

ANALIZA KLINICZNA
DODATKOWE WYNIKI BADANIA ORATORIO
OCREVUS® W LECZENIU DOROSŁYCH Z PIERWOTNIE
POSTĘPUJĄCĄ POSTACIĄ STWARDNIENIA ROZSIANEGO

Wersja 1.0



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

SPIS TREŚCI

1. WSTĘP	6
2. WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ	7
2.1. Długoterminowe stosowanie okrelizumabu.....	7
2.1.1. Progresja niesprawności.....	8
2.1.2. Zaprzeszanie leczenia	10
2.1.3. Bezpieczeństwo terapii	10
2.2. Dodatkowe wyniki badania ORATORIO dotyczące skuteczności	13
2.2.1. Przebieg choroby oraz zmiany w obrazie MRI	14
3. SPIS TABEL, RYSUNKÓW I WYKRESÓW	20

INDEKS SKRÓTÓW

9HPT	Test 9 kołków i 9 otworów (<i>9-Hole Peg Test</i>)
AE	Zdarzenie niepożądane (<i>Adverse event</i>)
bd	Brak danych
BSC	Najlepsza dostępna terapia objawowa (<i>Best Supportive Care</i>)
cCDP	Złożona utrwalona progresja niesprawności oceniana w sposób złożony (<i>composite Confirmed Disability Progression</i>)
CDP	Utrwalona progresja niesprawności (<i>Confirmed Disability Progresion</i>)
CI	Przedział ufności (<i>Confidence interval</i>)
EDSS	Rozszerzona skala niewydolności ruchowej (<i>Expanded Disability Status Scale</i>)
FSS	Ocena Systemów Funkcjonalnych (<i>Functional Systems Scores</i>)
Gd	Gadolin
Gd+	Obecność zmian gadolino-zależnych w obrazie MRI
HR	Hazard względny (<i>Harazd Ratio</i>)
MFIS	Kwestionariusz Dotyczący Wpływu Zmęczenia (<i>Modified Fatigue Impact Scale</i>)
mITT	Zmodyfikowana analiza zgodna z intencją leczenia (<i>modified Intention To Treat analysis</i>)
MRI	Rezonans magnetyczny (<i>Magnetic Resonance Imaging</i>)
MS	Stwardnienie rozsiane (<i>Multiple Sclerosis</i>)
MSIF	Międzynarodowa Federacja Stwardnienia Rozsianego (<i>Multiple Sclerosis International Federation</i>)
n	Liczba pacjentów, u których wystąpił dany punkt końcowy

N	Liczebność grupy
NEP	Brak progresji niesprawności (<i>No Evidence of Progression</i>)
NEPAD	Brak progresji niesprawności lub aktywności choroby (<i>No Evidence of Progression or Active Disease</i>)
NNH	Liczba pacjentów, u których stosowanie danej technologii medycznej, zamiast porównywanej, spowoduje pojawienie się jednego dodatkowego zdarzenia niepożądanego – efektu szkodliwego (<i>Number Needed to Harm</i>)
NNT	Liczba, która określa, ile osób musi zostać poddanych danej terapii, aby zapobiec wystąpieniu niekorzystnego epizodu klinicznego lub uzyskać pozytywny efekt u jednego z nich (<i>Number needed to treat</i>)
OB	Okres obserwacji
OR	Iloraz szans (<i>Odds Ratio</i>)
p	Poziom istotności statystycznej (wartość p)
PICO	Akronim pytania klinicznego: populacja, interwencja, komparator, wyniki/punkty końcowe (<i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i>)
PLC	Placebo
PML	Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia (<i>Progressive Multifocal Leukoencephalitis</i>)
PPMS	Pierwotnie postępująca postać stwardnienia rozsianego (<i>Primary Progressive Multiple Sclerosis</i>)
RCT	Randomizowane badanie kliniczne (<i>Randomized controlled trial</i>)
RD	Różnica ryzyk (<i>Risk difference</i>)
RR	Ryzyko względne (<i>Relative risk</i>)
SAE	Ciężkie zdarzenie niepożądane (<i>Serious adverse event</i>)
T25FW	Test szybkości marszu na dystansie 25 stóp (<i>Timed 25-Foot Walk</i>)

1. WSTĘP

Celem analizy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii okrelizumabem (OKR) u dorosłych pacjentów z wczesną, pierwotnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego (PPMS) z niesprawnością ocenioną na 3 do 6,5 pkt. w skali EDSS, czasem trwania choroby od pierwszych objawów nie dłuższym niż 15 lat, a także z obecnością cech radiologicznych charakterystycznych dla aktywności zapalnej (≥ 1 ognisko gadolinozależne lub ≥ 1 nowa lub powiększająca się zmiana w sekwencji T2).

W ramach niniejszego dokumentu przedstawiono uzupełnienie wyników badania ORATORIO obejmujące dodatkową analizę dla punktów końcowych odnośnie do skuteczności (NEPAD, NEP) przedstawioną w publikacji pełnotekstowej Wolinsky 2018a¹ oraz dane pochodzące z obserwacji długoterminowej obejmującej długi, 5,5-letni okres obserwacji opisane w doniesieniach konferencyjnych Wolinsky 2018b² i Hauser 2018³.

Tabela 1.
Szczegółowy zakres analizy klinicznej - schemat PICO

Obszar	Definicja
Populacja	Dorośli pacjenci z wczesną, pierwotnie postępującą postacią MS z niesprawnością ocenioną na 3 do 6,5 pkt w skali EDSS, czasem trwania choroby od pierwszych objawów nie dłuższym niż 15 lat a także z obecnością cech radiologicznych charakterystycznych dla aktywności zapalnej (≥ 1 ognisko gadolinozależne lub ≥ 1 nowa lub powiększająca się zmiana w sekwencji T2 w stosunku do poprzednio wykonanego badania)
Oceniana interwencja	Okrelizumab w dawce 600 mg podawane co 24 tyg.
Komparatory	BSC (<i>Best Supportive Care</i>) najlepsza dostępna terapia objawowa, która w badaniach klinicznych odpowiada grupie otrzymującej placebo
Punkty końcowe	Analiza skuteczności <ul style="list-style-type: none"> • Progresja niesprawności • Przebieg choroby (NEP, NEPAD) • Zmiany w obrazie MRI • Jakość życia (SF-36, MFIS) • Zaprzestanie leczenia
	Analiza bezpieczeństwa <ul style="list-style-type: none"> • Zdarzenia niepożądane ogółem • Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem • Zdarzenia niepożądane z uwzględnieniem podziału na rodzaj AE

¹ Ann Neurol. 2018 Oct;84(4):527-536. doi: 10.1002/ana.25313.; Evaluation of no evidence of progression or active disease (NEPAD) in patients with primary progressive multiple sclerosis in the ORATORIO trial.; Wolinsky JS, Montalban X, Hauser SL, Giovannoni G, Vermersch P, Bernasconi C, Deol-Bhullar G, Garren H, Chin P, Belachew S, Kappos L.

² 34th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS); 10–12 October 2018; Berlin, Germany; Sustained Reduction in Confirmed Disability Progression in Patients With Primary Progressive Multiple Sclerosis Treated With Ocrelizumab in the Open-Label Extension Period of the Phase III ORATORIO Trial; JS Wolinsky, B Brochet, X Montalban, RT Naismith, M Manfrini, M Garas, P Villoslada, F Model, L Mehta, S Hubeaux, L Kappos, SL Hauser

³ 34th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS); 10–12 October 2018; Berlin, Germany; Safety of Ocrelizumab in Multiple Sclerosis: Updated Analysis in Patients With Relapsing and Primary Progressive Multiple Sclerosis; SL Hauser, L Kappos, X Montalban, R Hughes, H Koendgen, J McNamara, A Pradhan, D Wormser, JS Wolinsky

2. WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ

2.1. Długoterminowe stosowanie okrelizumabu

W badaniu ORATORIO skuteczność oraz bezpieczeństwo terapii oceniono także w trakcie otwartej fazy przedłużonej (OLE, ang. *open-label extension*).

Pacjenci po zakończeniu podwójnie zaślepionej fazy (DB, ang. *double-blind*) mieli możliwość kontynuowania terapii w ramach fazy rozszerzonej, podczas której stopniowo ujawniano alokacje pacjentów (ECP, ang. *extended controlled period*) oraz jej przedłużenia (otwarta faza OLE, ang. *open-label extension*), w trakcie których pacjenci z grupy BSC przechodzili na leczenie OKR (grupa BSC→OKR; Rysunek 1, Tabela 2). Wyniki dla przedłużonej fazy otwartej dostępne są w doniesieniach konferencyjnych Wolinsky 2018b i Hauser 2018 (okres obserwacji: 5,5 roku, cut-off: luty 2018 roku).

Zdecydowana większość pacjentów w badaniu ORATORIO po zakończeniu fazy BD kontynuowała terapię OKR w ramach fazy OLE (74% pacjentów z ramienia OKR oraz 64% pacjentów z ramienia BSC). W obu ramionach ≥80% pacjentów ukończyło 96 tygodni leczenia OKR (Tabela 2) i ponad 90% kontynuowało leczenie OKR (na dzień 5.02.2018). Tylko 0,8% w ramieniu OKR i 1,3% w ramieniu BSC→OKR przerwało leczenie OKR w fazie OLE z powodu braku skuteczności.

Rysunek 1.
Schemat faz badania ORATORIO (Wolinsky 2018b)

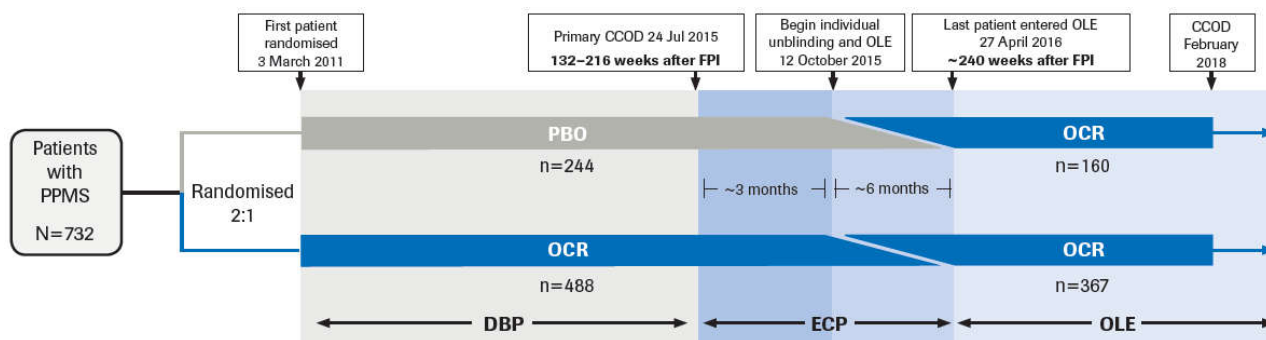


Tabela 2.
Pacjenci biorący udział w badaniu ORATORIO – faza DB i OLE

Kontynuowanie terapii	n/N (%)	
	OKR	BSC→OKR
Pacjenci, którzy rozpoczęli leczenie w ramach DB	488	244
Pacjenci, którzy ukończyli 144 tygodnie leczenia w ramach DB	386/488 (79%)	158/244 (65%)
Pacjenci, kontynuujący terapię w ramach OLE po zakończeniu DB	362/488 (74%)	155/158 (64%)
Pacjenci, kontynuujący terapię w ramach OLE po zaprzestaniu terapii DB	5/488 (1%)	5/244 (2%)
Pacjenci, którzy ukończyli 96 tygodni leczenia w ramach OLE	295/367 (80%)	130/160 (81%)
Pacjenci, kontynuujący terapię w ramach OLE w momencie cut-off	336/367 (92%)	146/160 (91%)

2.1.1. Progresa niesprawności

Korzystny wpływ OKR na opóźnienie wystąpienia progresji niesprawności został utrzymany podczas długiego, trwającego 5,5 roku okresu obserwacji i leczenia OKR.

Odsetki chorych z CDP24, cCDP24 oraz 20% pogorszeniem wyniku testu T25FW i testu 9HPT obserwowane w fazie OLE były jedynie nieznacznie wyższe w porównaniu do wyników uzyskanych na koniec fazy podwójnie zaślepionej (DB). Po 5,5-letnim okresie obserwacji częstość występowania progresji niesprawności była niższa w grupie pacjentów, którzy stale stosowali OKR, począwszy od fazy DB w porównaniu z chorymi, którzy rozpoczęli leczenie OKR później -dopiero w ramach otwartej fazy badania. Progresa niesprawności (EDSS) oraz wyniki 9HPT były niższe u pacjentów, którzy otrzymywali okrelizumab wcześniej (grupa OKR-OKR) niż pacjenci, którzy otrzymywali najpierw placebo (BSC→OKR). (Tabela 3, Wykres 1, Wykres 2, Wykres 3, Wykres 4).

Tabela 3.
Progresa niesprawności utrzymująca się ≥ 24 tyg. w badaniu ORATORIO

Punkt końcowy	n/N (%)		Różnica % [CI95%]	p*
	OKR	BSC→OKR		
12 tyg. po włączeniu do OLE pierwszego pacjenta (168. tydzień obserwacji)				
CDP24	121/367 (33%)	72/160 (45%)	11,39 [3,43; 19,35]	0,0050
cCDP24	206/367 (56%)	117/160 (73%)	17,04 [9,64; 24,43]	<0,001
20% ↓ T25FW	172/367 (47%)	96/160 (60%)	13,03 [5,06; 21,00]	0,0014
20% ↓ 9HPT	66/367 (18%)	48/160 (30%)	11,84 [4,61; 19,07]	0,0013
W momencie cut-off (264. tydzień obserwacji)				
CDP24	176/367 (48%)	93/160 (58%)	9,61 (1,34; 17,87)	0,0227
cCDP24	253/367 (69%)	125/160 (78%)	8,96 [2,03; 15,90]	0,0113
20% ↓ T25FW	217/367 (59%)	107/160 (67%)	8,31 [0,46; 16,17]	0,0380
20% ↓ 9HPT	95/367 (26%)	64/160 (40%)	13,35 [5,26; 21,44]	0,0012

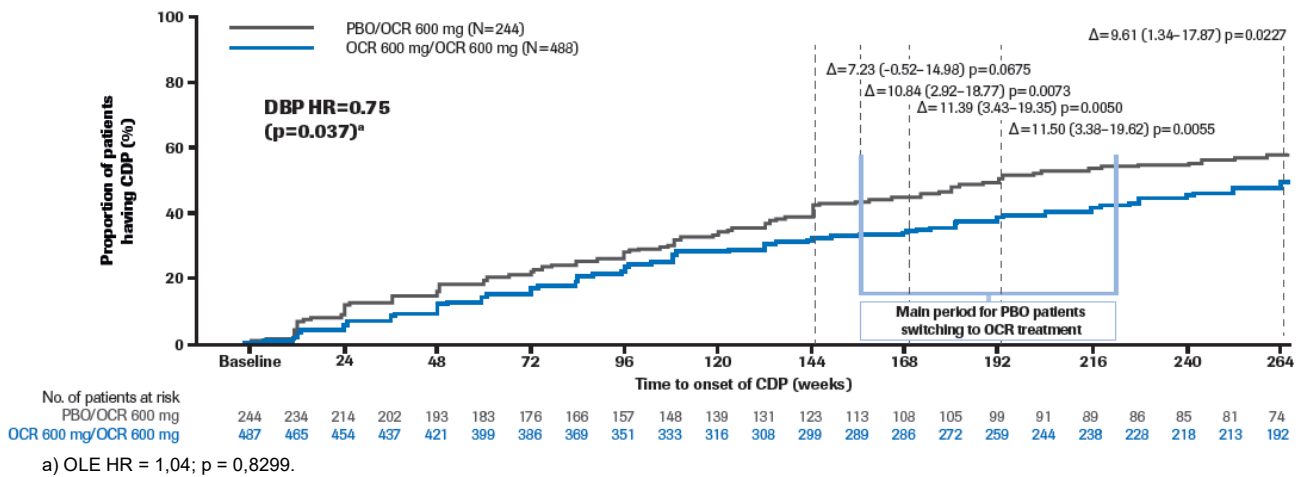
* Dane raportowane w publikacji.

Tabela 4.
Progresa niesprawności utrzymująca się ≥ 24 tyg. w badaniu ORATORIO – wyłącznie faza OLE

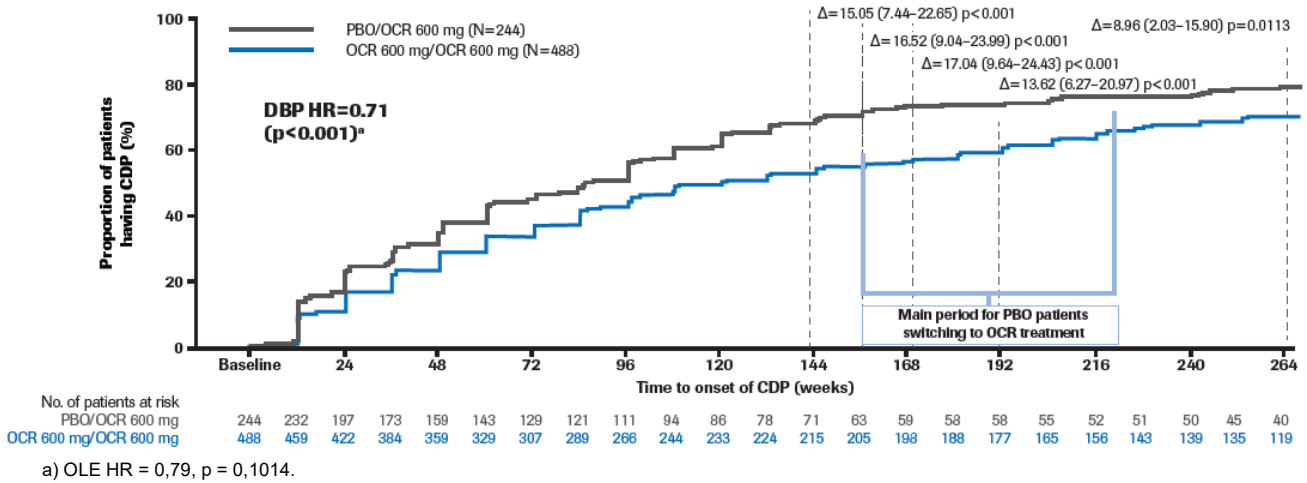
Punkt końcowy	HR [CI95%]	p*
CDP24	1,04 [bd]	0,8299
cCDP24	0,79 [bd]	0,1014
20% ↓ T25FW	0,74 [bd]	0,0949
20% ↓ 9HPT	0,67 [bd]	0,1341

* Dane raportowane w publikacji.

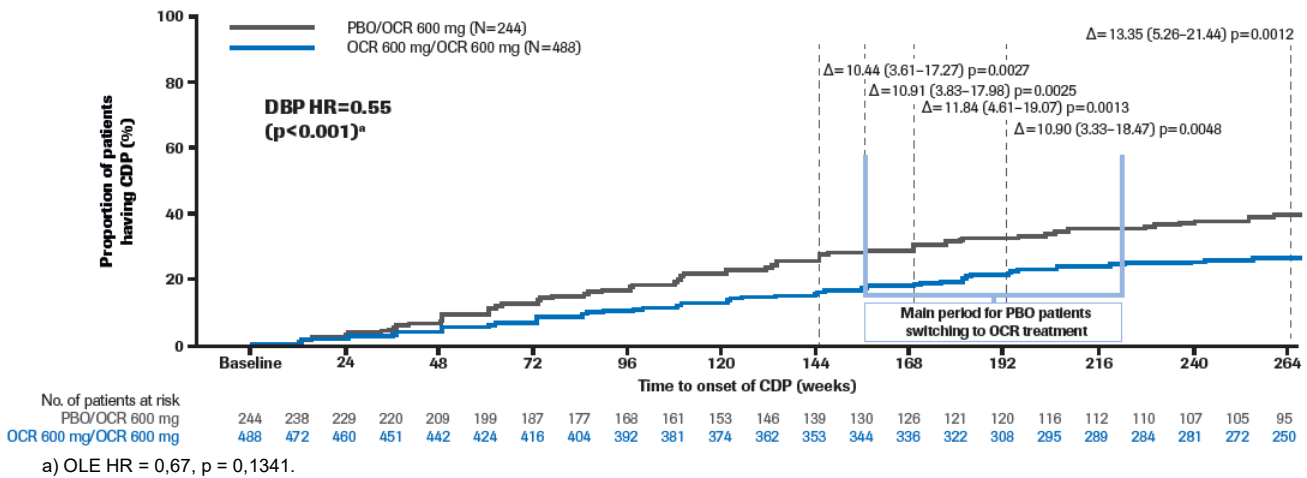
Wykres 1.
Progresja niesprawności utrzymująca się ≥24 tyg. w badaniu ORATORIO – CDP24 (Wolinsky 2018b)



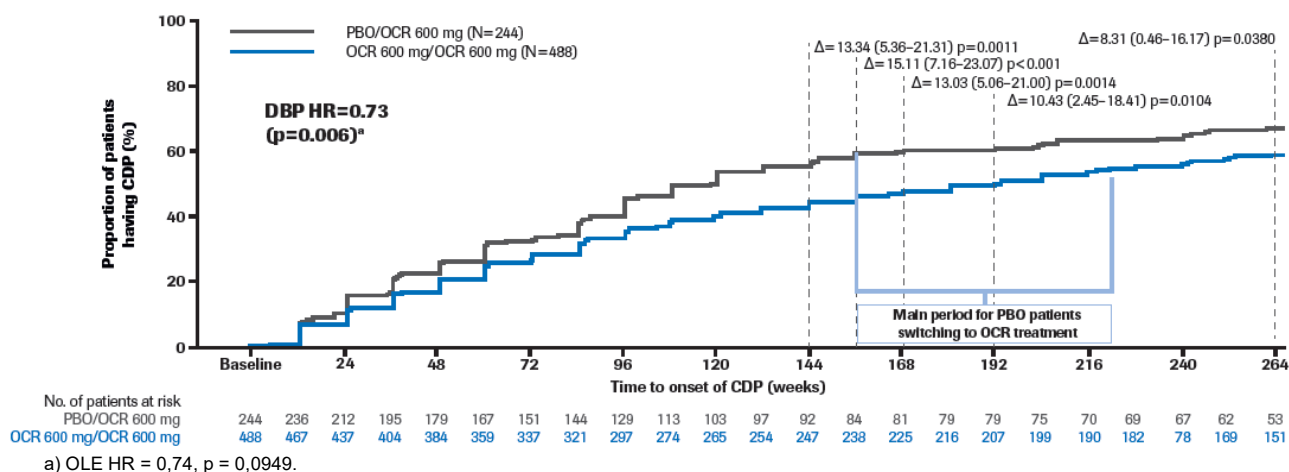
Wykres 2.
Progresja niesprawności utrzymująca się ≥24 tyg. w badaniu ORATORIO – cCDP24 (Wolinsky 2018b)



Wykres 3.
Progresja niesprawności utrzymująca się ≥24 tyg. w badaniu ORATORIO – 20% ↓ 9HPT (Wolinsky 2018b)



Wykres 4.

Progresa niesprawności utrzymująca się ≥ 24 tyg. w badaniu ORATORIO – 20% \downarrow T25FW (Wolinsky 2018b)

2.1.2. Zaprzestanie leczenia

W trakcie trwania fazy przedłużonej badania ORATORIO nie odnotowano różnic pomiędzy ramionami badania odnośnie do zaprzestania leczenia OKR ogółem, jak również z powodu szczegółowych poszczególnych przyczyn (Tabela 5). Odsetek pacjentów zaprzestających terapii OKR z powodu zdarzeń niepożądanych był bardzo niski (1–2%).

Tabela 5.
Zaprzestanie leczenia w badaniu ORATORIO (faza OLE)

Punkt końcowy	OKR n/N (%)	BSC→OKR n/N (%)
Zaprzestanie leczenia ogółem	31/367 (8%)	14/160 (9%)
Zaprzestanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych	5/367 (1%)	3/160 (2%)
Zaprzestanie leczenia z powodu zgonu	5/367 (1%)	1/160 (1%)
Zaprzestanie leczenia z powodu braku skuteczności	3/367 (1%)	2/160 (1%)
Utrata z badania	1/367 (<1%)	0/160 (0%)
Inne przyczyny	10/367 (3%)	2/160 (1%)
Zaprzestanie leczenia z powodu decyzji lekarza	1/367 (<1%)	0/160 (0%)
Zaprzestanie leczenia z powodu naruszenie protokołu	0/367 (0%)	1/160 (1%)
Zaprzestanie leczenia z powodu wycofania zgody	6/367 (2%)	5/160 (3%)

2.1.3. Bezpieczeństwo terapii

Analiza bezpieczeństwa została przeprowadzona w oparciu o wyniki fazy DB badania ORATORIO, a także została poszerzona o wyniki obejmujące pacjentów ze stwardnieniem rozsianym leczonych OKR w ramach badań fazy II i III i ich przedłużeń.

W momencie cut-off (luty 2018 roku) współczynnik infekcji wśród wszystkich pacjentów, którzy otrzymali OKR wynosił 74,5/100 pacjento-lat [72,9; 76,1] i był spójny z wynikami obserwowanymi w analizie

podstawowej badania ORATORIO (Tabela 6). Wśród pacjentów z PPMS współczynnik ciężkich infekcji wzrastał pomiędzy 3 a 5 rokiem leczenia (Wykres 5), spadł jednak w 6 roku leczenia. W momencie cut-off odnotowano 2 przypadki ciężkiej infekcji oportunistycznej, żadna z nich nie prowadziła do zgonu.

Do września 2018 roku nie odnotowano żadnych związanych ze stosowaniem OKR przypadków postępującej leukoencefalopatii wielogniskowej (PML, ang. *progressive multifocal leukoencephalopathy*). Potwierdzono 6 przypadków PML (żaden nie prowadził do zgonu), raportowanych poza badaniami klinicznymi w których stosowano OKR, które wystąpiły u pacjentów w trakcie wcześniejszej terapii modyfikującej przebieg choroby. Wszystkie przypadki PML zostały zaobserwowane przez lekarzy prowadzących terapię i zostały zgłoszone jako związane z poprzednim leczeniem natalizumabem (5 przypadków) lub fingolimodem (1 przypadek).

W trakcie terapii surowy współczynnik zachorowalności na nowotwory złośliwe wśród wszystkich pacjentów, którzy otrzymali OKR oscylował i pozostawał w zakresie zgodnym z danymi epidemiologicznymi dla populacji ze stwardnieniem rozsianym. W tej samej grupie pacjentów, standaryzowane współczynniki zachorowalności (odnośnie do płci i wieku) na nowotwory złośliwe z wyjątkiem nieczerniakowego raka skóry pozostawały na zbliżonym poziomie w trakcie trwania badania. Wśród pacjentek, które otrzymywały OKR zarówno surowy, jak i standaryzowany (odnośnie do wieku) współczynnik zachorowalności na raka piersi pozostawał bez zmian w trakcie terapii (Wykres 6).

Tabela 6.
AE w badaniu ORATORIO w fazie DB oraz AE wśród wszystkich pacjentów leczonych OKR

Punkt końcowy	DB, współczynnik* [95% CI]		OKR faza II/III + OLE b,d,e, współczynnik* [95% CI]	OKR ogółem ^{c,d,e} , współczynnik* [95% CI]
	OKR ^{a,d}	BSC ^{a,d}		
AE ogółem^f	252 [244; 260]	259 [247; 271]	219 [216; 222]	242 [239; 245]
SAE ogółem	10,15 [8,65; 11,83]	12,07 [9,68; 14,87]	7,65 [7,10; 8,23]	7,23 [6,73; 7,75]
Zgony ogółem	0,25 [0,07; 0,64]	0,41 [0,08; 1,20]	0,18 [0,11; 0,29]	0,16 [0,09; 0,25]
AE prowadzące do zaprzestania terapii	1,25 [0,76; 1,92]	1,10 [0,47; 2,16]	1,21 [0,99; 1,45]	1,06 [0,88; 1,27]
Infekcje i zakażenia pasożytnicze^f	70,8 [66,8; 75,0]	72,5 [66,5; 75,0]	71,5 [69,8; 73,2]	74,5 [72,9; 76,1]
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach^f	43,5 [40,3; 46,8]	36,3 [32,1; 41,0]	30,2 [29,1; 31,3]	37,0 [35,9; 38,2]
Zaburzenia układu nerwowego^f	22,6 [20,3; 25,1]	22,4 [19,1; 26,1]	20,1 [19,2; 21,0]	24,0 [23,1; 25,0]
Zaburzenia mięśniowo- szkieletowe i tkanki łącznej^f	22,8 [20,5; 25,3]	31,7 [27,7; 36,0]	19,0 [18,1; 19,9]	20,4 [19,6; 21,3]
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania^f	12,7 [11,0; 14,6]	15,6 [12,9; 18,8]	10,5 [9,9; 11,2]	13,0 [12,3; 13,7]
Zaburzenia psychiczne^f	7,7 [6,4; 9,2]	11,8 [9,4; 14,6]	7,6 [7,1; 8,2]	8,5 [7,9; 9,0]
Nowotwory złośliwe^{f,g}	0,93 [0,52; 1,54]	0,27 [0,03; 0,99]	0,51 [0,38; 0,68]	0,45 [0,33; 0,60]

* Na 100 pacjento-lat.

a) Pacjenci, którzy otrzymali OKR lub BSC w badaniu ORATORIO w fazie DB.

b) Pacjenci, którzy otrzymali OKR w badaniach dla OKR II/III fazy oraz w fazach OLE, wyniki dla pacjentów otrzymujących leczenie w ramach BSC zostały włączone do analizy po przejściu na leczenie OKR.

c) Pacjenci, którzy otrzymali OKR w badaniach II/III fazy, w fazach OLE oraz w badaniach: VELOCE, CHORDS, CASTING, OBOE.

d) AE występujące >1 raz u jednego pacjenta były liczone wielokrotnie (z wyjątkiem nowotworów).

e) W momencie cut-off (dla badań II fazy oraz CHORDS, CASTING, OBOE: styczeń 2018).

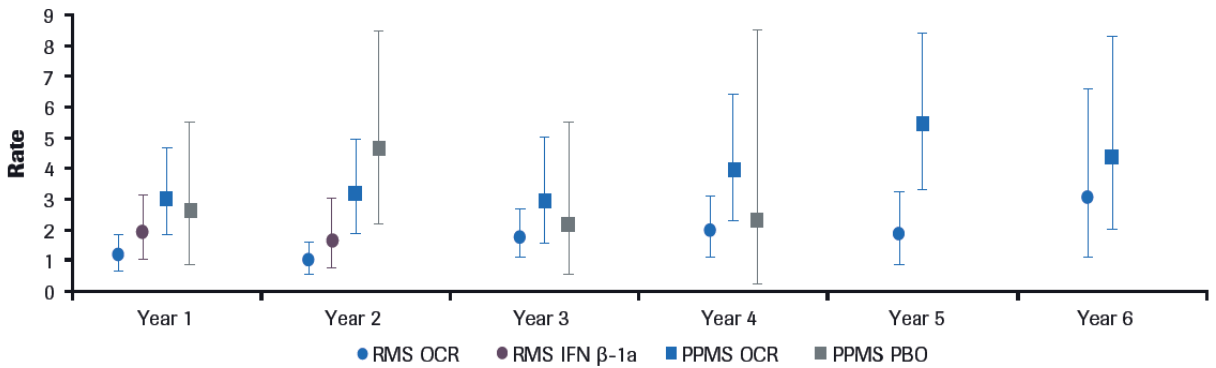
f) Dotyczy AE zgodnie z MedDRA wersje 18.0, 18.1, 19.1, 20.0 oraz 20.1.

g) Definiowane jako nowotwory złośliwe (ang. *malignant tumous*) wg MedDRA. Raportowane jako wskaźnik/100 pacjento-lat od pierwszego nowotworu złośliwego.

Wykres 5.

Współczynnik ciężkich infekcji w badaniach III fazy oraz fazach ich przedłużeniu

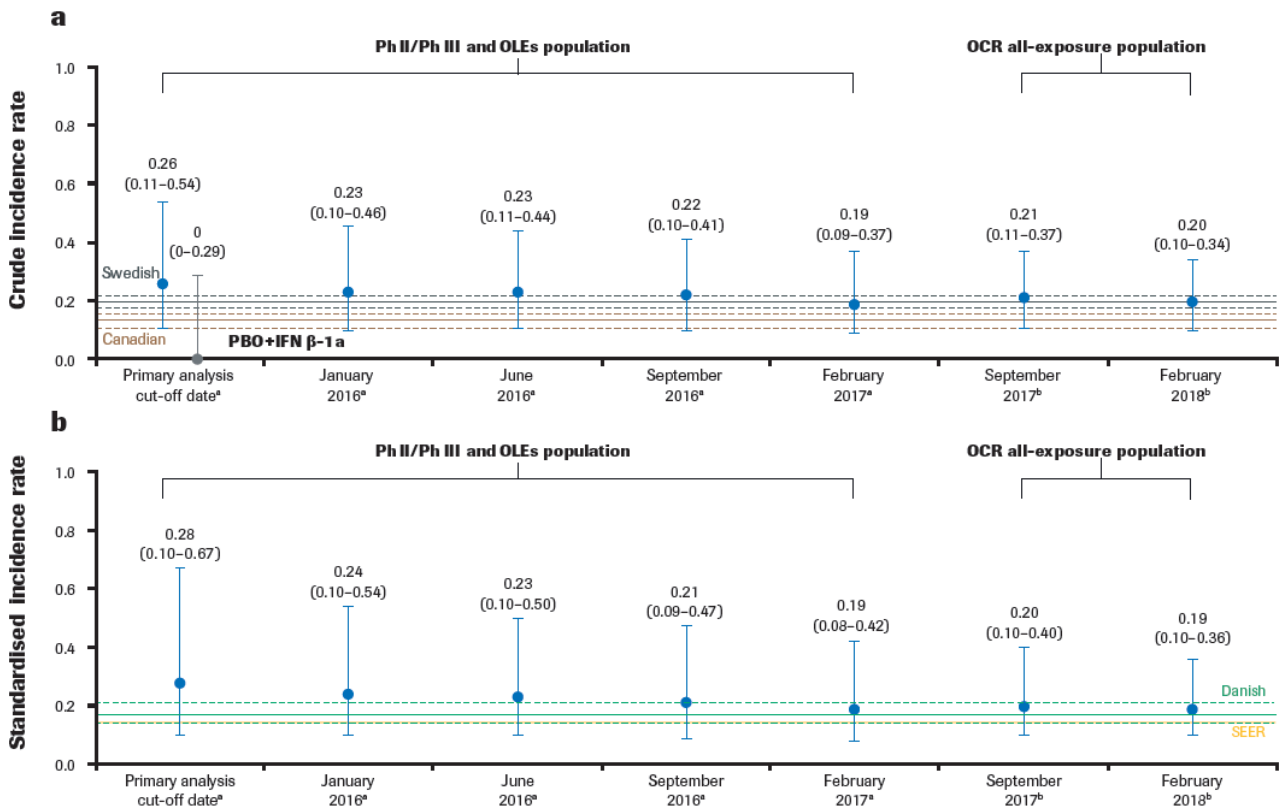
PPMS exposure (PY): 633 OCR; 235 PBO 601 OCR; 217 PBO 442 OCR; 186 PBO 403 OCR; 85 PBO 368 OCR 206 OCR
 RMS exposure (PY): 1,422 OCR; 793 IFN β-1a 1,360 OCR; 606 IFN β-1a 1,254 OCR 882 OCR 609 OCR 198 OCR



Wyniki dla 5 i 6 roku leczenia (BSC) oraz 7 roku leczenia (OKR) były ograniczone i nie zostały przedstawione na wykresie. Dotyczy AE zgodnie z MedDRA wersja 20.1. AE występujące >1 raz u jednego pacjenta były liczone wielokrotnie. Ciężkie infekcje były definiowane jako infekcje i zarażenia pasożytnicze (ang. *infections and infestations*) wg MedDRA wraz z uwzględnieniem ciężkości (ang. *Is the event non-serious or serious?*) z karty obserwacji.

Wykres 6.

Surowe oraz standaryzowane współczynniki zachorowalności na raka piersi obserwowane w badaniach dla OKR (a) surowe współczynniki porównane z danymi z dwóch rejestrów, szwedzkiego i kanadyjskiego (b) współczynniki standaryzowane odnośnie do wieku, porównane z rejestrem duńskim oraz SEER



SEER – Surveillance, Epidemiology, and End Results. <https://seer.cancer.gov/>

2.2. Dodatkowe wyniki badania ORATORIO dotyczące skuteczności

W publikacji dodatkowej do badania ORATORIO (Wolinsky 2018a) oceniano skuteczność OKR w porównaniu z BCS w ramach analizy retrospektywnej (*post hoc*) dla fazy podwójnie zaślepionej badania (punkt odcięcia: 24 lipca 2015 r.).

W publikacji raportowano wyniki dla stanu choroby bez progresji (NEP) oraz odnośnie do braku aktywności choroby lub progresji (NEPAD) ocenianych w 120. tygodniu terapii, w ramach trzech różnych analiz:

- w populacji zgodnej z intencją leczenia (ITT) przeprowadzono analizę wrażliwości (*post-hoc*) z uwzględnieniem imputacji wyników dla pacjentów wcześniej zaprzestających terapii z innego powodu niż brak skuteczności lub zgon, dla których przyjęto, że w momencie zaprzestania terapii:
 - mają stwierdzony NEP/NEPAD – scenariusz najlepszych wyników,
 - mają stwierdzoną progresję niesprawności (EP, ang. *Evidence of Progression*) / stwierdzoną aktywność choroby lub progresję niesprawności (EPAD, ang. *Evidence of Progression or Active Disease*) – scenariusz najgorszych wyników,
- w populacji ze zmodyfikowaną intencją leczenia (mITT–NEPAD), obejmującą pacjentów populacji ITT z wykluczeniem tych dla których w *baseline* brakowało wyników w skali EDSS, T25FW, 9HPT lub pacjentów zaprzestających terapii przed 120. tyg. leczenia z innego powodu niż brak skuteczności lub zgon, dla których przyjęto, że w momencie zaprzestania terapii mają stwierdzony NEPAD,
- w populacji ze zmodyfikowaną intencją leczenia (mITT–NEP), obejmującą pacjentów populacji ITT z wykluczeniem tych dla których w *baseline* brakowało wyników w skali EDSS, T25FW, 9HPT lub pacjentów zaprzestających terapii przed 120. tyg. leczenia z innego powodu niż brak skuteczności lub zgon, dla których przyjęto, że w momencie zaprzestania terapii mają stwierdzony NEP.

Definicje raportowanych punktów końcowych w publikacji dodatkowej były takie same jak definicje w publikacji głównej badania ORATORIO:

- NEP: brak wystąpienia CDP12, brak pogorszenia $\geq 20\%$ wyniku T25FW ($20\% \downarrow$ T25FW) i brak pogorszenia $\geq 20\%$ wyniku 9HPT ($20\% \downarrow$ 9HPT),
- NEPAD: brak klinicznych dowodów na progresję choroby (NEP, tj. brak CDP12⁴ oraz brak $\geq 20\%$ pogorszenia wyniku testów T25FW oraz 9HPT trwającego ≥ 12 tygodni), a także brak klinicznych dowodów na aktywność choroby (brak nowych/powiększających się zmian T2 i brak zmian Gd+ w obrazie T1) oraz brak rzutów⁵.

⁴ Brak progresji niesprawności wzrost wyniku na skali EDSS o $\geq 1/0,5$ punktu jeśli wartość początkowa EDSS była równa odpowiednio $\leq 5,5 / > 5,5$, trwający przez ≥ 12 tyg.

⁵ Pojawienie się nowych lub pogorszenie obecnych wcześniej objawów neurologicznych wynikających z SM (≥ 1), trwające ≥ 24 godz., następujące bezpośrednio po względnie stabilnym, trwającym ≥ 30 dni okresie remisji. Pojawienie się tych objawów powinno skutkować obniżeniem wyniku w EDSS o $\geq 0,5$ pkt lub ≥ 2 pkt w odpowiedniej skali FSS, lub ≥ 1 pkt. na ≥ 2 odpowiednich FSS.

2.2.1. Przebieg choroby oraz zmiany w obrazie MRI

2.2.1.1. Analiza zgodna z intencją leczenia (ITT)

W analizie wrażliwości (*post hoc*) przeprowadzonej w populacji ITT wykazano, że odsetek chorych bez progresji (NEP) lub z brakiem aktywności choroby lub bez progresji (NEPAD) do 120. tygodnia badania był wyższy w grupie OKR niż u pacjentów z ramienia BSC, a zaobserwowana różnica osiągnęła próg istotności statystycznej zarówno w lepszym, jak i gorszym wariacie w zależności od metody imputacji danych dla pacjentów wcześniej zaprzestających terapii (Tabela 7). Wykazano ponadto, że stosowanie OKR w porównaniu z BSC wiązało się z istotnym statystycznie wydłużeniem czasu bez progresji niesprawności lub aktywności choroby (NEPAD, HR = 1,72 [1,44; 2,05], Wykres 7).

Tabela 7.

Stan bez aktywności choroby oraz bez progresji (NEPAD) i stan choroby bez progresji (NEP) w badaniu ORATORIO – punkty końcowe dychotomiczne utrzymujący się ≥ 12 tyg. oceniane pomiędzy *baseline* a tygodniem 120.

Imputacja brakujących danych	n/N (%)		RR [CI95%]*	OR [CI95%]	NNT [CI95%]	p*
	OKR	BSC				
Złożony PK (NEPAD)						
Najlepszy scenariusz ^a	163/487 (34%)	32/244 (13%)	2,55 [1,80; 3,60]	3,33 [2,20; 5,06]	5 [4; 7]	<0,001
Najgorszy scenariusz ^b	140/487 (29%)	22/244 (9%)	3,17 [2,08; 4,83]	4,07 [2,52; 6,58]	6 [4; 7]	<0,001
Złożony PK (NEP)						
Najlepszy scenariusz ^a	223/487 (46%)	81/244 (33%)	1,38 [1,13; 1,69]	1,70 [1,23; 2,34]	8 [6; 20]	0,001
Najgorszy scenariusz ^b	197/487 (41%)	67/244 (28%)	1,47 [1,17; 1,85]	1,79 [1,28; 2,51]	8 [5; 17]	<0,001

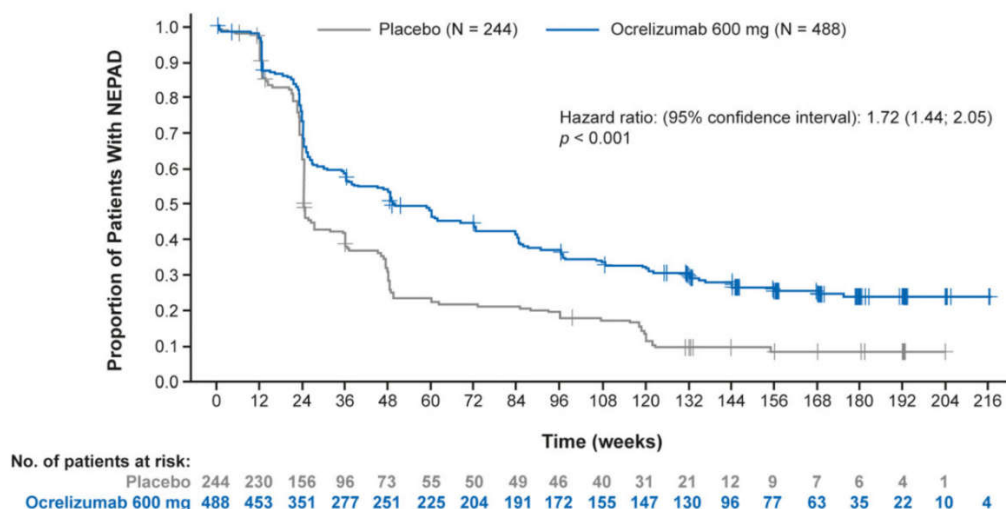
* Dane raportowane w publikacji. NEP – brak progresji niesprawności (ang. *No Evidence of Progression*); NEPAD – brak progresji niesprawności lub aktywności choroby (ang. *No Evidence of Progression or Active Disease*);

a) Dla pacjentów wcześniej zaprzestających terapii z innego powodu niż brak skuteczności lub zgon przyjęto, że w momencie zaprzestania terapii mają NEPAD.

b) Dla pacjentów wcześniej zaprzestających terapii z innego powodu niż brak skuteczności lub zgon przyjęto, że w momencie zaprzestania terapii mają EPAD obecność progresji niesprawności lub aktywności choroby (ang. *Evidence of Progression or Active Disease*).

Wykres 7.

Czas utrzymania się stanu bez progresji niesprawności lub aktywności choroby (NEPAD) w badaniu ORATORIO



Pacjentów uznawano za nieosiągających NEPAD, gdy stwierdzono EPAD (wystąpienie nawrotu/rzutu choroby definiowane zgodnie z protokołem, CDP12, 20% ↓ T25FW, 20% ↓ 9HPT utrzymujące się 12 tyg. lub odnotowano aktywność/zmiany w MRI mózgu).

2.2.1.2. Analiza zgodna ze zmodyfikowaną intencją leczenia (mITT–NEPAD)

W analizie *post hoc* przeprowadzonej w populacji mITT–NEPAD odsetek pacjentów spełniających kryteria NEPAD do 120. tygodnia był znamienne statystycznie wyższy w grupie leczonej OKR niż w ramieniu kontrolnym, zarówno dla NEPAD utrzymującego się przez co najmniej 12 tygodni (Tabela 8), jak i przez co najmniej 24 tygodnie (Tabela 9). Istotną statystycznie przewagę OKR nad grupą kontrolną wykazano również w odniesieniu do większości punktów końcowych wchodzących w skład każdej z trzech komponent NEPAD (progresja niesprawności, zmiany MRI, rzuty choroby) – różnice na korzyść OKR były istotne statystycznie zarówno dla NEPAD utrzymującego się przez ≥ 12 , jak i przez ≥ 24 tygodnie (Tabela 8, Tabela 9).

Analiza w podgrupach

W analizie *post hoc* przeprowadzonej w populacji mITT–NEPAD przeprowadzono także analizę w podgrupach wyodrębnionych ze względu na charakterystykę początkową pacjentów (płeć) dla następujących punktów końcowych:

- NEPAD
- każda z trzech komponent NEPAD (progresja, zmiany MRI, rzuty choroby).

We wszystkich podgrupach w zależności od płci odsetek pacjentów z NEPAD do 120. tygodnia utrzymujący się przez co najmniej 12 tygodni, jak również dla każdej z jego komponent (progresja, zmiany MRI, rzuty choroby) był numerycznie wyższy w grupie OKR niż w ramieniu BSC (Tabela 10). Istotne statystycznie różnice na korzyść OKR wykazano dla NEPAD oraz dla większości punktów końcowych każdej z trzech komponent NEPAD (Tabela 10.). Nie zaobserwowano interakcji pomiędzy podgrupami w zależności od płci, zatem efekty terapeutyczne uzyskane w całej populacji mITT–NEPAD odpowiadają także efektom obserwowanym w analizowanych podgrupach chorych (Tabela 10).

Tabela 8.

Stan bez aktywności choroby oraz bez progresji (NEPAD) i stan choroby bez progresji (NEP) w badaniu ORATORIO – punkty końcowe dychotomiczne utrzymujący się ≥12 tyg. oceniane pomiędzy *baseline* a tygodniem 120.

	Punkt końcowy	n/N (%)		RR [CI95%]*	OR [CI95%]	NNT/RD [CI95%]	p*
		OKR	BSC				
	Złożony PK (NEPAD)	139/465 (30%)	22/234 (9%)	3,15 [2,07; 4,79]	4,11 [2,54; 6,65]	5 [4; 7]	<0,001
Przebieg choroby (brak progresji niepełno- sprawności)	Złożony PK (NEP)	201/465 (43%)	71/234 (30%)	1,42 [1,14; 1,77]	1,75 [1,25; 2,44]	8 [5; 19]	0,001
	Brak CDP12	320/465 (69%)	149/234 (64%)	1,08 [0,97; 1,21]	1,26 [0,90; 1,75]	RD = 0,05 [-0,02; 0,13]	0,16
	Brak 20% ↓ T25FW	239/465 (51%)	93/234 (40%)	1,29 [1,08; 1,55]	1,60 [1,17; 2,21]	9 [6; 26]	0,004
	Brak 20% ↓ 9HPT	383/465 (82%)	168/234 (72%)	1,14 [1,04; 1,25]	1,83 [1,27; 2,66]	10 [6; 27]	0,002
Brak zmian w obrazie MRI mózgu	Brak aktywności choroby w obrazie MRI mózgu	327/465 (70%)	62/234 (26%)	2,64 [2,12; 3,28]	6,57 [4,62; 9,35]	3 [2; 3]	<0,001
	Brak nowych lub powiększających się zmian T2-zależnych	328/465 (71%)	62/234 (27%)	2,64 [2,12; 3,29]	6,64 [4,67; 9,45]	3 [2; 3]	<0,001
	Brak powiększających się zmian gadolino-zależnych w obrazach T-1	434/465 (93%)	136/234 (58%)	1,60 [1,43; 1,79]	10,09 [6,45; 15,78]	3 [2; 4]	<0,001
	Brak rzutów choroby ^a	431/465 (93%)	194/234 (83%)	1,12 [1,05; 1,19]	2,61 [1,61; 4,26]	11 [7; 23]	<0,001
	Brak NEP-brak aktywności choroby w obrazie MRI mózgu	141/465 (30%)	22/234 (9%)	3,19 [2,10; 4,85]	4,19 [2,59; 6,79]	5 [4; 7]	<0,001
	Brak NEP-brak rzutów choroby ^a	196/465 (42%)	70/234 (30%)	1,41 [1,13; 1,76]	1,71 [1,22; 2,39]	9 [6; 21]	0,002
	Brak rzutów choroby ^a i brak aktywności choroby w obrazie MRI mózgu	316/465 (68%)	59/234 (25%)	2,68 [2,13; 3,36]	6,29 [4,42; 8,96]	3 [3; 3]	<0,001

NEP – brak progresji niesprawności (ang. *No Evidence of Progression*); NEPAD – brak progresji niesprawności lub aktywności choroby (ang. *No Evidence of Progression or Active Disease*);

* Dane raportowane w publikacji.

a) Nawrót/rzut choroby zgodnie z protokołem definiowany jako wystąpienie nowych lub pogarszających się objawów neurologicznych MS trwających ≥ 24 godz., poprzedzonych stabilnością neurologiczną trwającą ≥30 dni, z towarzyszącym pogorszeniem wyrażonym wzrostem wyniku EDSS o ≥0,5 pkt lub wzrostem jednego wyniku w skali FSS o ≥2 pkt lub o 1 pkt. dla więcej niż jednego wyniku kwalifikującego się do skali FSS.

Tabela 9.

Stan bez aktywności choroby oraz bez progresji (NEPAD) i stan choroby bez progresji (NEP) w badaniu ORATORIO – punkty końcowe dychotomiczne utrzymujący się ≥24 tyg. oceniane pomiędzy *baseline* a tygodniem 120.

Punkt końcowy	n/N (%)		RR [CI95%]*	OR [CI95%]	NNT/RD [CI95%]	p*	
	OKR	BSC					
Złożony PK (NEPAD)	162/465 (35%)	24/234 (10%)	3,37 [2,26; 5,01]	4,68 [2,94; 7,44]	5 [4; 6]	<0,001	
Przebieg choroby (brak progresji niepełnosprawności)	Złożony PK (NEP)	232/465 (50%)	1,39 [1,15; 1,69]	1,78 [1,29; 2,46]	8 [5; 16]	<0,001	
	Brak CDP24	330/465 (71%)	154/234 (66%)	1,08 [0,97; 1,20]	1,27 [0,91; 1,78]	RD = 0,05 [-0,02; 0,13]	0,16
	Brak 20% ↓ T25FW	270/465 (58%)	108/234 (46%)	1,26 [1,08; 1,48]	1,62 [1,18; 2,22]	9 [6; 25]	0,003
	Brak 20% ↓ 9HPT	393/465 (85%)	174/234 (74%)	1,13 [1,04; 1,23]	1,88 [1,28; 2,77]	10 [7; 28]	0,002
Brak zmian w obrazie MRI mózgu	Brak aktywności choroby w obrazie MRI mózgu	327/465 (70%)	62/234 (27%)	2,64 [2,12; 3,28]	6,57 [4,62; 9,35]	3 [2; 3]	<0,001
	Brak nowych lub powiększających się zmian T2-zależnych	328/465 (71%)	62/234 (27%)	2,64 [2,12; 3,29]	6,64 [4,67; 9,45]	3 [2; 3]	<0,001
	Brak powiększających się zmian gadolino-zależnych w obrazach T-1	434/465 (93%)	136/234 (58%)	1,60 [1,43; 1,79]	10,09 [6,45; 15,78]	3 [3; 4]	<0,001
Brak rzutów choroby^a	431/465 (93%)	194/234 (83%)	1,12 [1,05; 1,19]	2,61 [1,61; 4,26]	11 [7; 23]	<0,001	

NEP – brak progresji niesprawności (ang. *No Evidence of Progression*); NEPAD – brak progresji niesprawności lub aktywności choroby (ang. *No Evidence of Progression or Active Disease*);

* Dane raportowane w publikacji.

a) Nawrót/rzut choroby zgodnie z protokołem definiowany jako wystąpienie nowych lub pogarszających się objawów neurologicznych MS trwających ≥ 24 godz., poprzedzonych stabilnością neurologiczną trwającą ≥30 dni, z towarzyszącym pogorszeniem wyrażonym wzrostem wyniku EDSS o ≥0,5 pkt lub wzrostem jednego wyniku w skali FSS o ≥2 pkt lub o 1 pkt. dla więcej niż jednego wyniku kwalifikującego się do skali FSS.

Tabela 10.

Stan bez aktywności choroby oraz bez progresji (NEPAD) i stan choroby bez progresji (NEP) w badaniu ORATORIO – analiza w podgrupach w zależności od płci – punkty końcowe dychotomiczne utrzymujące się ≥ 12 tyg. oceniane pomiędzy *baseline* a tygodniem 120.

Punkt końcowy	Podgrupa (płeć)	n/N (%)		RR [CI95%]*	OR [CI95%]	NNT/RD [CI95%]	p*	P dla interakcji
		OKR	BSC					
Złożony PK (NEPAD)	Żeńska	67/224 (30%)	13/117 (11%)	2,70 [1,56; 4,68]	3,41 [1,79; 6,50]	6 [4; 10]	<0,001	0,458
	Męska	72/241 (30%)	9/117 (8%)	3,73 [1,94; 7,17]	5,11 [2,45; 10,65]	5 [4; 7]	<0,001	
Złożony PK (NEP)	Żeńska	95/224 (42%)	38/117 (33%)	1,30 [0,96; 1,76]	1,53 [0,96; 2,45]	RD = 0,10 [-0,01; 0,21]	0,080	0,422
	Męska	106/241 (44%)	33/117 (28%)	1,56 [1,13; 2,16]	2,00 [1,24; 3,22]	7 [4; 19]	0,004	
Brak CDP12	Żeńska	150/224 (67%)	80/117 (68%)	0,98 [0,84; 1,14]	0,94 [0,58; 1,51]	RD = -0,01 [-0,12; 0,09]	0,79	0,102
	Męska	170/241 (71%)	69/117 (59%)	1,19 [1,00; 1,42]	1,67 [1,05; 2,64]	9 [5; 105]	0,035	
Brak 20% ↓ T25FW	Żeńska	116/224 (52%)	50/117 (43%)	1,20 [0,94; 1,54]	1,44 [0,92; 2,26]	RD = 0,09 [-0,02; 0,20]	0,13	0,457
	Męska	123/241 (51%)	43/117 (37%)	1,38 [1,06; 1,81]	1,79 [1,14; 2,82]	7 [4; 29]	0,012	
Brak 20% ↓ 9HPT	Żeńska	189/224 (84%)	88/117 (75%)	1,12 [1,00; 1,26]	1,78 [1,02; 3,09]	11 [6; 16 461]	0,037	0,634
	Męska	194/241 (81%)	80/117 (68%)	1,17 [1,02; 1,34]	1,91 [1,15; 3,16]	9 [5; 44]	0,015	
Brak aktywności choroby w obrazie MRI mózgu	Żeńska	162/224 (72%)	34/117 (29%)	2,51 [1,87; 3,38]	6,38 [3,89; 10,46]	3 [2; 4]	<0,001	0,688
	Męska	165/241 (69%)	28/117 (24%)	2,75 [1,98; 3,83]	6,90 [4,17; 11,43]	3 [2; 3]	<0,001	
Brak nowych lub powiększających się zmian T2-zależnych	Żeńska	162/224 (72%)	34/117 (29%)	2,51 [1,87; 3,38]	6,38 [3,89; 10,46]	3 [2; 4]	<0,001	0,663
	Męska	166/241 (69%)	28/117 (24%)	2,77 [1,99; 3,85]	7,04 [4,25; 11,65]	3 [2; 3]	<0,001	
Brak powiększających się zmian gadolino-zależnych w obrazach T-1	Żeńska	210/224 (94%)	69/117 (59%)	1,60 [1,37; 1,87]	10,43 [5,42; 20,08]	3 [3; 4]	<0,001	1,000
	Męska	224/241 (93%)	67/117 (57%)	1,60 [1,37; 1,88]	9,83 [5,32; 18,17]	3 [3; 4]	<0,001	
Brak rzutów choroby ^a	Żeńska	209/224 (93%)	100/117 (86%)	1,09 [1,01; 1,19]	2,37 [1,14; 4,94]	13 [7; 152]	0,018	0,509
	Męska	222/241 (92%)	94/117 (80%)	1,14 [1,04; 1,26]	2,86 [1,49; 5,50]	9 [6; 27]	0,001	

NEP – brak progresji niesprawności (ang. *No Evidence of Progression*); NEPAD – brak progresji niesprawności lub aktywności choroby (ang. *No Evidence of Progression or Active Disease*);

* Dane raportowane w publikacji.

a) Nawrót/rzut choroby zgodnie z protokołem definiowany jako wystąpienie nowych lub pogarszających się objawów neurologicznych MS trwających ≥ 24 godz., poprzedzonych stabilnością neurologiczną trwającą ≥ 30 dni, z towarzyszącym pogorszeniem wyrażonym wzrostem wyniku EDSS o $\geq 0,5$ pkt lub wzrostem jednego wyniku w skali FSS o ≥ 2 pkt lub o 1 pkt. dla więcej niż jednego wyniku kwalifikującego się do skali FSS.

2.2.1.3. Analiza zgodna ze zmodyfikowaną intencją leczenia (mITT–NEP)

W analizie *post hoc* przeprowadzonej w populacji mITT–NEP, odsetek pacjentów z NEP do 120. tygodnia utrzymującego się przez co najmniej 12 tygodni był znamienne statystycznie wyższy w grupie leczonej OKR niż w ramieniu kontrolnym. Istotną statystycznie przewagę OKR nad grupą kontrolną wykazano również w odniesieniu do punktów końcowych wchodzących w skład NEP (Tabela 11).

Tabela 11.

Stan bez aktywności choroby oraz bez progresji (NEPAD) i stan choroby bez progresji (NEP) w badaniu ORATORIO – punkty końcowe dychotomiczne utrzymujący się ≥ 12 tyg. oceniane pomiędzy *baseline* a tygodniem 120.

Punkt końcowy	n/N (%)		RR [CI95%]*	OR [CI95%]	NNT [CI95%]	p*
	OKR	BSC				
Złożony PK (NEP)	217/461 (47%)	69/230 (30%)	1,47 [1,17; 1,84]	2,08 [1,48; 2,90]	6 [5; 11]	<0,001
Brak CDP12-20% ↓ T25FW^a	206/461 (45%)	72/230 (31%)	1,43 [1,15; 1,78]	1,77 [1,27; 2,48]	8 [5; 18]	<0,001
Brak CDP12-20% ↓ 9HPT^b	283/461 (61%)	123/230 (54%)	1,15 [0,99; 1,32]	1,38 [1,004; 1,90]	13 [7; 1 246]	0,05
Brak 20% ↓ T25FW-9HPT^c	223/461 (48%)	83/230 (36%)	1,34 [1,10; 1,63]	1,66 [1,20; 2,30]	9 [5; 22]	0,002

NEP – brak progresji niesprawności (ang. *No Evidence of Progression*); NEPAD – brak progresji niesprawności lub aktywności choroby (ang. *No Evidence of Progression or Active Disease*); * Dane raportowane w publikacji.

a) Brak CDP12 oraz brak pogorszenia $\geq 20\%$ wyniku testu T25FW trwającego ≥ 12 tyg.

b) Brak CDP12 oraz brak pogorszenia $\geq 20\%$ wyniku testu 9HPT trwającego ≥ 12 tyg.

c) Brak pogorszenia $\geq 20\%$ wyniku testów T25FW oraz 9HPT trwającego ≥ 12 tyg.

3. SPIS TABEL, RYSUNKÓW I WYKRESÓW

Tabele

Tabela 1.	Szczegółowy zakres analizy klinicznej - schemat PICO.....	6
Tabela 2.	Pacjenci biorący udział w badaniu ORATORIO – faza DB i OLE.....	7
Tabela 3.	Progresja niesprawności utrzymująca się ≥ 24 tyg. w badaniu ORATORIO.....	8
Tabela 4.	Progresja niesprawności utrzymująca się ≥ 24 tyg. w badaniu ORATORIO – wyłącznie faza OLE.....	8
Tabela 5.	Zaprzestanie leczenia w badaniu ORATORIO (faza OLE).....	10
Tabela 6.	AE w badaniu ORATORIO w fazie DB oraz AE wśród wszystkich pacjentów leczonych OKR.....	11
Tabela 7.	Stan bez aktywności choroby oraz bez progresji (NEPAD) i stan choroby bez progresji (NEP) w badaniu ORATORIO – punkty końcowe dychotomiczne utrzymujący się ≥ 12 tyg. oceniane pomiędzy <i>baseline</i> a tygodniem 120.....	14
Tabela 8.	Stan bez aktywności choroby oraz bez progresji (NEPAD) i stan choroby bez progresji (NEP) w badaniu ORATORIO – punkty końcowe dychotomiczne utrzymujący się ≥ 12 tyg. oceniane pomiędzy <i>baseline</i> a tygodniem 120.....	16
Tabela 9.	Stan bez aktywności choroby oraz bez progresji (NEPAD) i stan choroby bez progresji (NEP) w badaniu ORATORIO – punkty końcowe dychotomiczne utrzymujący się ≥ 24 tyg. oceniane pomiędzy <i>baseline</i> a tygodniem 120.....	17
Tabela 10.	Stan bez aktywności choroby oraz bez progresji (NEPAD) i stan choroby bez progresji (NEP) w badaniu ORATORIO – analiza w podgrupach w zależności od płci – punkty końcowe dychotomiczne utrzymujące się ≥ 12 tyg. oceniane pomiędzy <i>baseline</i> a tygodniem 120.....	18
Tabela 11.	Stan bez aktywności choroby oraz bez progresji (NEPAD) i stan choroby bez progresji (NEP) w badaniu ORATORIO – punkty końcowe dychotomiczne utrzymujący się ≥ 12 tyg. oceniane pomiędzy <i>baseline</i> a tygodniem 120.....	19

Rysunki

Rysunek 1.	Schemat faz badania ORATORIO (Wolinsky 2018b).....	7
------------	--	---

Wykresy

Wykres 1.	Progresja niesprawności utrzymująca się ≥ 24 tyg. w badaniu ORATORIO – CDP24 (Wolinsky 2018b).....	9
Wykres 2.	Progresja niesprawności utrzymująca się ≥ 24 tyg. w badaniu ORATORIO – cCDP24 (Wolinsky 2018b).....	9
Wykres 3.	Progresja niesprawności utrzymująca się ≥ 24 tyg. w badaniu ORATORIO – 20% \downarrow 9HPT (Wolinsky 2018b).....	9
Wykres 4.	Progresja niesprawności utrzymująca się ≥ 24 tyg. w badaniu ORATORIO – 20% \downarrow T25FW (Wolinsky 2018b).....	10
Wykres 5.	Współczynnik ciężkich infekcji w badaniach III fazy oraz fazach ich przedłużeń.....	12
Wykres 6.	Surowe oraz standaryzowane współczynniki zachorowalności na raka piersi obserwowane w badaniach dla OKR (a) surowe współczynniki porównane z danymi z dwóch rejestrów, szwedzkiego i kanadyjskiego (b) współczynniki standaryzowane odnośnie do wieku, porównane z rejestrem duńskim oraz SEER.....	12
Wykres 7.	Czas utrzymania się stanu bez progresji niesprawności lub aktywności choroby (NEPAD) w badaniu ORATORIO.....	14