasu do 3-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności, w porównaniu do placebo:**

- ublituksymabu (analogicznie jak w analizie głównej);
- ozanimodu w dawce 1 mg;
- octanu glatirameru w dawce 20 mg;
- IFN- $\beta$ -1a w dawce 30  $\mu$ g;
- IFN- $\beta$ -1b;
- IFN- $\beta$ -1a w dawce 22  $\mu$ g,
- teryflunomidu w dawce 7 mg.

Podobnie jak w analizie głównej, ublituksymab uplasował się po ofatumumabie, okrelizumabie i poniesimodzie w rankingu najskuteczniejszych terapii w zakresie CDP-3.

#### 6-miesięczna potwierdzona progresja niepełnosprawności



**Rysunek 91. Wykres przedstawiający wyniki meta-analizy sieciowej dla 6-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności (CDP-6) z opracowania Samjoo i wsp. 2023 [55] - wszystkie DMT oceniane w opracowaniu**

**Samjoo i wsp. 2023 względem placebo. Wyniki analiz z zastosowaniem kryteriów „wstępnie zdefiniowanych” [analiza wrażliwości – model efektów stałych].**

**ALEM: alemtuzumab; CLAD: kladrybina; DMF: fumaran dimetylu; FIN: fingolimod; GA: octan glatirameru; IFNB: interferon beta; IM: domięśniowo; NAT: natalizumab; OCR: okrelizumab; OMB: ofatumumab; PBO: placebo; SC: podskórnice; TERI: teryflunomid, PON: ponesimod; OZA: ozanimod, UTX: ublituksymab; SC: podskórnice.**

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozlanego następujących terapii modyfikujących przebieg choroby, wiąże się ze **statystycznie istotnym ( $p < 0,05$ ) wydłużeniem czasu do 6-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności, w porównaniu do placebo:**

- okrelizumabu w dawce 600 mg;
- alemtuzumabu;
- ofatumumabu w dawce 20 mg;
- natalizumabu;
- fumaranu dimetylu;
- IFN- $\beta$ -1a podawanym podskórnice;
- kladrybiny w dawce 3,5 mg / kg;
- fingolimodu.

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozlanego następujących terapii modyfikujących przebieg choroby, wiąże się ze brakiem **statystycznie istotnych ( $p > 0,05$ ) różnic w zakresie czasu do 6-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności, w porównaniu do placebo:**

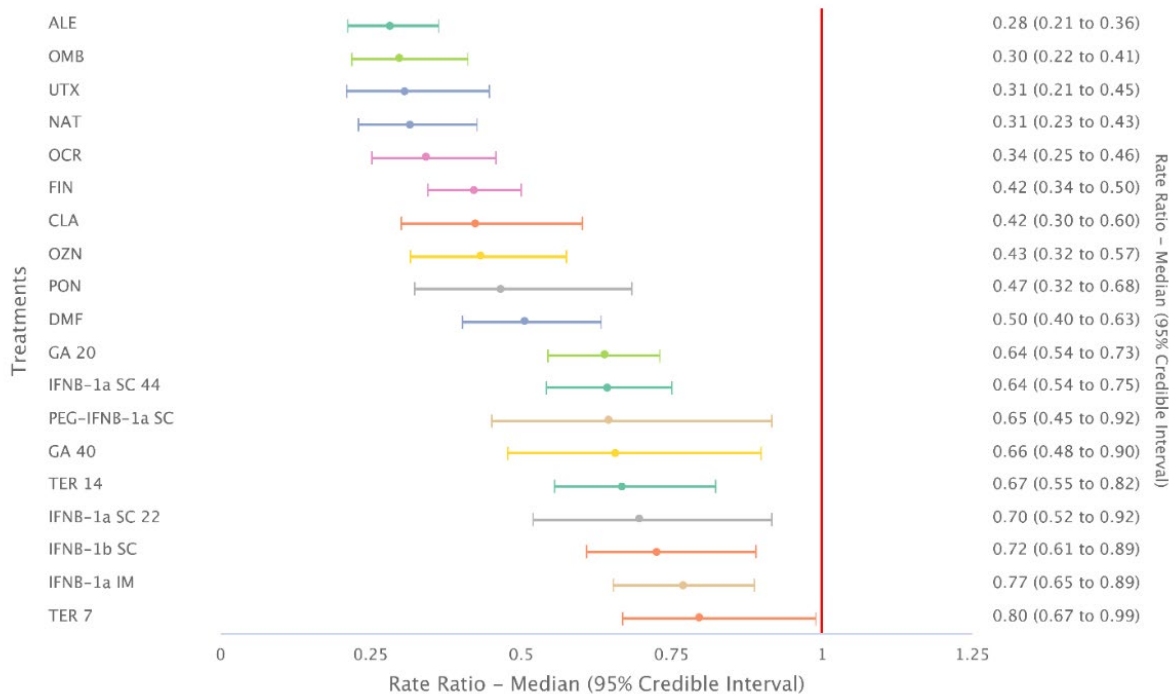
- ublituksymabu (analogicznie jak w analizie głównej);
- ozanimodu w dawce 1 mg;
- octanu glatirameru w dawce 20 mg;
- IFN- $\beta$ -1a w dawce 44  $\mu$ g;
- ponesimodu w dawce 20 mg;
- teryflunomidu w dawce 7 mg;
- teryflunomidu w dawce 14 mg.

Podobnie jak w analizie głównej, ublituksymab uplasował się po okrelizumacie w rankingu najskuteczniejszych terapii w zakresie CDP-6.

### **Włączenie peginterferonu beta-1a**

W ramach analizy wrażliwości uwzględniono badanie ADVANCE (peginterferon  $\beta$ -1a vs placebo), które zostało wykluczone z sieci w analizie głównej, ponieważ komisja NICE uznała to badanie odstające od innych i pominęła jego wpływ na wytyczne dotyczące oceny technologii dla okrelizumabu.

Roczny wskaźnik rzutów

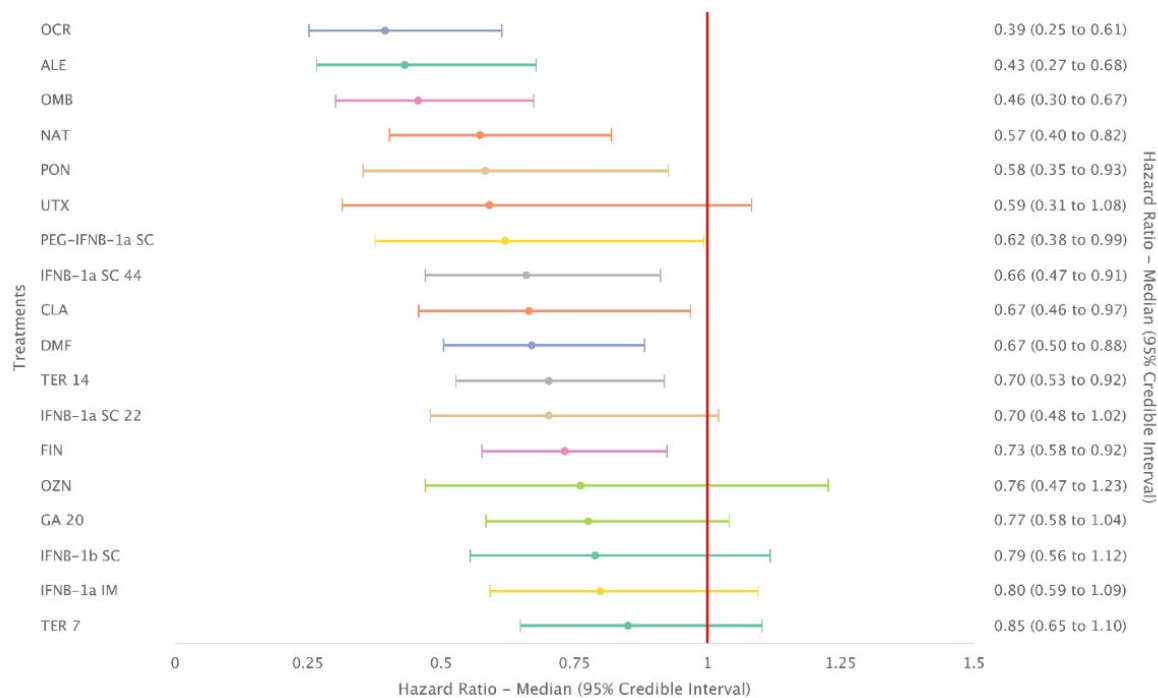


**Rysunek 92.** Wykres przedstawiający wyniki meta-analizy sieciowej dla rocznego wskaźnika rzutów (ARR) z opracowania Samjoo i wsp. 2023 [55] - wszystkie DMT oceniane w opracowaniu Samjoo i wsp. 2023 względem placebo [analiza wrażliwości – model efektów losowych, uwzględnienie badania ADVANCE].

**ALEM:** alemtuzumab; **CLAD:** kladrybina; **DMF:** fumaran dimetylu; **FIN:** fingolimod; **GA:** octan glatirameru; **IFNB:** interferon beta; **IM:** domięśniowo; **NAT:** natalizumab; **OCR:** okrelizumab; **OMB:** ofatumumab; **PBO:** placebo; **SC:** podskórnice; **TERI:** teryflunomid, **PON:** ponesimod; **OZA:** ozanimod, **UTX:** ublituksymab; **SC:** podskórnice.

Przeprowadzona analiza wrażliwości wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego wszystkich terapii modyfikujących przebieg choroby, wiąże się ze **statystycznie istotną ( $p < 0,05$ ) redukcją w zakresie rocznego wskaźnika rzutów, w porównaniu do placebo. Spośród komparatorów zdefiniowanych w niniejszej analizie klinicznej, ublituksymab, podobnie jak w analizie głównej, uplasował się na drugim miejscu po ofatumumabie, pod względem skuteczności w zakresie redukcji ARR.**

3-miesięczna potwierdzona progresja niepełnosprawności



**Rysunek 93. Wykres przedstawiający wyniki meta-analizy sieciowej dla czasu do potwierdzonej 3-miesięcznej progresji niepełnosprawności (3-CPD, „kryteria wstępnie zdefiniowane”) z opracowania Samjoo i wsp. 2023 [55] - wszystkie DMT oceniane w opracowaniu Samjoo i wsp. 2023 względem placebo [analiza wrażliwości – model efektów losowych, uwzględnienie badania ADVANCE].**

**ALEM:** alemtuzumab; **CLAD:** kładrybina; **DMF:** fumaran dimetylu; **FIN:** fingolimod; **GA:** octan glatirameru; **IFNB:** interferon beta; **IM:** domięśniowo; **NAT:** natalizumab; **OCR:** okrelizumab; **OMB:** ofatumumab; **PBO:** placebo; **SC:** podskórnio; **TERI:** teryflunomid, **PON:** ponesimod; **OZA:** ozanimod, **UTX:** ublituksymab; **SC:** podskórnio.

Przeprowadzona analiza wrażliwości wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozlanego następujących terapii modyfikujących przebieg choroby, wiąże się ze **statystycznie istotnym ( $p < 0,05$ ) wydłużeniem czasu do 3-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności, w porównaniu do placebo:**

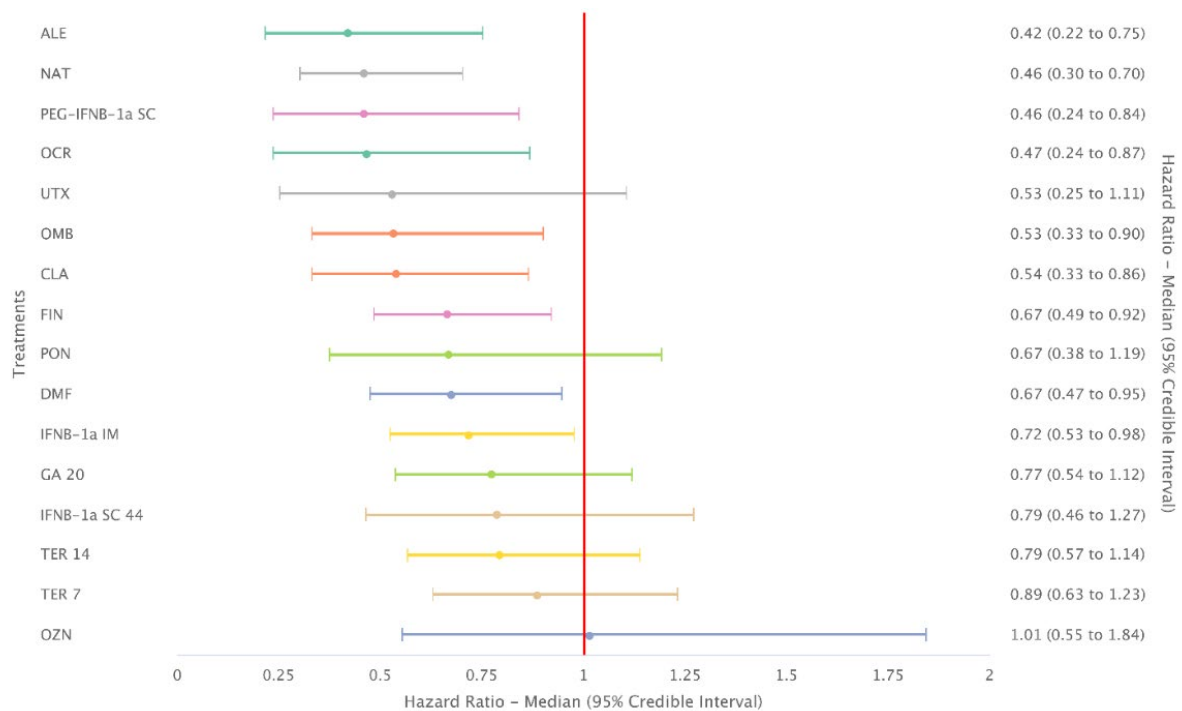
- okrelizumabu w dawce 600 mg;
- alemtuzumabu;
- ofatumumabu w dawce 20 mg;
- natalizumabu;
- ponesimodu w dawce 20 mg;
- fumaranu dimetylu;
- IFN- $\beta$ -1a w dawce 44  $\mu$ g;
- peginterferonu beta-1a;
- teryflunomidu w dawce 14 mg;
- kładrybiny w dawce 3,5 mg / kg;

- fingolimodu.

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego następujących terapii modyfikujących przebieg choroby, wiąże się ze brakiem **statystycznie istotnych ( $p > 0,05$ ) różnic w zakresie czasu do 3-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności, w porównaniu do placebo:**

- ublituksymabu (analogicznie jak w analizie głównej);
- ozanimodu w dawce 1 mg;
- octanu glatirameru w dawce 20 mg;
- IFN- $\beta$ -1a w dawce 30  $\mu$ g;
- IFN- $\beta$ -1b;
- IFN- $\beta$ -1a w dawce 22  $\mu$ g,
- teryflunomidu w dawce 7 mg.

6-miesięczna potwierdzona progresja niepełnosprawności



**Rysunek 94. Wykres przedstawiający wyniki meta-analizy sieciowej dla czasu do potwierdzonej 6-miesięcznej progresji niepełnosprawności (6-CPD, „kryteria wstępnie zdefiniowane”) z opracowania Samjoo i wsp. 2023 [55] - wszystkie DMT oceniane w opracowaniu Samjoo i wsp. 2023 względem placebo [analiza wrażliwości – model efektów losowych, uwzględnienie badania ADVANCE].**

**ALEM:** alemtuzumab; **CLAD:** kładrybina; **DMF:** fumaran dimetylu; **FIN:** fingolimod; **GA:** octan glatirameru; **IFNB:** interferon beta; **IM:** domięśniowo; **NAT:** natalizumab; **OCR:** okrelizumab; **OMB:** ofatumumab; **PBO:** placebo; **SC:** podskórnie; **TERI:** teryflunomid, **PON:** ponesimod; **OZA:** ozanimod, **UTX:** ublituksymab; **SC:** podskórnie.

Przeprowadzona analiza wrażliwości wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozсіяnego następujących terapii modyfikujących przebieg choroby, wiąże się ze **statystycznie istotnym ( $p < 0,05$ ) wydłużeniem czasu do 6-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności, w porównaniu do placebo:**

- okrelizumabu w dawce 600 mg;
- alemtuzumabu;
- ofatumumabu w dawce 20 mg;
- natalizumabu;
- peginterferonu beta-1a;
- fumaranu dimetylu;
- IFN- $\beta$ -1a podawanym podskórnym;
- kladrybiny w dawce 3,5 mg / kg;
- fingolimodu.

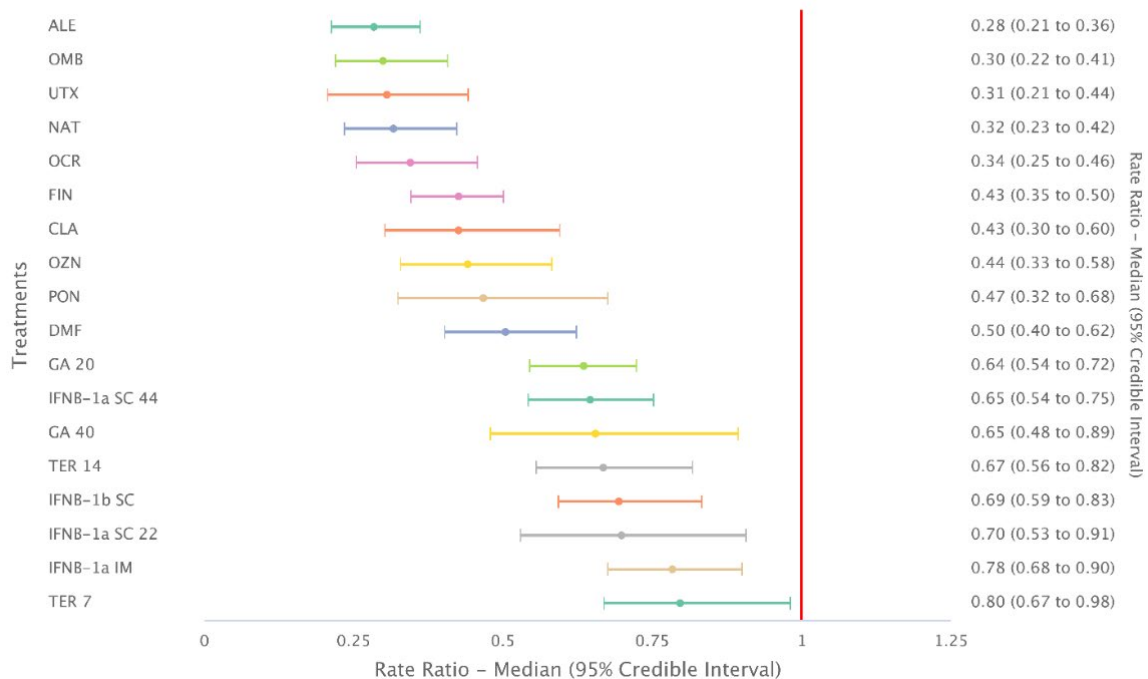
Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozсіяnego następujących terapii modyfikujących przebieg choroby, wiąże się ze brakiem **statystycznie istotnych ( $p > 0,05$ ) różnic w zakresie czasu do 6-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności, w porównaniu do placebo:**

- ublituksymabu (analogicznie jak w analizie głównej);
- ozanimodu w dawce 1 mg;
- octanu glatirameru w dawce 20 mg;
- IFN- $\beta$ -1a w dawce 44  $\mu$ g;
- ponesimodu w dawce 20 mg;
- teryflunomidu w dawce 7 mg;
- teryflunomidu w dawce 14 mg.

## **Włączenie badania INCOMIN**

### Roczny wskaźnik rzutów



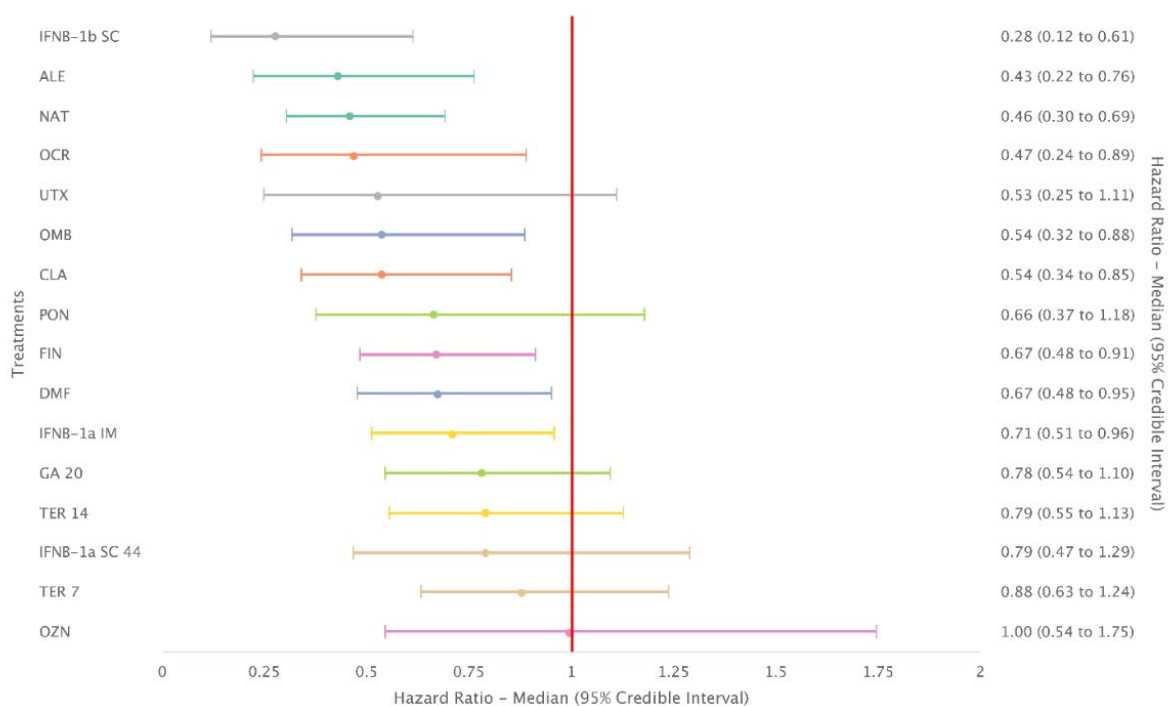


**Rysunek 95. Wykres przedstawiający wyniki meta-analizy sieciowej dla rocznego wskaźnika rzutów (ARR) z opracowania Samjoo i wsp. 2023 [55] - wszystkie DMT oceniane w opracowaniu Samjoo i wsp. 2023 względem placebo [analiza wrażliwości – model efektów losowych, uwzględnienie badania INCOMIN].**

**ALEM:** alemtuzumab; **CLAD:** kładrybina; **DMF:** fumaran dimetylu; **FIN:** fingolimod; **GA:** octan glatirameru; **IFNB:** interferon beta; **IM:** domięśniowo; **NAT:** natalizumab; **OCR:** okrelizumab; **OMB:** ofatumumab; **PBO:** placebo; **SC:** podskórnice; **TERI:** teryflunomid, **PON:** ponesimod; **OZA:** ozanimod, **UTX:** ublituksymab; **SC:** podskórnice.

Przeprowadzona analiza wrażliwości wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego wszystkich terapii modyfikujących przebieg choroby, wiąże się ze **statystycznie istotną ( $p < 0,05$ ) redukcją w zakresie rocznego wskaźnika rzutów, w porównaniu do placebo. Spośród komparatorów zdefiniowanych w niniejszej analizie klinicznej, ublituksymab, podobnie jak w analizie głównej, uplasował się na drugim miejscu po ofatumumabie, pod względem skuteczności w zakresie redukcji ARR.**

*6-miesięczna potwierdzona progresja niepełnosprawności*



**Rysunek 96. Wykres przedstawiający wyniki meta-analizy sieciowej dla czasu do potwierdzonej 6-miesięcznej progresji niepełnosprawności (6-CPD, „kryteria wstępnie zdefiniowane”) z opracowania Samjoo i wsp. 2023 [55] - wszystkie DMT oceniane w opracowaniu Samjoo i wsp. 2023 względem placebo [analiza wrażliwości – model efektów losowych, uwzględnienie badania INCOMIN].**

**ALEM: alemtuzumab; CLAD: kladrybina; DMF: fumaran dimetylu; FIN: fingolimod; GA: octan glatirameru; IFNB: interferon beta; IM: domięśniowo; NAT: natalizumab; OCR: okrelizumab; OMB: ofatumumab; PBO: placebo; SC: podskórnice; TERI: teryflunomid, PON: ponesimod; OZA: ozanimod, UTX: ublituksymab; SC: podskórnice.**

Przeprowadzona analiza wrażliwości wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozсіяnego następujących terapii modyfikujących przebieg choroby, wiąże się ze **statystycznie istotnym ( $p < 0,05$ ) wydłużeniem czasu do 6-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności, w porównaniu do placebo:**

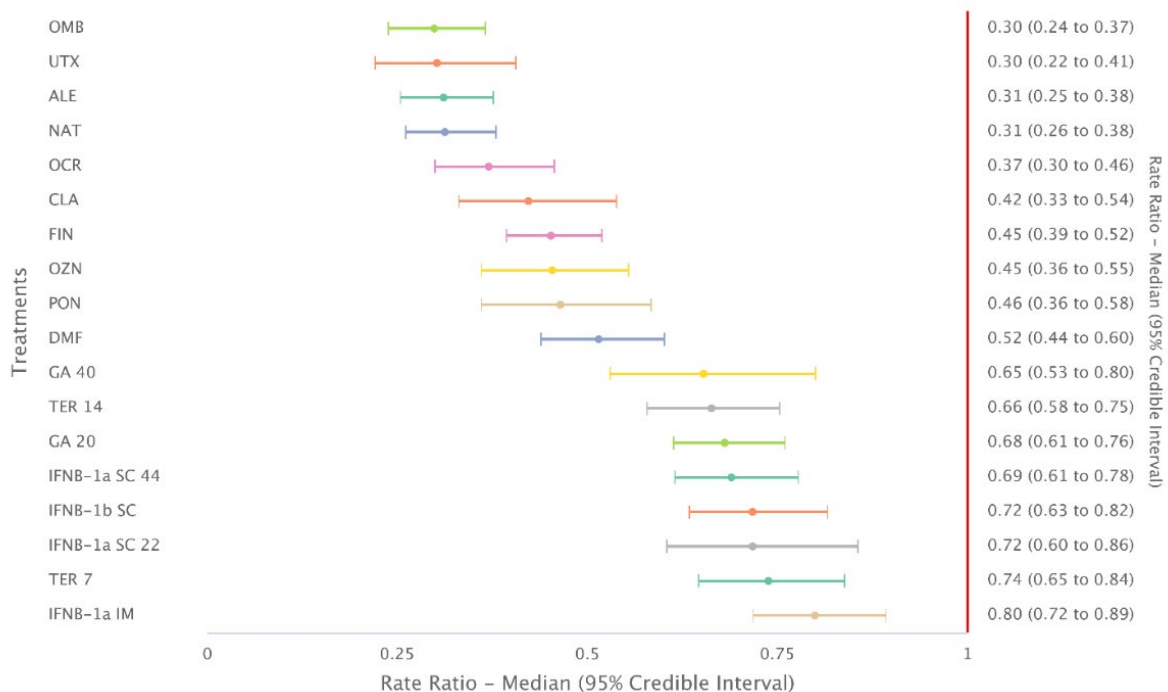
- okrelizumabu w dawce 600 mg;
- alemtuzumabu;
- ofatumumabu w dawce 20 mg;
- natalizumabu;
- IFN- $\beta$ -1a podawanym domięśniowo;
- fumaranu dimetylu;
- IFN- $\beta$ -1b podawanym podskórnice;
- kladrybiny w dawce 3,5 mg / kg;
- fingolimodu.

Przeprowadzona analiza wrażliwości wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego następujących terapii modyfikujących przebieg choroby, wiąże się ze brakiem **statystycznie istotnych ( $p > 0,05$ ) różnic w zakresie czasu do 6-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności, w porównaniu do placebo:**

- ublituksymabu (analogicznie jak w analizie głównej);
- ozanimodu w dawce 1 mg;
- octanu glatirameru w dawce 20 mg;
- IFN- $\beta$ -1a w dawce 44  $\mu$ g;
- ponesimodu w dawce 20 mg;
- teryflunomidu w dawce 7 mg;
- teryflunomidu w dawce 14 mg.

### Analiza z włączeniem badań TENERE, GOLDEN, Bornstein 1987

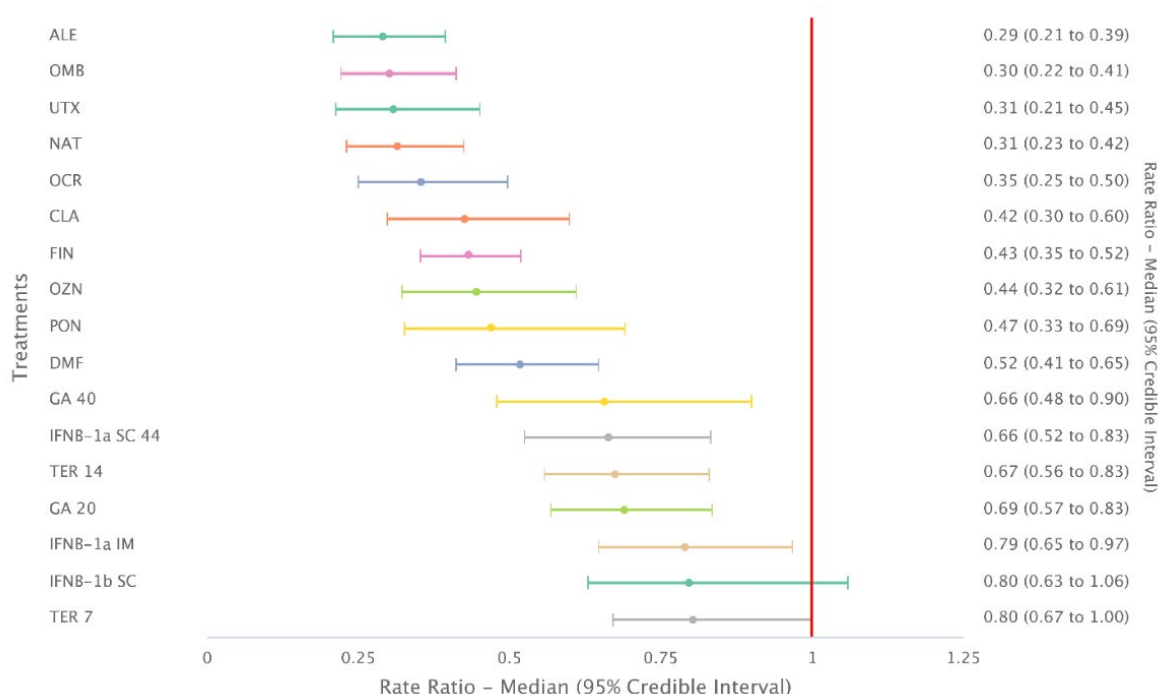
#### Roczny wskaźnik rzutów



**Rysunek 97. Wykres przedstawiający wyniki meta-analizy sieciowej dla rocznego wskaźnika rzutów (ARR) z opracowania Samjoo i wsp. 2023 [55] - wszystkie DMT oceniane w opracowaniu Samjoo i wsp. 2023 względem placebo [analiza wrażliwości – model efektów losowych, wykluczenie badań GOLDEN, TENERE i Bornstein 1987]. ALEM: alemtuzumab; CLAD: kładrybina; DMF: fumaran dimetylu; FIN: fingolimod; GA: octan glatirameru; IFNB: interferon beta; IM: domięśniowo; NAT: natalizumab; OCR: okrelizumab; OMB: ofatumumab; PBO: placebo; SC: podskórnice; TER: teryflunomid, PON: ponesimod; OZA: ozanimod, UTX: ublituksymab; SC: podskórnice.**

Przeprowadzona analiza wrażliwości wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego wszystkich terapii modyfikujących przebieg choroby, wiąże się ze **statystycznie istotną ( $p < 0,05$ ) redukcją w zakresie rocznego wskaźnika rzutów, w porównaniu do placebo. Spośród komparatorów zdefiniowanych w niniejszej analizie klinicznej, ublituksymab, podobnie jak w analizie głównej, uplasował się na drugim miejscu po ofatumumabie, pod względem skuteczności w zakresie redukcji ARR.**

**Analiza z włączeniem badań opublikowanych do 2004 roku: Bornstein 1987, Copolymer 1 MS trial, EVIDENCE, INFB MS, MSCRG, PRISMS.**



**Rysunek 98. Wykres przedstawiający wyniki meta-analizy sieciowej dla rocznego wskaźnika rzutów (ARR) z opracowania Samjoo i wsp. 2023 [55] - wszystkie DMT oceniane w opracowaniu Samjoo i wsp. 2023 względem placebo [analiza wrażliwości – model efektów losowych, wykluczenie badań opublikowanych do 2004 roku].**

**ALEM: alemtuzumab; CLAD: kładrybina; DMF: fumaran dimetylu; FIN: fingolimod; GA: octan glatirameru; IFNB: interferon beta; IM: domięśniowo; NAT: natalizumab; OCR: okrelizumab; OMB: ofatumumab; PBO: placebo; SC: podskórnice; TER: teryflunomid, PON: ponesimod; OZA: ozanimod, UTX: ublituksymab; SC: podskórnice.**

Przeprowadzona analiza wrażliwości wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego wszystkich terapii modyfikujących przebieg choroby, wiąże się ze **statystycznie istotną ( $p < 0,05$ ) redukcją w zakresie rocznego wskaźnika rzutów, w porównaniu do placebo (z wyjątkiem interferonu beta-1b stosowanego podskórnice). Spośród komparatorów zdefiniowanych w niniejszej analizie klinicznej, ublituksymab,**

podobnie jak w analizie głównej, uplasował się na drugim miejscu po ofatumumabie, pod względem skuteczności w zakresie redukcji ARR.

## 15.6.2. DODATKOWE DANE Z PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO ICER 2023

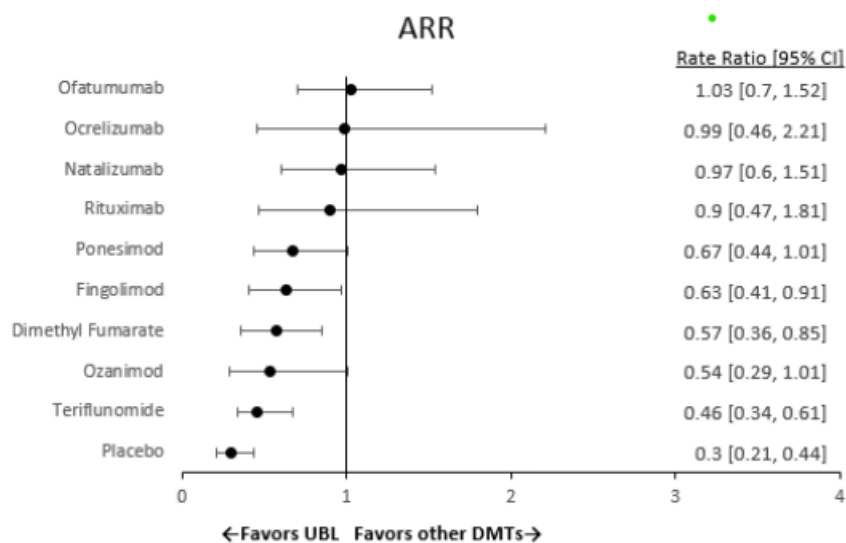
### 15.6.2.1. OCENA RYZYKA WYSTĄPIENIA BŁĘDU SYSTEMATYCZNEGO W BADANIACH WŁĄCZONYCH DO PRZEGLĄDU ICER 2023

Tabela 48. Ocena ryzyka wystąpienia błędu systematycznego w badaniach włączonych do meta-analizy ICER 2023 [58].

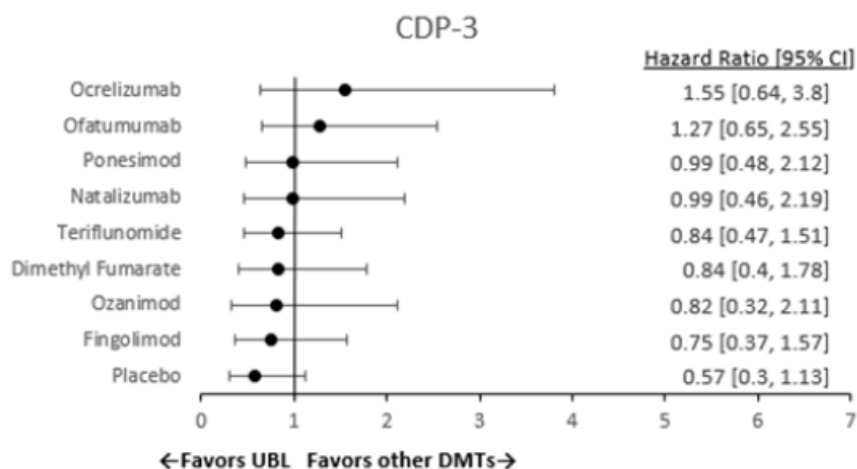
Badanie	Proces randomizacji	Odstępstwa od zamierzonych interwencji	Brakujące dane	Pomiar punktów końcowych	Selekcja raportowanych wyników	Ogólna ocena ryzyka błędu
<b>Monoclonal Antibodies</b>						
AFFIRM	Low	Low	Low	Low	Low	Low
OPERA I	Low	Low	Low	Low	Low	Low
OPERA II	Low	Low	Low	Low	Low	Low
ASCLEPIOS I	Low	Low	Low	Low	Low	Low
ASCLEPIOS II	Low	Low	Low	Low	Low	Low
HERMES	Low	Low	Low	Low	Low	Low
RIFUND-MS	Low	Some concerns	Low	Low	Low	Some concern
ULTIMATE I	Low	Low	Low	Low	Low	Low
ULTIMATE II	Low	Low	Low	Low	Low	Low
<b>Oral Therapies</b>						
CONFIRM	Low	Low	Some concern	Low	Low	Low
DEFINE	Low	Low	Some concern	Low	Low	Low
FREEDOMS I	Low	Low	Some concern	Low	Low	Low
FREEDOMS II	Low	Low	Some concern	Low	Low	Low
TRANSFORMS	Low	Low	Low	Low	Low	Low
RADIANCE	Low	Low	Low	Low	Low	Low
SUNBEAM	Low	Low	Low	Low	Low	Low
OPTIMUM	Low	Low	Low	Low	Low	Low
TOWER	Low	Low	Low	Low	Low	Low
TEMZO	Low	Low	Low	Low	Low	Low
TENERE	Low	Low	Low	Low	Low	Low
<b>Interferons</b>						
BRAVO	Some concern	Low	Some concern	Low	Low	Some concern
PRISMS	Low	Low	Low	Low	Low	Low
EVIDENCE	Low	Low	Low	Low	Low	Low

Low Risk – niskie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego; unclear – niejasne ryzyko wystąpienia błędu systematycznego; high risk – wysokie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego.

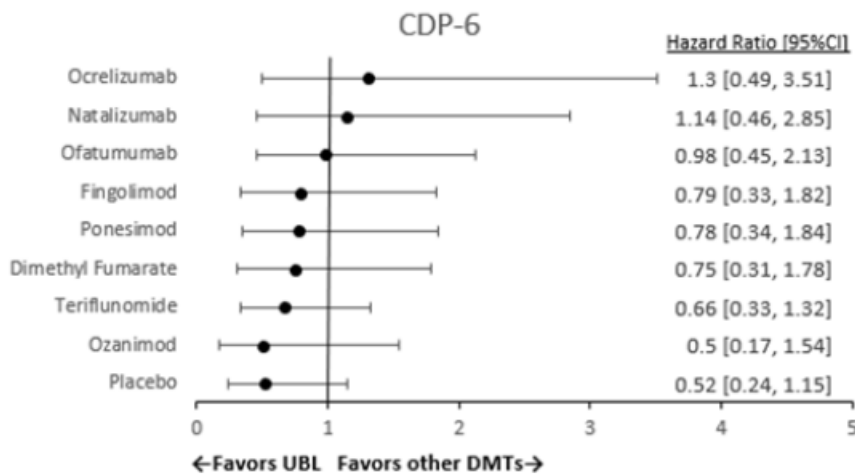
### 15.6.2.2. WYKRESY PRZEDSTAWIAJĄCE WYNIKI META-ANALIZY SIECIOWEJ ICER 2023



Rysunek 99. Wykres przedstawiający wyniki meta-analizy sieciowej dla rocznego wskaźnika rzutów (ARR) z opracowania ICER 2023 [58] – ublituksymab vs DMT oceniane w opracowaniu ICER 2023 [analiza główna – model efektów losowych].



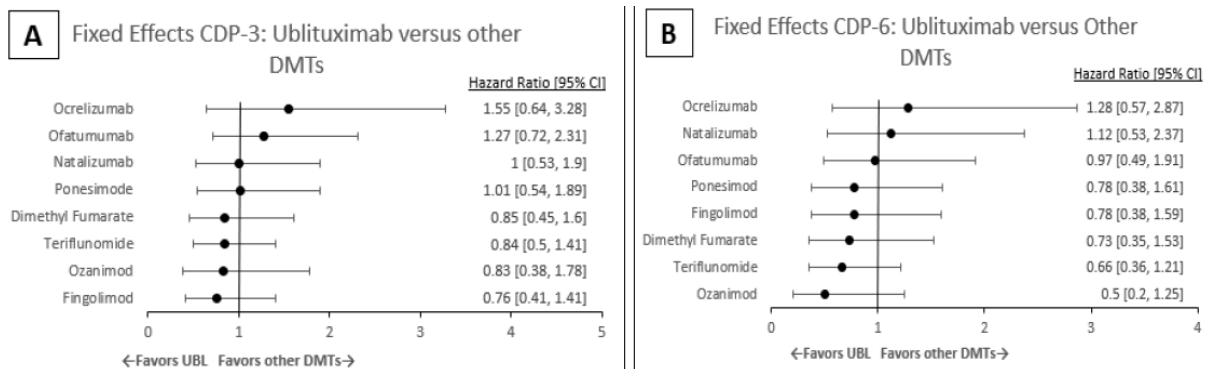
Rysunek 100. Wykres przedstawiający wyniki meta-analizy sieciowej dla potwierdzonej 3-miesięcznej progresji niepełnosprawności (CDP-3) z opracowania ICER 2023 [58] – ublituksymab vs DMT oceniane w opracowaniu ICER 2023 [analiza główna – model efektów losowych].



Rysunek 101. Wykres przedstawiający wyniki meta-analizy sieciowej dla potwierdzonej 6-miesięcznej progresji niepełnosprawności (CDP-6) z opracowania ICER 2023 [58] – ublituksymab vs DMT oceniane w opracowaniu ICER 2023 [analiza główna – model efektów losowych].

### 15.6.2.3. WYNIKI ANALIZ WRAŻLIWOŚCI PRZEPROWADZONYCH W OPRACOWANIU ICER 2023

#### Zastosowanie modelu efektów stałych



Rysunek 102. Wykres przedstawiający wyniki meta-analizy sieciowej dla potwierdzonej 3-(CDP-3) i 6-miesięcznej progresji niepełnosprawności (CDP-6) z opracowania ICER 2023 [58] – ublituksymab vs DMT oceniane w opracowaniu ICER 2023 [analiza wrażliwości – model efektów stałych].

Przeprowadzona analiza wrażliwości (podobnie jak w analizie głównej) wykazała, że stosowanie ublituksymabu w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego następujących terapii modyfikujących przebieg choroby, wiąże się ze brakiem **statystycznie istotnych ( $p > 0,05$ ) różnic w zakresie czasu do 3-miesięcznej i 6-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności, w porównaniu do:**

- ofatumumabu podawanego podskórnym, w dawce 20 mg co 4 tygodnie;

- okrelizumabu podawanego w dawce 600 mg co 24 tygodnie;
- natalizumabu;
- ponesimodu, podawanego doustnie w dawce 20 mg raz dziennie;
- fumaranu dimetylu podawanego doustnie, 240 mg dwa razy dziennie;
- fingolimodu;
- ozanimodu w dawce 1 mg;
- teryflunomidu w dawce 14 mg stosowanego doustnie, raz dziennie.

### **Analiza z wykluczeniem badań PRISMS and BRAVO, które powodują automatyczne wykluczenie z sieci okrelizumabu i ozanimodu oraz analiza z uwzględnieniem badania BRAVO**

Analizy wrażliwości wskazują, że zarówno wykluczenie badań PRISMS and BRAVO, które powodują automatyczne wykluczenie z sieci okrelizumabu i ozanimodu a także analiza z uwzględnieniem badania BRAVO nie zmieniają w istotny sposób wyników wejściowych do NMA dla pozostałych interwencji, w tym dla ublituksymabu, zarówno dla 3-miesięcznej jak i 6-miesięcznej progresji niepełnosprawności.

### **Alternatywna definicja czasu do progresji niepełnosprawności**

Jak opisano wcześniej, istnieją niewielkie różnice w definicji CDP w poszczególnych badaniach. Producent ofatumumabu przeprowadził analizę *post-hoc* w celu ponownej analizy danych CDP z badań ASCLEPIOS I i II. Celem tej analizy było dostosowanie wzrostu wyniku EDSS stosowanego do zdefiniowania CDP w badaniach ASCLEPIOS I i II z definicją stosowaną w badaniach dotyczących okrelizumabu (OPERA I/II) i ublituksymabu (ULTIMATE I/II). Te ponownie przeanalizowane dane CDP przekazano do ICER w listopadzie 2022 r. jako dane poufne. Przeprowadzono więc dodatkową analizę na podstawie ww. poufnych danych. Czas do uzyskania CDP-6 (współczynnik ryzyka) dla ofatumumabu przy alternatywnej definicji tego punktu końcowego wyniósł 0,48 (CI: 0,28; 0,84) w porównaniu z 0,54 (CI: 0,31; 0,91), który oszacowano w analizie podstawowej przy zastosowaniu góry określonych kryteriów CDP. Wyniki dla pozostałych interwencji nie zmieniły się w tym scenariuszu o więcej niż 0,01.



## 15.7. ANALIZA WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z DODATKOWYCH BADAŃ DLA UBLITUKSYMABU

W niniejszym podrozdziale przedstawiono wyniki i wnioski z dodatkowego badania RCT o akronimie RMS-201 (Fox i wsp. 2021) [35]-[51] wraz z fazą przedłużoną [52]-[54], zidentyfikowanego dla ublituxymabu, stosowanego w leczeniu rzutowych postaci stwardnienia rozsianego. Z uwagi na fakt porównanie z placebo, skrzyżowany układ badania oraz dawkowanie ublituxymabu jedynie częściowo zgodne w niektórych grupach, wyników tego badania nie omówiono w zasadniczej części analizy klinicznej.

W tabeli poniżej omówiono najważniejsze wyniki i wnioski wynikające z powyższych badań klinicznych, natomiast podsumowanie analizy wyników i wniosków zostało omówione w rozdziale 7 niniejszego opracowania.

**Tabela 49. Analiza wyników i wniosków z dodatkowych badań dedykowanych zastosowaniu ublituxymabu w leczeniu rzutowych/rzutowo-remisyjnych postaci stwardnienia rozsianego.**

<i>Ocena skuteczności klinicznej/ profilu bezpieczeństwa</i>	Wnioski
<b>Badanie o akronimie RMS-201 (Fox i wsp. 2021) [35]-[51] wraz z fazą przedłużoną [52]-[54]</b>	
<p>Badanie eksperymentalne fazy II, randomizowane, podwójnie zaślepienie wielośrodkowe, którego celem było określenie optymalnego dawkowania i czasu infuzji ublituxymabu stosowanego w populacji dorosłych pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego (N=49; 48 pacjentów uwzględnionych w analizie).</p> <p>Zrekrutowanych pacjentów zrandomizowano 6 grup:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>grupy badanej I</u>: w której pacjenci stosowali placebo (N=2) – dnia 1. infuzja przez 4 godziny, dnia 15. infuzja przez 3 godziny; ublituxymab (N=6): 1. dnia infuzja 150 mg przez 4 godziny, 15. dnia infuzja 450 mg przez 3 godziny, w 24 tygodniu infuzja 450 mg przez 1,5 godziny;</li> <li>- <u>grupy badanej II</u>: w której pacjenci stosowali placebo (N=2) – dnia 1. infuzja przez 4 godziny, dnia 15. infuzja przez 1,5 godziny; ublituxymab (N=6): 1. dnia infuzja 150 mg przez 4 godziny, 15. dnia infuzja 450 mg przez 1,5 godziny, w 24 tygodniu infuzja 450 mg przez 1 godzinę;</li> <li>- <u>grupy badanej III</u>: w której pacjenci stosowali placebo (N=2) – dnia 1. infuzja przez 4 godziny, dnia 15. infuzja przez 1 godzinę; ublituxymab (N=6): 1. dnia infuzja 150 mg przez 4 godziny, 15. dnia infuzja 450 mg przez 1 godzinę, w 24 tygodniu infuzja 600 mg przez 1 godzinę;</li> <li>- <u>grupy badanej IV</u>: w której pacjenci stosowali placebo (N=2) – dnia 1. infuzja przez 3 godziny, dnia 15. infuzja przez 1 godzinę; ublituxymab (N=6): 1. dnia infuzja 150 mg przez 3 godziny, 15. dnia infuzja 600 mg przez 1 godzinę, w 24 tygodniu infuzja 600 mg przez 1 godzinę;</li> <li>- <u>grupy badanej V</u>: w której pacjenci stosowali placebo (N=2) – dnia 1. infuzja przez 2 godziny, dnia 15. infuzja przez 1 godzinę; ublituxymab (N=6): 1. dnia infuzja 150 mg przez 2 godziny, 15. dnia infuzja 600 mg przez 1 godzinę, w 24 tygodniu infuzja 600 mg przez 1 godzinę;</li> </ul>	<p>Ublituxymab podawano bezpiecznie we wlewie trwającym zaledwie 1 godzinę, co spowodowało znaczny spadek liczby limfocytów B oraz znaczne zmniejszenie aktywności choroby w badaniu metodą rezonansu magnetycznego jak również redukcję rocznego wskaźnika rzutów, w populacji dorosłych pacjentów z rzutowym stwardnieniem rozsianym.</p>

<i>Ocena skuteczności klinicznej/ profilu bezpieczeństwa</i>	Wnioski
<p><u>- grupy badanej VI:</u> w której pacjenci stosowali placebo (N=2) – dnia 1. infuzja przez 1 godzinę, dnia 15. infuzja przez 1 godzinę; ublituxymab (N=6): 1. dnia infuzja 150 mg przez 1 godzinę, 15. dnia infuzja 600 mg przez 1 godzinę, w 24 tygodniu infuzja 600 mg przez 1 godzinę.</p> <p>W 28. dniu badania tożsamość pacjentów przydzielonych losowo do grupy otrzymującej placebo została odślepiona, zostali poddani ponownemu badaniu przesiewowemu, a następnie przeszli do grupy otrzymującej ublituxymab w dawce i według schematu stosowanego w ich odpowiedniej kohorcie.</p> <p>Okres obserwacji wynosił 48 tygodni; średni czas trwania leczenia wynosił 47 tygodni.</p> <p>Głównym punktem końcowym w badaniu był odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie, definiowany jako odsetek pacjentów z <math>\geq 95\%</math> redukcją liczby limfocytów B CD19+ w ciągu 2 tygodni po drugiej infuzji ublituxymabu (tj. w 4 tygodniu), względem wartości wyjściowej. Ponadto oceniano ARR, progresję i poprawę niepełnosprawności, wyniki badania MRI oraz bezpieczeństwa terapii.</p> <p>Rzut stwardnienia rozsianego definiowano jako wystąpienie nowych lub nasilających się objawów neurologicznych bezpośrednio poprzedzonych stabilnym lub poprawiającym się stanem neurologicznym trwającym <math>\sim 30</math> dni, z objawami utrzymującymi się przez <math>&gt; 24</math> godziny przy braku gorączki, którym towarzyszy obiektywne pogorszenie stanu neurologicznego zgodne ze wzrostem wyniku w skali EDSS o <math>\geq 0,5</math> punktu dla pacjentów z wartością wyjściową EDSS <math>&gt; 1,0</math> lub <math>\geq 1,0</math> punktu dla pacjentów z wyjściowym wynikiem EDSS wynoszącym 0.</p> <p>Potwierdzoną progresję niepełnosprawności zdefiniowano jako początkowy wzrost o <math>\geq 1,0</math> punktu w stosunku do wyjściowego wyniku EDSS (nieprzypisany innej etiologii, współistniejącej chorobie lub towarzyszącemu lekowi), gdy wyjściowy wynik wynosił <math>\leq 5,5</math> w skali EDSS, i o <math>\geq 0,5</math> punktu, gdy wyjściowy wynik był <math>&gt; 5,5</math>, potwierdzone w kolejnej ocenie EDSS po 24 tygodniach. Potwierdzona poprawa niepełnosprawności opierała się na tych samych kryteriach, ale ze stałym spadkiem o <math>\geq 1,0</math> punktu w skali EDSS w stosunku do wartości wyjściowych. Brak dowodów na aktywność choroby (NEDA) zdefiniowano jako brak dowodów klinicznych (rzutu, potwierdzonego postępu niepełnosprawności) lub MRI (zmian GD+ lub nowych/powiększających się zmian w sekwencji T2) na aktywność choroby.</p> <p>Spośród 60 pacjentów poddanych badaniu przesiewowemu 49 pacjentów przydzielono losowo do leczenia (36 ublituxymabem, 13 placebo) w sześciu kohortach leczenia. Jeden pacjent z kohorty 4, początkowo losowo przydzielony do grupy otrzymującej placebo, nie przeszedł ponownego badania przesiewowego w 28. dniu i przerwał leczenie przed otrzymaniem ublituxymabu; wszyscy pozostali pacjenci początkowo przydzieleni losowo do grupy placebo otrzymali ublituxymab po zakończeniu fazy placebo. Zatem w trakcie badania ublituxymab otrzymało 48 pacjentów.</p> <p>W sumie u 46 z 48 pacjentów (96%) wykonano badanie MRI na początku badania i co najmniej jedno badanie MRI po badaniu i stanowili oni populację mITT. Czterdziestu pięciu pacjentów (94%) otrzymało wszystkie dawki ublituxymabu i ukończyło 48-tygodniową ocenę badania; z trzech leczonych ublituxymabem pacjentów, którzy wcześniej przerwali leczenie, jedna pacjentka przerwała leczenie ze względu na ciężę, ale nadal była monitorowana ze względów bezpieczeństwa (pacjentka urodziła później zdrowe niemowlę), jedna pacjentka przeniosła się w trakcie badania, a jedna pacjentka przerwała leczenie po opuszczeniu ośrodka badawczego przez badacza prowadzącego.</p> <p><b>Wszystkich 45 pacjentów, którzy ukończyli badanie 48-tygodniowe badanie kontynuowało terapię w długoterminowej, otwartej fazie przedłużonej, w której stosowano ublituxymab w dawce 450 mg co 24 tygodnie, przez kolejnych 96 tygodni.</b></p> <p>Większość wyników z zakresu skuteczności podano łącznie dla wszystkich grup leczonych ublituxymabem. Poniżej przedstawiono najnowsze dane z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa, ze zidentyfikowanych referencji do badania.</p> <p style="text-align: center;"><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA – faza randomizowana</b></p>	

<i>Ocena skuteczności klinicznej/ profilu bezpieczeństwa</i>				Wnioski
<b>Tabela 50. Skuteczność kliniczna ublituksymabu wleczeniu pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego.</b>				
Punkt końcowy	Punkt czasowy	Ublituksymab – wszyscy pacjenci, N=48	Poszczególne grupy [kohorty]	
<b>Pacjenci z odpowiedzią na leczenie (redukcją liczby limfocytów B CD19+ o <math>\geq 95\%</math> względem wartości wyjściowych), n (%) [główny punkt końcowy]</b>	2 tygodnie po drugiej dawce ublituksymabu [35], [38], [40], [41], [42], [43], [45], [48], [49], [50], [51], [52], [54]	48 (100%)  [redukcja względem wartości wyjściowej liczby limfocytów B o 99%]	Grupa I: 87,5% Grupa II: 100% Grupa III: 87,5% Grupa IV: 100% Grupa V: 100% Grupa IV: 100%	
<b>Zmiana liczby limfocytów B CD19+ względem wartości wyjściowych, średnie (SD) [%]</b>	Po 24 godzinach od podania ublituksymabu [35]	Z 7,3% (3,3%) do 0,2% (0,6%), $p < 0,001$	-	
<b>Pacjenci bez zmian GD+, n (%)</b>	Po 24 i 48 tygodniach [35], [38], [40], [41], [42], [43], [44], [46], [47], [51], [52]	0 (0%); 100% redukcja względem wartości wyjściowych, $p = 0,003$	Grupa I: 0% Grupa II: 0% Grupa III: 0% Grupa IV: 0% Grupa V: 0% Grupa IV: 0%	
<b>Redukcja liczby zmian GD+ względem wartości wyjściowych, średnia</b>	Po 24 i 48 tygodniach [43], [46], [47], [54]	Z 3,63 do 0	-	
<b>Redukcja objętości zmian w sekwencji T2 względem wartości wyjściowych, średnia (SD) [%]</b>	Po 24 tygodniach [35]	-7,3%, $p = 0,006$	-	
	Pomiędzy 24 a 48 tygodniem [35], [43]	-3,6%, $p = 0,019$	-	
	Łącznie po 48 tygodniach [35], [38], [40], [41], [42], [43], [52], [54]	-10,6%, $p = 0,002$		
<b>Pacjenci z nowymi/nowo powiększonymi zmianami w sekwencji T2, n (%)</b>	Po 24 tygodniach [35]	7 (15%) [łącznie 8 zmian]		
	Pomiędzy 24 a 48 tygodniem [35]	1 pacjent miał 2 nowe zmiany		
<b>Liczba nowych/nowo powiększonych zmian w sekwencji T2 względem wartości wyjściowych, średnia (SD)</b>	Po 24 tygodniach [35], [51]	0,20 (0,43)	Grupa I: 0,38 (0,52) Grupa II: 0,29 (0,49) Grupa III: 0 (0) Grupa IV: 0,25 (0,71) Grupa V: 0 (0) Grupa IV: 0,14 (0,38)	
	Pomiędzy 24 a 48 tygodniem [35], [51]	0,04 (0,29)	Grupa I: 0,25 (0,71) Grupa II: 0 (0) Grupa III: 0 (0)	

<i>Ocena skuteczności klinicznej/ profilu bezpieczeństwa</i>				<b>Wnioski</b>
			Grupa IV: 0 (0) Grupa V: 0 (0) Grupa IV: 0 (0)	
<b>Redukcja rocznego wskaźnika rzutów względem wartości wyjściowych, średnie (SD)</b>	Do 48 tygodnia [35], [38], [40], [41], [42], [43], [52], [54]	Redukcja z 1,45 (1,05) do 0,07 [95% redukcja]	-	
<b>Roczny wskaźnik rzutów (% redukcja względem wartości wyjściowych)</b>	Do 48 tygodnia [51]	-	Grupa I: 0,28 (redukcja o 75,55%) Grupa II: 0,0 (redukcja o 100%) Grupa III: 0,14 (redukcja o 87,80%) Grupa IV: 0,14 (redukcja o 89,04%) Grupa V: 0,0 (redukcja o 100%) Grupa IV: 0,0 (redukcja o 100%)	
<b>Pacjenci bez rzutów w trakcie badania (%)</b>	Do 48 tygodnia [35], [40], [41], [42], [43], [51], [52], [54]	93%	Grupa I: 75,0% Grupa II: 100% Grupa III: 87,5% Grupa IV: 87,5% Grupa V: 100% Grupa IV: 100%	
<b>Zmiana wyniku w skali EDSS względem wartości wyjściowych, średnie (SD)</b>	Po 24 tygodniach [35]	Z 2,44 (1,36) do 2,19 (1,32)	-	
	Po 48 tygodniach [35]	Z 2,44 (1,36) do 2,49 (1,43)	-	
<b>Pacjenci z potwierdzoną 24-tygodniową poprawą niepełnosprawności, n (%)</b>	Po 48 tygodniach [35], [43]	8 (17%)	-	
<b>Pacjenci z potwierdzoną 24-tygodniową progresją niepełnosprawności, n (%)</b>	Po 48 tygodniach [35], [43]	4 (8%)	-	
<b>Pacjenci niespełniających 24-tygodniowej poprawy jak i pogorszenia niepełnosprawności, n (%)</b>	Po 48 tygodniach [35]	32 (67%)	-	
<b>Pacjenci bez cech aktywności choroby w ocenie klinicznej i obrazowej (NEDA), n (%)</b>	Po 48 tygodniach [35]	34/46 (74%), w tym: - 93% bez rzutów; - 93% bez potwierdzonej 24-tygodniowej progresji niepełnosprawności; - 100% bez zmian GD+; - 83% bez nowych/nowo	-	

<i>Ocena skuteczności klinicznej/ profilu bezpieczeństwa</i>				Wnioski
		powiększonych zmian w sekwencji T2		
<p>Stosowanie ublitksymabu w populacji dorosłych pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego wiązało się z:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 100% szansą na uzyskanie odpowiedzi na leczenie (tj. redukcją liczby limfocytów B CD19+ o <math>\geq 95\%</math> względem wartości wyjściowych);             <ul style="list-style-type: none"> <li>• istotną statystycznie redukcją liczby limfocytów B CD19+ po 24 godzinach od podania leku, względem wartości wyjściowych;</li> </ul> </li> <li>• istotną statystycznie, 100% redukcją liczby zmian GD+ względem wartości wyjściowych (średnia (<math>\pm</math>SD) liczba zmian GD+ na początku badania wynosiła 3,63 (<math>\pm</math>7,80). W momencie kwalifikacji do badania 39% wszystkich pacjentów miało zmianę <math>\geq 1</math> zmianę GD+, w tym 26% pacjentów miało <math>\geq 4</math> zmiany GD+);             <ul style="list-style-type: none"> <li>• istotną statystycznie redukcją objętości nowych/nowo powiększonych zmian w sekwencji T2;</li> <li>• niewielkim odsetkiem pacjentów z nowymi/nowo powiększonymi zmianami w sekwencji T2;                 <ul style="list-style-type: none"> <li>• 95% redukcją rocznego wskaźnika rzutów;</li> <li>• stabilizacją wyniku w skali EDSS (stabilizacją niepełnosprawności);</li> <li>• wysokim, 74% odsetkiem pacjentów bez aktywności choroby (NEDA).</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul> <p>Do 4. tygodnia aktywnego leczenia u wszystkich 48 pacjentów, którzy otrzymywali ublitksymab, wystąpiła odpowiedź w zakresie redukcji liczby limfocytów B, przy medianie zmniejszenia liczby obwodowych limfocytów B wynoszącej <math>&gt;99\%</math> w porównaniu z wartością wyjściową. Zmniejszenie liczby limfocytów B utrzymywało się przed podaniem dawki w 24. tygodniu, a także w 48. tygodniu.</p> <p>W referencjach [36], [37], [51] przeprowadzono szczegółową analizę wpływu terapii ublitksymabem na poszczególne subpopulacje limfocytów. Analiza profilu immunologicznego została przeprowadzona w 18 punktach czasowych podczas trwania badania. Zaobserwowano znaczącą zmianę w odsetku limfocytów T, komórek NK i komórek szpikowych po początkowej dawce ublitksymabu, ale zmiana ta unormowała się w ciągu tygodnia, a populacje te pozostały stabilne przez cały czas trwania badania. Jednakże podzbiory limfocytów T zmieniły się wraz ze wzrostem odsetka naiwnych limfocytów T CD4 i CD8 oraz spadkiem liczby limfocytów T-pamięci. Co ważne, odsetek komórek T Th1 i CD4+GM-CSF+ spadł, podczas gdy odsetek T-regulatorowych nadal rósł w ciągu roku. Ublitksymab nie tylko zmniejszył liczbę limfocytów B CD20+, ale także limfocytów T CD20+. Wyczerpywanie się limfocytów B spowodowało korzystną zmianę w obrazie limfocytów, zmniejszając liczbę naiwnych limfocytów T, które ulegają aktywacji i przechodzą do limfocytów T-pamięci. Stosunek komórek Th1 do regulatorowych limfocytów T CD4+ spadł, co sugeruje, że przywrócono regulację immunologiczną.</p> <p style="text-align: center;"><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA – faza randomizowana</b></p> <p>W czasie leczenia ublitksymabem ciężkie zdarzenia niepożądane odnotowano u [51]:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 (12,5%) pacjentów w grupie II (ciężę), u 2 (25%) pacjentów w grupie III (drgawki, uchyłkowość, kamicę żółciową) oraz u 2 (25%) pacjentów w grupie VI (zapalenie wyrostka robaczkowego, ciężę partnerki). Nieciężkie zdarzenia niepożądane odnotowano u [51]:             <ul style="list-style-type: none"> <li>• 8 (100%) pacjentów w grupie I;</li> <li>• 7 (87,5%) pacjentów w grupie II;</li> <li>• 8 (100%) pacjentów w grupie III;</li> <li>• 8 (100%) pacjentów w grupie IV;</li> <li>• 8 (100%) pacjentów w grupie V;</li> <li>• 8 (100%) pacjentów w grupie VI.</li> </ul> </li> <li>• 12 (92,31%) w grupach leczonych placebo.</li> </ul>				

*Ocena skuteczności klinicznej/ profilu bezpieczeństwa*

Wnioski

**Tabela 51. Profil bezpieczeństwa ublitksymabu, w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego – zdarzenia niepożądane odnotowane u  $\geq 5\%$  pacjentów leczonych ublitksymabem, bez względu na związek z zastosowanym leczeniem [35].**

Punkt końcowy	Wszyscy pacjenci, N=48	
	Zdarzenia niepożądane dowolnego stopnia nasilenia, n (%)	Zdarzenia niepożądane 3-4 stopnia nasilenia
<b>Reakcje związane z infuzją</b>	28 (58%)	0 (%)
<b>Ból stawów</b>	7 (15%)	0 (%)
<b>Hipestezja</b>	7 (15%)	0 (%)
<b>Nudności</b>	7 (15%)	0 (%)
<b>Infekcja górnych dróg oddechowych</b>	7 (15%)	0 (%)
<b>Zawroty głowy</b>	6 (13%)	0 (%)
<b>Grypa</b>	6 (13%)	0 (%)
<b>Zmęczenie</b>	5 (10%)	1 (2%)
<b>Ból głowy</b>	5 (10%)	0 (0%)
<b>Kaszel</b>	5 (10%)	0 (0%)
<b>Biegunka</b>	5 (10%)	0 (0%)
<b>Zapalenie nosogardła</b>	5 (10%)	0 (0%)
<b>Zapalenie zatok</b>	5 (10%)	0 (0%)
<b>Ból pleców</b>	4 (8%)	0 (0%)
<b>Zaparcia</b>	4 (8%)	0 (0%)
<b>Ból nadbrzusza</b>	3 (6%)	0 (0%)
<b>Urazy</b>	3 (6%)	0 (0%)
<b>Depresja</b>	3 (6%)	0 (0%)
<b>Infekcja grzybicza</b>	3 (6%)	0 (0%)

<i>Ocena skuteczności klinicznej/ profilu bezpieczeństwa</i>			Wnioski
<b>Migrena</b>	3 (6%)	0 (0%)	
<b>Gorączka</b>	3 (6%)	0 (0%)	
<b>Wysypka</b>	3 (6%)	0 (0%)	
<b>Niewyraźne widzenie</b>	3 (6%)	0 (0%)	
<b>Wymioty</b>	3 (6%)	0 (0%)	

**Tabela 52. Profil bezpieczeństwa ublitksymabu, w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego – reakcje związane z infuzją ocenione jako co najmniej możliwie związane z ublitksymabem, w zależności od grupy i dnia infuzji [35].**

Numer grupy (po 8 pacjentów/grupę)	IRR w 1. tygodniu, 1. dniu, n (%) [dawka ublitksymabu]	IRR w 3. tygodniu, 15. dniu, n (%) [dawka ublitksymabu]	IRR w 24. tygodniu, n (%) [dawka ublitksymabu]	Całkowita liczba pacjentów z co najmniej 1 IRR, n
<b>1</b>	3 (37,5%) [150 mg/4 godz.]	1 (12,5%) [450 mg/3 godz.]	1 (12,5%) [450 mg/1,5 godz.]	4
<b>2</b>	2 (25%) [150 mg/4 godz.]	1 (12,5%) [450 mg/1,5 godz.]	3 (37,5%) [450 mg/1 godz.]	3
<b>3</b>	1 (12,5%) [150 mg/4 godz.]	1 (12,5%) [450 mg/1 godz.]	1 (12,5%) [600 mg/1 godz.]	2
<b>4</b>	4 (50%) [150 mg/3 godz.]	0 [600 mg/1 godz.]	0 [600 mg/1 godz.]	4
<b>5</b>	6 (75%) [150 mg/2 godz.]	2 (25%) [600 mg/1 godz.]	2 (25%) [600 mg/1 godz.]	6
<b>6</b>	5 (62,5%) [150 mg/1 godz.]	0 [600 mg/1 godz.]	0 [600 mg/1 godz.]	5
<b>łącznie</b>	21	5	7	24

IRR – reakcje związane z infuzją.

**Tabela 53. Wszystkie zdarzenie niepożądane, odnotowane u pacjentów w czasie fazy z zastosowaniem placebo, w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego [35].**

Punkt końcowy	Wszyscy pacjenci, N=12	
	Zdarzenia niepożądane dowolnego stopnia nasilenia, n (%)	Zdarzenia niepożądane 3-4 stopnia nasilenia
<b>Zapalenie nosogardła</b>	3 (25%)	0 (0%)
<b>Zmęczenie</b>	1 (8%)	1 (8%)

<i>Ocena skuteczności klinicznej/ profilu bezpieczeństwa</i>			Wnioski
Zaburzenia równowagi	1 (8%)	0 (0%)	
Hipestezja	1 (8%)	0 (0%)	
Objawy grypopodobne	1 (8%)	0 (0%)	
Reakcje związane z infuzją	1 (8%)	0 (0%)	
Bezsenna	1 (8%)	0 (0%)	
Skurcze mięśni	1 (8%)	0 (0%)	
Drżenie mięśni	1 (8%)	0 (0%)	
Nudności	1 (8%)	0 (0%)	
Neuralgia	1 (8%)	0 (0%)	
Ból	1 (8%)	0 (0%)	
Parestezja	1 (8%)	0 (0%)	
Wysypka	1 (8%)	0 (0%)	
Zapalenie zatok	1 (8%)	0 (0%)	
Stres	1 (8%)	0 (0%)	
Zawroty głowy (ang. vertigo)	1 (8%)	0 (0%)	
Siniak w miejscu wkłucia	1 (8%)	0 (0%)	

Ublitksymab był na ogół dobrze tolerowany. Żaden pacjent nie przerwał badania ze względu na zdarzenia niepożądane związane z zastosowanym leczeniem. Tylko jedno zdarzenia niepożądane stopnia 3, zmęczenie, uznano za prawdopodobnie związane z ublitksymabem. **Nie zgłoszono żadnych ciężkich infekcji i w trakcie badania nie odnotowano żadnych zgonów.** Najczęstszymi działaniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem ublitksymabu były reakcje związane z infuzją (IRR), które zgłoszono u 24 pacjentów (50%). Wszystkie reakcje związane z infuzją miały stopień ciężkości 1. lub 2. według CTCAE [35], [38], [40], [43]. Spośród wszystkich 141 wlewów ublitksymabu 77% nie spowodowało reakcji związanych z infuzją. Reakcje związane z infuzją występowały najczęściej w dniu pierwszego wlewu (n = 21; 44%). Częstość występowania IRR w 15. dniu i w 24. tygodniu nie wydawała się zwiększać wraz ze wzrostem dawek lub krótszym czasem infuzji: częstość występowania IRR przy 1-godzinnych infuzjach wynosiła 63% (5/8) w 1. dniu, 9% (3/32) w dniu 15 i 15% (6/40) w 24. tygodniu. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi w fazie placebo było zapalenie nosogardła o stopniu nasilenia 1–2 (n = 3, 25%). Nie zgłoszono żadnych reakcji związanych z infuzją placebo [35].

**Otwarta faza przedłużona**

W otwartej fazie przedłużonej badania ublitksymab był w dalszym ciągu dobrze tolerowany, a mediana czasu obserwacji wyniosła 124,7 tygodnia, nie było przypadków przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z lekiem i tylko jedno zdarzenie niepożądane uznane za co najmniej



<i><u>Ocena skuteczności klinicznej/ profilu bezpieczeństwa</u></i>	Wnioski
prawdopodobnie związane z ublitksymabem, które wystąpiło u więcej niż 1 pacjenta, czyli reakcja związana z wlewnem (IRR); wszystkie stopnie 1 lub 2 w stopniu nasilenia [40], [41], [52], [54].	

\*w praktyce zdecydowana większość pacjentów z RMS stanowią osoby z RRMS; IRR – reakcje związane z infuzją; GD+ - zmiana widoczna w badaniu MRI po wzmocnieniu kontrastem zawierającym gadolin.

## 15.8. ANALIZA WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z REFERENCJI UWZGLĘDNIONYCH W DODATKOWEJ OCENIE BEZPIECZEŃSTWA UBLITUKSYMABU

### 15.8.1. DANE Z CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO I RAPORTÓW O DZIAŁANIACH NIEPOŻĄDANYCH

Dodatkową analizę bezpieczeństwa ublituksymabu przeprowadzono w oparciu o dane z:

- ChPL dla produktu leczniczego Briumvi® [69];
- streszczenie EPAR (Europejskiego Publicznego Sprawozdania Oceniającego) dla produktu leczniczego Briumvi® [70];
- Plan Zarządzania Ryzykiem (RMP) dla produktu leczniczego Briumvi® (ublituksymab) [71];
- ulotkę dołączoną do produktu leczniczego Briumvi® (ublituksymab) opublikowaną przez FDA [72];
- badanie kliniczno-kontrolne Habek i wsp. 2021 [73];
- opis pojedynczego przypadku Yepanchintseva i wsp. 2024 [74].

#### **Charakterystyka Produktu Leczniczego Briumvi® (ublituksymab) [69]**

##### *Podsumowanie profilu bezpieczeństwa*

Najważniejszymi i najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były reakcje IRR (45,3%) oraz zakażenia (55,8%).

W poniższej tabeli podsumowano działania niepożądane zgłaszane w związku ze stosowaniem ublituksymabu.

Częstość występowania jest określana jako: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ) i nieznaną (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej klasy układów i narządów oraz grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane wymieniono zgodnie ze zmniejszającą się częstością występowania.

**Tabela 54. Profil bezpieczeństwa ublituksymabu – wykaz działań niepożądanych [69].**

MedDRA Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>	Zakażenia górnych dróg oddechowych, zakażenia dróg oddechowych	Zakażenia wirusem opryszczki, zakażenia dolnych dróg oddechowych
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>	-	Neutropenia
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>	-	Ból kończyny
<b>Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach</b>	Reakcje związane z infuzją <sup>a</sup>	-

a) Objawy zgłaszane jako reakcje związane z infuzją w ciągu 24 godzin od infuzji są opisane poniżej w punkcie „Reakcje związane z infuzją”.

### Opis wybranych działań niepożądanych

#### *Reakcje związane z infuzją (IRR)*

W aktywnie kontrolowanych badaniach RMS objawy IRR obejmowały gorączkę, dreszcze, ból głowy, tachykardię, nudności, ból brzucha, podrażnienie gardła, rumień i reakcję anafilaktyczną. IRR miały głównie nasilenie łagodne do umiarkowanego. Częstość występowania IRR u pacjentów leczonych ublituksymabem wynosiła 45,3%, z największą częstością występowania po pierwszej infuzji (40,4%). Częstość występowania IRR wynosiła 8,6% w przypadku drugiej infuzji, a następnie malała. U 1,7% pacjentów wystąpiły IRR prowadzące do przerwania leczenia. U 0,4% pacjentów wystąpiły IRR, które były poważne. Nie wystąpiły przypadki IRR zakończone zgonem.

#### *Zakażenie*

W aktywnie kontrolowanych badaniach RMS odsetek pacjentów, u których wystąpiło poważne zakażenie podczas stosowania ublituksymabu, wynosił 5,0% w porównaniu z 2,9% w grupie stosowania teryflunomidu. Ogólny odsetek zakażeń u pacjentów leczonych ublituksymabem był podobny jak u pacjentów leczonych teryflunomidem (odpowiednio: 55,8% wobec 54,4%). Zakażenia miały głównie nasilenie łagodne do umiarkowanego i obejmowały przede wszystkim zakażenia związane z drogami oddechowymi (przeważnie zapalenie nosogardła i zapalenie oskrzeli). Zakażenia górnych dróg oddechowych wystąpiły u 33,6% pacjentów leczonych ublituksymabem i u 31,8% pacjentów leczonych teryflunomidem. Zakażenia dolnych dróg oddechowych wystąpiły u 5,1% pacjentów leczonych ublituksymabem i u 4,0% pacjentów leczonych teryflunomidem.

#### *Nieprawidłowości wyników badań laboratoryjnych*

##### *Zmniejszenie stężenia immunoglobulin*

W aktywnie kontrolowanych badaniach RMS leczenie ublituksymabem prowadziło do zmniejszenia całkowitego stężenia immunoglobulin w kontrolowanym okresie badań, wynikającego głównie ze zmniejszenia stężenia IgM. Odsetek pacjentów z wyjściowym stężeniem IgG, IgA i IgM poniżej dolnej granicy normy (DGN) u pacjentów leczonych ublituksymabem wynosił odpowiednio 6,3%, 0,6% i 1,1%. Po leczeniu odsetek pacjentów leczonych ublituksymabem, u których po 96 tygodniach stężenie IgG, IgA i IgM było poniżej DGN, wynosił odpowiednio 6,5%, 2,4% i 20,9%.

##### *Limfocyty*

W aktywnie kontrolowanych badaniach RMS przemijające zmniejszenie liczby limfocytów obserwowano u 91% pacjentów leczonych ublituksymabem w tygodniu 1. Większość przypadków zmniejszenia liczby limfocytów obserwowano tylko jednorazowo u danego pacjenta leczonego ublituksymabem i ustępowało ono do tygodnia 2, kiedy to u tylko 7,8% pacjentów stwierdzono zmniejszenie liczby limfocytów.

Wszystkie przypadki zmniejszenia liczby limfocytów miały nasilenie stopnia 1 (<DGN 800 komórek/mm<sup>3</sup>) i 2 (pomiędzy 500 a 800 komórek/mm<sup>3</sup>).

#### *Liczba neutrofilów*

W aktywnie kontrolowanych badaniach RMS zmniejszenie liczby neutrofilów poniżej DGN obserwowano u 15% pacjentów leczonych ublituksymabem w porównaniu z 22% pacjentów leczonych teryflunomidem. Większość przypadków zmniejszenia liczby neutrofilów była przemijająca (obserwowane tylko jednorazowo u danego pacjenta leczonego ublituksymabem) i miała nasilenie stopnia 1 (pomiędzy <DGN i 1500 komórek/mm<sup>3</sup>) i 2 (pomiędzy 1 000 i 1 500 komórek/mm<sup>3</sup>). Około 1% pacjentów w grupie leczonej ublituksymabem miał neutropenię stopnia 4 w porównaniu z 0% w grupie leczonej teryflunomidem. Jeden leczony ublituksymabem pacjent z neutropenią stopnia 4 (< 500 komórek/mm<sup>3</sup>) wymagał specjalnego leczenia czynnikiem wzrostu kolonii granulocytów.

#### *Przedawkowanie*

Istnieje ograniczone doświadczenie z badań klinicznych RMS dotyczące dawek wyższych niż zatwierdzona dawka dożylna ublituksymabu. Do chwili obecnej najwyższa dawka, jaką badano u pacjentów z RMS, wynosi 600 mg (badanie fazy II nad optymalną dawką w leczeniu RMS). Działania niepożądane były spójne z profilem bezpieczeństwa stosowania ublituksymabu w kluczowych badaniach klinicznych. Brak swoistego antidotum w przypadku przedawkowania; należy natychmiast przerwać infuzję i obserwować pacjenta pod kątem IRR.

#### *Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie*

Dane niekliniczne, wynikające z badań toksyczności po podaniu wielokrotnym oraz działania mutagennego in vitro, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka. Nie przeprowadzono badań rakotwórczego działania ublituksymabu.

W rozszerzonym badaniu rozwoju przed- i pourodzeniowego ciężarnym małpom cynomolgus podawano tygodniowe dożylne dawki 30 mg/kg ublituksymabu (co odpowiada AUC 26-krotnie większemu od AUC u pacjentów przy maksymalnej zalecanej dawce) w pierwszym, drugim lub trzecim trymestrze ciąży, co powodowało stan agonalny matki i utratę płodu. Patologie zaobserwowane u narażonych matek dotyczyły wielu układów narządów (zakrzepy w wielu narządach, martwica naczyń krwionośnych w jelicie i wątrobie, stan zapalny i obrzęk w płucach i sercu), jak również łożyska, a wyniki te były spójne z działaniami niepożądanymi o podłożu immunologicznym, wtórnymi do immunogenności.

U młodych, których matki były narażone w pierwszym trymestrze ciąży nie występowały nieprawidłowości. U dwóch młodych pochodzących od matek leczonych w drugim trymestrze ciąży stwierdzono zewnętrzne, trzewne i szkieletowe nieprawidłowości związane z ublituksymabem.

Badania histopatologiczne wykazały minimalne do umiarkowanego zwyrodnienie/martwicę mózgu. U płodów stwierdzono przykurcze i nieprawidłowe zgięcie wielu kończyn i ogona, skróconą zuchwę, wydłużone sklepienie czaszki, powiększenie uszu i (lub) nieprawidłowości czaszkowo-zuchwowe, które

przypisano martwicy mózgu. Wyniki te były potencjalnie związane z immunogenną odpowiedzią na ublituksymab u matek, co wpłynęło na wymianę substancji odżywczych przez łożysko.

Nie oceniano obecności ublituksymabu w mleku matki.

#### Przeciwwskazania:

- nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą;
- ciężkie aktywne zakażenie;
- pacjenci w stanie ciężkiego obniżenia odporności;
- stwierdzone aktywne nowotwory złośliwe.

#### Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

##### Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

##### Reakcje związane z infuzją (IRR)

Objawy IRR mogą obejmować gorączkę, dreszcze, ból głowy, tachykardię, nudności, ból brzucha, podrażnienie gardła, rumień i reakcję anafilaktyczną. Pacjentom należy podać kortykosteroid i lek antyhistaminowy, jako premedykację, aby zmniejszyć częstość i nasilenie IRR. Można również rozważyć dodanie leku przeciwgorączkowego (np. paracetamolu). Pacjentów leczonych ublituksymabem należy obserwować podczas infuzji. Pacjentów należy monitorować przez co najmniej jedną godzinę po zakończeniu pierwszych dwóch infuzji. Kolejne infuzje nie wymagają monitorowania po infuzji, chyba że zaobserwowano IRR i (lub) nadwrażliwość. Lekarze powinni informować pacjentów, że reakcje IRR mogą występować do 24 godzin po infuzji.

##### Zakażenie

Podanie należy opóźnić u pacjentów z aktywnym zakażeniem aż do jego ustąpienia. Zaleca się sprawdzenie stanu odporności pacjenta przed podaniem dawki, ponieważ pacjenci z ciężkimi zaburzeniami odporności (np. znaczna neutropenia lub limfopenia) nie powinni być leczeni.

Ublituksymab może wywoływać poważne, czasami zagrażające życiu lub prowadzące do zgonu zakażenia.

Większość poważnych zakażeń, które wystąpiły w kontrolowanych badaniach klinicznych w rzutowej postaci stwardnienia rozsianego (RMS), ustąpiła. Stwierdzono 3 zgony związane z zakażeniami, wszystkie u pacjentów leczonych ublituksymabem. Zakażenia, które doprowadziły do zgonu, to zapalenie mózgu w następstwie odry, zapalenie płuc i pooperacyjne zapalenie jajowodu po ciąży pozamaciczej.

### *Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia (ang. progressive multifocal leukoencephalopathy, PML)*

U pacjentów leczonych przeciwciałami anti-CD20 bardzo rzadko stwierdzano zakażenie wirusem Johna Cunninghama (ang. *John Cunningham virus*, JCV) powodującym PML, zwykle związane z czynnikami ryzyka (np. populacja pacjentów, limfopenia, zaawansowany wiek, politerapia lekami immunosupresyjnymi).

Lekarze powinni zachować czujność wobec wczesnych przedmiotowych i podmiotowych objawów PML, do których należą wszelkie nowe objawy lub nasilenie już istniejących przedmiotowych i podmiotowych objawów neurologicznych, gdyż mogą one przypominać stwardnienie rozsiane. W razie podejrzenia PML należy wstrzymać podawanie ublituksymabu. Należy rozważyć przeprowadzenie oceny, w tym wykonanie badania rezonansem magnetycznym (MRI), najlepiej z kontrastem (wynik należy porównać z wynikiem MRI sprzed leczenia), badanie płynu mózgowo-rdzeniowego na obecność kwasu deoksyrybonukleinowego (DNA) JCV oraz powtarzane badania neurologiczne. W przypadku potwierdzenia PML należy na stałe przerwać leczenie.

### *Reaktywacja wirusa zapalenia wątroby typu B (HBV)*

U pacjentów leczonych przeciwciałami anti-CD20 zgłaszano reaktywację HBV, w niektórych przypadkach prowadzącą do piorunującego zapalenia wątroby, niewydolności wątroby i zgonu. Przed rozpoczęciem leczenia u wszystkich pacjentów należy wykonać badania przesiewowe w kierunku HBV zgodnie z lokalnymi wytycznymi. Pacjentów z czynnym wirusem HBV (tzn. aktywne zakażenie potwierdzone dodatnimi wynikami badań na obecność HBsAg i przeciwciał anti-HBV) nie należy leczyć ublituksymabem. Pacjentów z dodatnim wynikiem badań serologicznych (tzn. ujemny wynik HBsAg i dodatni wynik przeciwciała przeciwko antygenowi rdzeniowemu wirusa HBV (HBcAb+) lub nosicieli HBV (obecność antygeny powierzchniowego, HBsAg+) należy skonsultować u specjalistów chorób wątroby przed rozpoczęciem leczenia oraz monitorować i leczyć zgodnie z lokalnymi standardami medycznymi, aby zapobiec reaktywacji wirusowego zapalenia wątroby typu B.

### *Szczepienia*

Nie przeprowadzono badań dotyczących bezpieczeństwa immunizacji szczepionkami żywymi ani żywymi atenuowanymi w czasie lub po zakończeniu leczenia i podawanie szczepionek żywych atenuowanych lub żywych nie jest zalecane w czasie leczenia oraz do czasu odnowy limfocytów B.

Wszystkie szczepienia należy podawać zgodnie z wytycznymi dotyczącymi szczepień co najmniej 4 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia w przypadku szczepionek żywych lub żywych atenuowanych oraz w miarę możliwości, przynajmniej 2 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia w przypadku szczepionek inaktywowanych.

### *Szczepienia niemowląt urodzonych przez matki leczone ublituksymabem podczas ciąży*

Niemowlętom, których matki leczono ublituksymabem podczas ciąży, nie należy podawać żywych ani żywych atenuowanych szczepionek przed potwierdzeniem powrotu liczby limfocytów B do normy. Deplecja limfocytów B u tych niemowląt może zwiększać ryzyko związane z żywymi lub żywymi atenuowanymi szczepionkami. Zaleca się pomiar liczby CD19-dodatnich limfocytów B u noworodków i niemowląt przed szczepieniem. Szczepionki inaktywowane można podawać zgodnie ze wskazaniem przed powrotem do normy po deplecji limfocytów B. Należy jednak rozważyć ocenę odpowiedzi immunologicznej po szczepieniu, w tym konsultację z wykwalifikowanym specjalistą, aby określić czy osiągnięto ochronną odpowiedź immunologiczną. Bezpieczeństwo i termin szczepienia należy omówić z lekarzem niemowlęcia.

### *Sód*

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

### *Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji*

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.

### *Szczepienia*

Nie przeprowadzono badań dotyczących bezpieczeństwa immunizacji szczepionkami żywymi ani żywymi atenuowanymi po leczeniu ublituksymabem i podawanie szczepionek żywych atenuowanych lub żywych nie jest zalecane w czasie leczenia lub do czasu odnowy limfocytów B.

### *Leki immunosupresyjne*

Nie zaleca się stosowania innych leków immunosupresyjnych jednocześnie z ublituksymabem, z wyjątkiem kortykosteroidów do leczenia objawowego rzutów. W przypadku rozpoczęcia podawania produktu leczniczego Briumvi® po leczeniu immunosupresyjnym lub rozpoczęcia leczenia immunosupresyjnego po stosowaniu produktu leczniczego Briumvi, należy rozważyć możliwość nakładania się działań farmakodynamicznych. Należy zachować ostrożność w przypadku przepisywania produktu leczniczego Briumvi, uwzględniając farmakodynamikę innych terapii modyfikujących przebieg choroby SM.

### *Wpływ na płodność, ciążę i laktację*

#### *Kobiety w wieku rozrodczym*

Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczną metodę antykoncepcji podczas otrzymywania ublituksymabu i przez co najmniej 4 tygodnie po ostatniej infuzji.

#### *Ciąża*

Ublituksymab jest przeciwciałem monoklonalnym podtypu immunoglobuliny G1. Wiadomo, że immunoglobuliny przenikają przez barierę łożyskową.

Istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania ublituksymabu u kobiet w okresie ciąży. Należy rozważyć opóźnienie szczepienia szczepionkami żywymi lub żywymi atenuowanymi noworodków i niemowląt, których matki w okresie ciąży były narażone na ublituksymab. Nie gromadzono danych o liczbie limfocytów B u noworodków i niemowląt narażonych na ublituksymab, a potencjalny czas trwania deplecji limfocytów B u noworodków i niemowląt jest nieznany. Zgłaszano przypadki przemijającego zmniejszenia liczby limfocytów B we krwi obwodowej i limfocytopenii u niemowląt, których matki podczas ciąży narażone były na inne przeciwciała anty-CD20. W badaniach dotyczących rozwoju w okresie przed- i pourodzeniowym obserwowano toksyczny wpływ na reprodukcję. Należy unikać stosowania produktu leczniczego Briumvi® w okresie ciąży, chyba że potencjalne korzyści dla matki przewyższają ryzyko dla płodu.

#### *Karmienie piersią*

Nie wiadomo, czy ublituksymab przenika do mleka ludzkiego. Wiadomo, że ludzkie IgG przenikają do mleka ludzkiego w ciągu pierwszych kilku dni po porodzie, a wkrótce potem ich stężenie spada do niskiego poziomu. Dlatego w tym krótkim okresie nie można wykluczyć ryzyka dla niemowlęcia karmionego piersią. Później ublituksymab może być stosowany podczas karmienia piersią, jeśli jest to klinicznie konieczne.

#### *Płodność*

Dane przedkliniczne, wynikające z badań ogólnej toksyczności u małych cynomolgus, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla narządów rozrodczych.

#### *Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn*

Produkt leczniczy Briumvi® nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

#### ***Dane ze streszczenia EPAR (Europejskiego Publicznego Sprawozdania Oceniającego) dla produktu leczniczego Briumvi® [70]***

Produkt leczniczy Briumvi® (ublituksymab) jest lekiem wydawanym na receptę. Leczenie powinien rozpocząć lekarz doświadczony w rozpoznawaniu i leczeniu chorób układu nerwowego, który ma dostęp do odpowiedniego wsparcia medycznego w celu opanowania ciężkich reakcji, takich jak ciężkie reakcje związane z infuzją.

Lek Briumvi® jest dostępny w postaci roztworu do infuzji. Leczenie rozpoczyna się od jednego wlewu (kroplówki) do żyły, a kolejny wlew podaje się dwa tygodnie później. Po pierwszych dwóch dawkach wlewy podaje się co 24 tygodnie.

Aby ograniczyć ryzyko reakcji związanych z infuzją, przed rozpoczęciem leczenia pacjenci otrzymają inne leki.



Najczęstsze działania niepożądane związane ze stosowaniem leku Briumvi® (mogące wystąpić częściej niż u 1 na 10 pacjentów) to: reakcje związane z infuzją i zakażenia. Działania niepożądane są zgodne z działaniami obserwowanymi w przypadku innych podobnych leków i uznaje się je za możliwe do kontrolowania. Europejska Agencja Leków (EMA) uznała, że korzyści płynące ze stosowania leku Briumvi® przewyższają ryzyko i może on być dopuszczony do stosowania w Unii Europejskiej.

W celu zapewnienia bezpiecznego i skutecznego stosowania leku Briumvi® w Charakterystyce Produktu Leczniczego i Ulotce dla pacjenta zawarto zalecenia i środki ostrożności przeznaczone dla personelu medycznego i pacjentów.

Tak jak w przypadku wszystkich leków, dane na temat stosowania leku Briumvi® są stale monitorowane. Zgłaszane działania niepożądane leku Briumvi® są starannie oceniane i podejmowane są wszelkie czynności konieczne do ochrony pacjentów.

### **Plan Zarządzania Ryzykiem (RMP) dla produktu leczniczego Briumvi® [71]**

W podsumowaniu aspektów związanych z bezpieczeństwem z Planu Zarządzania Ryzykiem dla produktu leczniczego Briumvi® (ublituksymab), jako:

- istotne zidentyfikowane ryzyko uznano reakcje związane z infuzją;
- istotne potencjalne ryzyko uznano ciężkie infekcje, w tym infekcje oportunistyczne (np. postępującą wielogniskową leukoencefalopatię, reaktywację wirusa zapalenia wątroby typu B) oraz ryzyko nowotworów złośliwych;
- brakujące dane uznano brak długoterminowych wyników leczenia ublituksymabem a także bezpieczeństwo stosowania ublituksymabu w trakcie ciąży (w tym ryzyko dla płodu) i laktacji.

W związku z powyższym w toku są badania:

- TG1101-RMS402 i TG1101-RMS30, dotyczące długoterminowego stosowania ublituksymabu;
- TG1101-RMS40 i TG1101-RMS40, będące rejestrami/bazami danych dotyczącymi ciąży i danych dla noworodków, pacjentek leczonych ublituksymabem;

W planie minimalizacji ryzyka związanego ze stosowaniem ublituksymabu zawarto dane dotyczące reakcji związanych z infuzją, ryzykiem ciężkich infekcji, nowotworów, ciąży i karmienia piersią, długofalowych wyników które znajdują się w aktualnej wersji ChPL Briumvi® [69].

### **Ulotka dołączona do produktu leczniczego Briumvi® (ublituksymab) opublikowana przez FDA [72]**

#### **Dawkowanie i sposób podania:**

- Przed podaniem pierwszej dawki ublituksymabu wymagane jest przeprowadzenie testu na wirusowe zapalenie wątroby typu B (HBV) i ilościowe przesiewowe badanie poziomu immunoglobulin;

- należy zastosować premedykację metyloprednizolonem (lub równoważnym kortykosteroidem) i lek przeciwhistaminowy (np. difenhydramina) przed każdą infuzją;
- produkt Briumvi® należy podawać w infuzji dożylniej.
  - pierwsza infuzja: 150 mg wlew dożylny;
  - druga infuzja: 450 mg wlew dożylny dwa tygodnie po pierwszej infuzji;
  - kolejne infuzje: 450 mg wlew dożylny 24 tygodnie po pierwszej infuzji, a następnie co 24 tygodnie;
- przed podaniem należy rozcieńczyć w 0,9% roztworze chlorku sodu do wstrzykiwań;
- należy uważnie monitorować pacjentów w trakcie i przez co najmniej godzinę po zakończeniu pierwszych dwóch infuzji. Monitorowanie kolejnych infuzji po infuzji zależy od decyzji lekarza, chyba że zaobserwowano reakcję na infuzję i (lub) nadwrażliwość.

#### Przeciwwskazania:

Aktywne zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B.

Historia zagrażających życiu reakcji na wlew leku BRIUMVI.

#### Ostrzeżenia i środki ostrożności:

- Reakcje na infuzję: Zalecenia dotyczące postępowania w przypadku reakcji na infuzję zależą od rodzaju i ciężkości reakcji. W przypadku wystąpienia zagrażającej życiu lub upośledzającej reakcji na wlew należy trwale przerwać podawanie leku BRIUMVI;
- Infekcje: ciężkie, w tym zagrażające życiu i śmiertelne infekcje zdarzają się. Należy opóźnić podanie preparatu BRIUMVI pacjentom z aktywnym zakażeniem do czasu jego ustąpienia. Nie zaleca się szczepienia żywymi atenuowanymi lub żywymi szczepionkami podczas leczenia produktem BRIUMVI i po jego przerwaniu, aż do uzupełnienia liczby limfocytów B;
- Zmniejszenie poziomu immunoglobulin: Należy monitorować poziom immunoglobulin na początku, w trakcie i po zakończeniu leczenia lekiem BRIUMVI, aż do uzupełnienia liczby limfocytów B, a zwłaszcza w przypadku podejrzenia nawracających ciężkich infekcji. Należy rozważyć przerwanie stosowania leku BRIUMVI u pacjentów z ciężkimi oportunistycznymi lub nawracającymi ciężkimi zakażeniami oraz jeśli długotrwała hipogammaglobulinemia wymaga leczenia dożylnymi immunoglobulinami;
- Ryzyko dla płodu: Może powodować uszkodzenie płodu. Poinformuj kobiety o potencjale rozrodczym o potencjalnym ryzyku dla płodu i o konieczności stosowania skutecznej antykoncepcji w trakcie leczenia i przez co najmniej 6 miesięcy po zaprzestaniu stosowania leku BRIUMVI.

#### Działania niepożądane

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi ( $\geq 10\%$ ) były reakcje związane z infuzją i zakażenia górnych dróg oddechowych.

## 15.8.2. DANE Z BADAŃ NIESPEŁNIAJĄCYCH KRYTERIÓW WŁĄCZENIA DO GŁÓWNEJ ANALIZY

W niniejszym podrozdziale uwzględniono badania niespełniające kryteriów włączenia do zasadniczej części analizy: badanie kliniczno-kontrolne Habek i wsp. 2021 [73] oraz opis przypadku Yepanchintseva i wsp. 2024 [74], oceniające wystąpienia odpowiedzi immunologicznej (wytworzenia przeciwciał SARS-CoV2) podczas stosowania ublituksymabu u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym i COVID-19.

### ***Badanie Habek i wsp. 2021 [73]***

Celem badania kliniczno-kontrolnego Habek i wsp. 2021 [73] było określenie wpływu wysokoskutecznej terapii modyfikującej przebieg choroby (DMT) na rozwój przeciwciał IgG SARS-CoV-2 u osób w trakcie rekonwalescencji z powodu COVID-19, chorych na stwardnienie rozsiane (SM). Do badania włączono 74 pacjentów ze stwardnieniem rozsianym przyjmujących DMT o wysokiej skuteczności (natalizumab [N=5], fingolimod [N=6], alemtuzumab [N=6], okrelizumab [N=42], kladrybinę [N=12] i ublituksymab [N=3]) ze zdiagnozowanym COVID-19 oraz 44 zdrowe osoby, również po przebytych COVID-19. Przeciwciała SARS-CoV2 badano za pomocą testu Elecsys® Anti-SARSCoV-2 S.

Nie stwierdzono różnicy w wieku (odpowiednio  $39,7 \pm 9,2$  vs.  $43,0 \pm 11,0$  lat;  $p = 0,089$ ), płci (odpowiednio 63,5% vs. 63,6% kobiet;  $p = 0,989$ ) ani czasie od rozpoznania COVID-19 do pojawienia się przeciwciał (odpowiednio 63 [12–175] w porównaniu z 64,5 [12–347] dni;  $p = 0,800$ ) pomiędzy pacjentami ze stwardnieniem rozsianym a zdrową grupą kontrolną.

Pacjenci ze stwardnieniem rozsianym przyjmujący DMT o wysokiej skuteczności mieli znacznie większą szansę na uzyskanie ujemnego miana przeciwciał SARS-CoV2 w porównaniu ze zdrową grupą kontrolną (33 negatywne przypadki pacjentów z SM [44,6%] w porównaniu do jednego negatywnego w grupie kontrolnej [2,3%],  $p < 0,001$ ). Pacjenci ze stwardnieniem rozsianym przyjmujący terapię wpływającą na limfocyty B (okrelizumab i ublituksymab) mieli znacząco większe ryzyko wystąpienia ujemnego miana przeciwciał SARS-CoV2 w porównaniu z pacjentami z SM leczonymi wszystkimi innymi DMT (29 pacjentów z SM z negatywnym mianem, leczonych lekami działającymi na limfocyty B [64,4%] w porównaniu do czterech pacjentów z negatywnym wynikiem dla wszystkich pozostałych DMT [13,8%],  $p < 0,001$ ). Spośród innych DMT u dwóch (33,3%) chorych na SM przyjmujących fingolimod i dwóch (16,7%) chorych na MS przyjmujących kladrybinę nie udało się wytworzyć przeciwciał IgG SARS-CoV-2. Terapia przeciwko limfocytom B była niezależnym predyktorem ujemnego miana przeciwciała IgG SARS-CoV-2 (Exp[B] = 0,014, 95% CI: 0,002; 0,110,  $p < 0,001$ ).

Niemniej jednak interpretując wyniki dla leków skierowanych przeciwko limfocytom B należy zaznaczyć, że wykazany wpływ na miano przeciwciał jest spowodowany głównie okrelizumabem, podczas gdy spośród 3 pacjentów stosujących ublituksymab, u żadnego nie odnotowano negatywnego miana przeciwciał SARS-CoV-2.

**Tabela 55. Liczba i odsetek pacjentów z dodatnim i ujemnym mianem przeciwciał SARS-CoV2 w zależności od zastosowanego leku modyfikującego przebieg choroby [73].**

Lek	Negatywne miano przeciwciał SARS-CoV2, n (%)	Dodatnie miano przeciwciał SARS-CoV2, n (%)*
Fingolimod	2 (33,3%)	4 (66,7%)
Natalizumab	0 (0%)	5 (100%)
Alemtuzumab	0 (0%)	6 (100%)
Okrelizumab	29 (69%)	13 (31%)
Kladrybina	2 (16,7%)	10 (83,3%)
Ublituksymab	0 (0%)	3 (100%)

\* Miano przeciwciał >0,8 U/ml uznawano za dodatnie, zgodnie z zaleceniami producenta.

### **Opis przypadku Yepanchintseva i wsp. 2024 [74]**

W badaniu przedstawiono przypadek 37-letniej pacjentki, ze zdiagnozowaną wtórnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego, z wysoce aktywnym przebiegiem choroby, pomimo stosowania kolejno octanu glatirameru i fingolimodu. Pacjentka otrzymała pojedynczą dawkę ublituksymabu; przepisane leczenie wpłynęło na brak zaostrzeń i stabilizację neuroradiologiczną.

W dniu 19 marca 2021 roku u pacjentki wystąpił ból gardła, gorączka do 37,6°C, metodą PCR wykryto SARS-CoV-2 i zdiagnozowano COVID-19. Od pierwszego do 17 dnia choroby pacjentka przebywała pod opieką ambulatoryjną, przyjmując amoksycylinę przez 7 dni, a następnie 400 mg moksycykloksacyliny przez 10 dni. Pacjentka została przyjęta do szpitala na dalsze leczenie w 18. dobie choroby z powodu gorączki, która w ciągu ostatnich 5 dni nie była korygowana lekami przeciwgorączkowymi, duszności ze spadkiem saturacji (SpO<sub>2</sub> 89 -90%), w połączeniu z bezobjawowymi epizodami migotania przedsionków. Pacjentka miała pozytywny wynik powtórnego testu PCR na obecność SARS-CoV-2. Spiralna tomografia komputerowa (CT) płuc wykazała obustronne wirusowe zapalenie płuc z wyraźnymi zmianami patologicznymi w 25-50% miąższu płuc. Biorąc pod uwagę ciężkość stanu pacjentki, krytyczne zmniejszenie bezwzględnej liczby limfocytów do 0,4x10<sup>9</sup>/l, dożylnie podanie immunoglobuliny ludzkiej w dawce 32 g (0,4 g/kg/dobę) i terapię pulsacyjną metyloprednizonem 750 mg/dobę przepisano przez 3 dni, a następnie stopniowo zmniejszono dawkę dobową do 40 mg. Ponieważ wynik testu PCR był pozytywny, przepisano dożylnie lek przeciwwirusowy remdesivir na 4 dni. Stosowano jednocześnie heparynę, leki antyarytmiczne, antybiotyki (biorąc pod uwagę znaczny wzrost wartości prokalcytoniny), profilaktyczne leczenie przeciwgrzybicze.

W trakcie leczenia u pacjentki nastąpiła normalizacja poziomu markerów stanu zapalnego, temperatura ciała obniżyła się do 36,6°C, SpO<sub>2</sub> wzrosło do 96%, a ogólne osłabienie ustąpiło. W 26. dobie choroby chora została przeniesiona na oddział dzienny, gdzie otrzymała lek przeciwzakrzepowy rywaroksaban i lek antyarytmiczny, przy czym dodatkowo stopniowo zmniejszono dawkę sterydów. Jednakże w 32. dobie choroby pacjentka została ponownie przyjęta do szpitala z dolegliwościami związanymi z dusznością, spadkiem SpO<sub>2</sub> do 88-90% i podwyższoną temperaturą ciała do 38,5°C. Testy PCR

ponownie wykazały pozytywny wynik na obecność SARS-CoV-2. Podwyższone markery stanu zapalnego wskazywały na zaostrzenie choroby, natomiast powtórna tomografia komputerowa płuc ujawniła obustronne wirusowe zapalenie płuc z ogniskami zlewającymi się z uszkodzeniem 50-75% miąższu płuc. Biorąc pod uwagę powagę stanu i na podstawie danych z oceny klinicznej, laboratoryjnej i instrumentalnej pacjentce wielokrotnie podawano terapię pulsacyjną metyloprednizonem w dawce 500 mg przez 3 dni, a następnie stopniową redukcję dawki i terapię przeciwwirusową remdesivirem przez 3 dni. Dodatkowo przepisano meropenem i flukonazol. Po ponownym przyjęciu do szpitala pacjentce wykonano posiew krwi, w którym nie stwierdzono obecności bakterii. Stan pacjentki poprawił się w 42. dobie choroby: ustąpiła duszność, ogólne osłabienie i zmęczenie, a prozapalne markery krwi, takie jak białko C-reaktywne, ferrytyna, fibrynogen, interleukina-6, prokalcytonina wróciły do normy. Jednak dopiero w 52. dobie powtórny test PCR w kierunku SARS-CoV-2 dał wynik negatywny. Pacjentkę wypisano do domu pod kontrolą lekarza rodzinnego i neurologa z zachowaniem zasad kwarantanny. Po infekcji wirusowej pacjentka nie miała cech klinicznych i neuroradiologicznych aktywności stwardnienia rozsianego. Badanie krwi na subpopulację limfocytów przeprowadzono 4 kwietnia 2021 r. wykazały niewielki wzrost względnej i bezwzględnej liczby limfocytów B (CD3-CD19+) do 0,9% (10 komórek/ $\mu$ l). W związku z tym zdecydowano o przesunięciu podania kolejnych dawek ublituksymabu.

Pacjenci ze stwardnieniem rozsianym otrzymujący terapię anti-CD20 są szczególnie narażeni na falowy przebieg choroby COVID-19, spowodowany immunosupresją.

### **15.9. ANALIZA WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH**

W tabeli poniżej przedstawiono metody przeprowadzenia oraz wyniki i wnioski ze zidentyfikowanych przeglądów systematycznych: Sharma i wsp. 2022 [59]-[60], Mukhtar i wsp. 2022 [61], Kaegi i wsp. 2022 [62], Margoni i wsp. 2022 [63], Cotchett i wsp. 2022 [64], Carlson i wsp. 2024 [65], Ancau i wsp. 2019 [66] oraz Chmielewska i wsp. 2023 [67].

**Tabela 56. Metody przeprowadzenia i wyniki przeglądów systematycznych, uwzględniających efekty stosowania ublitksymabu w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego (głównie RRMS).**

[ref]	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski
<b>Przeglądy systematyczne bez meta-analizy</b>			
<p><b>Sharma i wsp. 2022 [59]-[60]</b></p> <p><b>Ocena w skali AMSTAR 2: KRYTYCZNIE NISKA</b></p>	<p><u>Cel przeglądu:</u> Ocena częstości występowania postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML) podczas stosowania przeciwciał monoklonalnych (w tym anty-CD20) u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym.</p> <p><u>Uwzględniona populacja pacjentów:</u> Pacjenci ze stwardnieniem rozsianym.</p>	<p><u>Przeszukano:</u> - PubMed, Google Scholar, EMBASE, Scopus do lipca 2022 roku, z zastosowaniem słów odnoszących się do przeciwciał anty-CD20 oraz stwardnienia rozsianego i PML; - strony rejestrów prowadzonych przez producentów ocenianych leków oraz baza danych FDA Adverse Event Reporting System (FAERS).</p> <p><u>Kryteria włączenia badań:</u> - badania w populacji pacjentów w wieku <math>\geq 18</math> lat, z diagnozą stwardnienia rozsianego na podstawie kryteriów McDonalda z 2010 lub 2017 roku i jednocześnie z diagnozą PML.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> - duplikaty; - badania w języku innym niż angielski;</p>	<p>Kryteria kwalifikacji do przeglądu spełniły 4 badania (nie podano konkretnych referencji).</p> <p><u>Ze względu na cel Analizy klinicznej, poniżej przedstawiono jedynie wyniki z przeglądu systematycznego dotyczące analizowanej interwencji tj. ublitksymabu oraz ogólne wnioski dotyczące przeciwciał anty-CD20.</u></p> <p>Ogółem zidentyfikowano następującą liczbę przypadków PML dla poszczególnych DMT, stanowiących komparatory dla ublitksymabu:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 12 dla fumaranu dimetylu;</li> <li>- 2 dla okrelizumabu;</li> <li>- żadnego dla ofatumumabu;</li> <li>- żadnego dla ublitksymabu.</li> </ul> <p>W bazie danych rejestru leków Genentech dla preparatu OCREVUS® zgłoszono dwa przypadki PML u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym, którzy otrzymali okrelizumab. Jednym z nich był 78-letni mężczyzna z postępującą stwardnieniem rozsianym, leczony okrelizumabem w monoterapii przez dwa lata, zanim wystąpiły objawy, które doprowadziły do rozpoznania PML, co zostało później potwierdzone w sekcji zwłok. Drugim przypadkiem była 57-letnia kobieta początkowo leczona octanem glatirameru (COPAXONE®), a następnie przez rok okrelizumabem, która zmarła trzy miesiące od postawienia diagnozy. Clifford D i wsp. zgłosili siedem innych przypadków PML u pacjentów przyjmujących okrelizumab, wszystkie z nich były przypadkami „przeniesienia”, tj. u pacjentów, którzy byli wcześniej leczeni natalizumabem (n = 6) lub fingolimodem (n = 1). Ponieważ okrelizumab jest obecnie dopuszczony do stosowania wyłącznie w leczeniu stwardnienia rozsianego, nie są dostępne żadne dane dotyczące częstości występowania PML w innych schorzeniach.</p> <p>Obecnie nie zgłoszono żadnych przypadków PML w związku ze stosowaniem ofatumumabu wśród pacjentów ze stwardnieniem rozsianym; zgłaszano jednak przypadki PML u chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (CLL).</p> <p>Ublitksymab to nowa terapia anty-CD20 opracowana przez TG Therapeutics, ówczesnie poddawana ocenie FDA i zakończona badaniem fazy 3 dotyczącym stwardnienia rozsianego; w momencie publikacji przeglądu nie zgłoszono żadnych przypadków PML związanych z tym lekiem.</p> <p><b><u>Odnaleziono wszystkie badania kliniczne uwzględnione w zidentyfikowanym opracowaniu wtórnym, dotyczące ublitksymabu i spełniające predefiniowane kryteria włączenia do niniejszej Analizy klinicznej.</u></b></p>

[ref]	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski
		<p>- badania z brakującymi danymi; - pacjenci z diagnozą innego schorzenia, iż stwardnienie rozsiane.</p> <p>Proces selekcji badań zaraportowano zgodnie z wytycznymi PRISMA.</p> <p><u>Oceniane interwencje:</u> przeciwciała anti-CD20 – rytuksymab, okrelizumab, ofatumumab, <b>ublituksymab.</b></p>	
<p><b>Kaegi i wsp. 2022 [62]</b></p> <p><b>Ocena w skali AMSTAR 2: KRYTYCZNIE NISKA</b></p>	<p><u>Cel przeglądu:</u> Przeгляд skuteczności i bezpieczeństwa stosowania przeciwciał anti-CD20, drugiej i trzeciej generacji, w leczeniu pacjentów, z chorobami o podłożu immunologicznym.</p> <p><u>Uwzględniona populacja pacjentów:</u> Pacjenci z różnymi chorobami o podłożu immunologicznym, w tym ze stwardnieniem rozsianym.</p>	<p><u>Przeszukano:</u> - PubMed do lipca 2021 roku (ostatnie przeszukiwanie w listopadzie 2021 roku), z zastosowaniem słów odnoszących się do przeciwciał anti-CD20 oraz poszczególnych schorzeń o podłożu immunologicznym; - kontaktowano się z autorami niedostępnych publikacji; - przeanalizowano bibliografię włączonych badań.</p> <p><u>Kryteria włączenia badań:</u> - badania randomizowane, ich fazy przedłużone lub subbadania, dotyczące</p>	<p>Kryteria kwalifikacji do przeglądu spełniły 27 badań, w tym 2 dla obintuzumabu, 11 dla okrelizumabu, 10 dla ofatumumabu, 2 dla ublituksymabu i 2 dla weluzumabu.</p> <p><u>Ze względu na cel Analizy klinicznej, poniżej przedstawiono jedynie wyniki z przeglądu systematycznego dotyczące analizowanej interwencji tj. ublituksymabu oraz ogólne wnioski dotyczące komparatorów (okrelizumabu, ofatumumabu), stosowanych w leczeniu stwardnienia rozsianego.</u></p> <p><u>Okrelizumab</u> Zidentyfikowano 4 badania podwójnie zaślepienie, jedno otwarte badania przedłużone oraz jedno subbadanie, dotyczące zastosowanie okrelizumabu w leczeniu pacjentów ze stwardnieniem rozsianym. Przytoczono między innymi wyniki badań RCT III fazy OPERA I i OPERA II, dotyczące porównania okrelizumabu z interferonem beta-1a, w których wykazano, że stosowanie okrelizumabu w populacji pacjentów z RRMS wiąże się z istotnym obniżeniem rocznego wskaźnika rzutów, liczby nowych GD+ jak również istotnym obniżeniem liczby nowych lub nowo powiększonych zmian w sekwencji T2. Wyniki długoterminowej fazy przedłużonej wskazują, że efekty stosowania okrelizumabu utrzymują się do 3 lat. Ponadto zastosowanie okrelizumabu wiązało się istotną poprawą wyniku w skali EDSS. Zdarzenia niepożądane i ciężkie zdarzenia niepożądane występowały z podobną częstością u pacjentów leczonych okrelizumabem, interferonem-beta-1a i placebo. W trakcie badań zmarło dziewięciu pacjentów, w tym dwa przypadki samobójstwa, jeden wypadek drogowy, jedna mechaniczna niedrożność jelit, jedna zatorowość płucna, jeden rak trzustki, jeden zespół reakcji zapalnej o nieznaną przyczynę, jeden przypadek zapalenia płuc i jeden przypadek aspiracji. Liczba zgonów w trakcie otwartego badania przedłużonego była niedostępna.</p> <p><u>Ofatumumab</u></p>



[ref]	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski
		<p>zastosowania obintuzumabu, okartuzumabu, okrelizumabu, ofatumumabu, tositozumabu, ublitksymabu lub weftuzumabu w leczeniu chorób o podłożu immunologicznym; w przypadku braku badań RCT włączano nierandomizowane badania kliniczne z co najmniej 5 uczestnikami w każdej z grup i opisy przypadków uwzględniające co najmniej 3 pacjentów (wykluczano retrospektywne serie przypadków);- badania opublikowane w języku angielskim lub niemieckim.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- badania retrospektywne, analizy post-hoc, subbadania bez predefiniowanych punktów końcowych, meta-analizy, przeglądy, badania ze stron rejestrów i badania przeprowadzone na modelach zwierzęcych lub badania, w których</li> </ul>	<p>Zidentyfikowano cztery badania RCT, w których stosowano ofatumumab u 1136 pacjentów z RRMS (ASCLEPIOS I, ASCLEPIOS II i MIRROR) lub wtórnie postępującym stwardnieniem rozsianym. Okres leczenia trwał odpowiednio 24, 48 tygodni i 30 miesięcy. Pacjenci byli w wieku od 18 do 55 lat i mieli EDSS od 0 do 5 lub 5,5.</p> <p>W badaniu MIRROR pacjenci otrzymywali ofatumumab w dawce 3 mg, 30 mg lub 60 mg co 12 tygodni podskórnie (SC). Czwarte ramię leczenia otrzymywało ofatumumab w dawce 60 mg podskórnie co cztery tygodnie. Skumulowana liczba nowych zmian GD+ w 12. tygodniu (pierwszorzędowy punkt końcowy) została zredukowana o 65% u pacjentów otrzymujących ofatumumab (<math>p &lt; 0,001</math>). Nie stwierdzono jednak istotnej różnicy w zakresie EDSS i częstości rzutów. Badania ASCLEPIOS I i II były wielośrodkowymi RCT prowadzonymi jednocześnie i według tego samego schematu. Ofatumumab w dawce 20 mg podawano podskórnie co cztery tygodnie z dawkami nasycającymi w dniach pierwszym, siódmym i 14. Po miesiącu leczenia pacjenci mogli stosować lek w domu. Grupa kontrolna otrzymywała codziennie teryflunomid doustnie. Pierwszorzędowy punkt końcowy tj. zmniejszenie częstości rzutów w ujęciu rocznym został osiągnięty w obu badaniach. W przypadku drugorzędowych punktów końcowych przeprowadzono zbiorczą analizę obu badań, która wykazała istotne zmniejszenie nasilenia niepełnosprawności potwierdzonej po 3 i 6 miesiącach, podczas gdy nie nastąpiła znacząca poprawa niepełnosprawności. Podczas gdy w grupach otrzymujących ofatumumab zaobserwowano znaczną redukcję zmian GD+ i zmian w sekwencji T2, roczna utrata objętości mózgu była porównywalna w grupach otrzymujących teryflunomid i ofatumumab. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych i ciężkich zdarzeń niepożądanych była porównywalna pomiędzy ofatumumabem i placebo we wszystkich badaniach. W grupie otrzymującej teryflunomid w badaniu ASCLEPIOS II doszło do jednego zgonu.</p> <p style="text-align: center;"><u>Ublitksymab</u></p> <p>Zidentyfikowano jedno badanie (Fox i wsp. 2021) oceniające zastosowanie ublitksymabu u 48 pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego, zgodnie z definicją według kryteriów McDonald'a z 2010 roku. Pacjenci zostali losowo przydzieleni do grupy otrzymującej placebo (12 pacjentów) lub UBL (36 pacjentów) w ramach sześciu kohort leczonych różnymi dawkami (450 mg lub 600 mg) podawanymi w ciągu 1–4 godzin infuzji. Pierwszorzędowy punkt końcowy, zmniejszenie liczby limfocytów B CD19+ o co najmniej 95%, osiągnięto u wszystkich pacjentów otrzymujących ublitksymab. U większości pacjentów zmniejszenie liczby limfocytów B CD19+ osiągnięto w ciągu 24 godzin po podaniu pierwszej dawki ublitksymabu i utrzymywało się ono przez okres do 48 tygodni. Nie zaobserwowano ponadto nowych ani utrzymujących się zmian GD+, a u 8 pacjentów rozwinęła się jedna lub więcej nowych zmian w sekwencji T2. U 93% wszystkich pacjentów nie stwierdzono rzutów choroby, a u 74% ogółem nie stwierdzono aktywności choroby (NEDA). Ublitksymab był dobrze tolerowany, a najczęstszymi działaniami niepożądanymi były reakcje związane z wlewem. Zaobserwowano tylko jedno ciężkie zdarzenie niepożądane. Nie zgłoszono żadnych zgonów.</p> <p>Przeciwciała anti-CD20 są skutecznymi opcjami terapeutycznymi w leczeniu chorób o podłożu immunologicznym, w szczególności RRMS.</p> <p style="text-align: center;"><b><u>Odnaleziono wszystkie badania kliniczne (Fox i wsp. 2021) uwzględnione w zidentyfikowanym opracowaniu wtórnym, dotyczące ublitksymabu i spełniające predefiniowane kryteria włączenia do niniejszej Analizy klinicznej.</u></b></p>



[ref]	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski
		<p>głównym punktem końcowym nie był kliniczny punkt końcowy; - badania dotyczące schorzeń hematologicznych lub alergicznych.</p> <p>Proces selekcji badań i uzyskanych wyników zaraportowano zgodnie z wytycznymi PRISMA.</p> <p><u>Oceniane interwencje:</u> przeciwciała anti-CD20: obintuzumab, okrelizumab, ofatumumab, woltuzumab, okartuzumab, <b>ublituxymab.</b></p>	
<p><b>Margoni i wsp. 2022 [63]</b></p> <p><b>Ocena w skali AMSTAR 2: KRYTYCZNIE NISKA</b></p>	<p><u>Cel przeglądu:</u> Przegląd najnowszych dowodów dotyczących udziału limfocytów B w patofizjologii stwardnienia rozsianego, przesłanek leżących u podstaw stosowania terapii anti-CD20 oraz wyników głównych badań oceniających skuteczność i profil bezpieczeństwa aktualnie dostępnych terapii anti-CD20.</p> <p><u>Uwzględniona populacja pacjentów:</u> Pacjenci ze stwardnieniem rozsianym.</p>	<p><u>Przeszukano:</u> - PubMed do lipca 2021 roku, z zastosowaniem słów odnoszących się do przeciwciał anti-CD20 oraz analizowanej populacji; - własne zasoby Autorów opracowania.</p> <p><u>Kryteria włączenia badań:</u> - badania opublikowane w ciągu ostatnich 3 lat, dotyczące udziału limfocytów B w patofizjologii</p>	<p>Nie podano dokładnej liczby badań/referencji włączonych do przeglądu, jednakże zakwalifikowano kluczowe badania dla okrelizumabu i ofatumumabu oraz badanie dla ublituxymabu.</p> <p><u>Ze względu na cel Analizy klinicznej, poniżej przedstawiono jedynie wyniki z przeglądu systematycznego dotyczące analizowanej interwencji tj. ublituxymabu oraz ogólne wnioski dotyczące komparatorów (okrelizumabu, ofatumumabu), stosowanych w leczeniu stwardnienia rozsianego.</u></p> <p><u>Okrelizumab</u> Omówiono wyniki badania II fazy jak również wyniki badań III fazy (OPERA I i OPERA II) dla okrelizumabu, stosowanego w leczeniu pacjentów z RRMS.</p> <p><u>Ofatumumab</u> Omówiono wyniki badań II fazy jak również wyniki badań III fazy (ASCLEPIOS I i ASCLEPIOS II) dla ofatumumabu, stosowanego w leczeniu pacjentów z RRMS.</p> <p><u>Ublituxymab</u> Zidentyfikowano jedno badanie (Fox i wsp. 2021) oceniające zastosowanie ublituxymabu u 48 pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego, w którym wykazano, że ublituxymab powodował całkowite zmniejszenie liczby limfocytów B (&gt; 99%) w ciągu 4 tygodni. ARR wyniósł 0,07, u 93% pacjentów do 48. tygodnia nie odnotowano</p>

[ref]	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski
		<p>stwardnienia rozsianego i zastosowanie przeciwciał anti-CD20 w leczeniu tego schorzenia; - badania w języku angielskim.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> - nie podano.</p> <p><u>Oceniane interwencje:</u> przeciwciała anti-CD20, w tym <b>ublitksymab</b>, okrelizumab i ofatumumab.</p>	<p>rzutów choroby i u żadnego pacjenta nie wykazano potwierdzonej progresji niepełnosprawności. Objętość zmian w sekwencji T2 zmniejszyła się o 8% w 24. tygodniu (<math>p = 0,004</math>) i 10% w 48. tygodniu (<math>p = 0,016</math>), podczas gdy średnia liczba zmian GD+ zmniejszyła się z 3,8 na początku badania do 0 w 24. tygodniu (<math>p = 0,003</math>) i utrzymywała się w 48. tygodniu (<math>p &lt; 0,001</math>). Najczęstszymi działaniami niepożądanymi w trakcie stosowania ublitksymabu były reakcje związane z infuzją, wszystkie stopnia 1. lub 2.; nie zgłoszono żadnych ciężkich zdarzeń niepożądanych. Nie wystąpiły żadne poważne lub oportunistyczne zakażenia ani choroby wątroby.</p> <p>W ciągu ostatnich lat nastąpiła radykalna ewolucja kilku kluczowych koncepcji patofizjologii immunologicznej stwardnienia rozsianego i leczenia tej choroby. Wykazanie dużej skuteczności i dobrego profilu bezpieczeństwa selektywnych terapii niszczących limfocyty B (takich jak przeciwciała monoklonalne anti-CD20) znacznie rozszerzyło gamę opcji terapeutycznych zarówno dla pacjentów z remisyjną, jak i postępującą postacią stwardnienia rozsianego, dzięki identyfikacji nowego celu terapeutycznego. Wskazano również na kluczową rolę limfocytów B w wywoływaniu stwardnienia rozsianego, co oznacza przejście od tradycyjnego poglądu na aktywność stwardnienia rozsianego, w którym w dużej mierze pośredniczą komórki T, do poglądu, że procesy patologiczne związane ze stwardnieniem rozsianym obejmują dwukierunkowe interakcje między kilkoma typami komórek odpornościowych, w tym obwodowymi limfocytami B jak i w ośrodkowym układzie nerwowym.</p> <p>W RRMS obecnie zatwierdzone przeciwciała monoklonalne anti-CD20 (rytuksymab, okrelizumab i ofatumumab) konsekwentnie prowadzą do radykalnego zmniejszenia liczby nawrotów klinicznych i aktywności choroby w badaniu MRI, wraz ze znacznym ograniczeniem pogorszenia się niepełnosprawności i postępu zaniku mózgu.</p> <p><b><u>Odnaleziono wszystkie badania kliniczne (Fox i wsp. 2021) uwzględnione w zidentyfikowanym opracowaniu wtórnym, dotyczące ublitksymabu i spełniające predefiniowane kryteria włączenia do niniejszej Analizy klinicznej.</u></b></p>
<p><b>Cotchett i wsp. 2022 [64]</b></p> <p><b>Ocena w skali AMSTAR 2: KRYTYCZNIE NISKA</b></p>	<p><u>Cel przeglądu:</u> Porównanie przeciwciał anti-CD20 stosowanych w leczeniu stwardnienia rozsianego, w tym w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa.</p> <p><u>Uwzględniona populacja pacjentów:</u> Pacjenci ze stwardnieniem rozsianym.</p>	<p><u>Przeszukano:</u> - PubMed i clinicaltrials.gov do sierpnia 2020 roku, z zastosowaniem słów odnoszących się do przeciwciał anti-CD20 oraz analizowanej populacji; - przeszukanie referencji włączonych publikacji; - strony producentów analizowanych leków: rytuksymabu, okrelizumabu, ofatumumabu i</p>	<p>Nie podano dokładnej liczby badań/referencji włączonych do przeglądu, jednakże zakwalifikowano kluczowe badania dla okrelizumabu i ofatumumabu oraz badanie dla ublitksymabu.</p> <p><u>Ze względu na cel Analizy klinicznej, poniżej przedstawiono jedynie wyniki z przeglądu systematycznego dotyczące analizowanej interwencji tj. ublitksymabu oraz ogólne wnioski dotyczące komparatorów (okrelizumabu, ofatumumabu), stosowanych w leczeniu stwardnienia rozsianego.</u></p> <p><u>Okrelizumab</u> Omówiono wyniki badań III fazy (OPERA I i OPERA II) dla okrelizumabu, stosowanego w leczeniu pacjentów z RRMS.</p> <p><u>Ofatumumab</u> Omówiono wyniki badań III fazy (ASCLEPIOS I i ASCLEPIOS II) dla ofatumumabu, stosowanego w leczeniu pacjentów z RRMS.</p> <p><u>Ublitksymab</u> Zidentyfikowano jedno badanie (Fox i wsp. 2021) oceniające zastosowanie ublitksymabu u 48 pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego, w którym uzyskano obiecujące wyniki dla wnioskowanej interwencji. W</p>

[ref]	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski
		<p>ublituksymabu.</p> <p><u>Kryteria włączenia badań:</u> - badania opublikowane w języku angielskim, dotyczące skuteczności rytuksymabu, okrelizumabu, ofatumumabu lub ublituksymabu w leczeniu stwardnienia rozsianego, oraz badania dotyczące mechanizmu działania ww. leków.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> - nie podano.</p> <p><u>Oceniane interwencje:</u> przeciwciała anty-CD20, w tym rytuksymab, <b>ublituksymab</b>, okrelizumab i ofatumumab.</p>	<p>24. oraz 48. tygodniu badania nie wykryto żadnych nowych ani utrzymujących się zmian GD+, a u 93% pacjentów nie wystąpiły rzuty choroby.</p> <p>Droga podawania rytuksymabu, okrelizumabu i ublituksymabu (dożylnie (IV)) jest podobna, ale różni się od drogi podawania ofatumumabu (podskórnie (SC)). Główną różnicą między tymi dwoma podejściami do dawkowania jest farmakokinetyka w odniesieniu do tego, jak szybko lek dociera do krążenia ogólnoustrojowego. Leki podawane dożylnie bezpośrednio dostają się do krążenia ogólnoustrojowego, zapewniając w ten sposób szybką 100% biodostępność. Ze względu na obecność luźnych naczyń włosowatych w śledzionie i obecność limfocytów B, z którymi wiąże się anty-D20, przeciwciała podawane dożylnie powodują głębokie zmniejszenie liczby limfocytów B w śledzionie. Jednakże pewnymi wadami są koszty podania w szpitalu, reakcje związane z infuzją/wstrzyknięciem (IRR), ból i zmniejszona tolerancja pacjenta. Podawanie SC dostarcza lek do tkanki podskórnej i zależy od farmakokinetyki szybkości wchłaniania leku. Szybkości wchłaniania leków podawanych za pomocą SC zależą od różnych czynników fizjologicznych i muszą zostać przetransportowane przez śródmiaższ do naczyń limfatycznych, zanim dotrą do ogólnoustrojowego krążenia krwi. Ze względu na swój rozmiar przeciwciała prawdopodobnie nie mogą zostać bezpośrednio wchłonięte do krwi. Podawanie SC ma pewne zalety w porównaniu z IV, w tym podawanie w domu, które może być atrakcyjne dla niektórych pacjentów i wolniejsze tempo wchłaniania, które może znieść skutki uboczne. Jednakże wolniejsze wchłanianie jest również wadą, jeśli wymagane jest szybkie działanie leku.</p> <p>Rytuksymab, okrelizumab, ofatumumab i ublituksymab są przeciwciałami monoklonalnymi IgG1, które są izotypem IgG, najskuteczniejszym w aktywacji dopełniacza. Cztery leki różnią się ilością ludzkiej immunoglobuliny. Przeciwciała chimeryczne (rytuksymab i ublituksymab) oraz przeciwciała humanizowane (okrelizumab) mają ludzki region stały i region zmienny, który jest mysz i ludzki. Przeciwciała chimeryczne składają się w dwóch trzecich z sekwencji ludzkiej, podczas gdy w przeciwciałach humanizowanych 90% sekwencji jest ludzka. Ofatumumab jest w pełni ludzkim przeciwciałem. Rytuksymab, okrelizumab, ofatumumab i ublituksymab zaliczane są do przeciwciał typu 1. Przeciwciała anty-CD20 typu 1 charakteryzują się zdolnością do indukowania translokacji CD20 do tratw lipidowych w błonie komórkowej, umożliwiając większą rekrutację i aktywację białek dopełniacza. Przeciwciała te wywierają silniejszą cytotoksyczność zależną od dopełniacza (CDC) niż ich odpowiedniki typu 2 (tositumomab i obinutuzumab).</p> <p>Chociaż rytuksymab, okrelizumab, ofatumumab i ublituksymab są przeciwciałami typu 1, względny poziom aktywności CDC jest pomiędzy nimi różny. Rytuksymab i ofatumumab wykazują wyższy poziom aktywności CDC niż cytotoksyczność komórkową zależną od przeciwciał (ADCC). Natomiast okrelizumab i ublituksymab wykazują większą aktywność ADCC niż aktywność CDC.</p> <p>Reakcje związane z infuzją lub wstrzyknięciem (IRR) są najczęstszymi działaniami niepożądanymi notowanymi u pacjentów leczonych rytuksymabem, okrelizumabem, ofatumumabem i ublituksymabem. Największa częstość występowania reakcji związanych z wlewem, z których większość miała nasilenie łagodne do umiarkowanego, występuje w ciągu 24 godzin od podania pierwszej dawki i zmniejsza się wraz z kolejną dawką stosowania.</p> <p>Wybierając najlepszy lek dla każdego pacjenta, należy wziąć pod uwagę kilka kluczowych różnic. Najważniejsze z nich to skuteczność, działania niepożądane, czas do uzupełnienia komórek B, farmakokinetyka, droga podawania i cena. Rytuksymab, okrelizumab i ofatumumab to realne opcje leczenia RRMS o porównywalnej skuteczności. Jednak w leczeniu PPMS zarejestrowany jest jedynie okrelizumab. Oczekiwano na wyniki badań III fazy ULTIMATE, ówczynie</p>

[ref]	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski
			<p>będących w toku.</p> <p><b><u>Odnaleziono wszystkie badania kliniczne (Fox i wsp. 2021) uwzględnione w zidentyfikowanym opracowaniu wtórnym, dotyczące ublitksymabu i spełniające predefiniowane kryteria włączenia do niniejszej Analizy klinicznej.</u></b></p>
<p><b>Carlson i wsp. 2024 [65]</b></p> <p><b>Ocena w skali AMSTAR 2: KRYTYCZNIE NISKA</b></p>	<p><u>Cel przeglądu:</u> Podsumowanie roli limfocytów B w patogenezie stwardnienia rozsianego oraz omówienie właściwości farmakologicznych oraz efektywności przeciwciał anty-CD20 w leczeniu stwardnienia rozsianego.</p> <p><u>Uwzględniona populacja pacjentów:</u> Pacjenci ze stwardnieniem rozsianym.</p>	<p><u>Przeszukano:</u> - PubMed do grudnia 2023 roku, z zastosowaniem słów odnoszących się do przeciwciał anty-CD20 oraz analizowanej populacji; - przeszukiwanie referencji włączonych publikacji.</p> <p><u>Kryteria włączenia badań:</u> - badania opublikowane w języku angielskim, dotyczące zastosowania przeciwciała anty-CD20 w leczeniu stwardnienia rozsianego - dostęp do pełnego opublikowanego manuskryptu oraz odpowiednie znaczenie naukowe i kliniczne, określone przez autorów opracowania</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> - nie podano.</p> <p><u>Oceniane interwencje:</u></p>	<p>Nie podano dokładnej liczby badań/referencji włączonych do przeglądu, jednakże zakwalifikowano kluczowe badania dla okrelizumabu i ofatumumabu oraz badanie dla ublitksymabu.</p> <p><u>Ze względu na cel Analizy klinicznej, poniżej przedstawiono jedynie wyniki z przeglądu systematycznego dotyczące analizowanej interwencji tj. ublitksymabu oraz ogólne wnioski dotyczące komparatorów (okrelizumabu, ofatumumabu), stosowanych w leczeniu stwardnienia rozsianego.</u></p> <p><u>Okrelizumab</u> Omówiono wyniki badań III fazy (OPERA I i OPERA II) dla okrelizumabu, stosowanego w leczeniu pacjentów z RRMS a także badania ORATORIO, w którym rekrutowani pacjenci z wtórnie postępującą postacią choroby.</p> <p><u>Ofatumumab</u> Omówiono wyniki badań III fazy (ASCLEPIOS I i ASCLEPIOS II) dla ofatumumabu, stosowanego w leczeniu pacjentów z RRMS.</p> <p><u>Ublitksymab</u> Omówiono wyniki badań III fazy ULTIMATE I i ULTIMATE II, stanowiących podstawę analizy klinicznej i rejestracji tych leków przez EMA i FDA.</p> <p><u>Profil bezpieczeństwa przeciwciał anty-CD20</u> - obniżenie liczby limfocytów B przez podanie przeciwciał monoklonalnych może powodować reakcje związane z wlewem (IRR) i reakcje związane z wstrzyknięciem. Uważa się, że CDC jest silniejszym czynnikiem wywołującym reakcje związane z wlewem lub wstrzyknięciem, faworyzując okrelizumab i ublitksymab w porównaniu z rytuksymabem i ofatumumabem ze względu na ich stosunkowo słabszą aktywność CDC; - hipogammaglobulinemia to potencjalne długoterminowe powikłania terapii anty-CD20. Biorąc pod uwagę znaczenie Ig w neutralizowaniu, naznaczaniu i usuwaniu obcych antygenów, uważa się, że ryzyko infekcji zwiększa się w przypadku hipogammaglobulinemii, szczególnie jeśli utrzymuje się przez dłuższy czas; - na podstawie przypadków zgłoszonych zbiorczo z Genentech, Novartis i innych danych z rejestru leków u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym, do października 2022 r. zgłoszono, że u dziesięciu pacjentów przyjmujących rytuksymab, dziewięciu przyjmujących okrelizumab i żadnego stosującego ofatumumab lub ublitksymab rozwinęła się związana z leczeniem postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia; - na podstawie danych uzyskanych po wprowadzeniu leku do obrotu FDA zaktualizowała informację dotyczącą przepisywania okrelizumabu, uwzględniając zapalenie jelita grubego o podłożu immunologicznym jako możliwe powikłanie leczenia. W niedawnym przeglądzie doświadczeń związanych ze stwardnieniem rozsianym zgłoszono 11 przypadków zapalenia jelita grubego związanego ze stosowaniem okrelizumabu i rytuksymabu;</p>

[ref]	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski
		<p>przeciwciała anti-CD20, w tym rytuksymab, <b>ublituksymab</b>, okrelizumab i ofatumumab.</p>	<p>- leczenie rytuksymabem i okrelizumabem wiązało się z większym prawdopodobieństwem hospitalizacji (odpowiednio OR=4,56 i 1,63) z powodu COVID-19 w porównaniu z brakiem zastosowania DMT, chociaż nie zidentyfikowano żadnego związku z przyjęciem na oddział intensywnej terapii lub śmiercią;</p> <p>- nie zaleca się podawania przeciwciał monoklonalnych anti-CD20 w czasie ciąży.</p> <p>Terapia zmniejszająca liczbę limfocytów B zmieniła podejście terapeutyczne w leczeniu stwardnienia rozsianego dzięki dużej skuteczności w zakresie redukcji objawów klinicznych i zmian w MRI, a obecnie dostępne terapie przeciwciała anti-CD20 do stosowania w stwardnieniu rozsianym stanowią podstawę wysoce skutecznego leczenia modyfikującego przebieg choroby. Okrelizumab jest obecnie jedyną terapią zatwierdzoną przez organy regulacyjne w leczeniu pierwotnie postępującego stwardnienia rozsianego. Obecnie dostępnych jest niewiele danych dotyczących względnej skuteczności tych terapii, choć kilka badań klinicznych jest w toku. Zagadnienia bezpieczeństwa tej klasy leków dotyczą przede wszystkim immunogenności i mechanizmu działania i obejmują reakcje związane z wlewem lub wstrzyknięciem, rozwój hipogammaglobulinemii (prowadzącej do zwiększonego ryzyka infekcji i nowotworów złośliwych) oraz zmniejszoną odpowiedź na szczepionki. Skuteczną strategią łagodzenia tego ryzyka może być zbadanie alternatywnych dawek/schematów dawkowania. Przyszły rozwój leków biopodobnych może zwiększyć dostępność tych terapii. Chociaż terapie przeciwciałami anti-CD20 doprowadziły do znacznej poprawy wyników leczenia stwardnienia rozsianego, nadal potrzebne są terapie penetrujące ośrodkowy układ nerwowy, redukujące stan zapalny, odgrywający ważną rolę w postępie niepełnosprawności w przebiegu choroby.</p> <p><b><u>Odnaleziono wszystkie badania kliniczne (ULTIMATE I i ULTIMATE II) uwzględnione w zidentyfikowanym opracowaniu wtórnym, dotyczące ublituksymabu i spełniające predefiniowane kryteria włączenia do niniejszej Analizy klinicznej.</u></b></p>
<p><b>Ancau i wsp. 2019 [66]</b></p> <p><b>Ocena w skali AMSTAR 2: KRYTYCZNIE NISKA</b></p>	<p><u>Cel przeglądu:</u> Przegląd najnowszych dowodów dotyczących udziału limfocytów B w patofizjologii stwardnienia rozsianego oraz stosowania terapii anti-CD20 w leczeniu stwardnienia rozsianego.</p> <p><u>Uwzględniona populacja pacjentów:</u> Pacjenci ze stwardnieniem rozsianym.</p>	<p><u>Przeszukano:</u> - PubMed, clinicaltrials.gov, clinicaltrialsregister.eu, z zastosowaniem słów odnoszących się do przeciwciał anti-CD20 oraz analizowanej populacji; - referencje zidentyfikowanych, wybranych artykułów.</p> <p><u>Kryteria włączenia badań:</u> - publikacja z ostatnich 5-6 lat oraz kluczowe publikacje opublikowane wcześniej, dotyczące</p>	<p>Nie podano dokładnej liczby badań/referencji włączonych do przeglądu, jednakże zakwalifikowano kluczowe badania dla okrelizumabu i ofatumumabu oraz badania dla ublituksymabu.</p> <p><u>Ze względu na cel Analizy klinicznej, poniżej przedstawiono jedynie wyniki z przeglądu systematycznego dotyczące analizowanej interwencji tj. ublituksymabu oraz ogólne wnioski dotyczące komparatorów (okrelizumabu, ofatumumabu), stosowanych w leczeniu stwardnienia rozsianego.</u></p> <p><u>Okrelizumab</u> Omówiono wyniki badania II fazy, wyniki badań III fazy (OPERA I i OPERA II) dla okrelizumabu, stosowanego w leczeniu pacjentów z RRMS, a także wyniki badań OLYMPUS i ORATORIO, w których uwzględniano populację pacjentów z wtórnie postępującą postacią choroby.</p> <p><u>Ofatumumab</u> Omówiono wyniki badań I/II fazy, II fazy (MIRROR) jak również wspomniano o będących w toku badaniach III fazy (ASCLEPIOS I i ASCLEPIOS II) dla ofatumumabu, stosowanego w leczeniu pacjentów z RRMS.</p> <p><u>Ublituksymab</u> Przytoczono wyniki badania II fazy (Fox i wsp.) ) oceniające zastosowanie ublituksymabu u 48 pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego, w którym wykazano, że ublituksymab powodował całkowite zmniejszenie liczby limfocytów B (&gt; 99%) w ciągu 4 tygodni. ARR wyniósł 0,07 a objętość zmian w sekwencji T2 zmniejszyła się o</p>

[ref]	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski
		<p>mechanizmów działania i zastosowania przeciwciał anti-CD20 w leczeniu stwardnienia rozsianego (w tym badania w toku).</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> - nie podano.</p> <p><u>Oceniane interwencje:</u> Przeciwciała anti-CD20, w tym rytuksymab, <b>ublituksymab</b>, okrelizumab i ofatumumab.</p>	<p>8% w 24. tygodniu i 10% w 48. tygodniu. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi były łagodne lub umiarkowane reakcje związane z wlewem, których częstość występowania wzrastała wraz ze skróceniem czasu infuzji.</p> <p>Ogólnie, od tradycyjnej interpretacji choroby, w której pośredniczą limfocyty T, zrozumienie patogenyzy stwardnienia rozsianego ewoluowało i przypisano kluczowy wkład również limfocytom B, co doprowadziło do pojawienia się przeciwciał monoklonalnych anti-CD20 jako terapii o wysokim wpływie na kliniczne i radiologiczne wskaźniki stanu zapalnego w przebiegu RRMS.</p> <p><b><u>Odnaleziono wszystkie badania kliniczne (Fox i wsp.) uwzględnione w zidentyfikowanym opracowaniu wtórnym, dotyczące ublituksymabu i spełniające predefiniowane kryteria włączenia do niniejszej Analizy klinicznej.</u></b></p>
<p><b>Chmielewska i wsp. 2023 [67]</b></p> <p><b>Ocena w skali AMSTAR 2: KRYTYCZNIE NISKA</b></p>	<p><u>Cel przeglądu:</u> Ocena roli limfocytów B w stwardnieniu rozsianym oraz omówienie zastosowania terapii anti-CD-20 w leczeniu stwardnienia rozsianego.</p> <p><u>Uwzględniona populacja pacjentów:</u> Pacjenci ze stwardnieniem rozsianym.</p>	<p><u>Przeszukano:</u> - PubMed i strony rejestrów badań klinicznych do stycznia 2023 roku, z zastosowaniem słów odnoszących się do przeciwciał anti-CD20 oraz analizowanej populacji.</p> <p><u>Kryteria włączenia badań:</u> - badania randomizowane, dotyczące zastosowania przeciwciał abty-CD20 (rytuksymabu, okrelizumabu, ofatumumabu i ublituksymabu) w</p>	<p>Nie podano dokładnej liczby badań/referencji włączonych do przeglądu, jednakże zakwalifikowano kluczowe badania dla okrelizumabu i ofatumumabu oraz badania dla ublituksymabu.</p> <p><u>Ze względu na cel Analizy klinicznej, poniżej przedstawiono jedynie wyniki z przeglądu systematycznego dotyczące analizowanej interwencji tj. ublituksymabu oraz ogólne wnioski dotyczące komparatorów (okrelizumabu, ofatumumabu), stosowanych w leczeniu stwardnienia rozsianego.</u></p> <p>Ze względu na dowody na udział limfocytów B w patologii związanej ze stwardnieniem rozsianym, podjęto decyzję o zastosowaniu w leczeniu stwardnienia rozsianego przeciwciał monoklonalnych anti-CD20. Obecnie stosowane leki anti-CD20 obejmują okrelizumab, ofatumumab, i rytuksymab (off-label). Ostatnim z ligandów CD20 ocenianych wcześniej przez FDA i EMA był ublituksymab. CD20 jest antygenem powierzchniowym obecnym na limfocytach B na różnych etapach dojrzewania, od komórek pre-B po limfocyty B-naiwnych i komórki pamięci, i bierze udział w wytwarzaniu odpowiedzi przeciwciał niezależnych od limfocytów T. Wiązanie się przeciwciał anti-CD20 z antygenem prowadzi do aktywacji mechanizmów, których efektem jest głęboki spadek liczby limfocytów B.</p> <p><u>Okrelizumab</u></p> <p>Pierwszy lek będący przeciwciałem anti-CD20, zarejestrowany w leczeniu stwardnienia rozsianego. Omówiono wyniki badań III fazy (OPERA I i OPERA II) dla okrelizumabu (wraz z fazą przedłużoną), stosowanego w leczeniu pacjentów z RRMS, a także wyniki badania ORATORIO, w których uwzględniano populację pacjentów z wtórnie postępującą postacią choroby.</p> <p><u>Ofatumumab</u></p>



[ref]	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski
		<p>leczeniu pacjentów ze stwardnieniem rozsianym; - badania opublikowane w języku angielskim.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> - nie podano.</p> <p><u>Oceniane interwencje:</u> przeciwciała anti-CD20, w tym rytuksymab, <b>ublituksymab</b>, okrelizumab i ofatumumab.</p>	<p>Omówiono wyniki badań III fazy (ASCLEPIOS I i ASCLEPIOS II) dla ofatumumabu, stosowanego w leczeniu pacjentów z RRMS, a także wyniki długoterminowe w badaniach ALTHIOS, APLIOS i APOLOTOS. bezpieczeństwo i tolerancję ofatumumabu oceniano u pacjentów z RMS leczonych do 3,5 roku. W sumie 1650 pacjentów (83,8%) zgłosiło <math>\geq 1</math> zdarzenie niepożądane, a u 191 (9,7%) <math>\geq 1</math> poważne zdarzenie niepożądane. Nie zidentyfikowano żadnych zakażeń oportunistycznych ani przypadków postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii; ryzyko nowotworów złośliwych było bardzo niskie (0,55%, 11/1969).</p> <p><u>Ublituksymab</u></p> <p>Przytoczono wyniki badań III fazy ULTIMATE I i II, stanowiących podstawę analizy klinicznej. W badaniach tych oprócz wyższej skuteczności ublituksymabu nad teryflunomidem w zakresie między innymi rocznego wskaźnika rzutów, wykazano akceptowalny profil bezpieczeństwa leku. Zdarzenia niepożądane związane z wlewem wystąpiły u 47,7% (ublituksymab) i 12,2% (teryflunomid) pacjentów oraz podobnie jak w przypadku okrelizumabu lub rytuksymabu, te działania niepożądane były głównie związane z pierwszym wlewem. U jednego pacjenta zaobserwowano ciężką reakcję anafilaktyczną. W chwili pisania tego przeglądu pełne wyniki nie zostały jeszcze opublikowane, ale wstępne dane wskazują na podobne profile skuteczności i bezpieczeństwa ublituksymabu w porównaniu z innymi lekami należącymi do grupy ligandów CD20. Długoterminowe dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ublituksymabu nie były ówczesnie dostępne.</p> <p>Dowody kliniczne wskazują, że przeciwciała anti-CD20 są bardzo skuteczne w leczeniu różnych postaci stwardnienia rozsianego. Choć pełny mechanizm ich wysokiej skuteczności klinicznej nie jest jeszcze w pełni poznany, wiąże się to głównie z ich wpływem na liczbę i funkcję limfocytów B. Obecnie stosowane leki obejmują okrelizumab, ofatumumab i rytuksymab (poza wskazaniami). Ponadto istnieją obiecujące dane dotyczące ublituksymabu, który był ówczesnie oceniany przez agencje rejestracyjne (FDA i EMA). Pomimo stosunkowo skromnych danych potwierdzających długoterminową skuteczność przeciwciała anti-CD20, stanowią one ważną opcję terapeutyczną w leczeniu stwardnienia rozsianego.</p> <p><b><u>Odnaleziono wszystkie badania kliniczne (ULTIMATE I i ULTIMATE II.) uwzględnione w zidentyfikowanym opracowaniu wtórnym, dotyczące ublituksymabu i spełniające predefiniowane kryteria włączenia do niniejszej Analizy klinicznej.</u></b></p>
<p><b>Delgado i wsp. 2024 [68]</b></p> <p><b>Ocena w skali AMSTAR 2: KRYTYCZNIE NISKA</b></p>	<p><u>Cel przeglądu:</u> Omówienie i porównanie mechanizmu działania, drogi podania i wyników klinicznych dla terapii anti-CD-20 w leczeniu stwardnienia rozsianego.</p> <p><u>Uwzględniona populacja pacjentów:</u> Pacjenci ze stwardnieniem rozsianym.</p>	<p><u>Przeszukano:</u> - PubMed, EMBASE i strony rejestrów badań klinicznych do października 2022 roku, z zastosowaniem słów odnoszących się do przeciwciała anti-CD20 oraz analizowanej populacji.</p> <p><u>Kryteria włączenia</u></p>	<p>Nie podano dokładnej liczby badań/referencji włączonych do przeglądu, jednakże zakwalifikowano kluczowe badania dla okrelizumabu i ofatumumabu oraz badania dla ublituksymabu.</p> <p><u>Ze względu na cel Analizy klinicznej, poniżej przedstawiono jedynie wyniki z przeglądu systematycznego dotyczące analizowanej interwencji tj. ublituksymabu oraz ogólne wnioski dotyczące komparatorów (okrelizumabu, ofatumumabu), stosowanych w leczeniu stwardnienia rozsianego.</u></p> <p><u>Okrelizumab</u></p> <p>Okrelizumab, jako humanizowane IgG 1, ma mieć większą immunogenność niż ofatumumab, ale niższą immunogenność niż przeciwciała chimeryczne rytuksymab i ublituksymab. Rzeczywiście, badanie fazy III ORATORIO w PPMS wykazało, że 1,9% (9/486) pacjentów miało ADA, a 0,2% (1/486) miało przeciwciała neutralizujące (NAb). Podobnie, badania fazy III OPERA I i II w RMS wykazały, że 0,4% (3/825) i 0,1% (1/825) pacjentów rozwinęło odpowiednio przeciwciała przeciwkowe (ADA) i NAb. Badania OPERA I i II wykazały, że zwiększona ekspozycja na</p>

[ref]	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski
		<p><u>badania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- recenzowane artykuły badawcze, artykuły przeglądowe, artykuły zawierające opinie ekspertów, prezentacje konferencyjne i plakaty oraz publicznie dostępne dane z badań klinicznych, dotyczące zastosowanie przeciwciał anti-CD20 w leczeniu pacjentów ze stwardnieniem rozsianym.</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- nie podano.</li> </ul> <p><u>Oceniane interwencje:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>przeciwciała anti-CD20, w tym rytuksymab, <b>ublituksymab</b>, okrelizumab, BCD-132 i ofatumumab.</li> </ul>	<p>okrelizumab może spowolnić postęp niepełnosprawności spowodowanej stwardnieniem rozsianym. W badaniach fazy III ORATORIO i fazy III OPERA występowanie reakcji związanych z wlewem (IRR) zgłosiło odpowiednio 39,9% (194/486) i 34,3% (283/825) pacjentów leczonych okrelizumabem.</p> <p><u>Ofatumumab</u></p> <p>Omówiono wyniki badań III fazy (ASCLEPIOS I i ASCLEPIOS II) dla ofatumumabu, stosowanego w leczeniu pacjentów z RRMS. W badaniach fazy III ASCLEPIOS reakcje układowe związane z wstrzyknięciem (IRSR) (zdefiniowane jako reakcje układowe występujące <math>\geq 24</math> h po jakimkolwiek wstrzyknięciu) obserwowano u 20,2% (191/946) pacjentów, którzy otrzymali podskórnie ofatumumab, w porównaniu z 15,0% (140/936) pacjentów, którzy otrzymali wstrzyknięcia placebo wraz z doustnym teryflunomidem.</p> <p><u>Ublituksymab</u></p> <p>Przytoczono wyniki badań III fazy ULTIMATE I i II, stanowiących podstawę analizy klinicznej. W badaniach fazy III ULTIMATE 47,7% (260/545) pacjentów leczonych ublituksymabem zgłosiło IRR, w porównaniu z 12,2% (67/548) pacjentów teryflunomidem, którzy otrzymali wlewy placebo. IRR stopnia 3 lub wyższego zgłoszono u 2,8% uczestników.</p> <p>Dowody kliniczne wskazują, że przeciwciała anti-CD20 są skuteczne w leczeniu różnych postaci stwardnienia rozsianego. Rytuksymab, okrelizumab, ofatumumab, ublituksymab i BCD-132 to terapie anti-CD20, które są w trakcie rozwoju klinicznego lub zostały zatwierdzone do leczenia SM. Jednakże, pomimo ukierunkowania na ten sam cel molekularny na patologicznych limfocytach B, przeciwciała monoklonalne anti-CD20 mają odrębne cechy molekularne i biologiczne, które skutkują znacznymi różnicami w ich cechach klinicznych. Te różnice obejmują różną skuteczność, bezpieczeństwo i tolerancję, które wynikają z subtelnych różnic w mechanizmach działania przeciwciał i drogach podawania. Ponadto potencjalne różnice w wygodzie stosowania mają ważne znaczenie dla pacjentów w odniesieniu do jakości życia związanej ze zdrowiem i leczenia choroby, szczególnie istotne w przypadku przewlekłej choroby, takiej jak SM.</p> <p><b><u>Odnaleziono wszystkie badania kliniczne (ULTIMATE I i ULTIMATE II) uwzględnione w zidentyfikowanym opracowaniu wtórnym, dotyczące ublituksymabu i spełniające predefiniowane kryteria włączenia do niniejszej Analizy klinicznej.</u></b></p>
<b>Przeglądy systematyczne z meta-analizą</b>			
<p><b>Mukhtar i wsp. 2022 [61]</b></p> <p><b>Ocena w skali AMSTAR 2: KRYTYCZNIE NISKA</b></p>	<p><u>Cel przeglądu:</u></p> <p>Meta-analiza wyników porównania ublituksymabu z teryflunomidem w populacji pacjentów z rzutowym stwardnieniem rozsianym.</p>	<p><u>Przeszukano:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- PubMed, EMBASE, Cochrane, z zastosowaniem słów kluczowych odnoszących się do ublituksymabu, teryflunomidu i populacji.</li> </ul>	<p>Kryteria kwalifikacji do przeglądu spełniły 2 badania randomizowane, III fazy: ULTIMATE I i ULTIMATE II, uwzględniające łącznie 1094 pacjentów.</p> <p><u>Wyniki przeprowadzonej meta-analizy wskazują, że stosowanie ublituksymabu w porównaniu z teryflunomidem, w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego wiąże się z istotnie statystycznie (<math>p &lt; 0,05</math>):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- niższym rocznym wskaźnikiem rzutów (ARR) [średnia standaryzowana różnica: -0,17 -0,29; -0,5], <math>p = 0,006</math>;</li> <li>- niższą liczbą zmian GD+ [średnia standaryzowana różnica: -0,43 [-0,55; -0,31], <math>p = 0,00001</math>];</li> <li>- niższą liczbą nowych lun nowo powiększonych zmian w sekwencji T2 (średnia standaryzowana różnica: -0,55 [-</li> </ul>



[ref]	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski
	<p><u>Uwzględniona populacja pacjentów:</u>                      Pacjenci z rzutowym stwardnieniem rozsianym.</p>	<p><u>Kryteria włączenia badań:</u>                      - badania w populacji pacjentów w wieku <math>\geq 18</math> lat, z diagnozą rzutowego stwardnienia rozsianego na podstawie kryteriów McDonald'a z 2010 roku: wymagane co najmniej dwa rzuty w ciągu wcześniejszych dwóch lat lub jeden rzut w poprzedzającym roku i/lub jedna lub więcej zmian GD+ w poprzedzającym roku;                      - oceniane punkty końcowe: roczny wskaźnik rzutów (ARR), liczba nowych zmian GD+ lub liczba nowych lub nowo powiększonych zmian w sekwencji T2, odsetek pacjentów z dowodami na brak aktywności choroby (NEDA).</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u>                      - nie podano.</p> <p>Proces selekcji badań zaraportowano zgodnie z wytycznymi PRISMA.                      Meta-analizę przeprowadzono z zastosowaniem testu</p>	<p>0,68; -0,43]; <math>p=0,00001</math>);                      - większą (3,3-krotnie) szansą na uzyskanie braku aktywności choroby (NEDA) [OR=0,33 [2,63; 4,21], <math>p&lt;0,00002</math>).</p> <p>Uzyskane wyniki są zgodne z wynikami z zasadniczej części analizy klinicznej, ponieważ opierają się na tych danych badaniach dla ublituxymabu.</p> <p>W obu badaniach III fazy ublituxymab spełnił poprawił ARR oraz parametry oceniane w badaniu MRI. Znacznie wyższy odsetek pacjentów leczonych ublituxymabem osiągnął poziom NEDA. Profil bezpieczeństwa i tolerancji ublituxymabu był korzystny.</p> <p><b><u>Odnaleziono wszystkie badania kliniczne uwzględnione w zidentyfikowanym opracowaniu wtórnym (ULTIMATE I i II), dotyczące ublituxymabu i spełniające predefiniowane kryteria włączenia do niniejszej Analizy klinicznej.</u></b></p>

[ref]	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski
		Cochen's d; obliczono OR [95% CI] z zastosowaniem modelu efektów stałych. Obliczono heterogenność z zastosowaniem testu I <sup>2</sup> .  <u>Oceniane interwencje:</u> Ublituksymab i teryflunomid.	

ARR – roczny wskaźnik rzutów; DMT – leki modyfikujące przebieg choroby, EDSS – Rozszerzona Skala Niepełnosprawności; GD+ - zmiana widoczna w MRI po wzmocnieniu kontrastem zawierającym gadolin; IRR – reakcje związane z infuzją; MRI – obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego, RMS – rzutowe postaci stwardnienia rozsianego, RRMS – rzutowo-remisyjna postać stwardnienia rozsianego.

## 15.10. BADANIA NIEOPUBLIKOWANE

W wyniku przeszukiwania stron internetowych rejestrów badań klinicznych (<https://clinicaltrials.gov> i <https://www.clinicaltrialsregister.eu>) odnaleziono 6 badań nieopublikowanych, dotyczących zastosowania ublituxymabu w leczeniu rzutowych/rzutowo-remisyjnych postaci stwardnienia rozsianego: ENHANCE [75]-[76], TREAT-MS [77], DELIVER-MS [78], TG1101-RMS303 [79]-[80], NCT06433765 [81] oraz ENABLE [82].

Badania te wydają się stanowić istotny punkt odniesienia dla przyszłej oceny klinicznej ublituxymabu w analizowanym wskazaniu, w związku z powyższym ich charakterystyka i metody przeprowadzenia zostały szczegółowo opisane w tabeli poniżej.

**Tabela 57. Charakterystyka nieopublikowanych badań klinicznych dotyczących zastosowania ublituxymabu w leczeniu rzutowych postaci stwardnienia rozsianego.**

Ref.	Identyfikator/Tytuł/ Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Aktualna wielkość próby	Interwencja	Data rozpoczęcia/ zakończenia badania
[75]- [76]	<p><u>Identyfikator badania:</u> NCT05877963 (badanie o akronimie ENHANCE, TG1101-RMS401)</p> <p><u>Oficjalny tytuł badania:</u> An Evaluating Efficacy When Transitioning From a Current Disease Modifying Therapy (DMT) to Ublituximab (ENHANCE).</p> <p><u>Sponsor badania:</u> TG Therapeutics, Inc.</p>	<p>Badanie interwencyjne (kliniczne), III fazy, otwarte, jednoramienne.</p> <p><u>Planowany okres leczenia/ obserwacji:</u> - do 48 tygodni.</p> <p><u>Najważniejsze oceniane punkty końcowe:</u> - odsetek pacjentów bez zmiany lub redukcji liczby zmian GD+ do 48 tygodnia, w porównaniu z wartościami wyjściowymi [główny punkt końcowy]; - odsetek pacjentów bez zmian GD+; - odsetek pacjentów, u których wystąpiły reakcje związane z infuzją; - ocena satysfakcji z leczenia z kwestionariuszu TSQM-9; - ocena występowania rzutów i zmiana wyniku w skali EDSS.</p>	Rekrutacja w toku	<p><u>Najważniejsze kryteria włączenia:</u> - pacjenci w wieku od 18 do 65 lat z diagnozą rzutowej postaci stwardnienia rozsianego, zgodnie ze zrewidowanymi kryteriami McDonalda z 2017 roku; - uczestnicy aktualnie leczeni okrelizumabem, rytuksymabem lub ofatumumabem; - uczestnicy, którzy są aktualnie leczeni innymi wybranymi DMT; - wynik skali EDSS ≤ 5,5 w badaniu przesiewowym; - stabilny neurologicznie przez &gt; 30 dni przed pierwszą dawką ublituxymabu.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> - suboptymalna odpowiedź na terapię anti-CD20 w ciągu ostatnich 6 miesięcy, zdefiniowana jako: -- udokumentowane pogorszenie w obrazie MRI (≥ 2 aktywne zmiany GD+, wszelkie nowe lub powiększające się zmiany w sekwencji T2 i/lub -- pogorszenie kliniczne mierzone za</p>	300 pacjentów	Uczestnicy zostaną przedstawieni z aktualnej terapii anti-CD20 lub innego DMT na otrzymywanie ublituxymabu w dawce 450 miligramów (mg) lub 150 mg dożylnie (IV) w dniu 1 tygodnia 1 i ublituxymabu w dawce 450 mg we wlewie dożylnym w dniu 15 (jeśli dotyczy) i tygodniu 24.	13.06.2023 -1.06.2025

Ref.	Identyfikator/Tytuł/ Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Aktualna wielkość próby	Interwencja	Data rozpoczęcia/ zakończenia badania
				<p>                     pomocą EDSS lub znacząca zmiana w pomiarze klinicznym;                      - rzut w ciągu 12 miesięcy przed pierwszą wizytą;                      - w przeszłości reakcje związane z infuzją (IRR) stopnia &gt; 3 podczas wcześniejszej terapii anty-CD20;                      - pierwotnie postępujące stwardnienie rozsiane (PPMS) lub nieaktywne wtórnie postępujące stwardnienie rozsiane (SPMS);                      - aktywna przewlekła (lub stabilna, ale leczona immunoterapią) choroba układu odpornościowego inna niż stwardnienie rozsiane (np. reumatoidalne zapalenie stawów, twardzina skóry, zespół Sjögrena, choroba Leśniowskiego-Crohna, wrzodziejące zapalenie jelita grubego itp.) lub zespół niedoboru odporności (dziedziczny niedobór odporności, polekowy niedobór odporności itp.);                      - aktualnie lub w przeszłości infekcja o znaczeniu klinicznym, w tym: przewlekła, nawracająca lub trwająca aktywna choroba zakaźna wirusowa, bakteryjna lub grzybicza wymagająca długotrwałego leczenia ogólnoustrojowego, taka jak między innymi przewlekła infekcja dróg moczowych, przewlekła infekcja płuc z rozstrzeniami oskrzeli, gruźlica lub aktywny wirus zapalenia wątroby typu C (HCV);                      - przebyta poważna infekcja oportunistyczna lub atypowa;                      - dowody przewlekłego aktywnego zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV) lub przebitego zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV),                 </p>			

Ref.	Identyfikator/Tytuł/ Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Aktualna wielkość próby	Interwencja	Data rozpoczęcia/ zakończenia badania
				<p>potwierdzone wykrywalnym antygenem powierzchniowym wirusa zapalenia wątroby typu B (HBsAg), dodatnim przeciwciałem rdzeniowym wirusa zapalenia wątroby typu B (HBcAb) lub przewlekłym zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu C;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- uczestnicy z dodatnim wynikiem przeciwciał przeciwko wirusowi zapalenia wątroby typu C (HCV Ab) kwalifikują się tylko wtedy, gdy reakcja łańcuchowa polimerazy (PCR) daje wynik negatywny na obecność kwasu rybonukleinowego (RNA) HCV;</li> <li>- w przeszłości lub aktualnie objawy (kliniczne, radiologiczne lub biomarkery) postępującej wielogniskowej leukoencefalopatii (PML);</li> <li>-otrzymanie jakichkolwiek żywych lub żywych atenuowanych szczepionek (w tym szczepionek przeciwko wirusowi ospy wietrznej-półpaśca lub odrze) w ciągu 4 tygodni przed pierwszym podaniem badanego leku;</li> <li>- uczestnicy wymagający leczenia dożylną immunoglobuliną (IVIG) z powodu obniżonego poziomu immunoglobulin w ciągu 12 miesięcy przed pierwszą wizytą w ramach badania;</li> <li>- wszelkie aktywne nowotwory inne niż odpowiednio leczony rak podstawnokomórkowy, płaskonabłonkowy lub <i>in situ</i>;</li> <li>-uczestnicy, którzy kiedykolwiek otrzymywali ublituksymab, alemtuzumab, cyklofosfamid, mitoksantron, kładrybinę lub daklizumab (w tym z powodu wskazań innych niż stwardnienie rozsiane).</li> </ul>			

Ref.	Identyfikator/Tytuł/ Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Aktualna wielkość próby	Interwencja	Data rozpoczęcia/ zakończenia badania
[77]	<p><u>Identyfikator badania:</u> NCT03500328 (badanie o akronimie TREAT-MS).</p> <p><u>Oficjalny tytuł badania:</u> A Pragmatic Trial to Evaluate the Intermediate-term Effects of Early, Aggressive Versus Escalation Therapy in People with Multiple Sclerosis.</p> <p><u>Sponsor badania:</u> Johns Hopkins University.</p>	<p>Badanie interwencyjne (kliniczne), randomizowane, pojedynczo zaślepiene.</p> <p><u>Planowany okres leczenia/ obserwacji:</u> do 87 miesięcy.</p> <p><u>Najważniejsze oceniane punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- czas do potwierdzonej 6 – miesięcznej progresji niepełnosprawności;</li> <li>- ocena wpływu choroby na pacjenta (w subbadaniu dotyczącym COVID-19);</li> <li>- ocena niepełnosprawności w skali PDSS (ang. <i>Patient-Determined Disease Steps</i>), MSFC (ang. <i>Multiple Sclerosis Functional Composite</i>), 25-stopowym teście marszu (25FWT), teście 9-dółkowym;</li> <li>- ocena ostrości widzenia;</li> <li>- ocena niepełnego powrotu do zdrowia po rzucie;</li> <li>- ocena neurologiczna;</li> <li>- ocena funkcji poznawczych;</li> <li>- Ocena wpływu choroby na jakość życia w skali MSIS-29 (ang. <i>Multiple Sclerosis Impact Scale</i>) oraz w poszczególnych podskalach;</li> <li>- status zatrudnienia, stan cywilny, <ul style="list-style-type: none"> <li>- profil bezpieczeństwa;</li> <li>- przebieg COVID-19;</li> </ul> </li> <li>- ocena liczby rzutów, zmian w badaniu MRI, jakości wzroku i objawów choroby.</li> </ul>	Rekrutacja w toku	<p><u>Najważniejsze kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- pacjenci w wieku 18-60 lat, spełniający kryteria McDonald'a z 2017 roku dotyczące rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego [pacjenci z klinicznie izolowanym zespołem (CIS) nie kwalifikują się];</li> <li>- ujemne albo nisko dodatni (wskaźnik miana przeciwciał &lt;0,9) miano przeciwciał przeciwko wirusowi Johna Cunninghama (JC), LUB ujemny wynik testu w kierunku: wirusowego zapalenia wątroby typu B i C, gruźlicy oraz wynik HIV-ujemny;</li> <li>- brak chemioterapii w zeszłym roku; jeśli pacjent miał w przeszłości chemioterapię lub nowotwór złośliwy, dokumentacja wyjaśniająca, dlaczego uzasadnione jest potencjalne ryzyko związane z terapią o wyższej skuteczności.</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- wcześniejsze leczenie rytuksymabem, okrelizumabem, ofatumumabem, alemtuzumabem, mitoksantronem lub kladrybiną;</li> <li>- wcześniejsze leczenie jakimkolwiek innym DMT na stwardnienie rozsiane przez okres dłuższy niż 6 miesięcy;</li> <li>- wcześniejsze leczenie eksperymentalnymi agresywnymi terapiami (np. szczepionka z limfocytów T, całkowite napromienianie limfoidalne, komórki macierzyste);</li> <li>- leczenie teryflunomidem w ciągu ostatnich 2 lat (nawet przez ≤ 6 miesięcy), chyba że przeprowadzono szybkie wypłukanie (tj. cholestryaminą lub węglem aktywowanym);</li> <li>- leczenie w ciągu ostatnich 6 miesięcy</li> </ul>	900 pacjentów	<p>Grupa badana: wczesna agresywna terapii modyfikująca przebieg choroby (o wyższej skuteczności):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- natalizumab (Tysabri®), 300 mg IV co 4 tygodnie;</li> <li>- alemtuzumab (Lemtrada®);</li> <li>- okrelizumab (Ocrevus®), 300 mg dożylnie co 2 tygodnie (w 2 dawkach) na początku;</li> <li>- następnie 600 mg dożylnie co 6 miesięcy;</li> <li>- rytuksymab (Rituxan®);</li> <li>- kladrybina (Mavenclad®), 3,5 mg na kg masy ciała doustnie podzielona na 2 roczne cykle leczenia (1,75 mg na kg masy ciała każdego roku);</li> <li>- każdy roczny cykl leczenia jest podzielony na 2 cykle leczenia; podawać dawkę</li> </ul>	2.05.2018- 1.08.2025

Ref.	Identyfikator/Tytuł/ Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Aktualna wielkość próby	Interwencja	Data rozpoczęcia/ zakończenia badania
				<p>jakimkolwiek DMT na stwardnienie rozsiane;                      - wcześniejsze leczenie jakimkolwiek innym badanym lekiem immunomodulującym/supresyjnym stosowanym w leczeniu stwardnienia rozsianego, niewymienionym powyżej;                      - ciąża lub karmienie piersią;                      - kobiety w wieku rozrodczym, które planują lub zdecydowanie rozważają poczęcie w okresie objętym badaniem.</p>		<p>cykliczną w postaci 1 lub 2 tabletek QD przez 4-5 kolejnych dni;                      - ofatumumab (Kesimpta®), 20 mg podskórnie co tydzień przez tygodnie 0, 1 i 2;                      20 mg podskórnie (SC) co miesiąc, począwszy od 4. tygodnia;                      - ublituksymab (Briumvi®), 150 mg IV (pierwsza dawka); 450 mg dożylnie 2 tygodnie po pierwszej dawce;                      450 mg IV co 24 tyg.</p> <p>Grupa kontrolna: tradycyjna terapia pierwszej linii:                      - octan glatirameru (Copaxone®, Glatopa® i inne leki generyczne);                      - interferony beta (Betaseron®, Extavia®, Rebif®);                      - peginterferon (Plegridy®);                      - teryflunomid (Aubagio®);</p>	

Ref.	Identyfikator/Tytuł/ Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Aktualna wielkość próby	Interwencja	Data rozpoczęcia/ zakończenia badania
						<ul style="list-style-type: none"> <li>- fumaran dimetylu (Tecfidera® i leki generyczne);</li> <li>- fumaran diroksymelu (Vumerity®);</li> <li>- fumaran monometylu (Bafiertam®);</li> <li>- fingolimod (Gilenya i leki generyczne);</li> <li>- siponimod (Mayzent®);</li> <li>- ozanimod (Zeposia®);</li> <li>- ponesimod (Ponvory®);</li> <li>- fingolimod ODT (Tascenso®)</li> </ul>	
[78]	<p><u>Identyfikator badania:</u> NCT03535298 (badanie o akronimie DELIVER-MS)</p> <p><u>Oficjalny tytuł badania:</u> Determining the Effectiveness of early Intensive Versus Escalation Approaches for the Treatment of Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis.</p> <p><u>Sponsor badania:</u> The Cleveland Clinic.</p>	<p>Badanie interwencyjne (kliniczne), fazy IV, randomizowane, otwarte.</p> <p><u>Planowany okres leczenia/ obserwacji:</u> do 72 miesięcy.</p> <p><u>Najważniejsze oceniane punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ocena utraty objętości mózgu, względem wartości wyjściowych (główny punkt końcowy);</li> <li>- zmiana wyniku w skali ESSS (główny punkt końcowy);</li> <li>- odsetek pacjentów z progresją niepełnosprawności;</li> <li>- zmiana wyniku w skali MSIS-29;</li> </ul>	Rekrutacja w toku	<p><u>Najważniejsze kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- mężczyźni i kobiety w wieku od 18 do 60 lat;</li> <li>- ustalona diagnoza stwardnienia rozsianego, zgodnie z definicją zawartą w zrewidowanych kryteriach diagnostycznych McDonald'a z 2017 r.;</li> <li>- przebieg RRMS zdefiniowany w wersji definicji przebiegu klinicznego stwardnienia rozsianego z 2013 r.;</li> <li>- uczestnicy muszą posiadać dowody na aktywną chorobę na podstawie: jednego lub więcej rzutów stwardnienia rozsianego w ciągu ostatnich 18 miesięcy przed wizytą przesiewową lub radiologicznych dowodów na aktywność stwardnienia rozsianego (≥2 nowe zmiany T2 w ciągu</li> </ul>	800 pacjentów	<p>Grupa badana I: wczesne rozpoczęcie wysoce skutecznych terapii:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Lemtrada® (alemtuzumab);</li> <li>- Ocrevus® (ocrelizumab);</li> <li>- Tysabri® (natalizumab);</li> <li>- Rituxan® (rituximab);</li> <li>- Kesimpta® (ofatumumab) lub</li> </ul>	3.01.2019-09.2030



Ref.	Identyfikator/Tytuł/ Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Aktualna wielkość próby	Interwencja	Data rozpoczęcia/ zakończenia badania
		<ul style="list-style-type: none"> <li>- zmiana jakości życia w skali Neuro-QOL;</li> <li>- czas do konwersji w SPMS;</li> <li>- różnica w skuteczności pomiędzy wysoce skutecznymi DMT a pozostałymi DMT;</li> <li>- profil bezpieczeństwa.</li> </ul>		<p>ostatnich 12 miesięcy od badania przesiewowego [w porównaniu z poprzednim niedawnym badaniem MRI w ciągu 18 miesięcy od badania przesiewowego] lub <math>\geq 1</math> zmiana GD+ wykazana w badaniu MRI mózgu lub rdzenia kręgowego wykonanym w ciągu ostatnich 12 miesięcy badania przesiewowego);</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- uczestnicy ze zdolnością do poruszania się, z początkiem choroby <math>\leq 5</math> lat i wcześniej nieleczeni (tj. nie mogli w przeszłości przyjmować DMT na stwardnienie rozsiane);</li> <li>- uczestnicy muszą kwalifikować się do otrzymania co najmniej jednej formy DMT w każdym ramieniu leczenia;</li> <li>- EDSS podczas wizyty początkowej <math>\leq 6,5</math>.</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- przeciwwskazania do stosowania do wszystkich form DMT w którejkolwiek z grup leczenia;</li> <li>- uczestnicy nie mogli nigdy przyjmować żadnego z następujących leków: natalizumab, alemtuzumab, okrelizumab, rytuksymab, ofatumumab, kładrybina, siponimod, interferon beta-1a, interferon beta-1b, peginterferon beta-1a, octan glatirameru, fingolimod, teryflunomid, fumaran dimetylu, daklizumab, mitoksantron, fumaran diroksymelu, ozanimod, fumaran monometylu, ponesimod;</li> <li>- uczestnicy nie mogli przyjmować w ciągu ostatnich 12 miesięcy żadnego z poniższych leków z powodów innych niż stwardnienie rozsiane: cyklofosfamid, azatiopryna, mykofenolan mofetylu,</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>- Briumvi® (ublituximab).</li> </ul> <p>Grupa badana II – wczesne rozpoczęcie stosowania innych DMT niż wysoce skuteczne, takich jak:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Betaseron® (interferon beta), Copaxone® (octan glatirameru), Aubagio® (teryflunomid), Extavia® (interferon beta), Gilenya® (fingolimod), Glatopa® (octan glatirameru), Plegridy® (peginterferon beta), Rebif® (interferon beta), Tecfidera® (fumaran dimetylu), Avonex® (interferon beta), Mavenclad® (kładrybina), Mayzent® (siponimod), Vumerity® (fumaran diroksymelu), Zeposia®</li> </ul>	

Ref.	Identyfikator/Tytuł/ Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Aktualna wielkość próby	Interwencja	Data rozpoczęcia/ zakończenia badania
				<p>cyklosporyna, metotreksat, leflunomid, lakwinimod, ataccept, inne przeciwciała monoklonalne;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- uczestnicy z klinicznie istotnymi schorzeniami medycznymi lub chirurgicznymi, które w opinii badacza narażałyby uczestnika na ryzyko w związku z udziałem w badaniu;</li> <li>- uczestnicy nie będący w stanie wyrazić świadomej zgody;</li> <li>- przeciwwskazanie lub niemożność poddania się rezonansowi magnetycznemu z użyciem Gd z powodu metalowych implantów, alergia na kontrast Gd, klaustrofobia, ból, spastyczność lub nadmierny ruch związany z drżeniem;</li> <li>- niechęć lub niemożność spełnienia wymagań niniejszego protokołu, w tym obecność jakiegokolwiek stanu (fizycznego, psychicznego lub społecznego), który w opinii kierownika badania może wpłynąć na zdolność uczestnika do przestrzegania protokołu badania.</li> </ul>		<p>(ozanimod), Bafiertam® (fumaran monometylu) lub Ponvory® (ponesimod).</p> <p>Grupa dodatkowa: pacjenci poddani jedynie obserwacji.</p>	
[79]- [80]	<p><u>Identyfikator badania:</u> NCT04130997, 2019-003625-16 (badanie o akronimie TG1101-RMS303).</p> <p><u>Oficjalny tytuł badania:</u> An Open Label Extension Study of Ublituximab in Subjects with Relapsing Multiple Sclerosis.</p> <p><u>Sponsor badania:</u> TG Therapeutics, Inc.</p>	<p>Badanie interwencyjne (kliniczne), III fazy, jednoramienne, prospektywne, otwarte.</p> <p><u>Planowany okres leczenia/ obserwacji:</u> do 336 tygodni.</p> <p><u>Najważniejsze oceniane punkty końcowe:</u> - roczny wskaźnik rzutów.</p>	Aktywne, brak rekrutacji	<p><u>Najważniejsze kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ukończenie 96-tygodniowego badania TG1101-RMS301 (NCT03277261 – ULTIMATE I) lub TG1101-RMS302 (NCT03277248 ULTIMATE II) lub ukończenie ostatniej wizyty w 208. tygodniu badania TG1101-RMS201E (NCT03381170);</li> <li>- w ocenie badacza leczenie ublituxymabem może przynieść pacjentowi korzyści;</li> <li>- uczestnicy, którzy są w stanie i chcą wyrazić pisemną świadomą zgodę (np. przed pierwszą infuzją) i przestrzegać</li> </ul>	1100 pacjentów	Ublituxymab w dawce 450 mg co 24 tygodnie (dożylnie)	18.11.2019 -1.04.2027.

Ref.	Identyfikator/Tytuł/ Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Aktualna wielkość próby	Interwencja	Data rozpoczęcia/ zakończenia badania
				<p>protokołu badania;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- uczestniczki w wieku rozrodczym oraz partnerzy płci męskiej muszą wyrazić zgodę na stosowanie medycznie dopuszczalnej metody antykoncepcji na podstawie zgody przez cały okres badania i przez 20 tygodni po przyjęciu ostatniej dawki ublitksymabu.</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- wszelkie istotne lub niekontrolowane schorzenia lub pojawiające się podczas leczenia, istotne klinicznie</li> <li>- nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych, takie jak: bezwzględna liczba neutrofilów &lt; 1,5 x 10<sup>9</sup>/μl , hematokryt &lt; 24%, liczba płytek krwi &lt; 150 000 komórek/mm<sup>3</sup> , immunoglobulina G (IgG)</li> <li>- hipogammaglobulinemia &lt; 4,0 g/l;</li> <li>- aktywna infekcja;</li> <li>- ciąża;</li> <li>- uczestnicy, którzy przerwali leczenie ublitksymabem lub wycofali zgodę na udział w badaniu TG1101-RMS301 lub TG1101-RMS302 w 96-tygodniowym okresie ewaluacyjnym lub przed ukończeniem ostatniej wizyty w 208. tygodniu badania TG1101-RMS201E;</li> <li>- uczestnicy, którzy rozpoczęli jakąkolwiek DMT, przeszczep komórek macierzystych lub udział w jakimkolwiek innym interwencyjnym badaniu klinicznym po zakończeniu 96-tygodniowej wizyty w TG1101-RMS301, TG1101-RMS302 lub po ukończeniu ostatniej wizyty w 208. tygodniu badania TG1101-RMS201E;</li> <li>- uczestnicy, u których potwierdzono rzut stwardnienia rozsianego (SM) w ciągu</li> </ul>			

Ref.	Identyfikator/Tytuł/ Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Aktualna wielkość próby	Interwencja	Data rozpoczęcia/ zakończenia badania
				<p>ostatnich 30 dni przed dniem 1. tygodnia 1 (W1D1). Po rzucie uczestnicy muszą być stabilni neurologicznie przez co najmniej 30 dni przed badaniem przesiewowym lub W1D1;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- uczestnicy z niestabilną aktywnością choroby;</li> <li>- obecność nowotworu złośliwego, z wyjątkiem chirurgicznie wyciętych zmian podstawnokomórkowych lub płaskonabłonkowych;</li> <li>- szczepienie żywym wirusem w ciągu 2 miesięcy od randomizacji.</li> </ul>			
[81]	<p><u>Identyfikator badania:</u> NCT06433765.</p> <p><u>Oficjalny tytuł badania:</u> BRIUMVI® Pregnancy Registry: A Prospective Study of Pregnancy and Infant Outcomes in Patients Treated With BRIUMVI®</p> <p><u>Sponsor badania:</u> TG Therapeutics, Inc.</p>	<p>Badanie obserwacyjne, prospektywne, kohortowe.</p> <p><u>Planowany okres leczenia/ obserwacji:</u> - do 52 tygodni po porodzie.</p> <p><u>Najważniejsze oceniane punkty:</u> - odsetek urodzeń z poważnymi wadami rozwojowymi.</p>	Rekrutacja w toku	<p><u>Najważniejsze kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- pacjentki w wieku od 15 do 50 lat;</li> <li>- kohorta eksponowana: zastosowanie, co najmniej jednej dawki leku Briumvi;</li> <li>- kohorta nieeksponowana: brak ekspozycji na lek Briumvi na jakimkolwiek etapie ciąży.;</li> <li>- diagnoza stwardnienia rozsianego;</li> <li>- pacjentki aktualnie w ciąży lub niedawno (do 1 roku) po zakończeniu ciąży;</li> <li>- upoważnienie od dostawcy opieki zdrowotnej do przekazywania danych do rejestru.</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- kontakt z przeciwciałami monoklonalnymi anti-CD20 w dowolnym momencie ciąży, przed zapisaniem się do badania;</li> <li>- wystąpienie wyniku ciąży przed pierwszym kontaktem z wirtualnym centrum koordynacji badań (VRCC) (zapis retrospektywny);</li> <li>- kontakt ze znanymi teratogenami i/lub lekami badawczymi w czasie ciąży..</li> </ul>	728 pacjentek	<p>Kohorta eksponowana: zastosowanie co najmniej jednej dawki leku Briumvi® w dowolnym momencie ciąży lub w czasie 6 miesięcy przed zapłodnieniem</p> <p>Kohorta nieeksponowana: brak zastosowania leku Briumvi® w czasie ciąży lub tuż przed zapłodnieniem (dopuszczono stosowanie innych leków stosowanych w leczeniu</p>	<p>26.03.2024</p> <p>-</p> <p>28.06.2025</p>

Ref.	Identyfikator/Tytuł/ Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Aktualna wielkość próby	Interwencja	Data rozpoczęcia/ zakończenia badania
						stwardnienia rozsianego)	
[82]	<p><u>Identyfikator badania:</u> NCT06433752 (badanie o akronimie ENABLE)</p> <p><u>Oficjalny tytuł badania:</u> REal World ExperieNce With BRIUMVI® (UblituximAB-xiiv) Treated Patients: A Longitudinal REgistry Study (ENABLE).</p> <p><u>Sponsor badania:</u> TG Therapeutics, Inc.</p>	<p>Badanie obserwacyjne, prospektywne.</p> <p><u>Planowany okres leczenia/ obserwacji:</u> - do 96 tygodni.</p> <p><u>Najważniejsze oceniane punkty końcowe:</u> - ARR; - odsetek pacjentów z reakcjami związanymi z infuzją.</p>	Rekrutacja w toku	<p><u>Najważniejsze kryteria włączenia:</u> - potwierdzona diagnoza stwardnienia rozsianego; - uczestnicy, którzy nie otrzymali żadnej infuzji BRIUMVI® (ublituxymab) przed rozpoczęciem badania. Uczestnicy, którym przepisano BRIUMVI®, ale którzy nie otrzymali jeszcze pierwszej infuzji w dniu 1 w dawce 150 miligramów (mg), mogą zostać uwzględnieni.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> - otrzymanie jakiegokolwiek żywej lub żywej atenuowanej szczepionki (w tym przeciwko wirusowi ospy wietrznej i półpaśca lub odrze) w ciągu 4 tygodni przed pierwszym podaniem BRIUMVI® lub jakiegokolwiek szczepionki nieżywej w ciągu 2 tygodni przed pierwszym podaniem BRIUMVI®; - jakiegokolwiek aktywne zakażenie (np. aktywny wirus zapalenia wątroby typu B [HBV]); - jednoczesny udział w jakichkolwiek interwencyjnych badaniach nad stwardnieniem rozsianym lub planowane jednoczesne leczenie inną terapią modyfikującą przebieg choroby w czasie badania.</p>	500 pacjentów	Produkt leczniczy Briumvi® (ublituxymab), podawany dożylnie	22.07.2024 -1.07.2027

DMT- leki modyfikujące przebieg choroby, EDSS - rozszerzona skala niepełnosprawności ruchowej, MRI – magnetyczny rezonans jądrowy [obrazowanie metodą magnetycznego rezonansu jądrowego], MSIS-29 - Skala wpływu stwardnienia rozsianego na codzienne życie; NEDA – brak objawów aktywności choroby (złożony punkt końcowy, składający się z 3 kryteriów aktywności choroby [NEDA-3]) RMS – nawracające [rzutowe] stwardnienie rozsiane, SM – stwardnienie rozsiane, SPMS – wtórnie postępujące stwardnienie rozsiane, W1D1 – wizyta pierwsza, w pierwszym tygodniu.

### 15.11. OCENA RYZYKA BŁĘDU SYSTEMATYCZNEGO DLA RANDOMIZOWANYCH BADAŃ KLINICZNYCH (RCT)

Tabela 58. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badań o akronimach ULTIMATE I i ULTIMATE II [1]-[34] (ze względu na identyczną metodykę oceną przeprowadzono łącznie dla obu badań).

Kategoria	Decyzja	Komentarz
Zastosowana metoda randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Badanie określone jako randomizowane. Komentarz: randomizacja w stosunku 1:1 do grupy badanej i kontrolnej, do randomizacji wykorzystano interaktywny internetowy system zapowiedzi (ang. <i>interactive Web-response system</i> ), bez stratyfikacji
Zastosowany sposób randomizacji – utajnienie randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: brak dokładnych danych na temat ukrycia kodu alokacji, przy czym zastosowanie interaktywnego internetowego systemu zapowiedzi pozwala przypuszczać, że kod alokacji został utajniony.
Zaślepienie uczestników i personelu medycznego (błąd systematyczny związany z odmiennym traktowaniem pacjentów)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Badanie opisane jako podwójnie zamaskowane. Komentarz: zastosowano technikę double-dummy (pacjenci stosujący ublituxymab otrzymywali doustnie placebo imitujące teryflunomid, z kolei pacjenci leczeni teryflunomidem otrzymywali infuzje placebo imitujące ublituxymab).
Zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktów końcowych (błąd systematyczny z diagnozowania); (wyniki zgłaszane przez pacjentów)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Badanie podwójnie zamaskowane. Komentarz: zaślepienie pacjentów, lekarzy i niezależnego komitetu oceniającego wystąpienie kluczowych punktów końcowych z zakresu skuteczności oraz bezpieczeństwo terapii.
Niekompletne dane (błąd systematyczny z wycofania)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Podano liczbę i przyczyny nieukończenia badania przez pacjentów w grupie badanej i kontrolnej, niewielki odsetek pacjentów został utracony z okresu obserwacji. Komentarz: Ocenę skuteczności przeprowadzono w populacji mITT.
Wybiórcze raportowanie wyników (błąd systematyczny związany z wybiórczym publikowaniem)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: w referencjach przedstawiono dane dla wszystkich punktów końcowych opisanych w metodyce w publikacji głównej.
Inne źródła błędu systematycznego	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: nie zidentyfikowano innych źródeł błędu systematycznego.

Tabela 59. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania RMS-201 (Fox i wsp. 2021) [35]-[51].

Kategoria	Decyzja	Komentarz
Zastosowana metoda randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Niejasne ryzyko błędu systematycznego	Badanie określone jako randomizowane.

Kategoria	Decyzja	Komentarz
		Komentarz: randomizacja w stosunku 3:1 do stosowanie ublitksymabu i placebo w poszczególnych schematach dawkowania, brak danych na temat zastosowanej metody randomizacji.
<b>Zastosowany sposób randomizacji – utajnienie randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)</b>	Niejasne ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: brak dokładnych danych na temat ukrycia kodu alokacji.
<b>Zaślepienie uczestników i personelu medycznego (błąd systematyczny związany z odmiennym traktowaniem pacjentów)</b>	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Badanie opisane jako podwójnie zaślepienie na stronie rejestru badań klinicznych
<b>Zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktów końcowych (błąd systematyczny z diagnozowania); (wyniki zgłaszane przez pacjentów)</b>	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Badanie opisane jako podwójnie zaślepienie na stronie rejestru badań klinicznych; ocenę wyników badania MRI przeprowadzało dwóch doświadczonych, zamaskowanych badaczy.
<b>Niekompletne dane (błąd systematyczny z wycofania)</b>	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Podano liczbę i przyczyny nieukończenia badania przez pacjentów w poszczególnych grupach badanych, odsetek ten był niski a żaden pacjent nie został utracony z okresu obserwacji.
<b>Wybiórcze raportowanie wyników (błąd systematyczny związany z wybiórczym publikowaniem)</b>	Niskie/niejasne ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: brak dostępu do protokołu badania nie pozwala na jednoznaczną ocenę; w dostępnych referencjach zaraportowane wszystkie zdefiniowane punkty końcowe.
<b>Inne źródła błędu systematycznego</b>	Niejasne ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: niewielka liczba pacjentów w grupach badanych.

## 15.12. OCENA BADAŃ KLINICZNO-KONTROLNYCH W SKALI NOS

**Tabela 60. Ocena badania kliniczno-kontrolnego (*case-control*) na podstawie NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE.**

Pytanie			Habek i wsp. 2021 [73]
			Punkt (*)
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	Brak choroby w wywiadzie	
		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 ____ .	Płci i wieku *
		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 niezweryfikowanej dokumentacji medycznej	
		Brak opisu	



Pytanie		Habek i wsp. 2021 [73]	
		Punkt (*)	
	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 odsetek pacjentów w obu grupach	*
		Opis pacjentów z brakiem odpowiedzi	
		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>.

### 15.13. OCENA METODOLOGII PRZEGLĄDÓW SYSTEMATYCZNYCH W SKALI AMSTAR 2

Tabela 61. Ocena metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2\* - część I.

Oceniane kryterium (pytanie)	Możliwe odpowiedzi	Samjoo i wsp. 2023 [55]-[57]	ICER 2023 [58]	Sharma i wsp. 2022 [59]-[60]	Mukhtar i wsp. 2022 [61]	Kaegi wsp. 2022 [62]
1. Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierają elementy PICO?	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]	TAK Częściowo TAK NIE	TAK	TAK	NIE	NIE	TAK
3. Czy uzasadniono wybór rodzaju badań włączonych do przeglądu?	TAK NIE	TAK	TAK	TAK	NIE	NIE
4. Czy przeprowadzono kompleksową strategię wyszukiwania literatury? [Kluczowa domena]	TAK Częściowo TAK NIE	Częściowo TAK	TAK	Częściowo TAK	Częściowo TAK	NIE
5. Czy selekcja badań do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?	TAK NIE	TAK	TAK	TAK	NIE	TAK
6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?	TAK NIE	TAK	TAK	NIE (brak danych)	NIE	NIE (brak danych)
7. Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z przyczynami wykluczenia? [Kluczowa domena]	TAK Częściowo TAK NIE	Częściowo TAK	Częściowo TAK	Częściowo TAK	Częściowo TAK	Częściowo TAK
8. Czy przedstawiono wystarczająco dokładną charakterystykę badań włączonych do przeglądu?	TAK Częściowo TAK NIE	TAK	TAK	NIE	NIE	Częściowo TAK
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]	TAK Częściowo TAK NIE Uwzględniono jedynie badania nie-RCT	TAK	TAK	NIE	NIE	NIE
	TAK Częściowo TAK NIE Uwzględniono jedynie badania RCT	TAK	Uwzględniono jedynie badania RCT	NIE	Uwzględniono jedynie badania RC	TAK

Oceniane kryterium (pytanie)	Możliwe odpowiedzi	Samjoo i wsp. 2023 [55]-[57]	ICER 2023 [58]	Sharma i wsp. 2022 [59]-[60]	Mukhtar i wsp. 2022 [61]	Kaegi wsp. 2022 [62]
10. Czy przedstawiono informację na temat źródła finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu?	TAK NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE
11. Czy w przypadku przeprowadzenia meta-analizy zastosowano odpowiednią metodę syntezy wyników? [Kluczowa domena]	<b>Dla badań RCT:</b> TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy	TAK	TAK	Nie przeprowadzono meta-analizy	TAK	Nie przeprowadzono meta-analizy
	<b>Dla badań nie-RCT:</b> TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy	TAK	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy	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?	TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy	TAK	TAK	Nie przeprowadzono meta-analizy	NIE	Nie przeprowadzono meta-analizy
13. Czy wzięto pod uwagę RoB dla poszczególnych badań w przypadku interpretacji/omówienia wyników przeglądu? [Kluczowa domena]	TAK NIE	TAK	TAK	NIE	NIE	TAK
14. Czy wyjaśniono w wystarczający sposób i przedyskutowano zaobserwowaną w przeglądzie heterogeniczność wyników?	TAK NIE	TAK	TAK	TAK	NIE	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]	TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy	NIE	NIE	Nie przeprowadzono meta-analizy	NIE	Nie przeprowadzono meta-analizy
16. Czy przedstawiono informacje o źródłach potencjalnego konfliktu interesów, w tym finansowania jakie autorzy otrzymywali w trakcie przeprowadzania przeglądu?	TAK NIE	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
Jakość metodologiczna przeglądu systematycznego	<b>WYSOKA UMIARKOWANA NISKA KRYTYCZNIE NISKA</b>	<b>UMIARKOWANA</b>	<b>UMIARKOWANA</b>	<b>KRYTYCZNIE NISKA</b>	<b>KRYTYCZNIE NISKA</b>	<b>KRYTYCZNIE NISKA</b>

\*Kluczowe domeny dla oceny jakości przeglądu systematycznego oznaczono dodatkowo popielatym tłem.

Tabela 62. Ocena metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2\* - część II.

Oceniane kryterium (pytanie)	Możliwe odpowiedzi	Margoni i wsp. 2022 [63]	Cotchett i wsp. 2022 [64]	Carlson i wsp. 2024 [65]	Ancau i wsp. 2019 [66]	Chmielewska i wsp. 2023 [67]	Delgado i wsp. 2024 [68]
1. Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierają elementy PICO?	TAK NIE	TAK	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]	TAK Częściowo TAK NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE
3. Czy uzasadniono wybór rodzaju badań włączonych do przeglądu?	TAK NIE	TAK	TAK	NIE	NIE	NIE	NIE
4. Czy przeprowadzono kompleksową strategię wyszukiwania literatury? [Kluczowa domena]	TAK Częściowo TAK NIE	NIE	Częściowo TAK	NIE	NIE	Częściowo TAK	Częściowo TAK
5. Czy selekcja badań do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?	TAK NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE
6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?	TAK NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE
7. Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z przyczynami wykluczenia? [Kluczowa domena]	TAK Częściowo TAK NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE
8. Czy przedstawiono wystarczająco dokładną charakterystykę badań włączonych do przeglądu?	TAK Częściowo TAK NIE	Częściowo TAK	Częściowo TAK	Częściowo TAK	Częściowo TAK	Częściowo TAK	Częściowo TAK
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]	TAK Częściowo TAK NIE Uwzględniono jedynie badania nie-RCT	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE
	TAK Częściowo TAK NIE Uwzględniono jedynie badania RCT	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE
10. Czy przedstawiono informację na temat źródła finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu?	TAK NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE

Oceniane kryterium (pytanie)	Możliwe odpowiedzi	Margoni i wsp. 2022 [63]	Cotchett i wsp. 2022 [64]	Carlson i wsp. 2024 [65]	Ancau i wsp. 2019 [66]	Chmielewska i wsp. 2023 [67]	Delgado i wsp. 2024 [68]
11. Czy w przypadku przeprowadzenia meta-analizy zastosowano odpowiednią metodę syntezy wyników? <u>[Kluczowa domena]</u>	Dla badań RCT: TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy
	Dla badań nie-RCT: TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy	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?	TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy
13. Czy wzięto pod uwagę RoB dla poszczególnych badań w przypadku interpretacji/omówienia wyników przeglądu? <u>[Kluczowa domena]</u>	TAK NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE
14. Czy wyjaśniono w wystarczający sposób i przedyskutowano zaobserwowaną w przeglądzie heterogeniczność wyników?	TAK NIE	NIE	TAK	TAK	TAK	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? <u>[Kluczowa domena]</u>	TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy
16. Czy przedstawiono informacje o źródłach potencjalnego konfliktu interesów, w tym finansowania jakie autorzy otrzymywali w trakcie przeprowadzania przeglądu?	TAK NIE	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
Jakość metodologiczna przeglądu systematycznego	WYSOKA UMIARKOWANA NISKA KRYTYCZNIE NISKA	KRYTYCZNIE NISKA	KRYTYCZNIE NISKA	KRYTYCZNIE NISKA	KRYTYCZNIE NISKA	KRYTYCZNIE NISKA	KRYTYCZNIE NISKA

\*Kluczowe domeny dla oceny jakości przeglądu systematycznego oznaczono dodatkowo popielatym tłem.

## 15.14. OPIS SKAL I KWESTIONARIUSZY WYKORZYSTANYCH W BADANIACH KLINICZNYCH WŁĄCZONYCH DO ANALIZY

Tabela 63. Charakterystyka innych skal i kwestionariuszy stosowanych w badaniach klinicznych włączonych do niniejszego opracowania.

Nazwa skali/ kwestionariusza	Krótka charakterystyka skali/kwestionariusza
<p><b>SF-36 (ang. Short Form Health Survey 36-item)</b></p>	<p>Kwestionariusz składa się z 11 pytań zawierających 36 stwierdzeń, pozwalających ocenić zależną od zdrowia jakość życia pacjenta. Należą one do 8 domen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- funkcjonowanie fizyczne (ang. <i>physical functioning</i>, PF) – 10 pozycji;</li> <li>- ograniczenie z powodu zdrowia fizycznego (ang. <i>role physical</i>, RP) – 4 pozycje,</li> <li>- dolegliwości bólowe (ang. <i>bodily pain</i>, BP) – 2 pozycje,</li> <li>- ogólne poczucie zdrowia (ang. <i>general health</i>, GH) – 5 pozycji,</li> <li>- witalność (ang. <i>vitality</i>, VT) – 4 pozycje,</li> <li>- funkcjonowanie społeczne (ang. <i>social functioning</i>, SF) – 2 pozycje,</li> <li>- funkcjonowanie emocjonalne (ang. <i>role emotional</i>, RE) – 3 pozycje,</li> <li>- poczucie zdrowia psychicznego (ang. <i>mental health</i>, MH) – 5 pozycji,</li> <li>- oceniany jest także stan zdrowia sprzed roku – 1 pozycja.</li> </ul> <p>Odpowiedzi na poszczególne pytania skonstruowane są w sposób dychotomiczny (tak/nie) lub w 3-, 5- i 6-stopniowej skali Likerta.</p> <p>Wymienione domeny składają się na ocenę:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- zdrowia fizycznego (ang. <i>Physical Health Summary</i>) - średnia PF, RP, BP i GH</li> <li>- zdrowia psychicznego (ang. <i>Mental Health Summary</i>) – średnia VT, SF, RE i MH.</li> </ul> <p>Sumaryczne wyniki przedstawiane są w formie oceny punktowej, w skali od 0 do 100, przy czym wyższa punktacja określa lepszą zależną od zdrowia jakość życia.</p> <p>Polska wersja językowa kwestionariusza udostępniana jest przez <i>Medical Outcomes Trust and Quality Metric Incorporated</i>.</p> <p>Źródło: Cieślak B, Podbielska H. Przegląd wybranych kwestionariuszy oceny jakości życia. <i>Acta Bio-Optica et Informatica Medica. Inżynieria Biomedyczna</i>, 2015, 21(2): 102-135.</p>
<p><b>MSFC (ang. Multiple Sclerosis Functional Composite); Złożona skala stanu sprawności w stwardnieniu rozsianym</b></p>	<p>Skala MSFC składa się z trzech części, oceniających sprawność kończyny górnej i dolnej oraz funkcje poznawcze:</p> <p><b>1) testu 9-dółkowego (ang. 9-Hole Peg Test, 9-HPT)</b>, oceniającego niesprawność dłoni i ramienia.</p> <p>W teście tym pacjent jest proszony, o włożenie patyczków w 9 dziur, a następnie o wyciągnięcie ich, podczas wykonywania tych czynności mierzony jest czas. Każda próba wykonywana jest dwukrotnie, zarówno dla ręki dominującej, jak i niedominującej. Wynikiem jest średni czas z obu prób, oddzielnie dla każdej ręki.</p> <p><b>2) testu czasu przejścia 25 stóp (ang. 25-Foot Walk, 25FW)</b>, oceniającego sprawność kończyn dolnych i zdolność do samodzielnego poruszania się.</p> <p>Test ten polega na pomiarze czasu, który jest potrzebny pacjentowi na przejście dystansu 25 stóp (7,6 m.). Pacjent powinien pokonać tę odległość samodzielnie, w jak najkrótszym czasie. Możliwe jest korzystanie z pomocy w postaci laski, kuli etc., jednak pacjent nie może korzystać z pomocy innych osób. Wykonywane są dwie próby, a końcowy wynik jest średnią z czasów przejścia. Odmianą testu T25FW jest wskaźnik sprawności chodu (Ambulation Index). AI skupia się nie tylko na czasie przejścia dystansu 25 stóp, lecz także na stopniu wymaganej pomocy, używaniu narzędzi pomocniczych, czy wręcz niemożności do poruszania się samemu. Pacjent otrzymuje ocenę w skali od 0 do 9, zgodnie z którą 0 to pacjent bez objawów, całkowicie aktywny a 9 to stan, w którym pacjent jest ograniczony do wózka i nie może samodzielnie jeździć;</p> <p><b>3) test rytmicznego dodawania bodźców słuchowych (ang. Paced Auditory Serial Addition Test [PASAT3], wersja trzysekundowa)</b>. PASAT3 stanowi modyfikację testu PASAT, opracowanego w celu oceny szybkości przetwarzania bodźców i pamięci operacyjnej. W trakcie wykonywania tego testu badany musi skoncentrować uwagę na pojedynczych cyfrach podczas równoległego przeprowadzania w pamięci złożonych obliczeń.</p> <p>Zadaniem pacjenta jest dodawanie dwóch następujących po sobie liczb. Rezultatem testu jest liczba poprawnych wyników podanych przez pacjenta spośród 60 możliwych. Aby uniknąć oswojenia się pacjenta z kolejnymi bodźcami ułożono dwie wersje testu (A i B). W przypadku, kiedy pacjent nie był w stanie poradzić sobie z testem, przeprowadzający badanie powinien zaznaczyć w formularzu: „Niezdolny do ukończenia testu z powodu ograniczeń poznawczych”.</p>

Nazwa skali/ kwestionariusza	Krótka charakterystyka skali/kwestionariusza																		
	<p>Przy pogorszeniu stanu pacjenta rezultaty dwóch pierwszych testów wykazują wzrost, natomiast w przypadku PASAT następuje spadek poprawnych odpowiedzi. Z tego powodu podczas całościowej oceny testu MSFC używa się odwrotności wyników dwóch pierwszych, a co za tym idzie im niższy wynik pacjenta, tym większe uszkodzenie układu nerwowego.</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>  <a href="https://rejsm.agh.edu.pl/pdf/epidemiologia_sm.pdf">https://rejsm.agh.edu.pl/pdf/epidemiologia_sm.pdf</a></p>																		
<p><b>MSQOL-54 (ang. Multiple Sclerosis Quality of Life)</b></p>	<p>Skala MSQOL-54 jest skalą specyficzną dla stwardnienia rozsianego, powstałą na bazie kwestionariusza SF-36 poprzez dodanie kolejnych 18 pytań związanych bezpośrednio z chorobą. MSQOL-54 zawiera 52 pytania zgrupowane w 12 skalach:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- zdrowie fizyczne;</li> <li>- ograniczenia w pełnieniu ról z powodu problemów fizycznych;</li> <li>- ograniczenia w pełnieniu ról z powodu problemów emocjonalnych;</li> <li>- ból;</li> <li>- stan emocjonalny;</li> <li>- energia (witalność);</li> <li>- ocena stanu zdrowia;</li> <li>- funkcje społeczne;</li> <li>- funkcje poznawcze;</li> <li>- trudności zdrowotne;</li> <li>- ogólna jakość życia;</li> <li>- trudności seksualne oraz dwa pojedyncze pytania: zmiana w stanie zdrowia i satysfakcja z życia seksualnego.</li> </ul> <p>Dodatkowo można wyróżnić dwa komponenty: sumaryczną ocenę zdrowia fizycznego i sumaryczną ocenę zdrowia psychicznego. Każda z tych sfer życia oceniana jest w skali 0–100 punktów, gdzie im wyższa wartość, tym lepsza ocena jakości życia.</p> <p>Źródło: <a href="http://www.pielęgniarstwo.ump.edu.pl/uploads/2013/4/257_4_50_2013.pdf">http://www.pielęgniarstwo.ump.edu.pl/uploads/2013/4/257_4_50_2013.pdf</a></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.</p> <p>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> <span style="float: right;">oraz</span>  <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></p>																		
<p><b>Rozszerzona skala niepełnosprawności ruchowej (EDSS; ang. Expanded Disability Status Scale)</b></p>	<p>Skala EDSS opiera się na stwierdzeniu obecności objawów w typowym badaniu neurologicznym. Te obserwacje są oceniane w skali od 1 do 9 odpowiednio w każdym układzie czynnościowym (FS). Im wyższy stopień w skali, tym większy stopień niepełnosprawności pacjenta.</p> <p><b>Tabela 64. Rozszerzona skala niesprawności ruchowej (EDSS).</b></p> <table border="1" data-bbox="459 1480 1377 2031"> <thead> <tr> <th data-bbox="459 1480 576 1514">Stopień</th> <th data-bbox="576 1480 1377 1514">Charakterystyka chorego</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="459 1514 576 1570">0</td> <td data-bbox="576 1514 1377 1570">Prawidłowe badanie neurologiczne (wszystkie stopnie 0 w skali czynności układów Kurtzkego FS).</td> </tr> <tr> <td data-bbox="459 1570 576 1626">1,0</td> <td data-bbox="576 1570 1377 1626">Bez upośledzenia czynności; minimalne objawy w jednym punkcie FS, minimalne objawy w jednym punkcie FS.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="459 1626 576 1659">1,5</td> <td data-bbox="576 1626 1377 1659">Bez upośledzenia czynności, minimalne objawy w więcej niż jednym punkcie FS.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="459 1659 576 1715">2,0</td> <td data-bbox="576 1659 1377 1715">Minimalne upośledzenie czynności w jednym punkcie FS (jeden punkt FS o stopniu 2, pozostałe 0 lub 1).</td> </tr> <tr> <td data-bbox="459 1715 576 1771">2,5</td> <td data-bbox="576 1715 1377 1771">Minimalne upośledzenie czynności w dwóch punktach FS (dwa punkty FS o stopniu FS 2, pozostałe 0 lub 1).</td> </tr> <tr> <td data-bbox="459 1771 576 1872">3,0</td> <td data-bbox="576 1771 1377 1872">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="459 1872 576 1951">3,5</td> <td data-bbox="576 1872 1377 1951">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="459 1951 576 2031">4,0</td> <td data-bbox="576 1951 1377 2031">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</td> </tr> </tbody> </table>	Stopień	Charakterystyka chorego	0	Prawidłowe badanie neurologiczne (wszystkie stopnie 0 w skali czynności układów Kurtzkego FS).	1,0	Bez upośledzenia czynności; minimalne objawy w jednym punkcie FS, minimalne objawy w jednym punkcie FS.	1,5	Bez upośledzenia czynności, minimalne objawy w więcej niż jednym punkcie FS.	2,0	Minimalne upośledzenie czynności w jednym punkcie FS (jeden punkt FS o stopniu 2, pozostałe 0 lub 1).	2,5	Minimalne upośledzenie czynności w dwóch punktach FS (dwa punkty FS o stopniu FS 2, pozostałe 0 lub 1).	3,0	W pełni chodzący, ale z umiarkowanym upośledzeniem czynności w jednym punkcie FS (jeden punkt FS o stopniu 3, inne 0 lub 1) albo łagodnym upośledzeniem czynności w trzech lub czterech punktach FS (trzy/ cztery punkty FS o stopniu 2, pozostałe 0 lub 1).	3,5	W pełni chodzący, ale z umiarkowanym upośledzeniem czynności w jednym punkcie FS (jeden punkt o stopniu 3) i jeden lub dwa punkty FS o stopniu 2, albo dwa punkty o stopniu 3, albo pięć punktów o stopniu 2 (pozostałe 0 lub 1).	4,0	W pełni chodzący bez pomocy oraz samoobsługujący się powyżej 12 godzin dziennie, pomimo stosunkowo ciężkiego upośledzenia czynności, na który składa się zwykle jeden punkt FS o stopniu 4 (pozostałe 0 lub 1) albo kombinacje
Stopień	Charakterystyka chorego																		
0	Prawidłowe badanie neurologiczne (wszystkie stopnie 0 w skali czynności układów Kurtzkego FS).																		
1,0	Bez upośledzenia czynności; minimalne objawy w jednym punkcie FS, minimalne objawy w jednym punkcie FS.																		
1,5	Bez upośledzenia czynności, minimalne objawy w więcej niż jednym punkcie FS.																		
2,0	Minimalne upośledzenie czynności w jednym punkcie FS (jeden punkt FS o stopniu 2, pozostałe 0 lub 1).																		
2,5	Minimalne upośledzenie czynności w dwóch punktach FS (dwa punkty FS o stopniu FS 2, pozostałe 0 lub 1).																		
3,0	W pełni chodzący, ale z umiarkowanym upośledzeniem czynności w jednym punkcie FS (jeden punkt FS o stopniu 3, inne 0 lub 1) albo łagodnym upośledzeniem czynności w trzech lub czterech punktach FS (trzy/ cztery punkty FS o stopniu 2, pozostałe 0 lub 1).																		
3,5	W pełni chodzący, ale z umiarkowanym upośledzeniem czynności w jednym punkcie FS (jeden punkt o stopniu 3) i jeden lub dwa punkty FS o stopniu 2, albo dwa punkty o stopniu 3, albo pięć punktów o stopniu 2 (pozostałe 0 lub 1).																		
4,0	W pełni chodzący bez pomocy oraz samoobsługujący się powyżej 12 godzin dziennie, pomimo stosunkowo ciężkiego upośledzenia czynności, na który składa się zwykle jeden punkt FS o stopniu 4 (pozostałe 0 lub 1) albo kombinacje																		

Nazwa skali/ kwestionariusza	Krótką charakterystyka skali/kwestionariusza
	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 obydwoa kończynami górnymi. Zachowane są niektóre czynności samoobsługi (zwykle odpowiednia punktacja jest kombinacją stopnia 4 w kilku układach).
9,0	Chory leżący, bezradny, może porozumiewać się i jeść (zwykle punktacja FS jest kombinacją najczęściej stopni 4).
9,5	Chory leżący, całkowicie bezradny, nie może efektywnie porozumiewać się i jeść/połykać (zwykle odpowiednia punktacja FS jest kombinacją prawie wyłącznie stopni 4).
10,0	Śmierć z powodu stwardnienia rozsianego.

FS – Skala funkcjonalna (ang. *functional scale*).

**Tabela 65. Rozszerzona skala niepełnosprawności ruchowej (EDSS) wg Kurtzkego – zasady punktacji w skalach funkcjonalnych.**

Skala funkcjonalna (FS)	Punktacja objawów w skali funkcjonalnej
Funkcje układu piramidowego	0 – Norma
	1 - Objawy uszkodzenia bez niesprawności 2 - Minimalna niesprawność 3 - Łagodna lub umiarkowana parapareza lub hemipareza; znaczna monopareza 4 - Znaczna parapareza lub hemipareza, umiarkowana tetrapareza lub monoplegia 5 - Paraplegia, hemiplegia lub znaczna tetrapareza 6 – Tetraplegia V – Brak danych



Nazwa skali/ kwestionariusza	Krótka charakterystyka skali/kwestionariusza	
	<b>Funkcje mózdzku</b>	<p>0 – Norma</p> <p>1 - Objawy uszkodzenia, bez niesprawności</p> <p>2 - Łagodna ataksja</p> <p>3 - Umiarkowana ataksja tułowia lub kończyn</p> <p>4 - Znaczna ataksja wszystkich kończyn</p> <p>5 - Niezdolny do wykonania skoordynowanych ruchów z powodu ataksji</p> <p>V - Brak danych</p> <p>X - Zaznaczyć przy ocenie (stopień 0–5), kiedy nasilony niedowład utrudnia badanie (ocena na stopień 3 lub wyższy w SF układu piramidowego)</p>
	<b>Funkcje pnia mózgu</b>	<p>0 – Norma</p> <p>1 - Jedynie objawy uszkodzenia bez niesprawności</p> <p>2 - Umiarkowany oczopląs lub inna łagodna niesprawność</p> <p>3 - Wybitny oczopląs, znaczne osłabienie mięśni zewnątrzgałkowych lub umiarkowana niesprawność w zakresie innych nerwów czaszkowych</p> <p>4 - Znaczna dyzartria lub znaczna niesprawność w zakresie innych nerwów czaszkowych</p> <p>5 - Niezdolność do połykania lub mówienia</p> <p>V – Brak danych</p>
	<b>Funkcje układu czucia</b>	<p>0 – Norma</p> <p>1 - Osłabienie czucia wibracji lub czucia powierzchniowego w obrębie jednej lub dwóch kończyn</p> <p>2 - Łagodne osłabienie jednego z rodzajów czucia: dotyku, bólu lub łożenia i/lub umiarkowane osłabienie czucia wibracji w jednej lub dwóch kończynach lub izolowane osłabienie czucia wibracji lub czucia powierzchniowego w obrębie trzech lub czterech kończyn</p> <p>3 - Umiarkowane osłabienie jednego z rodzajów czucia: dotyku, bólu lub łożenia i/lub całkowite zniesienie czucia wibracji w jednej lub dwóch kończynach lub łagodne osłabienie czucia dotyku lub bólu i/lub umiarkowane osłabienie wszystkich rodzajów czucia proprioceptywnego w trzech lub czterech kończynach</p> <p>4 - Znaczne osłabienie czucia dotyku lub bólu, lub utrata czucia proprioceptywnego, izolowane lub w połączeniu w jednej lub dwóch kończynach; lub umiarkowane osłabienie czucia dotyku lub bólu i/lub ciężkie osłabienie czucia proprioceptywnego w więcej niż dwóch kończynach</p> <p>5 - Całkowita utrata wszystkich rodzajów czucia w jednej lub dwóch kończynach; lub umiarkowane osłabienie czucia dotyku lub bólu i/lub czucia proprioceptywnego w obrębie większości powierzchni ciała poniżej głowy</p> <p>6 - Całkowita utrata wszystkich rodzajów czucia poniżej głowy</p> <p>V – Brak danych</p>
	<b>Funkcje jelit i pęcherza moczowego</b>	<p>0 – Norma</p> <p>1 - Łagodne zaburzenia w oddawaniu moczu, nagłe parcie na mocz lub zatrzymanie moczu</p> <p>2 - Umiarkowane zaburzenia w oddawaniu moczu, nagłe parcie na mocz lub zatrzymanie moczu; umiarkowane upośledzenie funkcji jelit lub rzadkie nietrzymanie moczu</p> <p>3 - Częste nietrzymanie moczu</p> <p>4 - Konieczność stałego cewnikowania</p> <p>5 - Utrata funkcji pęcherza moczowego</p> <p>6 - Całkowita utrata funkcji pęcherza moczowego i pasażu jelitowego</p> <p>V – Brak danych</p>
	<b>Funkcje wzrokowe (widzenie)</b>	<p>0 – Norma</p> <p>1 - Mroczek centralny w polu widzenia ze skorygowaną ostrością widzenia lepszą niż 20/30 (0,67)</p> <p>2 - Mroczek w polu widzenia w oku gorszym, z maksymalną skorygowaną ostrością widzenia w zakresie od 20/30 do 20/59 (0,67–0,34)</p> <p>3 - Duży mroczek w polu widzenia w oku gorszym lub umiarkowane ograniczenie pola widzenia, maksymalna ostrość widzenia (skorygowana) w zakresie od 20/60 do 20/99 (0,33–0,21)</p> <p>4 - Znaczne ograniczenie pola widzenia w oku gorszym i z maksymalną ostrością widzenia (skorygowaną) w zakresie od 20/100 do 20/200 (0,20–0,10); stopień 3 plus maksymalna ostrość widzenia w oku lepszym w zakresie poniżej 20/60 (&lt; 0,33)</p>

Nazwa skali/ kwestionariusza	Krótka charakterystyka skali/kwestionariusza	
		5 - W gorszym oku maksymalna ostrość widzenia (skorygowana) poniżej 20/200 (< 0,10); stopień 4 plus maksymalna ostrość widzenia w oku lepszym w zakresie poniżej 20/60 (< 0,33) 6 - Stopień 5 plus maksymalna ostrość widzenia w oku lepszym w zakresie poniżej 20/60 (< 0,33) V – Brak danych
	<b>Funkcje umysłowe</b>	0 – Norma 1 - Jedynie zaburzenia nastroju (nie wpływa na wynik EDSS) 2 - Łagodne upośledzenie funkcji umysłowych (myślenia) 3 - Umiarkowane upośledzenie funkcji umysłowych (myślenia) 4 - Znaczne upośledzenie funkcji umysłowych (myślenia) 5 - O tępienie lub ciężka niesprawność umysłowa V – Brak danych
	<b>Inne funkcje</b>	0 - Brak innych deficytów 1 - Jakikolwiek inny deficyt neurologiczny związany z SM V – Brak danych
<p>Źródło: Ministerstwo Zdrowia. NARODOWY PROGRAM LECZENIA CHORYCH ZE STWARDNIENIEM ROZSIANYM na lata 2006 – 2008.  <a href="https://www.mamsm.pl/pl_pl/skala_edss.html">https://www.mamsm.pl/pl_pl/skala_edss.html</a>  <a href="https://journals.viamedica.pl/polski_przeglad_neurologiczny/article/view/53968/42491">https://journals.viamedica.pl/polski_przeglad_neurologiczny/article/view/53968/42491</a></p>		

## 15.15. TABELE POMOCNICZE

Tabela 66. Klasyfikacja doniesień naukowych\*.

Typ badania	Podtyp badania	Opis podtypu
<b>Przegląd systematyczny RCT</b>	IA	Meta-analiza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT.
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez meta-analzy.
<b>Badanie eksperymentalne</b>	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.
<b>Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną</b>	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych.
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną.
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną.
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną.
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne).
<b>Badanie opisowe</b>	IVA	Seria przypadków – badanie pretest/posttest.
	IVB	Seria przypadków – badanie posttest.
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów.
	IVD	Opis przypadku.
<b>Opinia ekspertów</b>	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 67. Narzędzie Cochrane Collaboration do oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego [113].

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 (ujawnienie 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 wynikowych dla głównego punktu końcowego badania. Należy określić czy przedstawiono: liczbę osób utraconych z badania w każdej z grup w porównaniu do populacji poddanej randomizacji oraz powody utraty/wykluczenia z badania.	Błąd systematyczny utraty z badania związany z liczbą, rodzajem brakujących danych.
<b>Błąd systematyczny związany z wybiórczym publikowaniem</b>		
<b>Wybiórcze raportowanie wyników</b>	Należy opisać w jaki sposób autorzy przeglądu zbadali prawdopodobieństwo wybiórczego raportowania wyniku oraz co zostało wykazane.	Błąd systematyczny raportowania wyników związany z selektywnym/wybiórczym raportowaniem wyników leczenia.
<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 68. Opis arkusza do oceny badań prospektywnych jednoramiennych zgodnie z kryteriami NICE [117].

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 69. Formularz do oceny metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2\*[118].

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>	TAK NIE

Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi
	<p>- ramy czasowe okresu obserwacji.</p>	
<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>

Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi
<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><b>Dla badań RCT:</b> Dla „częściowego TAK” RoB powinno być ocenione na podstawie: - braku ukrycia kodu alokacji (ang. <i>unconcealed allocation</i>) ORAZ - braku zaślepienia pacjentów oraz osób oceniających wyniki (niewymagane w przypadku obiektywnych punktów końcowych, takich jak zgon z jakiegokolwiek przyczyny).  TAK, jeśli dodatkowo oceniono RoB na podstawie: - nieprawidłowej techniki randomizacji (nie w pełni losowej) ORAZ - selektywnego raportowania wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla określonego punktu końcowego.</p>	<p>TAK Częściowo TAK NIE Uwzględniono jedynie badania nie-RCT</p>
	<p><b>Dla badań nie-RCT:</b> Dla „częściowego TAK” RoB powinno być ocenione na podstawie: - czynników zakłócających ORAZ - błędów systematycznego doboru próby (ang. <i>selection bias</i>).  TAK, jeśli dodatkowo oceniono RoB na podstawie: - metod zastosowanych w celu ustalenia pewności ekspozycji oraz punktów końcowych ORAZ - selekcji raportowanych wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla danego punktu końcowego.</p>	<p>TAK Częściowo TAK NIE Uwzględniono jedynie badania RCT</p>
<p><b>10. Czy przedstawiono informację na temat źródła finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu?</b></p>	<p>TAK, jeśli: - zamieszczono źródła finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu. <i>Komentarz: Jeżeli w przeglądzie podano informację, że poszukiwano informacji odnośnie źródeł finansowania, ale nie były one raportowane we włączonych badaniach, należy zaznaczyć odpowiedź „TAK”.</i></p>	<p>TAK NIE</p>
<p><b>11. Czy w przypadku przeprowadzenia meta-analizy zastosowano odpowiednią metodę syntezy wyników?</b> [Kluczowa domena]</p>	<p><b>Dla badań RCT:</b> Tak, jeśli: - uzasadniono syntezę danych w meta-analizie - ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu syntezy wyników badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka wystąpiła - ORAZ zbadano przyczyny jakiegokolwiek heterogeniczności.</p>	<p>TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy</p>
	<p><b>Dla badań nie-RCT:</b> Tak, jeśli: - uzasadniono syntezę danych w meta-analizie - ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu syntezy wyników badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka wystąpiła, - ORAZ 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>	<p>TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy</p>
<p><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>	<p>Tak, jeśli: - 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>	<p>TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy</p>
<p><b>13. Czy wzięto pod uwagę RoB dla poszczególnych badań w przypadku interpretacji/omówienia wyników przeglądu?</b> [Kluczowa domena]</p>	<p>Tak, jeśli: - w przeglądzie uwzględniono wyłącznie badania RCT o niskim ryzyku wystąpienia błędów systematycznych, - LUB jeśli uwzględniono badania RCT o umiarkowanym lub wysokim RoB lub badania nie-RCT; przedyskutowano wpływ RoB na wyniki przeglądu.</p>	<p>TAK NIE</p>
<p><b>14. Czy wyjaśniono w wystarczający sposób i przedyskutowano zaobserwowaną w przeglądzie heterogeniczność wyników?</b></p>	<p>Tak, jeśli: - w przeglądzie nie obserwowano heterogeniczności wyników, - LUB w przypadku heterogeniczności wyników przeprowadzono analizę potencjalnych źródeł heterogeniczności i omówiono ich wpływ na wyniki przeglądu.</p>	<p>TAK NIE</p>
<p><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?</b> [Kluczowa domena]</p>	<p>Tak, jeśli: - wyniki oceny błędów publikacji przedstawiono graficznie lub wykonano testy statystyczne i przedyskutowano jego wpływ na wyniki przeglądu.</p>	<p>TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy</p>
<p><b>16. Czy przedstawiono informacje o źródłach potencjalnego konfliktu</b></p>	<p>Tak, jeśli: - autorzy przeglądu zaznaczyli brak konfliktu interesów,</p>	<p>TAK NIE</p>

Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi
<b>interesów, w tym finansowania jakie autorzy otrzymywali w trakcie przeprowadzania przeglądu?</b>	- LUB opisano źródła finansowania wraz z wyjaśnieniem sposobu postępowania w przypadku wystąpienia konfliktu interesów.	
<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>	<p>WYSOKA</p> <p>UMIARKOWANA</p> <p>NISKA</p> <p>KRYTYCZNIE NISKA</p>

\*Kluczowe domeny dla oceny jakości przeglądu systematycznego oznaczono dodatkowo popielatym tłem.

**Tabela 70. 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.		
Ocena przeglądów systematycznych zgodnie ze skalą AMSTAR 2:		
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 (typ SM, wiek, płeć itp.)		
Poszczególne cechy	Grupa badana	Grupa kontrolna
Wyniki		
Oceniany parametr	Grupa badana	Grupa kontrolna



**15.16. ANKIETA ZGODNOŚCI PRZEPROWADZENIA ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO ORAZ ANALIZY KLINICZNEJ Z „ROZPORZĄDZENIEM MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 24 PAŹDZIERNIKA 2023 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>	Ublituksymab (produkt leczniczy Briumvi®) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego. Analiza problemu decyzyjnego (APD).
<b>Autor/autorzy Analizy Problemu Decyzyjnego:</b>	[REDACTED]
<b>Tytuł Analizy klinicznej:</b>	Ublituksymab (produkt leczniczy Briumvi®) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.
<b>Autor/autorzy Analizy klinicznej:</b>	[REDACTED]
<b>Data wypełnienia ankiety (dd-mm-rr):</b>	<u>Analiza Problemu Decyzyjnego:</u> sierpień 2024 <u>Analiza kliniczna:</u> sierpień 2024

<b>Pytanie</b>	<b>Sprawdzenie (rozdział w których podano te informacje)</b>
<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: sierpień).  <u>Analiza kliniczna:</u> Tak; (data ostatniego przeszukiwania medycznych baz danych w celu identyfikacji opracowań (badań) wtórnych, pierwotnych badań klinicznych: 14.08.2024).
<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 we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji?</b>	Tak; najważniejsze informacje na temat analizowanego problemu zdrowotnego są zawarte w Analizie klinicznej w rozdz. 3, oraz w <u>Analizie problemu decyzyjnego</u> w rozdz. 2.
<b>2.2. opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania?</b>	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. 2.8 oraz w rozdz. 4.
<b>2.3. przegląd systematyczny badań pierwotnych?</b>	Tak; <u>Analiza kliniczna</u> , rozdz. 4 oraz rozdz. 15.1.
<b>2.4. kryteria selekcji badań pierwotnych w zakresie</b>	Tak; <u>Analiza kliniczna</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania: rozdz. 2.4, rozdz. 3 oraz rozdz. 14.1;</li> <li>• charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach: rozdz. 2.4, rozdz. 3 oraz rozdz. 15.1,</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań: rozdz. 2.4 oraz rozdz. 3 i 15.1,</li> <li>metodyki badań: rozdz. 2.4, rozdz. 3 oraz rozdz. 15.1.</li> </ul>
<b>2.5. wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria: charakterystyki populacji oraz charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach uwzględnionych w analizie</b>	Tak; <u>Analiza kliniczna, rozdz. 4, rozdz. 6 i rozdz. 15.3 oraz 15.9.</u>
<b>3. Czy opracowany przegląd systematyczny badań pierwotnych spełnia następujące kryteria?</b>	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. 3., rozdz. 4, rozdz. 10 (Dyskusja) oraz w <u>Analizie Problemu Decyzyjnego</u> rozdz. 1 i 2,</li> <li>zgodność kryterium charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach z charakterystyką wnioskowanej technologii: rozdz. 3, rozdz. 4 i rozdz. 10 (Dyskusja).</li> </ul>
<b>4. Czy opracowany przegląd systematyczny badań pierwotnych zawiera:</b>	
<b>4.1. porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną?</b>	Tak; <u>Analiza kliniczna</u> : rozdz. 5 i 6; <u>Analiza Problemu Decyzyjnego</u> : rozdz. 4 (uzasadnienie wyboru komparatorów).
<b>4.2. wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria: charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania; charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach; parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań; metodyki badań?</b>	Tak; <u>Analiza kliniczna</u> , rozdz. 4.2.; rozdz. 15.1.3 oraz rozdz. 15.4.
<b>4.3. opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych?</b>	Tak; <u>Analiza kliniczna</u> , rozdz. 15.1.
<b>4.4. opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach?</b>	Tak; <u>Analiza kliniczna</u> , rozdz. 15.1 oraz 15.2.
<b>4.5. charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu, w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:</b>	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. 5. i 6.; rozdz. 15.4.,</li> <li>kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania: rozdz. 5. i 6.; rozdz. 15.4.,</li> <li>opisu procedury przypisania osób badanych do technologii: rozdz. 5. i 6.; rozdz. 15.4.,</li> <li>charakterystyki grupy osób badanych: rozdz. 5. i 6.; rozdz. 15.4.,</li> <li>charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane: rozdz. 5. i 6.; rozdz. 15.4.,</li> <li>wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu: rozdz. 5. i 6.; rozdz. 15.4.,</li> <li>informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem: rozdz. 5.; rozdz. 15.4.,</li> <li>wskazania źródeł finansowania badania: rozdz. 5.; rozdz. 15.4.</li> </ul>
<b>4.6. zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami (parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań) w postaci tabelarycznej</b>	Tak; <u>Analiza kliniczna</u> , rozdz. 5 oraz rozdz. 6, a także rozdz. 7, 15.5, 15.6, 15.7.
<b>4.7. informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku, pochodzące w szczególności z następujących źródeł: stron internetowych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Europejskiej</b>	Tak; <u>Analiza kliniczna</u> , rozdz. 8 i rozdz. 15.8.



<i>Agencji Leków (ang. European Medicines Agency) oraz agencji rejestracyjnej Stanów Zjednoczonych Ameryki (ang. Food and Drug Administration)</i>	
<b>5.</b> <i>Czy jeżeli nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu?</i>	Nie dotyczy.
<b>6.</b> <i>Czy analizy (analiza problemu decyzyjnego oraz analiza kliniczna) zawierają dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji?</i>	Tak; <u>Analiza problemu decyzyjnego</u> : rozdz. 7. Tak; <u>Analiza kliniczna</u> : rozdz. 13.
<b>7.</b> <i>Czy analizy (analiza problemu decyzyjnego oraz analiza kliniczna) zawierają wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?</i>	Tak; <u>Analiza problemu decyzyjnego</u> : rozdz. 7. Tak; <u>Analiza kliniczna</u> : rozdz. 13.

## 15.17. 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>	Ublitksymab (produkt leczniczy Briumvi®) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.
<b>Autorzy analizy klinicznej:</b>	[REDAKOWANE]
<b>Data wypełnienia ankiety (dd-mm-rr):</b>	Sierpień 2024

Pytanie	Sprawdzenie (rozdziały, w 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. 2.3 i 2.4; rozdz. 2.6; rozdz. 15.1.
<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.; rozdz. 3 oraz 15.1 i 14.2.
<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 i rozdz. 15.1.
<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. 2.2; rozdz. 15.1.
<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. 2.3; rozdz. 15.1.
<i>Czy w uzasadnionych przypadkach przeprowadzono również przeszukanie innych baz danych?</i>	Tak, rozdz. 15.1.2.
<i>Czy przeprowadzono przegląd rejestrów badań klinicznych (co najmniej rejestr clinicaltrials.gov i clinicaltrialsregister.eu)?</i>	Tak, rozdz. 15.1.2.
<i>Czy przeszukiwanie uzupełniono o inne źródła danych? (odpowiednie pogrubić):</i>	Tak, rozdz. 2.3 i rozdz. 15.1.
<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> </ul>	

<ul style="list-style-type: none"> <li>• przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie danych publikowanych w czasopiśmie 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>• <b>przeprowadzono konsultacje z producentami, w szczególności w zakresie informacji o zdarzeniach/działaniach niepożądanych,</b></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 (URPLW MiPB), EMA, FDA,</b></li> <li>• <b>przeszukano doniesienia i streszczenia z konferencji naukowych.</b></li> </ul>	
<b>2.1.2. Strategia wyszukiwania</b>	
<i>Czy opracowana strategia wyszukiwania jest strategią o możliwie najwyższej czułości?</i>	Tak, rozdz. 15.1.1 i rozdz. 15.1.2.
<i>Jeżeli w różnych bazach zastosowano strategię różniącą się istotnie czułością czy uzasadniono takie postępowanie?</i>	Nie dotyczy
<i>Czy kryteria wyszukiwania uwzględniają elementy założonego schematu PICOS?</i>	Tak, rozdz. 15.1.
<i>Czy strategia wyszukiwania jest szczegółowo opisana i możliwa do weryfikacji?</i>	Tak, rozdz. 15.1.
<i>Czy przedstawienie wyników wyszukiwania uwzględnia następujące informacje:</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>słowa kluczowe i deskryptory użyte w czasie wyszukiwania,</i></li> <li>• <i>użyte operatory logiki Boole'a,</i></li> <li>• <i>użyte filtry,</i></li> <li>• <i>przedział czasowy objęty wyszukiwaniem/datę ostatniego wyszukiwania,</i></li> <li>• <i>liczbę odnalezionych rekordów oddzielnie dla poszczególnych zapytań (kwerend) użytych w strategii wyszukiwania.</i></li> </ul>	Tak, rozdz. 15.1.
<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. 15.1.
<i>Czy rozrózono doniesienia naukowe stanowiące podstawę oceny efektywności eksperymentalnej i praktycznej?</i>	Nie dotyczy – nie zidentyfikowano badań dotyczących efektywności praktycznej.
<i>Czy selekcja dotyczyła publikacji co najmniej w języku angielskim i polskim?</i>	Tak, rozdz. 3 i rozdz. 15.1.
<i>Czy postępowanie w procesie selekcji i włączania badań było zgodne z algorytmem przedstawionym w „Wytycznych oceny technologii medycznych”, opublikowanych na stronach Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) we wrześniu 2016 roku?</i>	Tak, rozdz. 15.1.
<i>Czy selekcja badań klinicznych do przeglądu systematycznego była wykonywana przez co najmniej dwóch pracujących niezależnie analityków? (podać inicjały)</i>	Tak, rozdz. 15.1, rozdz. 2.2 i 2.3.
<i>Czy podano stopień zgodności między analitykami dokonującymi selekcji doniesień? Czy w przypadku wystąpienia ewentualnych niezgodności między analitykami dokonującymi selekcji doniesień rozwiązywano je metodą konsensusu?</i>	Tak, rozdz. 15.1 i rozdz. 2.6.
<i>Czy w analizie przejrzystości podano liczbę dostępnych doniesień naukowych na poszczególnych etapach wyszukiwania i selekcji badań?</i>	Tak, rozdz. 15.1 (rozdz. 15.1.3).
<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. 15.1.3.
<i>Czy wzory wszystkich skal i kwestionariuszy zostały dołączone do przeglądu?</i>	Tak, rozdz. 15.14; rozdz. 15.15.
<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. 10 (Dyskusja).
<i>Czy przeprowadzono ocenę wiarygodności wyselekcjonowanych badań z randomizacją zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w</i>	Tak, rozdz. 15.6 i 15.11.

<i>Cochrane Handbook? Czy wyselekcjonowane badania prospektywne z grupą kontrolną i randomizacją oceniono za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration dla badań z randomizacją?</i>	
<i>Czy wyselekcjonowane badania bez randomizacji lub badania retrospektywne oceniono za pomocą kwestionariusza NOS?</i>	Tak, rozdz. 15.12.
<i>Czy wyselekcjonowane badania jednoramienne oceniono w skali NICE?</i>	Nie dotyczy, nie zidentyfikowano takich badań.
<i>Czy wyselekcjonowane przeglądy systematyczne oceniano zgodnie z aktualną skalą AMSTAR?</i>	Tak, rozdz. 15.13.
<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. 6, rozdz. 9, rozdz. 15.6 i rozdz. 15.9.
<i>Czy przedstawiono odrębne dane na temat efektywności eksperymentalnej i praktycznej?</i>	Nie dotyczy – nie zidentyfikowano badań dotyczących efektywności praktycznej.
<i>Czy oceniono stopień zgodności efektywności eksperymentalnej i praktycznej?</i>	Nie dotyczy – nie zidentyfikowano badań dotyczących efektywności praktycznej.
<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. 10 (Dyskusja).
<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 rozdz. 15.4.
<i>Czy każde badanie włączone do analizy posiada zwięzłą ocenę krytyczną (critical appraisal), zgodną z zasadami Cochrane Collaboration ?</i>	Tak, rozdz. 15.4.
<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. 4.2 i rozdz. 15.4.
<i>Czy w ostatecznej ocenie wykorzystano badania z najwyższego dostępnego poziomu w klasyfikacji?</i>	Tak, rozdz. 5 i 6.
<i>Czy w przypadku włączonych do analizy badań randomizowanych określono przyjęte podejście do testowania hipotezy (superiority, non-inferiority)?</i>	Tak, rozdz. 5 i rozdz. 15.4.
<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 i rozdz. 15.15 (Tabele pomocnicze – Protokół ekstrakcji danych).
<b>2.2. Synteza danych w zakresie skuteczności</b>	
<i>Czy przedstawiono lub oszacowano wyniki dla punktów końcowych zdefiniowanych w ramach analizy problemu decyzyjnego?</i>	Tak, rozdz. 5, rozdz. 6, i rozdz. 15.7.
<i>Czy opracowanie wyników przedstawiono za pomocą meta-analizy, pod warunkiem niestwierdzenia istotnej heterogeniczności klinicznej, metodycznej i statystycznej badań?</i>	Tak, rozdz. 5 i rozdz. 15.5.2.
<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, rozdz. 5 i rozdz. 7 oraz streszczenie.
<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, rozdz. 6, rozdz. 15.5, 15.6 i 15.7.
<i>Czy zestawiono tabelarycznie wyniki wszystkich doniesień naukowych spełniających kryteria włączenia do przeglądu systematycznego?</i>	Tak, rozdz. 5, rozdz. 6 i 15.7 oraz streszczenie.

<i>Czy przedstawiono lub oszacowano wyniki dla wszystkich analizowanych punktów końcowych każdego badania?</i>	Tak, rozdz. 5, rozdz. 6, 7, 15.5, 15.6 i 15.7.
<i>Czy w przypadku stwierdzenia heterogeniczności uzyskanych wyników, prześledzono i scharakteryzowano różnice?</i>	Tak, rozdz. 10 (dyskusja)
<i>Czy przedstawiono zestawienie umożliwiające porównanie wyników poszczególnych badań dla określonego punktu końcowego?</i>	Tak, rozdz. 5 i rozdz. 6 oraz Streszczenie.
<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 i rozdz. 6 oraz 15.5, 15.6 i 15.7.
<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>	Tak, rozdz. 5.
<i>Czy jeśli istnieją wątpliwości dotyczące jakości badań lub związku poszczególnych badań z tematem analizy, to czy w ramach analizy wrażliwości oddzielnie przedstawiono wyniki meta-analiz wykonanych z wyłączeniem wątpliwego badania lub badań i osobno przedstawiono wyniki badań o najwyższej wiarygodności?</i>	Tak, rozdział 5 (w meta-analizie uwzględniono badania o identycznej metodycie).
<i>Czy podano dokładny opis kryteriów włączenia badań do meta-analizy, oraz kryteriów ich wykluczenia?</i>	Tak, rozdział 2.4, rozdz. 3, rozdz. 5.
<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. 6 (przedstawiono wyniki zidentyfikowanych opracowań wtórnych z NMA).
<i>Czy przeprowadzono ocenę heterogeniczności metodycznej oraz klinicznej badań włączonych do analizy, w celu oceny czy przeprowadzenie porównania pośredniego jest uprawnione?</i>	Tak, rozdz. 6 (w zidentyfikowanych opracowaniach wtórnych z NMA).
<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, rozdz. 6 (przedstawiono wyniki zidentyfikowanych opracowań wtórnych z NMA).
<i>Czy w przypadku porównania pośredniego przeprowadzono przegląd systematyczny medycznych baz danych oraz uzasadniono wybór wspólnego komparatora dla potrzeb tego porównania?</i>	Tak, rozdz. 6 (w zidentyfikowanych opracowaniach wtórnych z NMA).
<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>• metodę Buchera,</li> <li>• porównanie mieszane/sieciowe (ang. mixed treatment comparison),</li> <li>• <b>metodę Bayesa,</b></li> <li>• meta-analizę sieciową metodą Lumley’a (ang. Lumley network meta-analysis),</li> <li>• metaregresję.</li> </ul>	Tak, rozdz. 6 (przedstawiono wyniki zidentyfikowanych opracowań wtórnych z NMA).
<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>	Tak, rozdz. 6 (przedstawiono wyniki zidentyfikowanych opracowań wtórnych z NMA).



<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. 6, 15.6 i 9 (Dyskusja)
<b>2.3. Ocena bezpieczeństwa</b>	
<i>Czy zastosowano rozróżnienie na zdarzenia i działania niepożądane?</i>	Tak, rozdz. 5, 6, 7, 8, 9 i 15.5, 15.7, 15.8 i 15.9.
<i>Czy zastosowano rozróżnienie na zdarzenia/działania nieciężkie i ciężkie (ang. non-serious i serious)?</i>	Tak, rozdz. 5, 6, 7, 8, 9 i 15.5, 15.7, 15.8 i 15.9.
<i>Czy zakres oceny bezpieczeństwa dostosowano do problemu decyzyjnego oraz specyfiki ocenianej technologii medycznej i uzasadniono ten wybór?</i>	Tak, rozdz. 2.5, 8 i 15.8.
<i>Czy ocenę bezpieczeństwa rozszerzono względem danych wcześniej włączonych do analizy skuteczności klinicznej?</i>	Częściowo tak, rozdz. 2.5, 8 i 15.8.
<i>Jeśli strategia wyszukania doniesień naukowych do oceny bezpieczeństwa oraz kryteria ich włączania i wykluczania są odmienne 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. 2.5, 8 i 15.8.
<i>Czy przedstawiono dane z raportów o zdarzeniach i działaniach niepożądanych opracowywane przez firmy farmaceutyczne w postaci PSUR?</i>	Nie uzyskano dostępu do PSUR
<i>Czy przeprowadzona dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa obejmuje zarówno populację analizowaną, jaki i grupę pacjentów znajdującą się poza wskazaniem podstawowym w ocenie skuteczności?</i>	Częściowo tak (tj. w zidentyfikowanych dokumentach – postać RMS)
<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, 7, 8, i 15.5, 15.7, 15.8.
<i>Czy w przypadku braku możliwości oceny porównawczej efektywności klinicznej rozpatrywanej technologii medycznej, wyniki badań włączonych do analizy zestawiono tabelarycznie?</i>	Nie dotyczy.
<i>Czy wyniki meta-analiz zaprezentowano za pomocą odpowiednich wartości liczbowych oraz za pomocą wykresu typu drzewkowego (ang. forest plot)?</i>	Tak, rozdz. 6, 15.5 i 15.6.
<i>Czy zapewniono dostęp do danych cząstkowych użytych do obliczenia skumulowanego wyniku przeprowadzonej meta-analizy?</i>	Tak, rozdz. 5 i 15.5 oraz w przypadku NMA – w referencjach do zidentyfikowanych NMA.
<i>Czy dla każdej meta-analizy przedstawiono wynik istotności statystycznej oraz wyniki testu heterogeniczności i rodzaj modelu statystycznego użytego do agregacji wyników?</i>	Tak, rozdz. 5 i 15.5 oraz w przypadku NMA – w referencjach do zidentyfikowanych NMA.
<i>Czy dla każdej meta-analizy przedstawiono wyniki testu heterogeniczności i zgodnie z metodami Cochrane Handbook oraz rodzaj modelu statystycznego użytego do agregacji wyników?</i>	Tak, rozdz. 5 i 15.5 oraz w przypadku NMA – w referencjach do zidentyfikowanych NMA.
<i>Czy opracowaną meta-analizę opisano zgodnie z wytycznymi PRISMA?</i>	Tak, rozdz. 5 i 15.5 oraz w przypadku NMA – w referencjach do zidentyfikowanych NMA.
<i>Czy wyniki analizy efektywności eksperymentalnej i praktycznej zostały przedstawione oddzielnie?</i>	Nie dotyczy – nie zidentyfikowano badań dotyczących efektywności praktycznej.
<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 i Streszczenie
<i>Czy odnośnie wyników dla punktów końcowych dokładnie opisano sposoby postępowania z danymi utraconymi?</i>	Tak, rozdział 5 i 15.4 (o ile podano takie dane w badaniach)
<b>2.5. Ograniczenia</b>	

<i>Czy oddzielnie przedstawiono ograniczenia analizy i ograniczenia dostępnych danych?</i>	Tak, rozdz. 11.
<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. 11.
<i>Czy w części dotyczącej ograniczeń analizy przedstawiono ograniczenia zastosowanych metod analitycznych i ryzyko przedstawienia niepełnych wniosków?</i>	Tak, rozdz. 11.
<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. 11.
<b>2.6. Dyskusja</b>	
<i>Czy przedstawiono dyskusję dotyczącą dostępnych danych, zastosowanych metod i uzyskanych wyników?</i>	Tak, rozdz. 10.
<i>Czy omówiono wyniki w kontekście przeprowadzonych analiz wrażliwości?</i>	Tak, rozdz. 10.
<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. 10.
<i>Czy w dyskusji omówiono siłę dowodów, szczególnie dla istotnych klinicznie punktów końcowych?</i>	Tak, rozdz. 10.
<i>Jeżeli w przeglądzie systematycznym uwzględniono jedynie badania eksperymentalne, to czy ich omówienie uzupełniono krytyczną oceną bezpieczeństwa w świetle innych dostępnych dowodów naukowych?</i>	Tak, rozdz. 10.
<b>2.7. Wnioski końcowe</b>	
<i>Czy podstawowe wnioski wypływające z analizy efektywności klinicznej ujęto syntetycznie?</i>	Tak, rozdz. 12.
<i>Czy przedstawienie wniosków zostało omówione na podstawie zestawienia wyników analizy?</i>	Tak, rozdz. 12.
<i>Czy we wnioskach końcowych porównano efektywność eksperymentalną z efektywnością praktyczną?</i>	Tak, rozdz. 12.
<i>Czy wnioski są wyraźnie oddzielone od wyników z ich ewentualną interpretacją?</i>	Tak, rozdz. 12.
<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. 12.