



IGNORANTIA NOCET

Zeposia[®] (ozanimod) w leczeniu chorych na stwardnienie rozsiane

Analiza kliniczna
Wersja 1.1

Wykonawca:
MAHTA Sp. z o.o.
ul. Modra 90/111
02 - 661 Warszawa
Tel. biuro: +48 533 399 146
E-mail: biuro@mahta.pl

Przygotowano dla:
Bristol Myers Squibb

Warszawa, 14.05.2021 r.

Osoby do kontaktu:

Cezary Pruszeko

tel.: +48 602 10 44 55
cezary.pruszeko@mahta.pl

Michał Jachimowicz

tel.: +48 608 555 595
michal.jachimowicz@mahta.pl

MAHTA Sp. z o.o.

Warszawa 02-661
ul. Modra 90/11

zarejestrowana w Sądzie
Rejonowym dla m.st. Warszawy,
XIII Wydział Gospodarczy
Krajowego Rejestru Sądowego

KRS: 0000331173
NIP: 521-352-90-98
REGON: 141874221

Kapitał zakładowy:
5 000,00 PLN
opłacony w pełnej wysokości

nr rachunku bankowego:
mBank
35 1140 2017 0000 4702 1008 6223

14 maja 2021 r. Analiza kliniczna została zaktualizowana w związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.4231.14.2021.KDe.7 z dnia 29 kwietnia 2021 r. Pierwotnie analiza została zakończona 21 grudnia 2020 r.

Autorzy	Wykonywane zadania
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Koncepcja analizy; • Kontrola jakości; • Kontrola merytoryczna.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Tworzenie strategii wyszukiwania; • Ocena krytyczna badań włączonych do analizy; • Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań; • Ekstrakcja wyników; • Opracowywanie wyników i wniosków; • Opis ekstrakcji, ograniczeń i dyskusji.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Tworzenie strategii wyszukiwania; • Ocena krytyczna badań włączonych do analizy; • Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań; • Kontrola obliczeń.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Ekstrakcja wyników.

Zgodnie z procedurami firmy MAHTA Sp. z o.o. raport został poddany wewnętrznej kontroli jakości, korekcie językowej oraz kontroli merytorycznej przez Cezarego Prusko i Michała Jachimowicza.

Konflikt interesów:

Raport wykonano na zlecenie firmy Bristol Myers Squibb, która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	8
Streszczenie	12
1. Cel analizy.....	17
2. Metodyka.....	17
3. Przegląd systematyczny	19
3.1. Źródła danych	19
3.2. Selekcja odnalezionych badań.....	20
3.3. Ocena jakości badań.....	20
3.4. Strategia wyszukiwania	21
3.5. Kryteria włączenia i wykluczenia badań.....	22
3.6. Badania włączone	25
3.6.1. Opracowania wtórne	27
3.6.2. Badania pierwotne	28
3.6.3. Dodatkowe publikacje	46
3.7. Ekstrakcja danych.....	47
3.8. Ocena jakości informacji	49
3.9. Analiza statystyczna i interpretacja wyników	59
3.10. Ocena skuteczności OZA vs IFN beta-1a – porównanie bezpośrednie	64
3.10.1. Roczny wskaźnik rzutów (ARR)	66
3.10.2. Nowe lub nowopowiększone ogniska demielinizacyjne w obrazach T2- zależnych	71

3.10.3. Nowe ogniska demielinizacyjnie widoczne po wzmocnieniu Gd	75
3.10.4. Odsetek chorych z potwierdzoną progresją niesprawności.....	79
3.10.5. Zmiana objętości mózgu	80
3.10.6. Zmiana objętości istoty szarej kory mózgu	81
3.10.7. Zmiana objętości wzgórza	82
3.10.8. Odsetek chorych bez ognisk demielinizacyjnych	84
3.10.9. Zmiana wyniku w punktacji MSFC	84
3.10.10. Zmiana wyniku MSFC z pomiarem LCLA funkcji wzroku	85
3.10.11. Zmiana punktacji w skali SDMT Z	86
3.10.12. Zmiana w kwestionariuszu MSQOL-54	86
3.10.13. Jakość życia chorych a zmiana objętości wzgórza	87
3.11. Ocena bezpieczeństwa ozanimodu względem interferonu beta-1a	89
3.11.1. Zgony zaistniałe w trakcie leczenia	89
3.11.2. Ciężkie zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia	90
3.11.3. Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia prowadzące do przerwania leczenia	101
3.11.4. Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia	107
3.12. Ocena skuteczności OZA vs FD – porównanie pośrednie MAIC	115
3.12.1. Progresja choroby	116
3.12.2. Rzuty choroby	118
3.13. Ocena bezpieczeństwa OZA vs FD – porównanie pośrednie MAIC	120
3.13.1. Ciężkie zdarzenia niepożądane	120

3.13.2. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia.....	121
3.13.3. Zdarzenia niepożądane.....	122
3.14. Ocena skuteczności OZA vs TER – porównanie pośrednie MAIC.....	122
3.14.1. Progresja choroby.....	124
3.14.2. Rzuty choroby.....	128
3.15. Ocena bezpieczeństwa OZA vs TER – porównanie pośrednie MAIC.....	130
3.15.1. Ciężkie zdarzenia niepożądane.....	130
3.15.2. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia.....	131
3.15.3. Zdarzenia niepożądane.....	132
3.16. Dodatkowa ocena skuteczności na podstawie badania <i>RADIANCE A</i> (faza przedłużona).....	133
3.16.1. Zmiany w obrazie MRI.....	133
3.16.2. Rzuty choroby.....	134
3.17. Ocena bezpieczeństwa ozanimodu na podstawie badania <i>RADIANCE A</i> – faza przedłużona.....	136
3.17.1. Zgony.....	136
3.17.2. Działania niepożądane.....	136
3.17.3. Ciężkie zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia.....	137
3.17.4. Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia.....	138
3.18. Długookresowa ocena skuteczności i bezpieczeństwa ozanimodu – badanie <i>DAYBREAK</i>	140
3.18.1. Roczny wskaźnik rzutów (ARR).....	141
3.18.2. Potwierdzona progresja niepełnosprawności.....	143

3.18.3. Nowe lub nowopowiększone ogniska demielinizacyjne w obrazach T2- zależnych	143
3.18.4. Nowe ogniska demielinizacyjnie widoczne po wzmocnieniu Gd	144
3.18.5. Zmiana punktacji w skali SDMT	145
3.18.6. Zgony	150
3.18.7. Działania niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia.....	150
3.18.8. Ciężkie zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia	151
3.18.9. Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia prowadzące do przerwania leczenia.....	155
3.18.10. Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia	155
3.19. Ocena stosunku korzyści do ryzyka	168
3.19.1. Ocena na podstawie dokumentu <i>EMA Assessment report</i>	168
3.20. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa	171
3.20.1. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL	172
3.20.2. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w dokumentach FDA.....	181
3.20.3. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy WHO UMC.....	189
3.20.4. Ocena bezpieczeństwa na podstawie analizy MAIC (<i>Swallow 2020</i>).....	190
4. Ograniczenia.....	192
5. Podsumowanie i wnioski końcowe	193
6. Dyskusja	198
7. Załączniki	203
7.1. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne	203
7.2. Strategia wyszukiwania w bazach głównych	206

7.3. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych.....	206
7.4. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy	208
7.5. Ocena jakości przeglądów systematycznych (AMSTAR 2).....	210
7.6. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy.....	212
7.6.1. Badanie <i>RADIANCE A</i>	212
7.6.2. Badanie <i>SUNBEAM</i>	214
7.6.3. Badanie <i>RADIANCE B</i>	220
7.6.4. Badanie <i>DAYBREAK</i>	226
7.6.5. Badanie <i>CONFIRM</i>	229
7.6.6. Badanie <i>DEFINE</i>	233
7.6.7. Badanie <i>ASCLEPIOS I i II</i>	238
7.6.8. Badanie <i>OPTIMUM</i>	245
7.6.9. Badane <i>TENERE</i>	247
7.6.10. Badanie <i>TEMPO</i>	251
7.6.11. Badanie <i>TOWER</i>	256
7.7. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów.....	261
7.8. Skale oceny jakości badań.....	272
7.9. Wzory tabel do ekstrakcji wyników badań pierwotnych.....	279
7.10. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z <i>Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	280
8. Spis tabel	282
9. Spis rysunków	288

10. Bibliografia.....289

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
9HPT	ang. <i>9-Hole Peg Test</i> – test 9 otworów, oceniający niesprawność dłoni i ramienia
ab	ang. <i>abstract</i> – streszczenie
ADRReports	ang. <i>European database of suspected adverse drug reaction reports</i> – europejska baza danych zgłoszeń o podejrzanym działaniu niepożądanych leków
ALAT/AIAT	ang. <i>alanine aminotransferase</i> – aminotransferaza alaninowa
ALC	Acetylo-L-karnityna
AMSTAR 2	ang. <i>Measurement Tool to Assess Systematic Reviews and Meta-analysis</i> – narzędzie służące do oceny przeglądów systematycznych i metaanaliz
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
APD	analiza problemu decyzyjnego
ARR	ang. <i>annualized relapse rate</i> – roczny wskaźnik rzutów
AspAT/AST	ang. <i>aspartate aminotransferase</i> – aminotransferaza asparaginianowa
BCRP	ang. <i>breast cancer resistance protein</i> – inhibitory białka oporności raka piersi
b/d	brak danych
CADTH	ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> – kanadyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
CDP	ang. <i>confirmed disease progression</i> – potwierdzona progresja niepełnosprawności
CENTRAL	ang. <i>The Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> – baza z publikacjami badań pierwotnych z grupą kontrolną w ramach <i>The Cochrane Library</i>
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	ang. <i>confidence interval</i> – przedział ufności
CM	kryptokokowe zapalenie opon mózgowych
CRD	ang. <i>Centre for Reviews and Dissemination</i> – Centrum Przeglądów i Rozpowszechniania brytyjskiej służby zdrowia
C-SSRS	ang. <i>Columbia-Suicide Severity Rating Scale</i> – Skala Oceny Skłonności Samobójczych opracowana na Uniwersytecie Columbia
DAC	daklizumab
DGN	dolna granica normy
DMT	ang. <i>disease modifying therapy</i> – terapia modyfikująca przebieg choroby
ECTRIMS	ang. <i>European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis</i> – Europejski Komitet ds. Leczenia i Badań Stwardnienia Rozsianego
EDSS	ang. <i>Expanded Disability Status Scale</i> – rozszerzona skala niewydolności ruchowej
EKG	elektrokardiogram
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja ds. Leków
FD	fumaran dimetylu

Skrót	Rozwinięcie
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
FEV ₁	ang. <i>forced expiratory volume</i> – pierwszosekundowa natężona objętość wydechowa
FIN	fingolimod
FIS	ang. <i>Fatigue Impact Scale</i> – Skala Oddziaływania Zmęczenia
FVC	ang. <i>forced vital capacity</i> – natężona pojemność życiowa
GA	ang. <i>glatiramer acetate</i> – octan glatirameru
GCP	ang. <i>good clinical practice</i> – dobra praktyka kliniczna
Gd	gadolin
Gd (+)	ognisko demielinizacyjne widoczne po wzmocnieniu Gd
GGN	górna granica normy
GGT	gamma-glutamylotransferaza
hCG	ang. <i>human chorionic gonadotropin</i> – ludzka gonadotropina kosmówkowa
HIV	ang. <i>human immunodeficiency virus</i> – ludzki wirus niedoboru odporności, ludzki wirus upośledzenia odporności
HR	ang. <i>hazard ratio</i> – hazard względny
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
IgG	Immunoglobulina G
IgM	Immunoglobulina M
i.m.	łac. <i>intramusculare</i> – domięśniowo
IFN	interferon
IPD	ang. <i>individual patient data</i> – indywidualne dane chorych
IS	istotność statystyczna
ITT	ang. <i>intention-to-treat</i> – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem
JCV	ang. <i>John Cunningham virus</i> – wirus Johna Cunninghama
kw	ang. <i>key words</i> – słowa kluczowe
LAK	lakwinimod
LCLA	ang. <i>low-contrast visual acuity</i> – ostrość wzroku w niskim kontraście
MAIC	ang. <i>matching-adjusted indirect comparison</i> – metoda oparta na porównaniu wyników badań po korekcie o różnice w charakterystyce populacji – dopasowaniu populacji
MAO	ang. <i>monoamine oxidase</i> – inhibitory monoaminooksydazy
MD	ang. <i>mean difference</i> – różnica średnich
MeSH	ang. <i>Medical Subject Headings</i> – system metadanych, którego celem jest indeksowanie artykułów medycznych i książek o tej tematyce
MRI	ang. <i>magnetic resonance imaging</i> – obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego
MS	ang. <i>multiple sclerosis</i> – stwardnienie rozsiane
MSFC	ang. <i>Multiple Sclerosis Functional Composite</i> – złożona skala stanu sprawności w stwardnieniu rozsiałym
MSQOL-54	ang. <i>Multiple Sclerosis Quality of Life-54</i> – kwestionariusz do oceny jakości życia chorych na stwardnienie rozsiane
n	liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie

Skrót	Rozwinięcie
N	liczba chorych w grupie
NAT	natalizumab
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii
n/d	nie dotyczy
NNH	ang. <i>number needed-to-harm</i> – liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego
NNT	ang. <i>number needed-to-treat</i> – liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego
n/o	nie oznaczano
NYHA	ang. <i>New York Heart Association</i> – Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne
OBS	okres obserwacji
OFA	ofatumumab
OR	ang. <i>odds ratio</i> – iloraz szans
ot	ang. <i>original title</i> – tytuł oryginalny
OZA	ozanimod
PASAT-3	ang. <i>Paced Auditory Serial Addition Test</i> – test rytmicznego dodawania bodźców słuchowych, wersja trzysekundowa
p.o.	łac. <i>per os</i> – doustnie
Peto OR	ang. <i>Peto odds ratio</i> – iloraz szans obliczony metodą Peto
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PLC	placebo
PML	ang. <i>progressive multifocal leukoencephalopathy</i> – postępująca leukoencefalopatia wieloogniskowa
PRMS	ang. <i>progressive-relapsing multiple sclerosis</i> – postępująco-nawracające stwardnienie rozlane
PRAC	ang. <i>Pharmacovigilance Risk Assessment Committee</i> – komitet ds. oceny ryzyka w ramach nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii
PRES	ang. <i>posterior reversible encephalopathy syndrome</i> – zespół odwracalnej tylnej encefalopatii
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses</i> – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz
PSUR	ang. <i>Periodic Safety Update Report</i> – okresowy raport dotyczący bezpieczeństwa
pt	ang. <i>publication type</i> – typ publikacji
PUVA	ang. <i>Psoralen Ultra-Violet A</i> – fotochemioterapia klasyczna z wykorzystaniem doustnych psoralenów
RCT	ang. <i>randomized controlled trial</i> – kontrolowana próba kliniczna z randomizacją
RD	ang. <i>risk difference</i> – różnica ryzyka
RR	ang. <i>rate ratio</i> – współczynnik częstości
RRMS	ang. <i>relapsing-remitting multiple sclerosis</i> – postać ustępująco-nawracającą stwardnienia rozlanego
SAE	ang. <i>serious adverse events</i> – ciężkie zdarzenia niepożądane

Skrót	Rozwinięcie
s.c.	ang. <i>subcutaneous</i> – podskórnie
SD	ang. <i>standard deviation</i> – odchylenie standardowe
SDMT Z	ang. <i>Symbol Digit Modalities Test</i> – Test Symbol-Cyfra
SGOT/AST	podwyższenie aminotransferazy glutaminowo-szczawiooctowej
SGPT/ALT	podwyższenie transaminazy glutaminowo-pirogronowej w surowicy
SPMS	ang. <i>secondary progressive multiple sclerosis</i> – postać wtórnie postępująca stwardnienia rozsianego
T25W	ang. <i>Timed 25-Foot Walk</i> – test szybkości marszu na 25 stóp
TEAE	ang. <i>Treatment Emergent Adverse Event</i> – ciężkich zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia
TER	teryflunomid
ti	ang. <i>title</i> – tytuł
tn	ang. <i>trade name</i> – nazwa handlowa
TSQM	ang. <i>Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication</i> – kwestionariusz zadowolenia z leczenia
URPLWmiPB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
VZV	łac. <i>varicella zoster virus</i> – wirus ospy wietrznej
WHO UMC	ang. <i>World Health Organization Monitoring Centre</i> – centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia znajdująca się w Szwecji (w Upssali), zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków

Streszczenie

W ramach analizy klinicznej dla leku Zeposia® (ozanimod) stosowanego w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego zgodnie z wymogami formalnymi wykonano porównawczą analizę skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną. Analiza kliniczna została przeprowadzona zgodnie ze schematem PICOS (populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe, metodyka) opracowanym w *Analizie problemu zdrowotnego*. Przegląd systematyczny został przeprowadzony zgodnie z *Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji*, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań* oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 6.

PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY	POPULACJA	Dorośli chorzy z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego (RRMS) spełniający kryteria włączenia do wnioskowanego Programu lekowego
	INTERWENCJA	Produkt Lecznicy Zeposia®, ozanimod stosowany w schemacie leczenia: <ul style="list-style-type: none"> • dzień 1.-4. dawka 0,23 mg/d, p.o.; • dzień 5. -7. dzień dawka 0,46 mg/d, p.o.; • dzień 8 i później dawka 0,92 mg/d, p.o.
	KOMPARATOR	Mając na uwadze wytyczne kliniczne, status finansowania oraz aktualną praktykę kliniczną w Polsce odpowiednimi komparatorami dla ozanimodu stosowanego w leczeniu MS są: <ul style="list-style-type: none"> • interferon beta-1a w dawce 30 µg/0,5 ml raz w tygodniu, i.m.; • fumaran dimetylu w dawce 240 mg dwa razy na dobę, p.o.; • teryflunomid w dawce 14 mg/d, p.o.
	PUNKTY KOŃCOWE	Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.: <ul style="list-style-type: none"> • występowanie rzutów choroby: <ul style="list-style-type: none"> • roczny wskaźnik rzutów choroby (ang. <i>annualized relapse rate</i>, ARR); • odsetek chorych wolnych od rzutów choroby; • progresja choroby określona za pomocą: <ul style="list-style-type: none"> • potwierdzonej progresji niesprawności po 3 i 6 miesiącach (ang. <i>Confirmed Disability Progresion</i>, CDP 3m, CDP 6m); • zmiany wyniku w skali EDSS (ang. <i>Expanded Disability Status Scale</i>); • zmiany w obrazie MRI: <ul style="list-style-type: none"> • nowe ogniska demielinizacyjne widoczne po wzmocnieniu Gd; • nowe lub nowopowiększone ogniska demielinizacyjne w obrazach T2-zależnych; • zmiana parametrów związanych z objętością mózgu; • ciężkość oraz rodzaj zdarzeń niepożądanych. <p>Wymienione kategorie punktów końcowych dotyczą ocenianej jednostki chorobowej i jej przebiegu oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego. Punkty te umożliwiają wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi technologiami i mają zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnych decyzji terapeutycznych.</p>

WYNIKI	METODYKA	<p>Ocena efektywności klinicznej badanej interwencji zostanie przeprowadzona w oparciu o badania najwyższej jakości tj.:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy). • Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa). • Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa). <p>Dodatkowo, uwzględnione zostaną badania jednoramienne.</p> <p>Do analizy będą włączane:</p> <ul style="list-style-type: none"> • publikacje pełnotekstowe¹. • badania, w których udział brało co najmniej 10 chorych w grupie. • publikacje w językach: polskim i angielskim.
	BADANIA	<p>Badania włączone do analizy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Badanie SUNBEAM – badanie RCT fazy III, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo ozanimodu oraz interferonu beta-1a. • Badanie RADIANCE B – badanie RCT fazy III, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo ozanimodu względem interferonu beta-1a. • Badanie RADIANCE A – badanie RCT fazy II, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo ozanimodu w dawce 0,46 mg/d oraz w dawce 0,92 mg/d. Chorzy zostali przydzieleni do grup OZA 0,46 mg, OZA 0,92 mg lub PLC przez 24 tygodnie. W 24. tygodniu uczestnicy badania mogli rozpocząć 2-letnie, zaślepienie rozszerzenie badania, w którym uczestnicy pierwotnie przydzieleni losowo do grup OZA kontynuowali przydzieloną im dawkę (OZA 0,46 mg → OZA 0,46 mg i OZA 0,92 mg → OZ 0,92 mg), a chorych, którym pierwotnie podawano PLC, ponownie przydzielono losowo (stosunek 1: 1) do grupy otrzymującej OZA 0,46 mg (PLC → OZA 0,46 mg) lub 0,92 mg (PLC → OZA 0,92 mg). • Badanie DAYBREAK – badanie otwarte, oceniające długookresową skuteczność i bezpieczeństwo terapii ozanimodem. • Analiza MAIC – porównanie pośrednie OZA vs fumaran dimetylu i OZA vs teryflunomid.
	SKUTECZNOŚĆ	<p>W analizie skuteczności OZA względem IFN beta-1a wykazano istotną statystycznie przewagę ozanimodu w ocenie rocznego wskaźnika rzutów. Skorygowany współczynnik ARR odpowiednio w badaniach SUNBEAM i RADIANCE B w grupie badanej wynosił 0,181 i 0,172, a w grupie kontrolnej – 0,350 i 0,276. W badaniu SUNBEAM procentowa redukcja ARR w porównaniu z IFN beta-1a po 12 miesiącach leczenia wynosiła ok. 48%, z kolei w badaniu RADIANCE B</p>

¹Do analizy włączano również materiały konferencyjne, w przypadku, gdy zawierały dodatkowe informacje względem publikacji pełnotekstowych.

procentowa redukcja ARR po 24 miesiącach leczenia wynosiła ok. 38%.

W obu badaniach różnica między OZA a IFN beta-1a w ocenie nowych lub nowopowiększonych ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych była istotna statystycznie na korzyść grupy badanej. Wartość ta odpowiednio w badaniach *SUNBEAM* i *RADIANCE B* w grupie badanej wynosiła 1,465 i 1,835, a w grupie kontrolnej – 2,836 i 3,183. W badaniu *SUNBEAM* procentowa redukcja liczby nowych lub nowopowiększonych ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych pod koniec okresu leczenia wynosiła ok. 48%, z kolei w badaniu *RADIANCE B* po 24 miesiącach leczenia wynosiła ok. 42%. **Również w obu badaniach różnica między OZA a IFN beta-1a w ocenie nowych ognisk demielinizacyjnych widocznych po wzmocnieniu gadolinem była istotna statystycznie na korzyść grupy badanej.** Wartość ta odpowiednio w badaniach *SUNBEAM* i *RADIANCE B* w grupie badanej wynosiła 0,160 i 0,176, a w grupie kontrolnej – 0,433 i 0,373. W badaniu *SUNBEAM* procentowa redukcja liczby nowych ognisk demielinizacyjnych widocznych po wzmocnieniu gadolinem pod koniec okresu leczenia wynosiła ok. 63,0%, z kolei w badaniu *RADIANCE B* po 24 miesiącach leczenia wynosiła ok. 52,9%.

W odniesieniu do progresji choroby nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy między grupami (potwierdzona progresja niepełnosprawności po 3 i 6 miesiącach na podstawie EDSS występowała u zbliżonego odsetka chorych w grupie kontrolnej oraz w grupie badanej).

W badaniach *SUNBEAM* i *RADIANCE B* analizowano zmianę objętości mózgu, zmianę objętości istoty szarej kory mózgu oraz zmianę objętości wzgórza wyrażone jako średnia lub mediana. W obu badaniach objętości te uległy zmniejszeniu w stosunku do wyniku początkowego jednak w niższym stopniu u chorych leczonych ozanimodem, a **różnice względem interferonu były znamienne statystycznie.**

Różnica między OZA a FD w ocenie rocznego wskaźnika rzutów choroby była istotna statystycznie na korzyść grupy badanej. Różnica w ocenie częstości rzutów choroby w trakcie trwania leczenia również była istotna statystycznie na korzyść grupy badanej.

Przyjmowanie OZA 0,92 mg wiązało się z istotnie statystycznie zmniejszonym ryzykiem CDP 3m względem FD, jednak różnice te nie były istotne statystycznie odniesieniu do CDP 6m.

Różnica między OZA a TER w ocenie rocznego wskaźnika rzutów choroby była istotna statystycznie na korzyść grupy badanej. Różnica w ocenie częstości rzutów choroby w trakcie trwania leczenia była istotna statystycznie na korzyść grupy badanej. Przyjmowanie OZA 0,92 mg wiązało się z istotną statystycznie poprawą CDP 3m względem TER, jednak różnice te nie były istotne statystycznie odniesieniu do CDP 6m.

W analizie bezpieczeństwa OZA względem IFN beta-1a zarówno w grupie badanej, jak i kontrolnej w czasie ≥ 12 i 24 miesięcy obserwacji nie odnotowano żadnych zgonów. W ocenie ciężkich zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia (SAE) nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami, a ich

		<p>występowanie raportowano u niewielkiego odsetka w obu grupach (ok. 6,5%). W ocenie ciężkich zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy badanej w obrębie zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (objawy grypopodobne). Ocena zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia ogółem wykazała istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy badanej.</p> <p>Przyjmowanie ozanimodu 0,92 mg/d wiązało się z istotnie statystycznie mniejszym ryzykiem wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych w porównaniu z FD (w grupie stosującej OZA odsetek ten wynosił 5,4%, z kolei w grupie FD – 17,6%), istotnie statystycznie mniejszym ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia w porównaniu z FD (w grupie stosującej OZA odsetek ten wynosił 3,1%, z kolei w grupie FD – 22,5%) oraz istotnie statystycznie mniejszym ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem w porównaniu z FD (w grupie stosującej OZA odsetek ten wynosił 69,0%, z kolei w grupie FD – 95,3%).</p> <p>Przyjmowanie ozanimodu 0,92 mg/d [redacted] [redacted] ryzykiem wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych w porównaniu z TER (w grupie stosującej OZA odsetek ten wynosił [redacted], z kolei w grupie TER – [redacted]), [redacted] wystąpienia zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia w porównaniu z TER (w grupie stosującej OZA odsetek ten wynosił [redacted], z kolei w grupie TER – [redacted]) oraz [redacted] [redacted] wystąpienia wszystkich zdarzeń niepożądanych w porównaniu z TER (w grupie stosującej OZA odsetek ten wynosił [redacted] z kolei w grupie TER [redacted]). Analiza niezakotwiczona również wykazała przewagę OZA, [redacted] [redacted].</p>
	<p>OCENA STOSUNKU KORZYŚCI DO RYZYKA</p>	<p>Na podstawie dokumentu <i>EMA 2020</i> stwierdzono, iż stosunek korzyści do ryzyka wynikający ze stosowania leku Zeposia® jest pozytywny.</p>
	<p>DODATKOWA OCENA BEZPIECZEŃSTWA</p>	<p>Na podstawie dokumentów wydanych przez EMA i FDA można stwierdzić, iż najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi jest zapalenie nosogardzieli, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej i zwiększenie stężenia gamma-glutamylotransferazy. Najczęstsze działania niepożądane prowadzące do przerwania leczenia były związane ze zwiększeniem aktywności enzymów wątrobowych.</p>
	<p>WNIOSKI</p>	<p>Na podstawie uzyskanych wyników badań stwierdzono, iż zasadnym jest stosowanie ozanimodu w praktyce klinicznej i należy go uznać za skuteczną metodę terapii RRMS, o bardzo korzystnym profilu bezpieczeństwa, która będzie mogła stanowić niezwykle cenną opcję terapeutyczną w przypadku objęcia jej finansowaniem ze środków publicznych.</p>

1. Cel analizy

Zgodnie z *Rozporządzeniem z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (dalej nazywanym *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań*), celem analizy klinicznej dla leku Zeposia® (ozanimod) stosowanego w leczeniu RRMS jest wykonanie porównawczej analizy skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, gdyby nie istniała ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna powinna obejmować porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.*

2. Metodyka

Zgodnie z *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań* analiza kliniczna powinna zawierać:

- opis problemu zdrowotnego, uwzględniający przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji – wykonano w *Analizie problemu decyzyjnego*;
- opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania – wykonano w *Analizie problemu decyzyjnego*;
- przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie:
 - charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodnej z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym;
 - charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowaną technologią;
 - parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań;
 - metodyki badań;

- wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych odnośnie opiniowanej technologii medycznej w populacji uwzględnionej we wniosku refundacyjnym.

Przeгляд systematyczny wykonany w ramach analizy klinicznej przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań* oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 6.

Zgodnie z *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań* przegląd systematyczny zawiera:

- porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku jej braku – z inną technologią opcjonalną;
- wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego;
- opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych;
- opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu;
- charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:
 - opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości/równoważności/ niemniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej;
 - kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania;
 - opisu procedury przypisania osób badanych do technologii;
 - charakterystyki grupy osób badanych;
 - charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane;
 - wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu;

- informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem;
- wskazania źródeł finansowania badania;
- zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej;
- informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (Europejska Agencja Leków), FDA (Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków).

3. Przegląd systematyczny

Przegląd systematyczny został przeprowadzony zgodnie ze schematem PICOS (populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe, metodyka), zdefiniowanym w ramach *Analizy problemu decyzyjnego*, stanowiącej swoisty protokół dla m.in. niniejszej analizy.

3.1. Źródła danych

Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT w celu odnalezienia badań pierwotnych i opracowań wtórnych, przeszukiwano następujące bazy informacji medycznej:

- Medline (przez Ovid);
- Embase (przez Ovid);
- The Cochrane Library.

Ponadto szukano doniesień naukowych w rejestrach badań klinicznych: *National Institutes of Health* oraz *EU Clinical Trials Register*.

W celu wykonania pełnej oceny bezpieczeństwa ozanimodu przeszukano również publikacje urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne: EMA,

europajska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków² (ADRReports), FDA, URPLWMIpB oraz WHO UMC (centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków).

Ponadto przeszukano odniesienia bibliograficzne zawarte w publikacjach włączonych po selekcji abstraktów.

3.2. Selekcja odnalezionych badań

Odnalezione publikacje w głównych bazach medycznych Medline, Embase i The Cochrane Library oraz bazach dodatkowych zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków (■■■■). W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka (■■) na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia opisanych w rozdziale 3.5.

3.3. Ocena jakości badań

Przeglądy systematyczne oceniono pod kątem spełniania kryteriów Cook [Cook 1997]. Dodatkowo jakość przeglądów oceniono na podstawie skali AMSTAR 2 (narzędzie służące do oceny przeglądów systematycznych i metaanaliz) [Shea 2017].

Badania eksperymentalne z grupą kontrolną oceniono w skali Jadad [Jadad 1996]. Badania obserwacyjne z grupą kontrolną oceniono w skali NOS [Wells 2000], a badania jednoramienne w skali NICE [Formularz NICE].

Ryzyko błędu systematycznego oceniono zgodnie z zaleceniami przedstawionymi w Cochrane Handbook [Higgins 2019].

W załączniku 7.8 przedstawiono wzory skal.

²informacje na tej stronie internetowej dotyczą podejrzenia wystąpienia działań niepożądanych tzn. zdarzeń medycznych obserwowanych po zastosowaniu leku, które jednak nie muszą być konieczne związane ze stosowaniem leku lub wywołane przez lek

3.4. Strategia wyszukiwania

Zastosowano strategię wyszukiwania zawierającą terminy odnoszące się do populacji docelowej (chorzy na rzutowo-remisyjną postać stwardnienia rozсіяnego) oraz interwencji badanej (ozanimod). W bazach Medline, Embase i The Cochrane Library. wykorzystano również zapytania odnoszące się do metodyki badań. Nie zawężano wyszukiwania do słów kluczowych odnoszących się do komparatorów, gdyż celem było odnalezienie badań bezpośrednio porównujących interwencję z komparatorami, jak również badań dotyczących porównania interwencji z dowolnym komparatorem mogących posłużyć do wykonania porównania pośredniego w przypadku braku badań do porównania bezpośredniego oraz badań jednoramiennych dla ocenianej interwencji. Ponadto w strategii nie uwzględniono zapytań związanych z punktami końcowymi, co umożliwiałoby wysoką czułość wyszukiwania, a tym samym obejmowało wszystkie punkty końcowe zdefiniowane w kryteriach włączenia.

Aby ograniczyć liczbę trafień, a tym samym zwiększyć swoistość strategii wyszukiwania, w bazie Embase zastosowano następujące deskryptory: ti – tytuł, ot – tytuł oryginalny, ab – abstrakt, kw – słowa kluczowe, w odniesieniu do zapytań dotyczących interwencji zastosowano także deskryptor tn – nazwa handlowa, a w odniesieniu do zapytań dotyczących metodyki zastosowano dodatkowo deskryptor pt – typ publikacji. W celu ograniczenia wyszukiwań do bazy Embase i Medline zastosowano dodatkowo deskryptor [conference abstracts OR embase OR medline]/lim. W bazie The Cochrane Library wykonano wyszukiwanie w całym tekście rekordu (zastosowany deskryptory to *All text*).

W celu odnalezienia słów stanowiących synonimy, do każdego z wyżej wymienionych zapytań wykorzystano słowniki haseł przedmiotowych *Medical Subject Headings* (MeSH) i *EmTree – Tool* oraz zastosowano przegląd zasobów internetowych.

Na stronach EMA, FDA, ADRReports oraz URPLWmiPB i WHO UMC zastosowano także czułą strategię, wykorzystując jedynie nazwę substancji czynnej oraz nazwę handlową interwencji badanej.

W rejestrach badań klinicznych szukano badań zakończonych i nieopublikowanych, niezakończonych oraz planowanych dla ozanimodu w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozсіяnego, dlatego zastosowano zapytanie odnoszące się tylko do tego leku.

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie opracowań wtórnych tj. przeglądów systematycznych z metaanalizami lub bez metaanaliz dla ocenianej interwencji

w analizowanej populacji chorych, jak również badań pierwotnych porównujących bezpośrednio skuteczność i bezpieczeństwo ocenianej technologii z wybranym komparatorem.

Strategia wyszukiwania została utworzona w taki sposób, aby odnaleźć zarówno badania eksperymentalne, jak i badania obserwacyjne, na podstawie których zostanie oceniona skuteczność eksperymentalna, praktyczna i bezpieczeństwo porównywanych technologii medycznych.

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 7.2. Natomiast strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukiwania wybranych baz dodatkowych, przedstawiono wraz z wynikami w załączniku 7.3.

3.5. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

Do analizy klinicznej włączane były publikacje spełniające kryteria zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS, które zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

Kryteria włączenia podzielone zostały na dwie części:

- pierwsza (podetap I) dotycząca przeszukania baz głównych w celu identyfikacji badań pierwotnych (ocena skuteczności i/lub bezpieczeństwa ocenianej interwencji względem komparatora) oraz opracowań wtórnych;
- druga (podetap II) dotycząca przeszukania baz dodatkowych.

W ramach podetapu IIa strona EMA przeszukiwana jest pod kątem publikacji zawierających dodatkowe wyniki do badań włączonych do analizy, natomiast w ramach podetapu IIb bazy dodatkowe przeszukiwano pod kątem informacji do uzupełniającej analizy bezpieczeństwa.

Szczegółowe kryteria włączenia publikacji zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 1.
Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Podetap I – bazy główne		
Populacja	Dorośli chorzy z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego spełniający kryteria włączenia do Programu lekowego.	Nie zgodna z kryteriami włączenia, np. populacja pediatryczna, chorzy nie spełniający kryteriów włączenia do Programu lekowego.

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Interwencja	<p>Ozanimod stosowany zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Zeposia®, tj. w schemacie leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • dzień 1.-4. dawka 0,23 mg/d, p.o.; • dzień 5. -7. dawka 0,46 mg/d, p.o.; • dzień 8 i później dawka 0,92 mg/d, p.o. 	Inna niż wymieniona, np. OZA stosowany w innych dawkach/schematach terapeutycznych.
Komparatory ³	<ul style="list-style-type: none"> • interferon beta-1a w dawce 30 µg/0,5 ml raz w tygodniu, i.m.; • fumaran dimetylu w dawce 240 mg dwa razy na dobę, p.o.; • teryflunomid w dawce 14 mg/d, p.o. 	Niezgodny z założonymi.
	W przypadku braku badań bezpośrednich porównujących interwencję i komparatory włączano badania z dowolnym komparatorem, na podstawie których będzie można wykonać porównanie pośrednie.	n/d
	Brak w przypadku badań jednoramiennych włączanych do analizy.	n/d
Punkty końcowe	<p>Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.:</p> <ul style="list-style-type: none"> • występowanie rzutów choroby: <ul style="list-style-type: none"> • roczny wskaźnik rzutów choroby (ARR); • odsetek chorych wolnych od rzutów choroby; • progresja choroby określona za pomocą: <ul style="list-style-type: none"> • potwierdzonej progresji niesprawności po 3 i 6 miesiącach (CDP 3m, CDP 6m); • zmiany wyniku w skali EDSS; • zmiany w obrazie MRI: <ul style="list-style-type: none"> • nowe ogniska demielinizacyjne widoczne po wzmocnieniu Gd; • nowe lub nowopowiększone ogniska demielinizacyjne w obrazach T2-zależnych; • zmiana parametrów związanych z objętością mózgu; • ciężkość oraz rodzaj zdarzeń niepożądanych. 	Niezgodne z założonymi.
Metodyka	Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z metaanalizami lub bez metaanaliz).	Przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania poglądowe.
	Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa).	
	Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa).	

³kryterium komparatora nie dotyczy opracowań wtórnych

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	Badania jednoramiennie (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji ⁴).	
	Badania, w których udział brało co najmniej 10 chorych w grupie.	
	Publikacje pełnotekstowe oraz abstrakty/postery konferencyjne Komentarz: jeśli abstrakt/poster dotyczył badania opublikowanego w postaci pełnotekstowej uwzględniano tylko te, w których analizowano dodatkowe wyniki względem publikacji pełnotekstowej.	Niezgodne z założonymi.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.
Podetap IIa – strona EMA		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Komparator	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Punkty końcowe	Punkty końcowe dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa, nieoceniane w innych publikacjach do badania lub oceniane dla dłuższego okresu obserwacji.	Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki.
Metodyka	Dodatkowe wyniki skuteczności i/lub bezpieczeństwa do badań włączonych w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.
Podetap IIb – bazy dodatkowe (dodatkowa ocena bezpieczeństwa)		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Komparator	n/d	n/d
Punkty końcowe	Profil bezpieczeństwa.	Punkty końcowe dotyczące skuteczności, farmakokinetyki, farmakodynamiki itp.
Metodyka	Publikacje dotyczące dodatkowej oceny bezpieczeństwa analizowanej interwencji.	Inne niż wymienione.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski i angielski.

⁴nie włączano do analizy badań jednoramiennych dla komparatora

3.6. Badania włączone

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 213 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

Dodatkowo przeszukano:

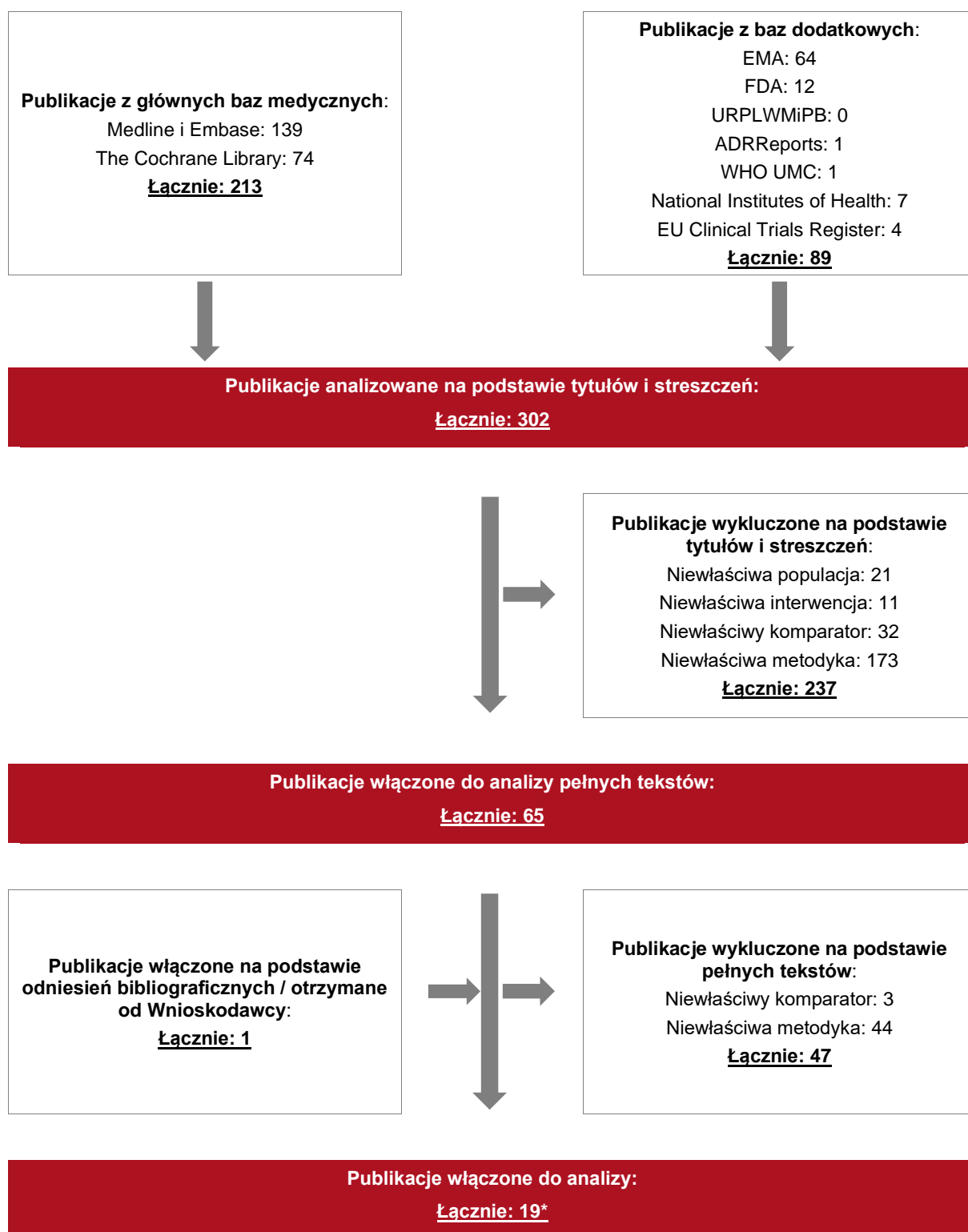
- stronę internetową FDA, na której odnaleziono 12 publikacji;
- stronę internetową EMA, na której odnaleziono 64 publikacje;
- stronę internetową URPLW MiPB, na której nie odnaleziono publikacji;
- stronę internetową ADRReports, na której odnaleziono 1 rekord;
- stronę internetową WHO UMC, na której odnaleziono 1 rekord.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 19 publikacji. W związku z uwagami zawartymi w piśmie z dnia 29 kwietnia 2021 analizę uzupełniono o dane z publikacji *ab. konf. Jeffery 2020* oraz zmieniono źródło danych dla prezentacji i abstraktu konferencyjnego *Cohan 2020a* na publikację *Cohan 2021*, która po dacie złożenia wniosku została opublikowana w postaci pełnotekstowej.

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami wykluczenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA⁵ (Rysunek 1). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 7.7.

⁵preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz

Rysunek 1.
Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji



*w związku z uwagami zawartymi w piśmie z dnia 29 kwietnia 2021 analizę uzupełniono o dane z publikacji *ab. conf. Jeffery 2020* oraz zmieniono źródło danych dla prezentacji i abstraktu konferencyjnego *Cohan 2020a* na publikację *Cohan 2021*, która po dacie złożenia wniosku została opublikowana w postaci pełnotekstowej

3.6.1. Opracowania wtórne

W wyniku wykonanego przeglądu systematycznego odnaleziono 3 publikacje (*Sun 2020*, *Derfuss 2020* oraz *ab. konf. Tencer 2019*) spełniające kryterium populacji i interwencji podane w rozdziale 3.5 (zgodnie z *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań*).

Celem odnalezionych przeglądów było:

- w przypadku *Sun 2020* odnalezienie badań RCT do których włączano chorych z rzutowo-remisyjną postacią MS. Badania miały porównywać ozanimod z placebo lub innymi zatwierdzonymi DMT, które oceniono w badaniach klinicznych fazy III lub II;
- w przypadku *Derfuss 2020* zestawienie aktualnych informacji na temat doustnych immunomodulatorów, podsumowanie dowodów dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności zatwierdzonych doustnych związków immunomodulujących oraz tych, które są w fazie rozwoju klinicznego, a także omówienie ich potencjalnego miejsca w obecnym krajobrazie leczenia MS;
- w przypadku *ab. konf. Tencer 2019* ocena względnej skuteczności i bezpieczeństwa OZA względem innych terapii modyfikujących przebieg choroby.

Odnalezione przeglądy wskazują na istotną skuteczność OZA w dawce 0,92 mg w porównaniu z innymi DMT oraz korzystny profil bezpieczeństwa (niższe ryzyko wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych).

Zarówno przegląd *Derfuss 2020* jak i *ab. konf. Tencer 2019* są przeglądami bardzo niskiej jakości wg oceny AMSTAR 2. Publikacja *Derfuss 2020* dotyczy „szybkiego przeglądu” (ang. *rapid review*), który jest formą syntezy informacji, w której elementy procesu przeglądu systematycznego są upraszczane lub pomijane w celu uzyskania informacji w odpowiednim czasie co wpływa na jakość uzyskanych wyników. Natomiast przegląd systematyczny *ab. konf. Tencer 2019* został przedstawiony w formie abstraktu konferencyjnego w związku z czym nie uwzględniono w nim części informacji. Z kolei przegląd *Sun 2020* dotyczył oceny skuteczności oraz tolerancji ozanimodu w leczeniu RRMS na podstawie wyników przeprowadzonej metaanalizy. Do przeglądu włączono 3 badania RCT: *SUNBEAM*, *RADIANCE A* oraz *RADIANCE B*. Według oceny AMSTAR 2 jest to przegląd o bardzo niskiej jakości.

Wnioski z odnalezionych przeglądów systematycznych oraz ich pełna ocena krytyczna zostały przedstawione w rozdziałach 7.4 i 7.5

3.6.2. Badania pierwotne

Do analizy włączono również badania pierwotne. Zidentyfikowano:

- Badanie **SUNBEAM** – badanie RCT fazy III, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo ozanimodu oraz interferonu beta-1a. Analizę przeprowadzono na podstawie publikacji *SUNBEAM (Comi 2019)*;
- Badanie **RADIANCE B** – badanie RCT fazy III, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo ozanimodu względem interferonu beta-1a. Analizę przeprowadzono na podstawie publikacji *RADIANCE B (Cohen 2019b)* oraz *ab. konf. RADIANCE B (Jeffery 2020)* – uwzględnionego zgodnie z uwagami zawartymi w piśmie OT.4231.14.2021.KDe.7 z dnia 29 kwietnia 2021 r.;
- Badanie **RADIANCE A** - badanie RCT fazy II, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo ozanimodu w dawce 0,46 mg/d oraz w dawce 0,92 mg/d. Chorzy zostali przydzieleni do grup OZA 0,46 mg, OZA 0,92 mg lub PLC przez 24 tygodnie. W 24. tygodniu uczestnicy badania mogli rozpocząć 2-letnie, zaślepione rozszerzenie badania, w którym uczestnicy pierwotnie przydzieleni losowo do grup OZA kontynuowali przydzieloną im dawkę (OZA 0,46 mg → OZA 0,46 mg i OZA 0,92 mg → OZA 0,92 mg), a chorzy, którym pierwotnie podawano PLC, ponownie przydzielono losowo do grupy otrzymującej OZA 0,46 mg (PLC → OZA 0,46 mg) lub 0,92 mg (PLC → OZA 0,92 mg). Analizę przeprowadzono wyłącznie dla fazy przedłużonej na podstawie publikacji *RADIANCE A (Cohen 2019a)*;
- Badanie **DAYBREAK** - badanie otwarte, oceniające długookresową skuteczność i bezpieczeństwo terapii ozanimodem. Analizę przeprowadzono na podstawie materiałów konferencyjnych: *ab. konf. DAYBREAK (Steinman 2019a)*, *ab. konf. DAYBREAK (Steinman 2019b)*, *ab. konf. DAYBREAK (Selmaj 2020)*, *ab. konf. DAYBREAK (Hartung 2020a)*, *ab. konf. DAYBREAK (Hartung 2020b)* oraz *ab. konf. DAYBREAK (De Luca 2020)*;
- dokument **EMA 2020** – uzupełnienie informacji.

Ze względu na różnice w czasie obserwacji w badaniach *SUNBEAM* i *RADIANCE B* (odpowiednio: 56,9 i 104 tyg.) oraz różnicach w kryteriach włączenia do badania odstąpiono od wykonania metaanalizy tych dwóch badań. Nie brano również pod uwagę wyodrębniania wyników dla pośrednich okresów obserwacji, gdyż punkty końcowe zdefiniowane były dla okresów obserwacji 12 mies. i 24 mies.

Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących teryflunomid i fumaran dimetylu z ocenianą technologią. W ramach raportu zaimplementowano wyniki porównań pośrednich OZA vs FD i OZA vs TER pochodzące z analizy MAIC, które zostały przedstawione na VIII Wspólnej Konwencji ACTRIMS i ECTRIMS - MSVirtual2020 w dniach 11-13 września 2020 r w formie prezentacji konferencyjnych oraz publikacji pełnotekstowej *Cohan 2021* uwzględnionej zgodnie z uwagami zawartymi w piśmie OT.4231.14.2021.KDe.7 z dnia 29 kwietnia 2021 r. Dodatkowo ocena wyników MAIC została uzupełniona wynikami pochodzącymi z pełnego raportu analizy dostarczonego przez Wnioskodawcę (*BMS 2020*). Analizy MAIC oparte zostały na wynikach pochodzących z badań dla ozanimodu (*SUNBEAM, RADAINCE B*), fumaranu dimetylu (*CONFIRM, DEFINE*) oraz teryflunomidu (*ASCLEPIOS I, ASCLEPIOS II, OPTIMUM, TEMSO, TENERE, TOWER*).

W tabeli poniżej przedstawiono wstępną charakterystykę włączonych badań. Szczegółowa ocena krytyczna każdego badania została przedstawiona w załączniku, rozdział 7.6.

Tabela 2.
Charakterystyka badań włączonych do analizy

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
RADIANCE A (Cohen 2019a)	RCT, podwójnie zaślepione, wielośrodkowe, fazy II; Klasyfikacja AOTMiT: IIA; Podejście do testowanej hipotezy: <i>superiority</i> .	Jadad: 5/5	24 tyg. (faza z grupą kontrolną PLC), 24 mies. (faza przedłużona).	<ul style="list-style-type: none"> wiek 18-55 r.ż.; rozpoznanie RMS według kryteriów McDonalda z 2010 roku; wynik 0–5,0 w skali EDSS; ≥1 przypadek potwierdzonego klinicznie rzutu choroby w ciągu 12 miesięcy poprzedzających kwalifikację do badania lub ≥1 przypadek potwierdzonego klinicznie rzutu choroby w ciągu 24 miesięcy poprzedzających kwalifikację do badania; wystąpienie ≥1 jednej zmiany Gd+ w ciągu maksymalnie 1 rok przed randomizacją. 	<p>I etap: <u>Grupa badana</u> OZA 0,46 mg/d: N=87; OZA 0,92 mg/d: N=83. <u>Grupa kontrolna</u> PLC: N=88.</p> <p>II etap: <u>Grupa badana</u> OZA 0,46 mg/d: N=126; OZA 0,92 mg/d: N=123.</p>	OZA 0,92 mg/d lub OZA 0,46 mg/d przez 24 tyg.	PLC przez 24 tyg.
						<p>Uwagi: po 24 tyg. chorzy z grupy placebo byli losowo przydzielani w stosunku 1:1 do grupy ozanimodu 0,92 mg/d lub ozanimodu 0,46 mg/d. Chorzy, którzy ukończyli badanie RADIANCE A zostali przydzieleni do fazy przedłużonej – badanie DAYBREAK.</p> <p>Uwagi: chorzy, którzy ukończyli badanie RADIANCE A zostali przydzielani do fazy przedłużonej – badanie DAYBREAK.</p>	
SUNBEAM (Comi 2019)	RCT, podwójnie zaślepione, wielośrodkowe, fazy III; Klasyfikacja AOTMiT: IIA; Podejście do testowanej hipotezy: <i>superiority</i> .	Jadad:5/5	56,9 tyg.	<ul style="list-style-type: none"> postać choroby RRMS, SPMS oraz PRMS; wiek 18-55 r.ż.; rozpoznanie RMS według kryteriów McDonalda z 2010 roku; wynik 0–5,0 w skali EDSS; ≥1 przypadek potwierdzonego klinicznie rzutu choroby w ciągu 12 miesięcy poprzedzających kwalifikację do badania lub 	<p><u>Grupa badana</u> OZA 0,46 mg/d: N=451; OZA 1mg/d: N=447. <u>Grupa kontrolna IFN beta 1-a:</u> N=448.</p>	OZA 0,92 mg/d lub OZA 0,46 mg/d.	IFN beta-1a 30 µg i.m./tydz.
						<p>Uwagi: chorzy, którzy ukończyli badanie SUNBEAM zostali przydzieleni do fazy przedłużonej – badanie DAYBREAK.</p>	

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
				<ul style="list-style-type: none"> • ≥2 przypadków potwierdzonego klinicznie rzutu choroby w ciągu 24 miesięcy poprzedzających kwalifikację do badania; • wystąpienie ≥1 jednej zmiany Gd+ w ciągu maksymalnie 1 rok przed randomizacją. 			
RADIANCE B (Cohen 2019b)	<p>RCT, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe;</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IIA;</p> <p>Podejście do testowanej hipotezy: <i>superiority</i></p>	Jadad: 5/5	104 tyg.	<ul style="list-style-type: none"> • postać choroby RRMS, SPMS oraz PRMS; • wiek 18-55 r.ż.; • rozpoznanie RMS według kryteriów McDonalda z 2010 roku; • wynik 0–5,0 w skali EDSS; • ≥1 przypadek potwierdzonego klinicznie rzutu choroby w ciągu 12 miesięcy poprzedzających kwalifikację do badania lub • ≥1 przypadek potwierdzonego klinicznie rzutu choroby w ciągu 24 miesięcy poprzedzających kwalifikację do badania; • wystąpienie ≥1 jednej zmiany Gd+ w ciągu maksymalnie 1 rok przed randomizacją. 	<p><u>Grupa badana</u> OZA 0,92 mg/d: N=433 OZA 0,46 mg/d: N= 439</p> <p><u>Grupa kontrolna</u> IFN beta 1-a: N=441</p>	<p>OZA 0,92 mg/d lub OZA 0,46 mg/d</p>	<p>IFN beta-1a 30 µg i.m./tydz.</p> <p>Uwagi: chorzy, którzy ukończyli badanie <i>RADIANCE B</i> zostali przydzieleni do fazy przedłużonej – badanie <i>DAYBREAK</i></p>
DAYBREAK (ab. konf. DeLuca 2020, ab. konf. Hartung 2020a, ab. konf. Hartung 2020b,	<p>Otwarte, jednoramiennie, wieloośrodkowe, fazy III;</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IID;</p>	NICE: 7/8	badanie trwające (od 2015 r. do 2022 r. (przybliżona	<ul style="list-style-type: none"> • ukończenie jednego z badań głównych; • brak stanu, który wymagałby wycofania się z jednego z badań głównych; 	<p><u>Grupa badana</u> OZA 0,92 mg/d: N=2 631</p>	OZA 0,92 mg/d	n/d

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
<p><i>ab. konf. Selmaj 2020, ab. konf. Steinman 2019a, ab. konf. Steinman 2019b)</i></p>	<p>Podejście do testowanej hipotezy: n/d</p>		<p>data zakończenia))</p>	<ul style="list-style-type: none"> • brak schorzeń wymagających leczenia za pomocą niedozwolonych leków wspomagających; • chorzy nieleczeni żadnym z następujących leków lub interwencji w odpowiednich ramach czasowych: na początku badania (dzień 1) inhibitory CYP2C8 (np. gemfibrozyl lub klopidogrel) lub induktory (np. ryfampicyna) dwa tygodnie przed rozpoczęciem badania (dzień 1), inhibitory monoaminooksydazy (np. selegilina, fenelzyna); • stosowanie wysoce skutecznej metody antykoncepcji przez cały okres trwania badania, aż do zakończenia 90-dniowej oceny bezpieczeństwa. 			

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
Badania dla komparatorów uwzględnione w analizie MAIC							
CONFIRM (Fox 2012)	RCT, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe, fazy III; Klasyfikacja AOTMiT: IIA; Podejście do testowanej hipotezy: badanie nie było zaprojektowane do testowanie hipotezy <i>superiority</i> ani <i>non-inferiority</i> .	Jadad: 4/5 (brak opisu metody randomizacji).	96 tyg.	<ul style="list-style-type: none"> postać choroby RRMS; wiek 18-55 r.ż.; rozpoznanie RMS według kryteriów McDonalda z 2005 roku; wynik 0–5,0 w skali EDSS; ≥1 przypadek potwierdzonego klinicznie rzutu choroby w ciągu 12 miesięcy poprzedzających kwalifikację do badania lub wystąpienie ≥1 jednej zmiany Gd+ w ciągu maksymalnie 6 tygodni przed randomizacją. 	<u>Grupa badana</u> FD 240 mg BID: N=359; FD 240 mg TID: N=345. <u>Grupa kontrolna</u> GA 20 mg: N=350; PLC: N=363.	FD 240 mg BID lub 240 mg TID.	GA 20 mg s.c. QD; PLC.
DEFINE (Gold 2012)	RCT, podwójnie zaślepienie, fazy III; Klasyfikacja AOTMiT: IIA; Podejście do testowanej hipotezy: <i>superiority</i> .	Jadad: 5/5	96 tyg.	<ul style="list-style-type: none"> postać choroby RRMS; wiek 18-55 r.ż.; rozpoznanie RMS według kryteriów McDonalda z 2005 roku; wynik 0–5,0 w skali EDSS; ≥1 przypadek potwierdzonego klinicznie rzutu choroby w ciągu 12 miesięcy poprzedzających kwalifikację do badania lub wystąpienie ≥1 jednej zmiany Gd+ w ciągu maksymalnie 6 tygodni przed randomizacją. 	<u>Populacja ITT</u> <u>Grupa badana</u> FD 240 mg BID: N=410; FD 240 mg TID: N=416. <u>Grupa kontrolna</u> PLC: N=408. Kohorta MRI <u>Grupa badana</u> FD 240 mg BID: N=176; FD 240 mg TID: N=184. <u>Grupa kontrolna</u> PLC: N=180.	FD 240 mg BID lub 240 mg TID.	PLC

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
ASCLEPIOS I i ASCLEPIOS II (Hauser 2020)	RCT, podwójnie zaślepione, wielośrodkowe, fazy III; Klasyfikacja AOTMiT: IIA; Podejście do testowanej hipotezy: <i>superiority</i> .	Jadad: 5/5	130 tyg.	<ul style="list-style-type: none"> • postać choroby RRMS i SPMS • wiek 18-55 r.ż.; • rozpoznanie RMS według kryteriów McDonalda z 2010 roku; • wynik 0–5,5 w skali EDSS; • ≥1 przypadek potwierzonego klinicznie rzutu choroby w ciągu 12 miesięcy poprzedzających kwalifikację do badania lub • ≥2 przypadki potwierzonego klinicznie rzutu choroby w ciągu 24 miesięcy poprzedzających kwalifikację do badania lub • wystąpienie ≥1 jednej zmiany Gd+ w ciągu maksymalnie 1 rok przed randomizacją. 	<p><u>Grupa badana</u> TER: N=936. <u>Grupa kontrolna</u> OFA: N= 946.</p>	TER 14 mg/d.	OFA s.c. w dawce 20 mg co 4 tygodnie po dawkach nasycających 20 mg w dniach 1., 7. i 14. przez maksymalnie 30 miesięcy.
OPTIMUM (Kappos 2019)	RCT, podwójnie zaślepione, wielośrodkowe, fazy III; Klasyfikacja AOTMiT: IIA; Podejście do testowanej hipotezy: <i>superiority</i> .	Jadad: 3/5 (brak opisu metody randomizacji, brak opisu zaślepienia).	108 tyg.	<ul style="list-style-type: none"> • postać choroby RRMS i SPMS; • wiek 18-55 r.ż.; • rozpoznanie RMS według kryteriów McDonalda z 2010 roku; • wynik 0–5,5 w skali EDSS; • ≥1 przypadek potwierzonego klinicznie rzutu choroby w ciągu 12 miesięcy poprzedzających kwalifikację do badania lub • ≥2 przypadki potwierzonego klinicznie rzutu choroby 	<p><u>Grupa badana</u> TER N=566. <u>Grupa kontrolna</u> PON N=567.</p>	TER 14 mg/d p.o.	PON 20 mg/d p.o.
						<p>Uwagi: badanie nie zostało opublikowane w pełnym tekście, informacje uzyskane na podstawie prezentacji i strony https://clinicaltrials.gov/.</p>	

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
				<p>w ciągu 24 miesięcy poprzedzających kwalifikację do badania lub</p> <ul style="list-style-type: none"> wystąpienie ≥ 1 jednej zmiany Gd+ w ciągu maksymalnie 6 miesięcy przed randomizacją. 			
<p>TEMSO (O'Connor 2011)</p>	<p>RCT, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe, fazy III; Klasyfikacja AOTMiT: IIA; Podejście do testowanej hipotezy: <i>superiority</i>.</p>	Jadad:5/5	108 tyg.	<ul style="list-style-type: none"> postać choroby RRMS, SPMS oraz PRMS; wiek 18-55 r.ż.; rozpoznanie RMS według kryteriów McDonalda z 2001 roku; wynik 0–5,5 w skali EDSS; ≥ 2 przypadki potwierzonego klinicznie rzutu choroby w ciągu 24 miesięcy poprzedzających kwalifikację do badania lub brak rzutów choroby w ciągu ostatnich 60 dni przed randomizacją. 	<p><u>Grupa badana</u> TER 14 mg/d: N=359; TER 7 mg/d: N=366. <u>Grupa kontrolna</u> PLC N=363.</p>	TER 14 mg/d p.o. lub 7 mg/d p.o.	PLC
<p>TENERE (Vermersch 2014)</p>	<p>RCT, z zaślepieniem <i>rater-blinded</i> (zaślepiony był wyłącznie badacz), wieloośrodkowe, fazy III; Klasyfikacja AOTMiT: IIA; Podejście do testowanej</p>	Jadad: 5/5	48 tyg.	<ul style="list-style-type: none"> postać choroby RMS; wiek ≥ 18 r.ż.; rozpoznanie RMS według kryteriów McDonalda z 2005 roku; wynik 0–5,5 w skali EDSS; brak rzutów choroby przez 30 dni przed randomizacją. 	<p><u>Grupa badana</u> TER 14 mg/d: N=111; TER 7 mg/d: N=109. <u>Grupa kontrolna</u> IFN beta-1a N=104.</p>	TER 14 mg/d p.o. lub 7 mg/d p.o.	IFNb-1a 3 razy w tygodniu, s.c.
						<p>Uwagi: chorzy byli losowo przydzielani w stosunku 1: 1 do grup teryflunomidu (TER) w dawce 7 mg lub 14 mg (podwójnie zaślepieni) lub interferonu beta-1a (IFNb-1a) (badanie otwarte).</p>	

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
	hipotezy: <i>superiority</i> .						
TOWER (Confavreux 2014)	RCT, podwójnie zaślepione, wielośrodkowe, fazy III; Klasyfikacja AOTMiT: IIA; Podejście do testowanej hipotezy: <i>superiority</i> .	Jadad:5/5	48 tyg.	<ul style="list-style-type: none"> • postać choroby RMS • wiek 18-55 r.ż.; • rozpoznanie RMS według kryteriów McDonalda z 2001 roku; • wynik 0–5,5 w skali EDSS; • ≥2 przypadki potwierdzonego klinicznie rzutu choroby w ciągu 24 miesięcy poprzedzających kwalifikację do badania • brak rzutów choroby przez 30 dni przed randomizacją. 	<p><u>Grupa badana</u> TER 14 mg/d: N=372; TER 7 mg/d: N=408.</p> <p><u>Grupa kontrolna</u> PLC N=389.</p>	TER 14 mg/d p.o. lub 7 mg/d p.o.	PLC
						Uwagi: n/d	

3.6.2.1. Punkty końcowe

W analizie uwzględniono wszystkie istotne klinicznie punkty końcowe oceniane we włączonych badaniach klinicznych. Szczegółowy opis punktów końcowych, które z poszczególnych badań włączonych do analizy nie zostały uwzględnione w niniejszym raporcie, przedstawiono w rozdziale 7.6. Informację odnośnie sposobu ekstrakcji danych z badań przedstawiono w rozdziale 3.7.

Siłę interwencji określano, przyjmując założenie, iż wartość NNT (liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego) poniżej 10 świadczy o dużej sile, natomiast powyżej 10 określa siłę interwencji jako małą [Jani 2005, Jani 2004]. Duża siła interwencji oznacza, że badana interwencja ma duży wpływ na wystąpienia danego zdarzenia, natomiast niewielki wpływ interwencji znajduje odzwierciedlenie w małej sile, czyli wysokiej wartości NNT. Należy mieć jednak na względzie, że NNT zależy od czasu, przyjętą wartość 10 należy więc traktować z ostrożnością.

W badaniach głównych *SUNBEAM* i *RADIANCE B* pierwszorzędowym punktem końcowym była roczny wskaźnik rzutów (ARR, ang. *annual relapse rate*).

W poniżej tabeli przedstawiono zestawienie definicje, interpretacje i określenie istotności klinicznej punktów końcowych ocenianych w badaniach.

Tabela 3.
Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Skuteczność				
ARR	SUNBEAM (Comi 2019)	Pierwszorzędowy punkt końcowy dotyczący skuteczności w okresie leczenia (≥ 12 miesięcy) w oparciu o potwierdzone, zdefiniowane w protokole rzuty (nowe lub pogarszające się objawy neurologiczne związane z MS utrzymujące się przez >24 godz., niewynikające z powodujących zakłócenia czynników klinicznych i poprzedzonych w większości stabilnym lub poprawiającym się stanem neurologicznym utrzymującym się ≥ 30 dni). Rzut potwierdzono, gdy towarzyszyło mu obiektywne pogorszenie objawów neurologicznych (wzrost wyniku w skali EDSS o $\geq 0,5$ w przypadku wyniku ogólnego, 2 punkty w jednym wyniku skali funkcjonalnej systemu lub 1 punkt w przypadku ≥ 2 wyników w skali systemu funkcjonalnego).	Im niższa częstość rzutów oraz niższa wartość ARR tym skuteczniejsze leczenie.	ARR jest szeroko stosowane do opisu aktywności MS oraz do oceny skuteczności leków modyfikujących przebieg choroby i skuteczności w badaniach klinicznych i ich stosowania w codziennej praktyce. Wynik ARR koreluje z jakością życia chorych związaną z chorobą, niska jakość została wykazana jako niezależny czynnik prognostyczny długotrwałej niepełnosprawności [Jongen 2017].
	RADIENCE B (Cohen 2019b)	Pierwszorzędowy punkt końcowy (ocena dla 24 miesięcy) w oparciu o potwierdzone, zdefiniowane w protokole rzuty. Rzuty definiowano jako nowe lub pogarszające się objawy neurologiczne utrzymujące się przez >24 godziny, których nie można przypisać czynnikom zakłócającym, poprzedzone stabilnym lub poprawiającym się stanem neurologicznym przez co najmniej 30 dni. Rzuty zostały potwierdzone, gdy towarzyszyło im obiektywne pogorszenie neurologiczne (wzrost wyniku EDSS $\geq 0,5$ w skali ogólnej, 2 punkty w jednej skali funkcjonalnej lub 1 punkt w ≥ 2 funkcjonalnych skalach systemowych).		
Nowe lub nowopowiększone ogniska demielinizacyjne w obrazach T2-zależnych	SUNBEAM (Comi 2019)	Kluczowy drugorzędowy punkt końcowy dotyczący skuteczności oceniany w ciągu 12 miesięcy.	Im niższa liczba nowych/powiększających się zmian w mózgu w obrazowaniu T2 tym skuteczniejsze leczenie.	Wystąpienie zmian w zakresie ognisk demielinizacyjnych jest związane z postępowaniem niesprawności,
	RADIENCE B (Cohen 2019b)	Kluczowy drugorzędowy punkt końcowy oceniany w ciągu 24 miesięcy.		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Nowe ogniska demielinizacyjnie widoczne po wzmocnieniu Gd	SUNBEAM (Comi 2019)	Kluczowy drugorzędowy punkt końcowy dotyczący skuteczności oceniany w ciągu 12 miesięcy.	Im niższa liczba zmian w mózgu ulegających wzmocnieniu gadolinem tym skuteczniejsze leczenie.	co świadczy o istotności klinicznej tego punktu końcowego [Gajofatto 2013, Lavery 2014].
	RADIENCE B (Cohen 2019b)	Kluczowy drugorzędowy punkt końcowy oceniany w ciągu 24 miesięcy.		
Czas do początku progresji niepełnosprawności	SUNBEAM (Comi 2019)	Kluczowy drugorzędowy punkt końcowy dotyczący skuteczności oceniany w ciągu 12 miesięcy. Czas do wystąpienia progresji niepełnosprawności definiowany był jako trwałe pogorszenie wg skali EDSS (wzrost o ≥ 1 punkt potwierdzony po 3 i 6 miesiącach). Progresję niesprawności oceniano na podstawie wstępnie określonej zbiorczej analizy w badaniu fazy III RADIANCE.	Im dłuższy czas, który upłynął do początku progresji niepełnosprawności tym skuteczniejsze leczenie.	W opublikowanej literaturze MCID określono jako zmianę o 1,0 punktu, gdy wynik EDSS mieścił się w przedziale 0-5,5. Podczas gdy ustalono, że wartość EDSS zmniejszyła się o 0,5 punktu, gdy wynik EDSS mieścił się w przedziale 5,5-8,5 [CADTH CDR 2016].
	RADIENCE B (Cohen 2019b)	Kluczowy drugorzędowy punkt końcowy oceniany w ciągu 24 miesięcy. Czas do wystąpienia progresji niepełnosprawności definiowano jako pogorszenie wg skali EDSS (wzrost o ≥ 1 punkt, potwierdzony po 3 i 6 miesiącach). Progresja niepełnosprawności została oceniona jako wstępnie określona zbiorcza analiza z danymi z badania fazy III SUNBEAM, które przeprowadzono równolegle z badaniem fazy III RADIANCE.		
Zmiana całkowitej objętości mózgu	SUNBEAM (Comi 2019)	Procentowa zmiana całkowitej objętości mózgu mierzona od wizyty początkowej do 12. miesiąca była drugorzędowym punktem końcowym badania.	Im niższa wartość całkowitej procentowej zmiany objętości mózgu tym skuteczniejsze leczenie.	Zmiana objętości mózgu jest istotną klinicznie miarą postępu choroby, mającą związek z niesprawnością fizyczną [Bermei 2006]. Atrofia całego mózgu ma istotny związek z niepełnosprawnością fizyczną, mierzoną skalą rozszerzonej skali stanu niepełnosprawności (EDSS) [Andravizou 2019].
	RADIENCE B (Cohen 2019b)	Procentowa zmiana atrofii całego mózgu od wartości wyjściowej do wartości w 24 miesiącu była drugorzędowym punktem końcowym badania.		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Zmiana objętości istoty szarej kory mózgu	<i>SUNBEAM (Comi 2019)</i>	Objętość istoty szarej kory była eksploracyjnym punktem końcowym badania.	<p>Im mniej zmian w istocie szarej kory tym skuteczniejsze leczenie.</p> <p>Im mniejsza zmiana objętości istoty szarej kory tym skuteczniejsze leczenie.</p>	<p>Istota szara stanowi około 65% tkanki mięszkowej mózgu, a atrofia istoty szarej w dużej mierze prowadzi do atrofii całego mózgu w MS. Zmniejszona objętość istoty szarej jest końcowym wynikiem procesów patologicznych, w MS. Miary objętości istoty szarej są z natury niespecyficzne, nie ujawniają one dokładnej przyczyny uszkodzenia tkanki. Jednak ze względu na rozległą patologię istoty szarej w MS, badania atrofii istoty szarej są szczególnie interesujące, ponieważ: zanik istoty szarej jest silnie powiązany z niepełnosprawnością neurologiczną niż inne wskaźniki obrazowania [Geurts 2012].</p>
	<i>RADIENCE B (Cohen 2019b)</i>	Zmiany w istocie szarej kory były z góry określonym eksploracyjnym punktem końcowym badania.		
Zmiana objętości wzgórza	<i>SUNBEAM (Comi 2019)</i>	Objętość wzgórza była eksploracyjnym punktem końcowym badania.	<p>Im mniejsza zmiana w objętości wzgórza tym skuteczniejsze leczenie.</p>	<p>Zaleca się, aby seryjny pomiar objętości wzgórza był używany jako biomarker w badaniach klinicznych MS do oceny odpowiedzi chorego na badane środki terapeutyczne [Minagar 2013].</p>
	<i>RADIENCE B (Cohen 2019b)</i>	Zmiany w objętości wzgórza były z góry określonym eksploracyjnym punktem końcowym badania.		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Odsetek chorych bez zmian wzmacnionych gadolinem lub nowych/powiększających się w obrazowaniu T2	<i>SUNBEAM (Comi 2019)</i>	Odsetek chorych bez zmian wzmacnionych gadolinem lub nowych/powiększających się zmian w obrazowaniu T2 w 12. miesiącu był drugorzędowym punktem końcowym badania.	Im wyższy odsetek chorych bez zmian wzmacnionych gadolinem lub nowych/powiększających się w obrazowaniu T2 tym skuteczniejsze leczenie.	Nie udało się odnaleźć informacji dotyczącej istotności klinicznej.
	<i>RADIENCE B (Cohen 2019b)</i>	Odsetek chorych bez zmian wzmacnionych gadolinem lub nowych/powiększających się zmian w obrazowaniu T2 w 24. miesiącu był drugorzędowym punktem końcowym badania.		
Zmiana wyniku MSFC	<i>SUNBEAM (Comi 2019)</i>	<p>MSFC to wielowymiarowa, trójskładnikowa skala stanu sprawności w MS. Składnikami skali są:</p> <ul style="list-style-type: none"> • T25W – test oceniający czas przejścia odcinka 25 stóp, ocena funkcji motorycznej nóg i chodzenia; • 9HPT – 9-dołkowy test kołków dla funkcji rąk i dłoni; • PASAT-3 – test seryjnego dodawania bodźców słuchowych oceniający funkcje poznawcze. <p>Pomiary funkcji wzrokowej, czuciowej, jelit, pęcherza i funkcji seksualnych nie zostały uwzględnione z różnych powodów [TİFTİKÇİOĞLU 2018].</p> <p>Zmiana wyniku MSFC (od wartości początkowej do wartości w 12 miesiącu) była drugorzędowym punktem końcowym badania.</p>	Im niższy wynik części składowych T25W i 9HPT oraz wyższy wynik części PASAT-3 testu MSCF tym skuteczniejsze leczenie [Czajka 2015].	<p>Wiarygodność, trafność i czułość tych miar zostały przeanalizowane przy użyciu danych grupowych z kilku głównych badań klinicznych i badań dotyczących naturalnego przebiegu choroby [TİFTİKÇİOĞLU 2018].</p> <p>Przeprowadzone badania wskazują, że skala MSFC jest miarą wielowymiarową, z trzema niezależnymi wymiarami klinicznymi, które w równym stopniu przyczyniają się do ogólnego wyniku MSFC. MSFC jest zarówno czuła (tj. wrażliwa na zmiany w stosunkowo krótkich odstępach czasu), jak i zwalidowany (tj. związany ze zmianą znanego kryterium – EDSS) [Fischer 1999].</p>
	<i>RADIENCE B (Cohen 2019b)</i>	<p>MSFC to wielowymiarowa, trójskładnikowa skala wydajności do oceny stopnia upośledzenia u chorych z MS. Składnikami skali są:</p> <ul style="list-style-type: none"> • T25W – test oceniający czas przejścia odcinka 25 stóp, ocena funkcji motorycznej nóg i chodzenia; • 9HPT – 9-dołkowy test kołków dla funkcji rąk i dłoni; • PASAT-3 – test seryjnego dodawania bodźców słuchowych oceniający funkcje poznawcze. 		

Punkt końcowy		Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
			<p>Pomiary funkcji wzrokowej, czuciowej, jelit, pęcherza i funkcji seksualnych nie zostały uwzględnione z różnych powodów [TİFTİKÇIOĞLU 2018].</p> <p>Zmiana wyniku MSFC (od wartości początkowej do wartości w 24 miesiącu) była drugorzędowy punktem końcowym badania.</p>		
Wynik MSQOL-54		SUNBEAM (Comi 2019)	Drugorzędowy punkt końcowy badania.	<p>Każda podskala i każdy wynik złożony mieści się w zakresie od 0 do 100. Wyższy wynik wskazuje na lepszą jakość życia chorych i skuteczniejsze leczenie. [Jaracz 2010].</p>	<p>Nie ma informacji o minimalnie istotnych klinicznie różnicach MSQOL-54 specyficznych dla MS [EMA 2020].</p>
		RADIENCE B (Cohen 2019b)	Zmiana wyniku MSQOL-54 (od wartości początkowej do wartości w 24 miesiącu) była drugorzędowy punktem końcowym badania.		
Wynik testu SDMT		SUNBEAM (Comi 2019)	<p>Wynik SDMT został dołączony jako składnik MSFC do oceny szybkości przetwarzania poznawczego. Był to drugorzędowy punkt końcowy badania.</p>		
		RADIENCE B (Cohen 2019b)			
Profil bezpieczeństwa					
Bezpieczeństwo	Ogółem	SUNBEAM (Comi 2019) RADIENCE B (Cohen 2019b)	<p>Według Cochrane Handbook [Higgins 2019] terminologia stosowana do opisu działań/zdarzeń niepożądanych jest często stosowana zamiennie i na podstawie publikacji nie można stwierdzić, czy autor opisuje zgodnie z GCP (dobra praktyka kliniczna) zdarzenie czy działanie niepożądane, zatem w raporcie została przyjęta nazwa zdarzenie niepożądane z wyjątkiem, gdy autor publikacji wskazuje, że jest ono związane ze stosowaną interwencją. W takim przypadku jest to działanie niepożądane.</p> <p>Związek z badanym lekiem:</p> <ul style="list-style-type: none"> niezwiązane – zdarzenie niepożądane w oczywisty sposób niezwiązane z lekiem; związek mało prawdopodobny – zdarzenie niepożądane jest w wątpliwy sposób związane z lekiem; 	<p>Wzrost liczby zdarzeń/działań niepożądanych jest odwrotnie proporcjonalny do bezpieczeństwa stosowania danego leku.</p> <p>Im mniejsza częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem tym skuteczniejsze leczenie.</p>	<p>Istotne klinicznie są zdarzenia/działania niepożądane ciężkie oraz o co najmniej 3. stopniu nasilenia [CTCAE 2017]</p>

Punkt końcowy		Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
			<ul style="list-style-type: none"> • możliwe związane – zdarzenie niepożądane może być związane z lekiem; • prawdopodobnie związane – zdarzenie niepożądane jest prawdopodobnie związane z lekiem; • definitywnie związane – działanie niepożądane jest w oczywisty sposób związane z lekiem. <p>Stopnie nasilenia zdarzeń niepożądanych (ang. severity):</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1. – łagodny (brak objawów lub łagodne objawy, kliniczna lub diagnostyczna obserwacja, obserwowane jedynie przez lekarza lub diagnostę, leczenie nie jest wskazane); • 2. – umiarkowany (ograniczające codzienną aktywność (adekwatnie do wieku), wymagające minimalnego, miejscowego lub nieinwazyjnego leczenia); • 3. – ciężki (klinicznie istotne, ale nie bezpośrednio zagrażające życiu; wskazana jest hospitalizacja lub przedłużenie hospitalizacji; upośledzające, ograniczające samodzielność i angażowanie się w codzienne czynności); • 4. – zagrażający życiu (wskazana jest natychmiastowa opieka medyczna); • 5. – śmiertelny. <p>Nasilenie zdarzeń niepożądanych (ang. seriousness) definiowane jest na podstawie m.in. oceny chorego lub lekarza:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ciężkie (prowadzące do zgonu, zagrażające życiu, prowadzące do hospitalizacji chorego lub wydłużenia hospitalizacji, prowadzące do trwałej lub znaczącej niepełnosprawności, wady wrodzone); • umiarkowane; • łagodne. 		
Zdarzenia niepożądane		SUNBEAM (Comi 2019)	Zdarzenia niepożądane rejestrowano według klasyfikacji układów i narządów, ciężkości i związku przyczynowego		

Punkt końcowy		Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
			<p>oraz zakodowano zgodnie z <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> (wersja 18.1). Wszystkie zdarzenia niepożądane były związane z leczeniem (TEAE), co oznacza, że wystąpiły one w dniu lub po podaniu pierwszej dawki badanego leku lub poprzedzały 1. dzień badania, ale nasilały się w dniu 1. lub po nim. Głównym zainteresowaniem były objęte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wady serca (np. bradykardia, zaburzenia przewodzenia lub nowe zmiany niedokrwienne w EKG); • poważne i oportunistyczne zakażenia; • hepatotoksyczność (potwierdzona aktywność aminotransferazy alaninowej lub aminotransferazy asparaginianowej ≥ 3GGN, ze zwiększoną bilirubiną lub bez); • nieprawidłowości oczne (w tym obrzęk płamki); • nieprawidłowości w badaniach czynności płuc; • nowotwory dermatologiczne i inne. <p>Podczas każdej wizyty oceniano prawdopodobieństwo samobójstwa, które jest zwiększone u osób ze stwardnieniem rozsianym w porównaniu z populacją ogólną.</p>		
		<i>RADIENCE B (Cohen 2019b)</i>	<p>Analizy bezpieczeństwa obejmowały częstość i rodzaj zdarzeń niepożądanych spowodowanych leczeniem, poważnych TEAE i TEAE prowadzących do przerwania leczenia. TEAE to zdarzenia niepożądane, które rozpoczęły się w dniu lub po podaniu pierwszej dawki badanego leku lub poprzedzały dzień badania 1, ale pogorszyły się w dniu 1 lub po nim. i przyczynowość. Uczestnicy byli monitorowani pod kątem następujących zdarzeń niepożądanych, które były szczególnie interesujące:</p> <ul style="list-style-type: none"> • nieprawidłowości serca (bradykardia, zaburzenia przewodzenia i nowe zmiany niedokrwienne w EKG); • poważne lub oportunistyczne infekcje; 		

Punkt końcowy		Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
			<ul style="list-style-type: none"> hepatotoksyczność (potwierdzona aktywność aminotransferazy alaninowej lub aminotransferazy asparaginianowej co najmniej trzykrotnie przekraczająca górną granicę normy, z podwyższoną bilirubiną lub bez); nieprawidłowości okulistyczne; nieprawidłowości w testach czynnościowych płuc, oraz skórne i inne nowotwory złośliwe. <p>Podczas każdej wizyty oceniano prawdopodobieństwo samobójstwa, które jest powszechne wśród osób ze stwardnieniem rozsianym.</p>		

3.6.3. Dodatkowe publikacje

W analizie uwzględniono również dodatkowe dane dotyczące profilu bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej na stronach zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych:

- 2 publikacje EMA [*EMA 2020, ChPL Zeposia®*];
- 1 publikację FDA [*FDA 2020*];
- 1 rekord w bazie WHO UMC [*WHO UMC 2020*].

Ponadto w trakcie przeszukiwania rejestrów badań klinicznych odnaleziono 4 publikacje opisujące badania kliniczne, w tym 1 zakończone (nieopublikowane), 1 badanie trwające, w fazie po zakończonej rekrutacji chorych oraz 2 badania trwające, w fazie rekrutacji chorych. Badania zestawiono w tabeli znajdującej się w załączniku 7.1.

3.7. Ekstrakcja danych

Ekstrakcja danych z badań została przeprowadzona przez 2 analityków (██████) według następujących zasad:

- ekstrahowano wyniki odnoszące się do efektów zdrowotnych wskazanych w *Analizie problemu decyzyjnego* [APD Zeposia®] i spełniających kryteria włączenia zdefiniowane w rozdziale 3.5;
- ekstrakcja odbywała się do standardowych tabel wynikowych, opracowanych oddzielnie dla danych dychotomicznych i ciągłych (wzory tabel przedstawiono w załączniku 7.9);
- w przypadku badania *SUNBEAM*, dla którego dostępne były wyniki z publikacji głównej *Comi 2019* oraz abstraktów konferencyjnych, a także z dokumentu *EMA 2020* jako publikację nadrzędną traktowano publikację główną. W przypadku rozbieżności danych odnalezionych w różnych źródłach, w analizie zamieszczano dane z publikacji nadrzędnej, komentując ewentualne różnice względem innych wykorzystanych publikacji;
- w przypadku badania *RADIANCE B*, dla którego dostępne były wyniki z publikacji głównej *Cohen 2019b* oraz abstraktów konferencyjnych, a także z dokumentu *EMA 2020* jako publikację nadrzędną traktowano publikację główną. W przypadku rozbieżności danych odnalezionych w różnych źródłach, w analizie zamieszczano dane z publikacji nadrzędnej, komentując ewentualne różnice względem innych wykorzystanych publikacji;
- w przypadku badania *RADIANCE A*, dla którego dostępne były wyniki z publikacji głównej *Cohen 2019a*, a także z dokumentu *EMA 2020* jako publikację nadrzędną traktowano publikację *Cohen 2019a*. W przypadku rozbieżności danych odnalezionych w różnych źródłach, w analizie zamieszczano dane z publikacji nadrzędnej, komentując ewentualne różnice względem innych wykorzystanych publikacji;
- w przypadku badań bliźniaczych *SUNBEAM* i *RADIANCE B* uwzględniono również publikacje zawierające zbiorcze analizy danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa;
- w przypadku badania *RADIANCE A*, do którego włączano chorych do 2 grup stosujących ozanimod w odmiennych dawkach tj. 0,5 i 0,92 mg w ocenie skuteczności i bezpieczeństwa przedstawiono wyniki wyłącznie dla ramienia OZA 0,92 mg, który jest przedmiotem niniejszej analizy;

-
- z uwagi na możliwą niepewność własnych oszacowań, w przypadku porównań parametrów ciągłych, w raporcie przedstawiono wartości wskazane przez autorów publikacji. Jedynie w przypadku, gdy wyniki te nie zostały zaprezentowane w badaniach, wykonywano obliczenia własne. W przypadku danych dychotomicznych, parametry OR/RD (95% CI)⁶ obliczano samodzielnie;
 - z badania *RADIANCE A* ekstrahowano wyniki wyłącznie dla 2-letniego okresu obserwacji i dla grupy stosującej wyłącznie OZA 0,92 mg/d podczas wszystkich etapów badania;
 - w przypadku ekstrakcji wyników z analizy MAIC jako publikacje nadrzędne traktowano materiały konferencyjne, a następnie uzupełniano materiałami dostarczonymi przez Wnioskodawcę.

⁶ OR, ang. *odds ratio* – iloraz szans; RD, ang. *risk difference* – różnica ryzyka; CI, ang. *confidence interval* – przedział ufności

3.8. Ocena jakości informacji

Ocenę wiarygodności randomizowanych badań przeprowadzono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w *Cochrane Handbook*. Narzędzie zastosowane do przeprowadzenia oceny zostało przedstawione w załączniku, rozdział 7.8.

W związku z zastosowaniem zaślepienia, opisem utraty chorych oraz prawidłowym przedstawieniem wyników, w badaniach *RADIANCE A*, *RADIANCE B* i *SUNBEAM*, ryzyko błędu związanego ze znajomością interwencji, wykluczeniem oraz z raportowaniem określono jako niskie.

Ryzyko występowania błędów systematycznych wynikających z selekcji oraz związanych z oceną punktów końcowych było niskie. Nie odnotowano również innych źródeł błędów.

Ocenę wiarygodności badań przeprowadzono również dla tych znajdujących się w analizie MAIC. Ocena ryzyka występowania błędów systematycznych w większości była niska z wyjątkiem niejasnego ryzyka błędów systematycznych wynikających z selekcji w badaniach *CONFIRM*, *OPTIMUM* i *TENERE* ze względu na brak opisu randomizacji. Niejasna jest również ocena błędu systematycznego związanego ze znajomością interwencji oraz błędu związanego z oceną punktów końcowych w badaniu *OPTIMUM*, gdyż nie uwzględniono szczegółowych informacji o zaślepieniu. Wysokie ryzyko błędu związanego ze znajomością interwencji wskazano wyłącznie w przypadku badania *TENERE*, w którym jedna z grup nie podlegała zaślepieniu.

Szczegóły oceny przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 4.
Ocena ryzyka błędu systematycznego badań wg zaleceń Cochrane cz. 1

Domena	Badanie	Ocena ryzyka błędu	Badanie	Ocena ryzyka błędu	Badanie	Ocena ryzyka błędu
	<i>RADIANCE A</i>		<i>SUNBEAM</i>		<i>RADIANCE B</i>	
Błąd systematyczny wynikający z selekcji (ang. <i>selection bias</i>)						
Losowy przydział do grup (ang. <i>random sequence generation</i>)	W pierwszym etapie chorzy zostali losowo przydzieleni do 1 z 3 grup terapeutycznych w stosunku 1: 1: 1 z wykorzystaniem wygenerowanej komputerowo listy liczb losowych. Po 24 tyg. grupa otrzymująca PLC została losowo przydzielona do 1 z 2 grup terapeutycznych w stosunku 1:1.	Niskie ryzyko błędu	Chorzy zostali losowo przydzieleni do 1 z 3 grup terapeutycznych w stosunku 1: 1 z wykorzystaniem wygenerowanej komputerowo listy liczb losowych.	Niskie ryzyko błędu	Chorzy zostali losowo przydzieleni do 1 z 3 grup terapeutycznych w stosunku 1: 1 z wykorzystaniem wygenerowanej komputerowo listy liczb losowych.	Niskie ryzyko błędu
Utajnienie kodu randomizacji (ang. <i>allocation concealment</i>)	Randomizacja była stratyfikowana według kraju i przeprowadzona centralnie za pomocą interaktywnego systemu odpowiedzi głosowej z wykorzystaniem wygenerowanej komputerowo sekwencji zaprogramowanej przez niezależny, niezamaskowany zespół statystyczny w organizacji badawczej, która otrzymała zlecenie.	Niskie ryzyko błędu	Randomizację oparto na zablokowanym algorytmie stratyfikowanym według kraju i wyjściowego wyniku EDSS ($\leq 3,5$ vs $> 3,5$) wygenerowanym na zlecenie przez organizację badawczą i wykonanym za pomocą interaktywnej technologii głosowej i internetowej. Personel badawczy używał elektronicznych formularzy opisów przypadków do przechowywania i przesyłania informacji o uczestnikach. Uczestnikom przydzielono niepowtarzalne numery identyfikacyjne, dostęp do formularzy był chroniony hasłem	Niskie ryzyko błędu	Randomizację oparto na zablokowanym algorytmie stratyfikowanym według kraju i wyjściowego wyniku EDSS ($\leq 3,5$ vs $> 3,5$) wygenerowanym na zlecenie przez organizację badawczą i wykonanym za pomocą interaktywnej technologii głosowej i internetowej. Personel badawczy używał elektronicznych formularzy opisów przypadków do przechowywania i przesyłania informacji o uczestnikach. Uczestnikom przydzielono niepowtarzalne numery identyfikacyjne, dostęp do formularzy był chroniony hasłem i	Niskie ryzyko błędu

Domena	Badanie	Ocena ryzyka błędu	Badanie	Ocena ryzyka błędu	Badanie	Ocena ryzyka błędu
	RADIANCE A		SUNBEAM		RADIANCE B	
			i ograniczony dla personelu badawczego.		ograniczony dla personelu badawczego.	
Błąd systematyczny związany ze znajomością interwencji (ang. performance bias)						
Zaślepienie uczestników badania oraz badaczy. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Badanie podwójnie zaślepienie.	Niskie ryzyko błędu	Badanie podwójnie zaślepienie z dodatkowym maskowaniem (<i>double-dummy</i>). Zastosowano placebo przypominające wyglądem badaną interwencję.	Niskie ryzyko błędu	Badanie podwójnie zaślepienie z dodatkowym maskowaniem (<i>double-dummy</i>). Zastosowano placebo przypominające wyglądem badaną interwencję.	Niskie ryzyko błędu
Błąd systematyczny związany z oceną punktów końcowych (ang. detection bias)						
Zaślepienie oceny wyników badania. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Badanie podwójnie zaślepienie.	Niskie ryzyko błędu	Badanie podwójnie zaślepienie z dodatkowym maskowaniem (<i>double-dummy</i>), aby zagwarantować zaślepienie wszystkich chorych i badaczy, a także wszystkich innych osób zaangażowanych w przeprowadzenie badania.	Niskie ryzyko błędu	Badanie podwójnie zaślepienie z dodatkowym maskowaniem (<i>double-dummy</i>), aby zagwarantować zaślepienie wszystkich chorych i badaczy, a także wszystkich innych osób zaangażowanych w przeprowadzenie badania.	Niskie ryzyko błędu
Błąd systematyczny związany z wykluczeniem (dyskwalifikacją) (ang. attrition bias)						
Niepełne dane na temat wyników (np. brak informacji o tym, że wszyscy chorzy ukończyli badanie). Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Utrata chorych z badania została szczegółowo przedstawiona.	Niskie ryzyko błędu	Utrata chorych z badania została szczegółowo przedstawiona.	Niskie ryzyko błędu	Utrata chorych z badania została szczegółowo przedstawiona.	Niskie ryzyko błędu

Domena	Badanie	Ocena ryzyka błędu	Badanie	Ocena ryzyka błędu	Badanie	Ocena ryzyka błędu
	<i>RADIANCE A</i>		<i>SUNBEAM</i>		<i>RADIANCE B</i>	
Błąd systematyczny związany z raportowaniem (ang. reporting bias)						
Wybiórcze raportowanie	Brak.	Niskie ryzyko błędu	Brak.	Niskie ryzyko błędu	Brak.	Niskie ryzyko błędu
Inne rodzaje błędów (ang. other bias)						
Inne źródła błędów	Brak.	Niskie ryzyko błędu	Brak.	Niskie ryzyko błędu	Brak.	Niskie ryzyko błędu

Tabela 5.
Ocena ryzyka błędu systematycznego badań wg zaleceń Cochrane cz. 2

Domena	Badanie	Ocena ryzyka błędu	Badanie	Ocena ryzyka błędu	Badanie	Ocena ryzyka błędu
	<i>CONFIRM</i>		<i>DEFINE</i>		<i>ASCLEPIOS I</i>	
Błąd systematyczny wynikający z selekcji (ang. selection bias)						
Losowy przydział do grup (ang. random sequence generation)	Chorzy zostali przydzieleni do 1 z 4 grup terapeutycznych w stosunku 1: 1: 1: 1. Brak opisu metody randomizacji.	Niejasne ryzyko błędu	Chorzy zostali losowo przydzieleni do 1 z 3 grup terapeutycznych w stosunku 1: 1: 1 z wykorzystaniem wygenerowanej komputerowo listy liczb losowych.	Niskie ryzyko błędu	Chorzy zostali losowo przydzieleni do 1 z 2 grup terapeutycznych w stosunku 1: 1 z wykorzystaniem wygenerowanej komputerowo listy liczb losowych. Randomizacja była stratyfikowana według regionu geograficznego i podtypu stwardnienia rozsianego.	Niskie ryzyko błędu
Utajnienie kodu randomizacji (ang. allocation concealment)	Brak opisu metody randomizacji.	Niejasne ryzyko błędu	Sekwencja randomizacji została wygenerowana na zlecenie przez organizację badawczą na podstawie zablokowanego algorytmu stratyfikowanego według wyjściowego wyniku EDSS ($\leq 3,5$ vs $> 3,5$) oraz kraju.	Niskie ryzyko błędu	Lista randomizacji chorych została utworzona przez dostawcę technologii <i>Interactive Response</i> przy użyciu sprawdzonego systemu, który zautomatyzował losowe przypisywanie numerów chorych do numerów randomizacji. Liczby randomizacji były powiązane z różnymi ramionami leczenia, które były powiązane z numerami leków.	Niskie ryzyko błędu

Domena	Badanie	Ocena ryzyka błędu	Badanie	Ocena ryzyka błędu	Badanie	Ocena ryzyka błędu
	<i>CONFIRM</i>		<i>DEFINE</i>		<i>ASCLEPIOS I</i>	
					Oddzielna lista leków została sporządzona przez firmę <i>Novartis Drug Supply Management</i> lub na jej odpowiedzialność, przy użyciu zatwierzonego systemu, który zautomatyzował losowe przypisywanie numerów leków do opakowań zawierających każdy z badanych leków.	
Błąd systematyczny związany ze znajomością interwencji (ang. <i>performance bias</i>)						
Zaślepienie uczestników badania oraz badaczy. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Badanie podwójnie zaślepienie. Zastosowano placebo przypominające wyglądem badaną interwencję.	Niskie ryzyko błędu	Badanie podwójnie zaślepienie. Zastosowano placebo przypominające wyglądem badaną interwencję.	Niskie ryzyko błędu	Badanie podwójnie zaślepienie z dodatkowym maskowaniem (<i>double-dummy</i>). Zastosowano placebo przypominające wyglądem badaną interwencję.	Niskie ryzyko błędu
Błąd systematyczny związany z oceną punktów końcowych (ang. <i>detection bias</i>)						
Zaślepienie oceny wyników badania. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Badanie podwójnie zaślepienie. Badacze, personel w ośrodkach badawczych, chorzy przypisani do grup stosujących fumaran dimetylu lub placebo, neurologi, technicy wykonujący MRI oraz członkowie niezależnego komitetu oceniającego stan neurologiczny chorych nie byli świadomi przydziału chorych do grup badanych. Chorzy, którzy otrzymywali octan glatirameru (GA) byli świadomi rodzaju stosowanego leczenia.	Niskie ryzyko błędu	Badanie podwójnie zaślepienie. Aby utrzymać zaślepienie poszczególne ośrodki stosowały oddzielne badania i opiekę neurologiczną.	Niskie ryzyko błędu	Badanie podwójnie zaślepienie z dodatkowym maskowaniem (<i>double-dummy</i>), aby zagwarantować zaślepienie wszystkich chorych i badaczy, a także wszystkich innych osób zaangażowanych w przeprowadzenie badania.	Niskie ryzyko błędu

Domena	Badanie	Ocena ryzyka błędu	Badanie	Ocena ryzyka błędu	Badanie	Ocena ryzyka błędu
	<i>CONFIRM</i>		<i>DEFINE</i>		<i>ASCLEPIOS I</i>	
Błąd systematyczny związany z wykluczeniem (dyskwalifikacją) (ang. <i>attrition bias</i>)						
Niepełne dane na temat wyników (np. brak informacji o tym, że wszyscy chorzy ukończyli badanie). Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Utrata chorych z badania została szczegółowo przedstawiona.	Niskie ryzyko błędu	Utrata chorych z badania została szczegółowo przedstawiona.	Niskie ryzyko błędu	Utrata chorych z badania została szczegółowo przedstawiona.	Niskie ryzyko błędu
Błąd systematyczny związany z raportowaniem (ang. <i>reporting bias</i>)						
Wybiórcze raportowanie	Brak.	Niskie ryzyko błędu	Brak.	Niskie ryzyko błędu	Brak.	Niskie ryzyko błędu
Inne rodzaje błędów (ang. <i>other bias</i>)						
Inne źródła błędów	Brak.	Niskie ryzyko błędu	Brak.	Niskie ryzyko błędu	Brak.	Niskie ryzyko błędu

Tabela 6.
Ocena ryzyka błędu systematycznego badań wg zaleceń Cochrane cz. 3

Domena	Badanie	Ocena ryzyka błędu	Badanie	Ocena ryzyka błędu	Badanie	Ocena ryzyka błędu
	ASCLEPIOS II		OPTIMUM		TEMPO	
Błąd systematyczny wynikający z selekcji (ang. <i>selection bias</i>)						
Losowy przydział do grup (ang. <i>random sequence generation</i>)	Chorzy zostali losowo przydzieleni do 1 z 2 grup terapeutycznych w stosunku 1: 1 z wykorzystaniem wygenerowanej komputerowo listy liczb losowych.	Niskie ryzyko błędu	Brak opisu metody randomizacji.	Niejasne ryzyko błędu	Chorzy zostali losowo przydzieleni do 1 z 3 grup terapeutycznych w stosunku 1: 1: 1.	Niskie ryzyko błędu
Utajnienie kodu randomizacji (ang. <i>allocation concealment</i>)	Randomizacja była stratyfikowana według regionu geograficznego i podtypu stwardnienia rozsianego. Lista randomizacji chorych została utworzona przez dostawcę technologii <i>Interactive Response</i> przy użyciu sprawdzonego systemu, który zautomatyzował losowe przypisywanie numerów chorych do numerów randomizacji. Liczby randomizacji były powiązane z różnymi ramionami leczenia, które były powiązane z numerami leków.	Niskie ryzyko błędu	Brak opisu metody randomizacji.	Niejasne ryzyko błędu	Randomizację stratyfikowano według wyjściowego wyniku EDSS ($\leq 3,5$ lub $>3,5$) i według ośrodka badawczego, z blokiem o wielkości 6.	Niskie ryzyko błędu
Błąd systematyczny związany ze znajomością interwencji (ang. <i>performance bias</i>)						
Zaślepienie uczestników badania oraz badaczy. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Badanie podwójnie zaślepienie z dodatkowym maskowaniem (<i>double-dummy</i>). Zastosowano placebo przypominające wyglądem badaną interwencję.	Niskie ryzyko błędu	Podwójnie zaślepienie. Brak opisu zaślepienia.	Niejasne ryzyko błędu	Badanie podwójnie zaślepienie. Zastosowano placebo przypominające wyglądem badaną interwencję. Chorzy, osoby podające interwencję oraz osoby oceniające wyniki były zaślepienie na przydzielone leczenie.	Niskie ryzyko błędu
Błąd systematyczny związany z oceną punktów końcowych (ang. <i>detection bias</i>)						
Zaślepienie oceny wyników badania. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu	Badanie podwójnie zaślepienie z dodatkowym maskowaniem (<i>double-dummy</i>), aby zagwarantować zaślepienie wszystkich chorych i badaczy, a także	Niskie ryzyko błędu	Podwójnie zaślepienie. Brak opisu zaślepienia.	Niejasne ryzyko błędu	Badanie podwójnie zaślepienie. Chorzy, osoby podające interwencję oraz osoby oceniające	Niskie ryzyko błędu

Domena	Badanie	Ocena ryzyka błędu	Badanie	Ocena ryzyka błędu	Badanie	Ocena ryzyka błędu
	<i>ASCLEPIOS II</i>		<i>OPTIMUM</i>		<i>TEMPO</i>	
końcowego (lub klasy punktów końcowych)	wszystkich innych osób zaangażowanych w przeprowadzenie badania.				wyniki były zaślepienie na przydzielone leczenie.	
Błąd systematyczny związany z wykluczeniem (dyskwalifikacja) (ang. <i>attrition bias</i>)						
Niepełne dane na temat wyników (np. brak informacji o tym, że wszyscy chorzy ukończyli badanie). Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Utrata chorych z badania została szczegółowo przedstawiona.	Niskie ryzyko błędu	Utrata chorych z badania została szczegółowo przedstawiona.	Niskie ryzyko błędu	Utrata chorych z badania została szczegółowo przedstawiona.	Niskie ryzyko błędu
Błąd systematyczny związany z raportowaniem (ang. <i>reporting bias</i>)						
Wybiórcze raportowanie	Brak.	Niskie ryzyko błędu	Brak.	Niskie ryzyko błędu	Brak.	Niskie ryzyko błędu
Inne rodzaje błędów (ang. <i>other bias</i>)						
Inne źródła błędów	Brak.	Niskie ryzyko błędu	Badanie nie zostało opublikowane w pełnym tekście.	Wysokie ryzyko błędu	Brak.	Niskie ryzyko błędu

Tabela 7.
Ocena ryzyka błędu systematycznego badań wg zaleceń Cochrane cz. 4

Domena	Badanie	Ocena ryzyka błędu	Badanie	Ocena ryzyka błędu
	<i>TENERE</i>		<i>TOWER</i>	
Błąd systematyczny wynikający z selekcji (ang. <i>selection bias</i>)				
Losowy przydział do grup (ang. <i>random sequence generation</i>)	Chorzy zostali losowo przydzieleni do 1 z 3 grup terapeutycznych w stosunku 1: 1: 1 i poddani stratyfikacji według kraju (Ameryki, Europa Wschodnia, Europa	Niskie ryzyko błędu	Chorzy zostali losowo przydzieleni do 1 z 3 grup terapeutycznych w stosunku 1: 1: 1 z wykorzystaniem wygenerowanej komputerowo listy liczb losowych.	Niskie ryzyko błędu

Domena	Badanie	Ocena ryzyka błędu	Badanie	Ocena ryzyka błędu
	TENERE		TOWER	
	Zachodnia i Afryka) oraz wyjściowego wyniku EDSS ($\leq 3,5$ lub $>3,5$).			
Utajnienie kodu randomizacji (ang. <i>allocation concealment</i>)	Brak informacji.	Niejasne ryzyko błędu	Randomizacja przeprowadzana centralnie, za pośrednictwem interaktywnego systemu rozpoznawania głosu, który generował sekwencję alokacji przy użyciu harmonogramu randomizacji z blokiem permutowanym ze stratyfikacją według miejsca badania i wyjściowego wyniku EDSS ($\leq 3,5$ lub $>3,5$).	Niskie ryzyko błędu
Błąd systematyczny związany ze znajomością interwencji (ang. <i>performance bias</i>)				
Zaślepienie uczestników badania oraz badaczy. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Badanie z zaślepieniem <i>rater-blinded</i> (dwie grupy z zaślepieniem podwójnym jedna z zaślepieniem pojedynczym). Brak zaślepienia chorych i osób podających interwencję.	Wysokie ryzyko błędu	Badanie podwójnie zaślepienie. Zastosowano placebo przypominające wyglądem badaną interwencję. Chorzy, osoby podające interwencję oraz osoby oceniające wyniki były zaślepienie na przydzielone leczenie.	Niskie ryzyko błędu
Błąd systematyczny związany z oceną punktów końcowych (ang. <i>detection bias</i>)				
Zaślepienie oceny wyników badania. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Badanie z zaślepieniem <i>rater-blinded</i> (dwie grupy z zaślepieniem podwójnym jedna z zaślepieniem pojedynczym). Zaślepienie były wyłącznie osoby oceniające wyniki.	Niskie ryzyko błędu	Badanie podwójnie zaślepienie. Zastosowano placebo przypominające wyglądem badaną interwencję. Chorzy, osoby podające interwencję oraz osoby oceniające wyniki były zaślepienie na przydzielone leczenie.	Niskie ryzyko błędu
Błąd systematyczny związany z wykluczeniem (dyskwalifikacją) (ang. <i>attrition bias</i>)				
Niepełne dane na temat wyników (np. brak informacji o tym, że wszyscy chorzy ukończyli badanie). Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Utrata chorych z badania została szczegółowo przedstawiona.	Niskie ryzyko błędu	Utrata chorych z badania została szczegółowo przedstawiona.	Niskie ryzyko błędu
Błąd systematyczny związany z raportowaniem (ang. <i>reporting bias</i>)				
Wybiórcze raportowanie	Brak.	Niskie ryzyko błędu	Brak.	Niskie ryzyko błędu

Domena	Badanie	Ocena ryzyka błędu	Badanie	Ocena ryzyka błędu
	<i>TENERE</i>		<i>TOWER</i>	
Inne rodzaje błędów (ang. <i>other bias</i>)				
Inne źródła błędów	Brak.	Niskie ryzyko błędu	Brak.	Niskie ryzyko błędu

3.9. Analiza statystyczna i interpretacja wyników

Skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania analizowanej interwencji oraz wybranych komparatorów porównano, wykorzystując programy RevMan 5.4 oraz Microsoft Excel 365. Dla wyników o charakterze dychotomicznym (np. zdarzenie niepożądane) obliczono parametr względny iloraz szans (**OR**, ang. *odds ratio*) i parametr bezwzględny **RD** (ang. *risk difference* – różnica ryzyka) wraz z 95% przedziałami ufności. Ponadto, parametr RD obliczano, gdy nie było możliwe obliczenie parametru OR ze względu na brak zdarzeń/efektów zdrowotnych w grupie badanej i kontrolnej lub ze względu na występowanie zdarzeń u 100% chorych w obydwu grupach. W przypadku braku zdarzeń w grupie badanej lub kontrolnej obliczano iloraz szans metodą *Peto* (**Peto OR**, ang. *Peto odds ratio*). Do porównań parametrów ciągłych (np. liczba ognisk demielinizacyjnych widocznych po wzmocnieniu Gd) wykorzystywano przedstawione w publikacjach wyniki dla **współczynnika częstości RR** (ang. *rate ratio*) oraz hazardu względnego (**HR**, ang. *hazard ratio*).

Parametr **NNT** obliczano, gdy parametr RD był istotny statystycznie. W przypadku wyników niekorzystnych dla ocenianej interwencji zamiast NNT interpretowano wyniki z wykorzystaniem parametru **NNH**. Zgodnie z konserwatywnym podejściem do analizy wartości NNT wraz z przedziałami ufności zostały zaokrąglone w górę, do całkowitej liczby chorych, natomiast wartości NNH w dół.

Do oceny istotności statystycznej różnic częstości występowania zdarzeń wykorzystano wskaźniki RD. Brak znamienych statystycznie różnic stwierdzano, gdy 95% przedział ufności dla wskaźnika RD zawierał wartość 0 (zero).

Brak istotności statystycznej różnicy średnich stwierdzano, gdy 95% przedział ufności dla różnicy średnich zawierał wartość 0 (zero).

Wartości odchyłeń standardowych (SD, ang. *standard deviation*) wpisywanych do programu RevMan 5.4 odczytywano bezpośrednio z badań.

Metodyka analizy MAIC

Warunkiem przeprowadzenia skorygowanego porównania pośredniego między chorymi leczonymi ozanimodem, a chorymi ze źródeł danych porównawczych jest przypisanie wag statystycznych poszczególnym chorym leczonym. Przypisanie wag statystycznych umożliwia dopasowanie populacji do grupy względem której przeprowadza się porównanie. W celu

przypisania wag stosuje się model regresji logistycznej, który pozwala na oszacowanie prawdopodobieństwa włączenia do analizy danych z badania. Model wykorzystany w analizie oszacowano na podstawie indywidualnych danych chorych (IPD – ang. *individual patient data*) dla ozanimodu oraz opublikowanych danych dla chorych z ramion komparatorów.

Badania włączone do analizy MAIC zostały zidentyfikowane na podstawie przeglądu systematycznego przeprowadzonego 12 czerwca 2019 r. Dwa badania zostały dodane ręcznie, gdyż dostępne były wyłącznie w postaci z materiałów konferencyjnych (*ASCLEPIOS I/II* i *OPTIMUM*). W niniejszej analizie szczegółowo scharakteryzowano badania uwzględnione w analizie MAIC.

Zidentyfikowane w przeglądzie systematycznym badania były wyłączone z analizy MAIC, jeśli:

- czas trwania badania wynosił mniej niż jeden rok;
- czas trwania leczenia krótszy niż jeden rok;
- do badania włączano chorych niespełniających kryteriów MS.

W rozdziałach 3.12, 3.13, 3.14, 3.15 omówiono szczegółowe podejście do analizy efektów zdrowotnych ocenianych w analizach MAIC.

Poniżej przedstawiono podsumowanie opisanych wskaźników i ich interpretację.

Tabela 8.
Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje

Parametr	Kiedy liczony	Interpretacja
OR	Dla wyników o charakterze dychotomicznym	Szansa wystąpienia określonego punktu końcowego w grupie badanej jako procent szansy w grupie kontrolnej
RR	Nie obliczany, podany w badaniu.	Miara służąca do porównania między grupami częstości zdarzeń, które wystąpiły w określonym czasie
HR	Nie obliczany, podany w badaniu	Interpretacja zbliżona do RR, parametr określa część ryzyka podstawowego pozostałą po interwencji
<i>Peto</i> OR	Dla wyników o charakterze dychotomicznym, w przypadku braku zdarzeń w grupie badanej lub kontrolnej	Interpretuje się jako liczbę chorych w grupie badanej, u których wystąpił efekt, przypadających na jednego chorego z grupy kontrolnej, u którego wystąpił efekt
RD	Dla wyników o charakterze dychotomicznym	Informuje o różnicy prawdopodobieństw wystąpienia zdarzenia w grupach badanej i kontrolnej
NNT	Gdy parametr bezwzględny RD był istotny statystycznie	Liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego
NNH	Gdy parametr bezwzględny RD był istotny statystycznie	Liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego

Interpretacja wyników

Poniżej opisano sposób interpretacji przykładowych parametrów uwzględnionych w niniejszej analizie.

W przypadku pozytywnych punktów końcowych (np. odsetek chorych uzyskujących poprawę w zakresie jakości życia w czasie 90 dni), gdy wartość parametru OR jest wyższa niż 1 i jednocześnie przedział ufności nie zawiera 1 wynik wskazuje, na istotną statystycznie różnicę na korzyść interwencji badanej.

Przykładowo dla punktu końcowego wystąpienie poprawy w zakresie jakości życia parametr OR wyniósł 1,82 (95% CI: 1,10; 3,01), oznacza to, że szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie chorych leczonych ocenianą interwencją jest 1,82 razy większa niż w grupie kontrolnej. Na podstawie wartości przedziałów ufności można stwierdzić, że różnica ta jest istotna statystycznie.

Z kolei wartość parametru RD wynosiła 0,15 (95% CI: 0,03; 0,27), co oznacza, że prawdopodobieństwo wystąpienia ocenianego punktu końcowego było o 15% większe w grupie leczonej ocenianą interwencją niż w grupie kontrolnej. Zgodnie z wartościami przedziałów ufności różnica ta jest istotna statystycznie.

Wartość parametru NNT dla tego punktu końcowego wynosiła 7 (95% CI: 4; 34), co oznacza, że należy poddać 7 chorych leczeniu ocenianą interwencją zamiast zastosować leczenie podawane w grupie kontrolnej, aby wystąpił jeden dodatkowy przypadek poprawy jakości życia w czasie do 90 dni. Niska wartość parametru NNT świadczy o dużej sile interwencji.

W przypadku negatywnych punktów końcowych (np. wystąpienie zdarzenia niepożądanego w czasie 90 dni) wartość parametru OR wynosząca poniżej 1 i przedział ufności niezawierający 1 wskazuje na przewagę grupy badanej.

Przykładowo, dla punktu końcowego częstość występowania zdarzenia niepożądanego w czasie 90 dni parametr OR wyniósł 0,38 (95% CI: 0,16; 0,88), co oznacza, że szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie leczonej ocenianą interwencją stanowi 38% tej szansy w grupie kontrolnej. Na podstawie przedziałów ufności można stwierdzić, że różnica ta jest istotna statystycznie.

Z kolei wartość parametru RD wynosiła -0,23 (95% CI: -0,42; -0,04), co oznacza, że prawdopodobieństwo wystąpienia ocenianego punktu końcowego było o 23% niższe w grupie leczonej ocenianą interwencją niż w grupie kontrolnej. Zgodnie z wartościami przedziałów ufności różnica ta jest istotna statystycznie.

Wartość parametru NNT dla tego punktu końcowego wynosiła 5 (95% CI: 3; 25), co oznacza, że należy poddać 5 chorych leczeniu ocenianą interwencją zamiast terapią stosowaną w grupie kontrolnej, aby uniknąć wystąpienia jednego dodatkowego przypadku zdarzenia niepożądanego w czasie 90 dni.

Dla negatywnego punktu końcowego, wartość HR poniżej 1 świadczy o przewadze grupy badanej, a na podstawie przedziału ufności niezawierającego 1 można wnioskować o istotnej statystycznie różnicy między grupami. Przykładowo, jeśli parametr HR dla negatywnego punktu końcowego wyniósł 0,31 (95% CI: 0,18; 0,52), oznacza to, że podanie chorym ocenianej interwencji zmniejszy ryzyko występowania tego punktu końcowego o 69% w porównaniu z zastosowaniem interwencji kontrolnej. Przedział ufności niezawierający 1 świadczy o statystycznie istotnej różnicy między grupami.

Z kolei dla pozytywnego punktu końcowego wartość HR powyżej 1 świadczy o przewadze grupy badanej, a na podstawie przedziału ufności niezawierającego 1 można wnioskować o istotnej statystycznie różnicy między grupami. Na podstawie wartości parametru HR, który dla takiego punktu wyniósł 2,14 (95% CI: 1,18; 3,90), należy wnioskować,

że prawdopodobieństwo wystąpienia tego negatywnego punktu końcowego w grupie badanej jest 2,14 razy większe niż prawdopodobieństwo w grupie kontrolnej określonym w badaniu okresie obserwacji.

Interpretacja wyników dla MD jest zależna od sposobu definiowania punktu końcowego. Dla punktów końcowych, w których zwiększenie wyniku oznacza poprawę, wynik interpretowano jako istotny na korzyść grupy badanej, jeśli w grupie tej uzyskano wyższy wynik, a jednocześnie przedział ufności nie zawierał zera. Dla punktów końcowych, w których redukcja wyniku oznaczała poprawę, wynik był istotny na korzyść grupy badanej, gdy był niższy lub odnotowano wyższe niż w grupie kontrolnej zmniejszenie wyniku, a jednocześnie przedział ufności nie zawierał zera.

3.10. Ocena skuteczności OZA vs IFN beta-1a – porównanie bezpośrednie

Ozanimod był oceniany w dwóch randomizowanych badaniach klinicznych fazy III (*SUNBEAM* i *RADIANCE B*) prowadzonych metodą podwójnie ślepej i podwójnie pozorowanej próby, w grupach równoległych, kontrolowanych substancją czynną o podobnym schemacie badania i punktach końcowych, u chorych z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozсіяnego. *SUNBEAM* było 1-rocznym badaniem (średnia 56,9 tyg.), w którym chorzy kontynuowali przypisane leczenie po upływie 12. miesiąca do czasu, gdy ostatni włączony chory ukończył badanie, z kolei *RADIANCE* było badaniem 2-letnim. Dawka ozanimodu wynosiła 0,92 mg była podawana doustnie raz na dobę, przy czym dawkę początkową 0,23 mg podawano w dniach 1.-4., następnie zwiększano ją do 0,46 mg w dniach 5.-7., po czym podawano przypisaną dawkę w dniu 8. i w kolejnych dniach. Dawka interferonu β -1a wynosiła 30 μ g i była podawana domięśniowo raz na tydzień.

Pierwszorzędowy punkt końcowy:

- roczny wskaźnik rzutów (ARR) – w okresie leczenia (minimum 12 miesięcy w przypadku badania *SUNBEAM* i 24 miesiące w przypadku badania *RADIANCE*).

Kluczowe drugorzędowe punkty końcowe:

- liczba nowych lub nowopowiększonych ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych w 12. i 24. miesiącu;
- liczba ognisk demielinizacyjnych widocznych po wzmocnieniu Gd w 12. i 24. miesiącu;
- odsetek chorych z potwierdzoną progresją niesprawności zdefiniowaną jako co najmniej 1-punktowy wzrost punktacji w stosunku do punktu początkowego w skali EDSS utrzymujący się przez 12 tyg. (CDP 3m) lub 24 tyg. (CDP 6m).

Potwierdzoną progresję niesprawności oceniano prospektywnie w analizie zbiorczej powyższych badań.

Dodatkowe drugorzędowe oraz ekstrapolacyjne punkty końcowe:

- średnia procentowa zmiana objętości mózgu na obrazach MRI w stosunku do punktu początkowego;
 - średnia procentowa istoty szarej kory mózgu na obrazach MRI w stosunku do punktu początkowego;
-

- średnia procentowa zmiana objętości wzgórza na obrazach MRI w stosunku do punktu początkowego;
- odsetek chorych wolnych od nowych lub nowopowiększonych ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych;
- odsetek chorych wolnych od ognisk demielinizacyjnych widocznych po wzmocnieniu Gd;
- zmiana wyniku w punktacji MSFC w stosunku do punktu początkowego (w tym zmiana wyniku MSFC z pomiarem LCLA funkcji wzroku);
- zmiana punktacji w skali SDMTZ;
- zmiana wyniku w punktacji MSQOL-54.

W ramach analizy skuteczności uwzględniono również wyniki przedstawione w abstrakcie konferencyjnym do badania *RADIANCE B* (ab. *konf. Jeffery 2020*), w którym badano związek między jakością życia chorych (QOL – ang. *quality of life*) a najmniejszą objętością wzgórza na początku badania (kwartyl Q1) lub największą objętością wzgórza (kwartyl Q4).

Wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

3.10.1. Roczny wskaźnik rzutów (ARR)

W obu badaniach różnica między OZA 0,92 mg/d a IFN beta-1a w ocenie (skorygowanej) rocznego wskaźnika rzutów choroby była istotna statystycznie na korzyść grupy badanej. Współczynnik ARR odpowiednio w badaniach *SUNBEAM* i *RADIANCE B* w grupie badanej wynosił 0,181 i 0,172, a w grupie kontrolnej – 0,350 i 0,276. W badaniu *SUNBEAM* procentowa redukcja ARR w porównaniu z IFN beta-1a pod koniec okresu leczenia wynosiła ok. 48%, z kolei w badaniu *RADIANCE B* procentowa redukcja ARR po 24 miesiącach leczenia wynosiła ok. 38%.

Analiza w podgrupach wykazała istotną przewagę OZA 0,92 mg/d dla większości ocenianych podgrup.

Szczegółowe dane przedstawiono poniżej.

Tabela 9.
Roczny wskaźnik rzutów (ARR)*

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja		OZA 0,92 mg		IFN beta-1a i.m.		RR (95% CI)	IS	
				n (95% CI)	N	n (95% CI)	N			
ARR										
<i>SUNBEAM</i> (Comi 2019)	56,9 tyg.	Ogółem		0,18 (0,14; 0,24)	447	0,35 (0,28; 0,44)	448	0,52 (0,41; 0,66)	TAK (p<0,0001)**	
<i>RADIANCE B</i> (Cohen 2019b)	104 tyg.	Ogółem		0,17 (0,14; 0,21)	433	0,28 (0,23; 0,32)	441	0,62 (0,51; 0,77)	TAK (p<0,0001)***	
<i>SUNBEAM</i> (Comi 2019)	56,9 tyg.	Płeć		Kobiety	0,18 (0,13; 0,26)	283	0,34 (0,26; 0,46)	300	0,53 (0,39; 0,73)	TAK
				Mężczyźni	0,17 (0,11; 0,26)	164	0,35 (0,24; 0,51)	148	0,49 (0,32; 0,74)	TAK
<i>RADIANCE B</i> (Cohen 2019b)	104 tyg.	Płeć		Kobiety	0,20 (0,16; 0,25)	291	0,30 (0,24; 0,36)	304	0,68 (0,53; 0,86)	TAK
				Mężczyźni	0,12 (0,08; 0,18)	142	0,24 (0,17; 0,32)	137	0,51 (0,34; 0,77)	TAK
<i>SUNBEAM</i> (Comi 2019)	56,9 tyg.	Wiek (lata)		≤40	0,22 (0,16; 0,29)	324	0,46 (0,35; 0,61)	307	0,47 (0,35; 0,63)	TAK
				>40	0,13 (0,08; 0,23)	123	0,21 (0,13; 0,33)	141	0,62 (0,39; 1,01)	NIE
<i>RADIANCE B</i> (Cohen 2019b)	104 tyg.	Wiek (lata)		≤40	0,19 (0,15; 0,24)	295	0,31 (0,26; 0,38)	311	0,61 (0,48; 0,77)	TAK

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	OZA 0,92 mg		IFN beta-1a i.m.		RR (95% CI)	IS	
			n (95% CI)	N	n (95% CI)	N			
ARR									
			>40	0,14 (0,10; 0,20)	138	0,20 (0,14; 0,28)	130	0,68 (0,46; 1,02)	NIE
SUNBEAM (Comi 2019)	56,9 tyg.	Masa ciała (kg)	<66,9	0,19 (0,12; 0,30)	206	0,38 (0,25; 0,57)	230	0,49 (0,34; 0,70)	TAK
			≥66,9	0,18 (0,13; 0,25)	241	0,33 (0,25; 0,45)	218	0,54 (0,39; 0,76)	TAK
RADIANCE B (Cohen 2019b)	104 tyg.		<68	0,21 (0,16; 0,28)	205	0,31 (0,24; 0,39)	228	0,70 (0,52; 0,92)	TAK
			≥68	0,14 (0,11; 0,19)	228	0,25 (0,20; 0,32)	213	0,56 (0,41; 0,76)	TAK
SUNBEAM (Comi 2019)	56,9 tyg.	Region	Europa Wschodnia	0,19 (0,15; 0,23)	415	0,35 (0,30; 0,41)	419	0,52 (0,41; 0,68)	TAK
			Inny	0,09 (0,04; 0,22)	32	0,26 (0,13; 0,52)	29	0,34 (0,12; 0,97)	TAK
RADIANCE B (Cohen 2019b)	104 tyg.		Europa Wschodnia	0,18 (0,15; 0,21)	374	0,29 (0,25; 0,33)	379	0,63 (0,50; 0,77)	TAK
			Inny	0,14 (0,09; 0,24)	59	0,23 (0,16; 0,35)	62	0,62 (0,33; 1,17)	NIE
SUNBEAM (Comi 2019)	56,9 tyg.	Rasa	Inna niż biała	n/o	1	n/o	1	n/o	n/d
			Biała	0,19 (0,14; 0,24)	446	0,36 (0,28; 0,45)	447	0,52 (0,41; 0,67)	TAK

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	OZA 0,92 mg		IFN beta-1a i.m.		RR (95% CI)	IS	
			n (95% CI)	N	n (95% CI)	N			
ARR									
<i>RADIANCE B</i> (Cohen 2019b)	104 tyg.		Inna niż biała	n/o	5	n/o	9	n/o	n/d
			Biała	0,17 (0,14; 0,21)	428	0,28 (0,24; 0,33)	432	0,62 (0,50; 0,77)	TAK
<i>SUNBEAM</i> (Comi 2019)	56,9 tyg.	Liczba rzutów w poprzednim roku	<2	0,15 (0,11; 0,21)	333	0,31 (0,24; 0,42)	337	0,48 (0,35; 0,66)	TAK
			≥2	0,26 (0,17; 0,41)	114	0,46 (0,31; 0,69)	111	0,58 (0,38; 0,86)	TAK
<i>RADIANCE B</i> (Cohen 2019b)	104 tyg.		<2	0,15 (0,12; 0,19)	325	0,23 (0,18; 0,29)	313	0,64 (0,50; 0,84)	TAK
			≥2	0,24 (0,17; 0,32)	108	0,38 (0,30; 0,49)	128	0,62 (0,44; 0,87)	TAK
<i>SUNBEAM</i> (Comi 2019)	56,9 tyg.	Ogniska demielinizacyjne widoczne po wzmocnieniu Gd na początku badania	Nieobecne	0,13 (0,08; 0,20)	233	0,21 (0,14; 0,31)	232	0,63 (0,43; 0,92)	TAK
			Obecne	0,25 (0,18; 0,35)	214	0,55 (0,42; 0,72)	216	0,45 (0,33; 0,63)	TAK
<i>RADIANCE B</i> (Cohen 2019b)	104 tyg.		Nieobecne	0,15 (0,12; 0,20)	255	0,24 (0,19; 0,30)	245	0,63 (0,47; 0,84)	TAK
			Obecne	0,21 (0,16; 0,27)	178	0,35 (0,28; 0,44)	196	0,58 (0,43; 0,79)	TAK
<i>SUNBEAM</i> (Comi 2019)	56,9 tyg.	EDSS na początku badania	≤3,5	0,17 (0,13; 0,23)	360	0,37 (0,29; 0,47)	370	0,46 (0,34; 0,62)	TAK

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	OZA 0,92 mg		IFN beta-1a i.m.		RR (95% CI)	IS	
			n (95% CI)	N	n (95% CI)	N			
ARR									
			>3,5	0,15 (0,05; 0,41)	87	0,22 (0,08; 0,60)	78	0,67 (0,42; 1,09)	NIE
RADIANCE B (Cohen 2019b)	104 tyg.		≤3,5	0,15 (0,12; 0,18)	366	0,24 (0,20; 0,29)	377	0,61 (0,48; 0,78)	TAK
			>3,5	0,33 (0,23; 0,49)	67	0,53 (0,38; 0,75)	64	0,63 (0,42; 0,95)	TAK
SUNBEAM (Comi 2019)	56,9 tyg.	Wcześniejsza terapia lekami modyfikującymi przebieg choroby	Nie	0,20 (0,14; 0,27)	319	0,34 (0,25; 0,45)	297	0,58 (0,43; 0,78)	TAK
			Tak	0,15 (0,10; 0,25)	128	0,37 (0,25; 0,53)	151	0,42 (0,27; 0,66)	TAK
RADIANCE B (Cohen 2019b)	104 tyg.		Nie	0,16 (0,12; 0,20)	310	0,25 (0,20; 0,30)	315	0,64 (0,50; 0,82)	TAK
			Tak	0,21 (0,15; 0,28)	123	0,36 (0,27; 0,47)	126	0,57 (0,40; 0,83)	TAK

*Skorygowany ARR – ARR porównano stosując wcześniej określony model regresji Poissona skorygowany o region geograficzny (Europa Wschodnia w porównaniu z resztą świata), wieku na początku badania i początkowej liczby zmian demielinizacyjnych widocznych po wzmocnieniu Gd

**w publikacji EMA 2020 podano, że całkowita liczba rzutów wynosiła 97, a różnica między grupami redukcji ARR wynosiła 48,2%

***w publikacji EMA 2020 podano, że całkowita liczba rzutów wynosiła 143, a różnica między grupami redukcji ARR wynosiła 38,7%

3.10.2. Nowe lub nowopowiększone ogniska demielinizacyjne w obrazach T2-zależnych

W obu badaniach różnica między OZA 0,92 mg/d a IFN beta-1a w ocenie nowych lub nowopowiększonych ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych była istotna statystycznie na korzyść grupy badanej. Wartość ta odpowiednio w badaniach *SUNBEAM* i *RADIANCE B* w grupie badanej wynosiła 1,465 i 1,835, a w grupie kontrolnej – 2,836 i 3,183. W badaniu *SUNBEAM* procentowa redukcja liczby nowych lub nowopowiększonych ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych pod koniec okresu leczenia wynosiła ok. 48%, z kolei w badaniu *RADIANCE B* po 24 miesiącach leczenia wynosiła ok. 42%.

Analiza w podgrupach wykazała istotną przewagę OZA 0,92 mg/d dla większości ocenianych podgrup.

Szczegółowe dane przedstawiono poniżej.

Tabela 10.
Liczba nowych lub nowopowiększonych ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych*

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	OZA 0,92 mg		IFN beta-1a i.m.		RR (95% CI)	IS	
			średnia (95% CI)	N	średnia (95% CI)	N			
Nowe lub nowopowiększone ogniska demielinizacyjne w obrazach T2-zależnych									
<i>SUNBEAM (Comi 2019)</i>	56,9 tyg.	Ogółem	1,47 (1,20; 1,78)	447	2,84 (2,33; 3,45)	448	0,52 (0,43; 0,63)	TAK (p<0,0001)**	
<i>RADIANCE B (Cohen 2019b)</i>	104 tyg.	Ogółem	1,84 (1,52; 2,21)	433	3,18 (2,64; 3,84)	441	0,58 (0,47; 0,71)	TAK (p<0,0001)***	
<i>SUNBEAM (Comi 2019)</i>	56,9 tyg.	Płeć	Kobiety	1,05 (0,81; 1,36)	245	2,24 (1,74; 2,87)	254	0,468 (0,367; 0,597)	TAK
			Mężczyźni	2,21 (1,63; 3,00)	143	3,69 (2,68; 5,08)	128	0,599 (0,442; 0,812)	TAK
<i>RADIANCE B (Cohen 2019b)</i>	104 tyg.	Płeć	Kobiety	1,64 (1,30; 2,08)	218	3,04 (2,42; 3,81)	235	0,541 (0,414; 0,709)	TAK
			Mężczyźni	2,06 (1,53; 2,79)	109	3,46 (2,51; 4,78)	101	0,596 (0,417; 0,851)	TAK
<i>SUNBEAM (Comi 2019)</i>	56,9 tyg.	Wiek (lata)	≤40	1,77 (1,39; 2,24)	285	3,12 (2,43; 4,01)	259	0,566 (0,456; 0,703)	TAK
			>40	0,90 (0,60; 1,35)	103	2,03 (1,42; 2,90)	123	0,442 (0,288; 0,680)	TAK
<i>RADIANCE B (Cohen 2019b)</i>	104 tyg.	Wiek (lata)	≤40	2,89 (2,30; 3,62)	216	5,10 (4,09; 6,35)	231	0,566 (0,441; 0,727)	TAK
			>40	0,89 (0,61; 1,30)	111	1,39 (0,91; 2,11)	105	0,640 (0,39; 1,028)	NIE
<i>SUNBEAM (Comi 2019)</i>	56,9 tyg.	Masa ciała (kg)	<66,9	0,66 (0,42; 1,03)	180	1,23 (0,78; 1,92)	198	0,540 (0,412; 0,710)	TAK
			≥66,9	1,51 (1,19; 1,92)	208	2,96 (2,32; 3,78)	184	0,511 (0,391; 0,668)	TAK

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	OZA 0,92 mg		IFN beta-1a i.m.		RR (95% CI)	IS	
			średnia (95% CI)	N	średnia (95% CI)	N			
Nowe lub nowopowiększone ogniska demielinizacyjne w obrazach T2-zależnych									
<i>RADIANCE B</i> (Cohen 2019b)	104 tyg.		<68	2,20 (1,65; 2,93)	162	3,92 (2,97; 5,18)	176	0,561 (0,413; 0,761)	TAK
			≥68	1,59 (1,24; 2,03)	165	2,55 (1,97; 3,29)	160	0,622 (0,459; 0,844)	TAK
<i>SUNBEAM</i> (Comi 2019)	56,9 tyg.	Region	Europa Wschodnia	1,52 (1,32; 1,75)	360	2,92 (2,55; 3,33)	359	0,521 (0,429; 0,632)	TAK
			Inny	0,85 (0,43; 1,68)	28	1,71 (0,85; 3,42)	23	0,498 (0,185; 1,344)	NIE
<i>RADIANCE B</i> (Cohen 2019b)	104 tyg.		Europa Wschodnia	2,25 (1,91; 2,66)	285	4,08 (3,49; 4,78)	296	0,552 (0,439; 0,693)	TAK
			Inny	1,48 (0,95; 2,31)	42	1,67 (1,07; 2,61)	40	0,885 (0,468; 1,674)	NIE
<i>SUNBEAM</i> (Comi 2019)	56,9 tyg.		Rasa	Inna niż biała	n/o	1	n/o	1	n/o
		Biała		1,47 (1,21; 1,80)	387	2,86 (2,34; 3,48)	381	0,516 (0,4226; 0,625)	TAK
<i>RADIANCE B</i> (Cohen 2019b)	104 tyg.	Inna niż biała		n/o	4	n/o	1	n/o	n/d
		Biała		1,86 (1,54; 2,25)	323	3,23 (2,67; 3,90)	335	0,577 (0,465; 0,715)	TAK
<i>SUNBEAM</i> (Comi 2019)	56,9 tyg.	Ogniska demielinizacyjne widoczne po wzmożeniu Gd na początku badania		Nieobecne	0,62 (0,44; 0,87)	207	1,30 (0,95; 1,79)	207	0,476 (0,341; 0,665)
			Obecne	3,66 (2,87; 4,66)	181	5,98 (4,67; 7,66)	175	0,612 (0,486; 0,770)	TAK
<i>RADIANCE B</i> (Cohen 2019b)	104 tyg.		Nieobecne	1,15 (0,86; 1,53)	189	1,78 (1,34; 2,35)	191	0,648 (0,466; 0,902)	TAK
			Obecne	4,07 (3,17; 5,23)	138	8,00 (6,20; 10,32)	145	0,510 (0,386; 0,672)	TAK

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	OZA 0,92 mg		IFN beta-1a i.m.		RR (95% CI)	IS	
			średnia (95% CI)	N	średnia (95% CI)	N			
Nowe lub nowopowiększone ogniska demielinizacyjne w obrazach T2-zależnych									
<i>SUNBEAM</i> (Comi 2019)	56,9 tyg.	EDSS na początku badania	≤3,5	1,46 (1,18; 1,81)	318	2,98 (2,41; 3,68)	317	0,490 (0,397; 0,604)	TAK
			>3,5	1,40 (0,83; 2,35)	70	2,14 (1,22; 3,77)	65	0,652 (0,411; 1,035)	NIE
<i>RADIANCE B</i> (Cohen 2019b)	104 tyg.		≤3,5	1,82 (1,49; 2,22)	278	2,99 (2,45; 3,64)	292	0,610 (0,485; 0,766)	TAK
			>3,5	1,87 (1,11; 3,14)	49	4,04 (2,36; 6,92)	44	0,462 (0,253; 0,844)	TAK
<i>SUNBEAM</i> (Comi 2019)	56,9 tyg.	Wcześniejsza terapia lekami modyfikującymi przebieg choroby	Nie	1,44 (1,13; 1,83)	273	2,63 (2,06; 3,35)	255	0,549 (0,435; 0,692)	TAK
			Tak	1,41 (0,99; 2,01)	115	3,19 (2,28; 4,45)	127	0,444 (0,317; 0,621)	TAK
<i>RADIANCE B</i> (Cohen 2019b)	104 tyg.		Nie	1,87 (1,50; 2,33)	244	3,24 (2,60; 4,03)	245	0,576 (0,451; 0,737)	TAK
			Tak	1,68 (1,18; 2,40)	83	2,96 (2,07; 4,22)	91	0,567 (0,367; 0,876)	TAK

*Skorygowana liczba nowych lub nowopowiększonych ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych – porównano stosując wcześniej określony model regresji Poissona dostosowany do regionu geograficznego (Europa Wschodnia w porównaniu z resztą świata), wieku na początku badania i początkowej liczby zmian demielinizacyjnych widocznych po wzmocnieniu Gd

**w publikacji *EMA 2020* podano, że różnica między grupami redukcji liczby nowych ognisk wynosiła 48,3%

***w publikacji *EMA 2020* podano, że różnica między grupami redukcji liczby nowych ognisk wynosiła 42,4%

3.10.3. Nowe ogniska demielinizacyjne widoczne po wzmocnieniu Gd

W obu badaniach różnica między OZA 0,92 mg/d a IFN beta-1a w ocenie nowych ognisk demielinizacyjnych widocznych po wzmocnieniu gadolinem była istotna statystycznie na korzyść grupy badanej. Wartość ta odpowiednio w badaniach *SUNBEAM* i *RADIANCE B* w grupie badanej wynosiła 0,160 i 0,176, a w grupie kontrolnej – 0,433 i 0,373. W badaniu *SUNBEAM* procentowa redukcja liczby nowych ognisk demielinizacyjnych widocznych po wzmocnieniu gadolinem pod koniec okresu leczenia wynosiła ok. 63,0%, z kolei w badaniu *RADIANCE B* po 24 miesiącach leczenia wynosiła ok. 52,9%.

Analiza w podgrupach wykazała istotną przewagę OZA 0,92 mg/d dla większości ocenianych podgrup.

Szczegółowe dane przedstawiono poniżej.

Tabela 11.
Liczba ognisk demielinizacyjnych widocznych po wzmożeniu Gd*

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja		OZA 0,92 mg		IFN beta-1a i.m.		RR (95% CI)	IS	
				średnia (95% CI)	N	średnia (95% CI)	N			
Liczba ognisk demielinizacyjnych widocznych po wzmożeniu Gd										
<i>SUNBEAM (Comi 2019)</i>	56,9 tyg.	Ogółem		0,16 (0,11; 0,24)	447	0,43 (0,30; 0,64)	448	0,37 (0,26; 0,54)	TAK (p<0,0001) **	
<i>RADIANCE B (Cohen 2019b)</i>	104 tyg.	Ogółem		0,18 (0,12; 0,27)	433	0,37 (0,26; 0,54)	441	0,47 (0,31; 0,73)	TAK (p=0,0006) ***	
<i>SUNBEAM (Comi 2019)</i>	56,9 tyg.	Płeć		Kobiety	0,14 (0,08; 0,24)	245	0,43 (0,26; 0,71)	254	0,319 (0,198; 0,516)	TAK
				Mężczyźni	0,19 (0,10; 0,37)	143	0,42 (0,22; 0,79)	128	0,460 (0,254; 0,833)	TAK
<i>RADIANCE B (Cohen 2019b)</i>	104 tyg.	Płeć		Kobiety	0,18 (0,11; 0,30)	218	0,36 (0,23; 0,56)	235	0,501 (0,291; 0,862)	TAK
				Mężczyźni	0,16 (0,08; 0,35)	109	0,41 (0,20; 0,85)	101	0,391 (0,177; 0,862)	TAK
<i>SUNBEAM (Comi 2019)</i>	56,9 tyg.	Wiek (lata)		≤40	0,20 (0,12; 0,32)	285	0,55 (0,34; 0,89)	259	0,360 (0,236; 0,549)	TAK
				>40	0,13 (0,06; 0,29)	103	0,29 (0,15; 0,55)	123	0,451 (0,211; 0,962)	TAK
<i>RADIANCE B (Cohen 2019b)</i>	104 tyg.	Wiek (lata)		≤40	0,25 (0,16; 0,41)	216	0,72 (0,48; 1,10)	231	0,347 (0,215; 0,560)	TAK
				>40	0,09 (0,03; 0,24)	111	0,04 (0,01; 0,16)	105	2,001 (0,623; 6,431)	NIE
<i>SUNBEAM (Comi 2019)</i>	56,9 tyg.	Masa ciała (kg)		<66,9	0,15 (0,06; 0,36)	180	0,30 (0,13; 0,70)	198	0,498 (0,303; 0,821)	TAK
				≥66,9	0,14 (0,08; 0,25)	208	0,52 (0,32; 0,84)	184	0,277 (0,160; 0,478)	TAK

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	OZA 0,92 mg		IFN beta-1a i.m.		RR (95% CI)	IS	
			średnia (95% CI)	N	średnia (95% CI)	N			
Liczba ognisk demielinizacyjnych widocznych po wzmocnieniu Gd									
<i>RADIANCE B (Cohen 2019b)</i>	104 tyg.		<68	0,28 (0,16; 0,49)	162	0,48 (0,28; 0,82)	176	0,579 (0,323; 1,039)	NIE
			≥68	0,10 (0,05; 0,19)	165	0,29 (0,17; 0,50)	160	0,344 (0,180; 0,658)	TAK
<i>SUNBEAM (Comi 2019)</i>	56,9 tyg.	Region	Europa Wschodnia	0,20 (0,15; 0,27)	360	0,55 (0,43; 0,69)	359	0,371 (0,255; 0,541)	TAK
			Inny	0,05 (0,01; 0,27)	28	0,15 (0,04; 0,59)	23	0,370 (0,048; 2,835)	NIE
<i>RADIANCE B (Cohen 2019b)</i>	104 tyg.		Europa Wschodnia	0,24 (0,17; 0,34)	285	0,51 (0,38; 0,69)	296	0,462 (0,294; 0,728)	TAK
			Inny	0,11 (0,03; 0,35)	42	0,25 (0,10; 0,65)	40	0,438 (0,096; 1,996)	NIE
<i>SUNBEAM (Comi 2019)</i>	56,9 tyg.	Rasa	Inna niż biała	n/o	1	n/o	1	n/o	n/d
			Biała	0,16 (0,11; 0,25)	387	0,44 (0,30; 0,65)	381	0,370 (0,255; 0,536)	TAK
<i>RADIANCE B (Cohen 2019b)</i>	104 tyg.		Inna niż biała	n/o	4	n/o	1	n/o	n/d
			Biała	0,18 (0,12; 0,28)	323	0,38 (0,26; 0,56)	335	0,474 (0,308; 0,729)	TAK
<i>SUNBEAM (Comi 2019)</i>	56,9 tyg.	Ogniska demielinizacyjne widoczne po wzmocnieniu Gd na początku badania	Nieobecne	0,05 (0,02; 0,12)	207	0,13 (0,06; 0,30)	207	0,355 (0,164; 0,767)	TAK
			Obecne	0,50 (0,31; 0,81)	181	1,34 (0,83; 2,16)	175	0,373 (0,240; 0,582)	TAK
<i>RADIANCE B (Cohen 2019b)</i>	104 tyg.		Nieobecne	0,08 (0,04; 0,18)	189	0,14 (0,07; 0,29)	191	0,591 (0,269; 1,297)	NIE
			Obecne	0,43 (0,26; 0,72)	138	1,27 (0,79; 2,05)	145	0,339 (0,200; 0,574)	TAK

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	OZA 0,92 mg		IFN beta-1a i.m.		RR (95% CI)	IS	
			średnia (95% CI)	N	średnia (95% CI)	N			
Liczba ognisk demielinizacyjnych widocznych po wzmocnieniu Gd									
<i>SUNBEAM</i> (Comi 2019)	56,9 tyg.	EDSS na początku badania	≤3,5	0,17 (0,11; 0,26)	318	0,48 (0,32; 0,71)	317	0,348 (0,232; 0,522)	TAK
			>3,5	n/o	70	n/o	65	n/o	n/d
<i>RADIANCE B</i> (Cohen 2019b)	104 tyg.		≤3,5	0,19 (0,12; 0,29)	278	0,36 (0,24; 0,54)	292	0,520 (0,329; 0,822)	TAK
			>3,5	0,09 (0,03; 0,33)	49	0,50 (0,20; 1,25)	44	0,183 (0,047; 0,707)	TAK
<i>SUNBEAM</i> (Comi 2019)	56,9 tyg.	Wcześniejsza terapia lekami modyfikującymi przebieg choroby	Nie	0,18 (0,11; 0,30)	273	0,28 (0,17; 0,46)	255	0,642 (0,410; 1,005)	NIE
			Tak	0,11 (0,05; 0,24)	115	0,68 (0,37; 1,26)	127	0,161 (0,083; 0,316)	TAK
<i>RADIANCE B</i> (Cohen 2019b)	104 tyg.		Nie	0,17 (0,10; 0,28)	244	0,33 (0,20; 0,52)	245	0,513 (0,310; 0,847)	TAK
			Tak	0,18 (0,08; 0,39)	83	0,44 (0,23; 0,84)	91	0,401 (0,169; 0,949)	TAK

*Skorygowana liczba ognisk demielinizacyjnych widocznych po wzmocnieniu Gd – porównano stosując wcześniej określony model regresji Poissona dostosowany do regionu geograficznego (Europa Wschodnia w porównaniu z resztą świata), wieku na początku badania i początkowej liczby zmian demielinizacyjnych widocznych po wzmocnieniu Gd

**w publikacji *Comi 2019* podano, że różnica między grupami redukcji liczby ognisk demielinizacyjnych wynosiła 63,0%

***w publikacji *Cohen 2019a* podano, że różnica między grupami redukcji liczby ognisk demielinizacyjnych wynosiła 52,9%

3.10.4. Odsetek chorych z potwierdzoną progresją niesprawności

3.10.4.1. Progresja niesprawności potwierdzona po 3 miesiącach (CDP 3m)

Analiza zbiorcza badań *SUNBEAM* i *RADIANCE* wykazała, że niewielki i podobny odsetek chorych doświadczył progresji niepełnosprawności w grupach otrzymujących ozanimod 0,92 mg/d i IFN β-1a, z odsetkami CDP 3M odpowiednio 7,6% i 7,8%. Współczynnik ryzyka wynosi 0,95 i nie był istotny statystycznie.

Szczegółowe dane przedstawiono poniżej.

Tabela 12.
Potwierdzona progresja niesprawności po 3 miesiącach

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	OZA 0,92 mg		IFN beta-1a i.m.		HR (95% CI)**,**	IS
			n (%)	N	n (%)	N		
CDP 3m								
<i>SUNBEAM</i> (EMA 2020)	56,9 tyg.	Ogółem	13 (2,9)	447	19 (4,2)	448	0,690 (0,340; 1,402)	NIE (p=0,3055)
<i>RADIANCE B</i> (Cohen 2019b)	104 tyg.		54 (12,5)	433	50 (11,3)	441	1,045 (0,711; 1,537)	NIE (p=0,8224)
<i>SUNBEAM</i> (Comi 2019)/ <i>RADIANCE B</i> (Cohen 2019b)*	56,9 tyg./ 104 tyg.		67 (7,6)	880	69 (7,8)	889	0,95 (0,679; 1,330)	NIE (p=0,7651)

*analiza zbiorcza badań *SUNBEAM* i *RADIANCE B*. Analiza czasu do wystąpienia 6-miesięcznej potwierdzonej progresji niesprawności została połączona z badaniem *SUNBEAM*, ponieważ ani badanie *RADIANCE B*, ani badanie *SUNBEAM* nie wykazały różnicy w leczeniu w teście dwustronnym alfa=0,05

**w oparciu o model Coxa skorygowany względem regionu (Europa Wschodnia vs reszta świata), wieku na początku badania i wyjściowego wyniku w skali EDSS

3.10.4.2. Potwierdzona progresja niesprawności po 6 miesiącach (CDP 6m)

Analiza zbiorcza badań *SUNBEAM* i *RADIANCE B* wykazała, że niewielki i podobny odsetek chorych doświadczył progresji niepełnosprawności w grupach otrzymujących ozanimod 0,92 mg/d i IFN β -1a, z odsetkami CDP 6M odpowiednio 5,8% i 4,0%. Współczynnik ryzyka wynosi 1,41 i nie był istotny statystycznie.

Szczegółowe dane przedstawiono poniżej.

Tabela 13.
Potwierdzona progresja niepełnosprawności po 6 miesiącach

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	OZA 0,92 mg		IFN beta-1a i.m.		HR (95% CI) ^{***,***}	IS
			n (%)	N	n (%)	N		
CDP 6m								
<i>SUNBEAM</i> (EMA 2020)	56,9 tyg.	Ogółem	9 (2,0)	447	7 (1,6)	448	1,238 (0,460; 3,337)	NIE (p=0,6725)
<i>RADIANCE B</i> (Cohen 2019b)	104 tyg.		42 (9,7)	433	29 (6,6)	441	1,435 (0,893; 2,305)	NIE (p=0,1353)
<i>SUNBEAM</i> (Comi 2019)/ <i>RADIANCE B</i> (Cohen 2019b)*	56,9 tyg./104 tyg.		51 (5,8)	880	36 (4,0)	889	1,413 (0,922; 2,165)	NIE (p=0,1126)

*analiza zbiorcza badań *SUNBEAM* i *RADIANCE B*. Analiza czasu do wystąpienia 6-miesięcznej potwierdzonej progresji niesprawności została połączona z badaniem *SUNBEAM*, ponieważ ani badanie *RADIANCE B*, ani badanie *SUNBEAM* nie wykazały różnicy w leczeniu w teście dwustronnym alfa=0,05

**w oparciu o model Coxa skorygowany względem regionu (Europa Wschodnia vs reszta świata), wieku na początku badania i wyjściowego wyniku w skali EDSS

3.10.5. Zmiana objętości mózgu

W badaniach *SUNBEAM* i *RADIANCE B* analizowano zmianę objętości mózgu wyrażoną jako średnia lub mediana. W obu przypadkach objętość mózgu zmniejszała się w mniejszym stopniu w stosunku do wyniku początkowego u chorych leczonych ozanimodem 0,92 mg/d, a różnice względem interferonu były znamienne statystycznie.

Szczegółowe dane przedstawiono poniżej.

Tabela 14.
Średnia zmiana objętości mózgu

Badanie (publikacja)	OBS	OZA 0,92 mg		IFN beta-1a i.m.		Różnica (95% CI)	IS
		Średnia (SD)*	N	Średnia (SD)	N		
Zmiana objętości mózgu [%]							
<i>SUNBEAM (Comi 2019)</i>	≥56,9 tyg.	-0,41 (0,64)	447	-0,61 (0,69)	448	0,19 (0,10; 0,28)	TAK (p <0,0001)**,^^
<i>RADIANCE B (Cohen 2019b)</i>	104 tyg.	-0,71 (0,88)	390	-0,94 (0,94)	397	0,24*** (0,13; 0,36)	TAK (p <0,0001)^,^^

*brakujące dane przypisane za pomocą ostatniej zaobserwowanej wartości

**w publikacji *Comi 2019* podano, że różnica redukcji między grupami wynosiła 31%

***odsetek zmian obliczono stosując skorygowaną różnicę średnich dla ozanimodu względem interferonu jako licznika; różnice te oparto na modelu ANCOVA dostosowanym do regionu, kategorii EDSS na początku badania i wyjściowej objętości mózgu

^w publikacji *Cohen 2019b* podano, że różnica między grupami redukcji wynosiła 26%

^^wartość uznana za nominalnie istotną

Tabela 15.
Mediana zmiany objętości mózgu

Badanie (publikacja)	OBS	OZA 0,92 mg		IFN beta-1a i.m.		Współczynnik redukcji (%)	IS
		Mediana (zakres)	N	Mediana (zakres)	N		
Zmiana objętości mózgu [%]							
<i>SUNBEAM (Comi 2019)</i>	56,9 tyg.	-0,39 (-2,8; 2,1)	338	-0,57 (-3,7; 1,1)	334	32,5	TAK (p <0,0001)*
<i>RADIANCE B (Cohen 2019b)</i>	104 tyg.	-0,69 (-5,65; 0,85)	271	-0,94 (-5,33; 1,44)	279	26,6	TAK (p <0,0001)*

*wartość uznana za nominalnie istotną

3.10.6. Zmiana objętości istoty szarej kory mózgu

W badaniach *SUNBEAM* i *RADIANCE B* analizowano zmianę objętości istoty szarej kory mózgu wyrażoną jako średnia lub mediana. W obu przypadkach redukcja objętości istoty szarej w stosunku do wyniku początkowego była mniejsza u chorych leczonych OZA 0,92 mg/d, a różnice względem IFN beta-1a były znamienne statystycznie

Szczegółowe dane przedstawiono poniżej.

Tabela 16.
Zmiana objętości istoty szarej kory mózgu

Badanie (publikacja)	OBS	OZA 0,92 mg		IFN beta-1a i.m.		Różnica (95% CI)	IS
		Średnia (SD)**	N	Średnia (SD)**	N		
Zmiana objętości istoty szarej kory mózgu [%]							
<i>SUNBEAM (Comi 2019)</i>	56,9 tyg.	-0,16 (0,872)	398	-1,00 (0,969)	407	0,84 (0,72; 0,96)	TAK (p <0,0001) *
<i>RADIANCE B (Cohen 2019b)</i>	104 tyg.	-0,44 (0,859)	382	-1,11 (0,957)	390	0,67 (0,55; 0,79)	TAK (p <0,0001) ***

*w publikacji *Comi 2019* podano, że różnica między grupami redukcji wynosiła 84%

**odsetek redukcji obliczono stosując skorygowaną różnicę średnich dla ozanimodu względem interferonu jako licznika; różnice te oparto na modelu ANCOVA dostosowanym do regionu, kategorii EDSS na początku badania i wyjściowej objętości mózgu

***w publikacji *Cohen 2019b* podano, że różnica między grupami redukcji wynosiła 60%

Tabela 17.
Mediana zmiany objętości istoty szarej kory mózgu

Badanie (publikacja)	OBS	OZA 0,92 mg		IFN beta-1a i.m.		Współczynnik redukcji (%)	IS
		Mediana (zakres)	N	Mediana (zakres)	N		
Zmiana objętości istoty szarej kory mózgu [%]							
<i>SUNBEAM (Comi 2019)</i>	56,9 tyg.	-0,16 (-2,7; 3,9)	339	-0,99 (6,5; 2,3)	336	84,0	TAK (p <0,0001)*
<i>RADIANCE B (Cohen 2019b)</i>	104 tyg.	-0,53 (-3,6; 2,3)	266	-1,27 (-4,3; 1,8)	277	58,3	TAK (p <0,0001)**

*w publikacji *Comi 2019* podano, że różnica między grupami redukcji wynosiła 84%

**w publikacji *Cohen 2019b* podano, że różnica między grupami redukcji wynosiła 58%

3.10.7. Zmiana objętości wzgórza

W badaniach *SUNBEAM* i *RADIANCE B* analizowano zmianę objętości wzgórza wyrażoną jako średnia lub mediana. W obu przypadkach redukcja wzgórza w stosunku do wyniku początkowego była mniejsza u chorych leczonych OZA 0,92 mg/d, a różnice względem IFN beta-1a były znamienne statystycznie

Szczegółowe dane przedstawiono poniżej.

Tabela 18.
Zmiana objętości wzgórza

Badanie (publikacja)	OBS	OZA 0,92 mg		IFN beta-1a i.m.		Różnica (95% CI)	IS
		Średnia (SD)**	N	Średnia (SD)**	N		
Zmiana objętości wzgórza [%]							
<i>SUNBEAM (Comi 2019)</i>	56,9 tyg.	-1,12 (1,633)	393	-1,72 (1,935)	406	0,55 (0,31; 0,78)	TAK (p <0,0001)*
<i>RADIANCE B (Cohen 2019b)</i>	104 tyg.	-1,40 (2,055)	385	-1,85 (1,966)	391	0,49 (0,22; 0,75)	TAK (p=0,0004)***

*w publikacji *Comi 2019* podano, że różnica między grupami wynosiła 32%

**odsetek redukcji obliczono stosując skorygowaną różnicę średnich dla ozanimodu względem interferonu jako licznika; różnice te oparto na modelu ANCOVA dostosowanym do regionu, punktacji EDSS na początku badania i wyjściowej objętości mózgu

***w publikacji *Cohen 2019a* podano, że różnica między grupami wynosiła 27%

Tabela 19.
Mediana zmiany objętości wzgórza

Badanie (publikacja)	OBS	OZA 0,92 mg		IFN beta-1a i.m.		Współczynnik redukcji (%)	IS
		Mediana (zakres)	N	Mediana (zakres)	N		
Zmiana objętości wzgórza [%]							
<i>SUNBEAM (Comi 2019)</i>	56,9 tyg.	-0,96 (-9,6; 2,6)	331	-1,56 (-15,5; 2,4)	329	39,0	TAK (p <0,0001)*
<i>RADIANCE B (Cohen 2019b)</i>	104 tyg.	-1,28 (-13,2; 1,8)	265	-1,88 (-14,8; 2,6)	276	31,9	TAK (p <0,0001)**

*w publikacji *Comi 2019* podano, że różnica między grupami wynosiła 39%

**w publikacji *Cohen 2019a* podano, że różnica między grupami wynosiła 32%

3.10.8. Odsetek chorych bez ognisk demielinizacyjnych

Ocena odsetka chorych bez ognisk demielinizacyjnych po 12 i 24 miesiącach okresu obserwacji w badaniach *SUNBEAM* i *RADIANCE B* nie wykazała znamiennej statystycznie różnicy między grupą badaną (OZA 0,92 mg/d) a grupą kontrolną (IFN beta-1a) w przypadku nowych lub nowopowiększonych ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych. W przypadku ognisk demielinizacyjnych widocznych po wzmocnieniu Gd ocena odsetka chorych wykazała znamienne statystycznie różnice między grupami, na korzyść ocenianej interwencji

Szczegółowe dane przedstawiono poniżej.

Tabela 20.
Odsetek chorych bez ognisk demielinizacyjnych*

Badanie (publikacja)	OBS	OZA 0,92 mg		IFN beta-1a i.m.		Różnica (95% CI)	IS
		% (95% CI)	N	% (95% CI)	N		
Brak nowych lub nowopowiększonych ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych							
<i>SUNBEAM</i> (Comi 2019)	56,9 tyg.	27,96 (23,80; 32,12)	447	23,44 (19,51; 27,36)	448	4,53 (-1,19; 10,24)	NIE (p=0,1180)
<i>RADIANCE B</i> (Cohen 2019b)	104 tyg.	23,8 (19,8; 27,8)	433	18,4 (14,8; 22,0)	441	5,4 (0,0; 10,8)*	NIE (p=0,0466)
Brak ognisk demielinizacyjnych widocznych po wzmocnieniu Gd							
<i>SUNBEAM</i> (Comi 2019)	56,9 tyg.	74,05 (69,99; 78,11)	447	63,17 (58,70; 67,64)	448	10,88 (4,84; 16,92)	TAK (p=0,0006)
<i>RADIANCE B</i> (Cohen 2019b)	104 tyg.	65,6 (61,1; 70,1)	433	56,2 (51,6; 60,9)	441	9,4 (2,9; 15,8)*	TAK (p=0,0047)

*obliczone przy użyciu imputacji chorych nie odpowiadających na leczenie w celu uwzględnienia brakujących danych

**różnica w proporcjach między ozanimodem a interferonem beta-1a oparta jest na przedziale ufności 95% CI Walda. Wartość p na podstawie testu Cochran-Mantel-Haenszela ze stratyfikacją według regionu (Europa Wschodnia vs reszta świata) i wyniku skali EDSS na początku badania

3.10.9. Zmiana wyniku w punktacji MSFC

Ocena zmian w kwestionariuszu MSFC po 12 i 24 miesiącach okresu obserwacji w badaniach *SUNBEAM* i *RADIANCE B* nie wykazała znamiennej statystycznie różnicy między grupą badaną (OZA 0,92 mg/d) a grupą kontrolną (IFN beta-1a).

Szczegółowe dane przedstawiono poniżej.

Tabela 21.
Zmiana wyniku w punktacji MSFC

Badanie (publikacja)	OBS	OZA 0,92 mg		IFN beta-1a i.m.		Różnica (95% CI)	IS
		Średnia zmiany (SD)	N	Średnia zmiany (SD)	N		
Zmiana wyniku MSFC							
<i>SUNBEAM</i> (Comi 2019)	56,9 tyg.	0,006 (0,382)	447	-0,024 (0,366)	448	0,040 (-0,009; 0,090)	NIE (p=0,1091)
<i>RADIANCE B</i> (Cohen 2019b)*	104 tyg.	-0,006 (0,779)	432	-0,067 (0,745)	441	0,060** (-0,029; 0,148)	NIE (p=0,1874)

*wynik MSFC został obliczony poprzez utworzenie ocen Z dla każdego składnika MSFC i uśrednienie ich w celu utworzenia ogólnej oceny złożonej

**różnice w średnich i wartościach p dla porównania między ozanimodem i interferonem beta-1a są oparte na analizie modelu kowariancji, skorygowanej o region (Europa Wschodnia vs reszta świata), wynik skali EDSS na początku badania oraz innej wyjściowej wartości

3.10.10. Zmiana wyniku MSFC z pomiarem LCLA funkcji wzroku

Ocena zmian w kwestionariuszu MSFC z pomiarem LCLA funkcji wzroku po 12 i 24 miesiącach okresu obserwacji w badaniach *SUNBEAM* i *RADIANCE B* nie wykazała znamiennej statystycznie różnicy między grupą badaną (OZA 0,92 mg/d) a grupą kontrolną (IFN beta-1a).

Szczegółowe dane przedstawiono poniżej.

Tabela 22.
Zmiana wyniku MSFC z pomiarem LCLA funkcji wzroku

Badanie (publikacja)	OBS	OZA 0,92 mg		IFN beta-1a i.m.		Różnica (95% CI)	IS
		średnia zmiany (SD)	N	średnia zmiany (SD)	N		
Zmiana wyniku MSFC z pomiarem LCLA funkcji wzroku							
<i>SUNBEAM</i> (Comi 2019)	56,9 tyg.	0,003 (0,328)	447	-0,022 (0,334)	447	0,034 (-0,010; 0,077)	NIE (p=0,1290)
<i>RADIANCE B</i> (Cohen 2019b)*	104 tyg.	-0,010 (0,622)	428	-0,052 (0,601)	437	0,043** (-0,030; 0,116)	NIE (p=0,2480)

*wynik MSFC został obliczony poprzez utworzenie ocen Z dla każdego składnika MSFC i uśrednienie ich w celu utworzenia ogólnej oceny złożonej

**różnice w średnich i wartościach p dla porównania między ozanimodem i interferonem beta-1a są oparte na analizie modelu kowariancji, skorygowanej o region (Europa Wschodnia vs reszta świata), wyniku skali EDSS na początku badania oraz innej wyjściowej wartości

3.10.11. Zmiana punktacji w skali SDMT Z

Ocena zmian w kwestionariuszu SDMT Z po 12 miesiącach okresu obserwacji w badaniach *SUNBEAM* wykazała znamiennej statystycznie różnicę między grupą badaną (OZA 0,92 mg/d) a grupą kontrolną (IFN beta-1a) na korzyść grupy badanej.

Szczegółowe dane przedstawiono poniżej.

Tabela 23.
Zmiana punktacji w skali SDMT Z

Badanie (publikacja)	OBS	OZA 0,92 mg		IFN beta-1a i.m.		Różnica (95% CI)	IS
		średnia zmiana (SD)	N	średnia zmiana (SD)	N		
Zmiana punktacji w skali SDMT Z							
<i>SUNBEAM</i> (Comi 2019)	56,9 tyg.	0,073 (0,653)	447	-0,029 (0,508)	448	0,111 (0,039; 0,182)	TAK (p=0,0024)*

*wartość uważana za nominalnie istotną

3.10.12. Zmiana w kwestionariuszu MSQOL-54

Ocena zmian w kwestionariuszu MSQOL-54 po 12 i 24 miesiącach okresu obserwacji w badaniach *SUNBEAM* i *RADIANCE B* nie wykazała znamiennej statystycznie różnicy między grupą badaną (OZA 0,92 mg/d) a grupą kontrolną (IFN beta-1a) w przypadku oceny zdrowia psychicznego. W przypadku oceny zdrowia fizycznego ocena zmian wykazała znamiennej statystycznie różnicę między grupami w badaniu *SUNBEAM*, na korzyść grupy badanej.

Szczegółowe dane przedstawiono poniżej.

Tabela 24.
Zmiana w kwestionariuszu MSQOL-54*

Badanie (publikacja)	OBS	OZA 0,92 mg		IFN beta-1a i.m.		Różnica (95% CI)	IS
		średnia zmiany (SD)	N	średnia zmiany (SD)	N		
Złożony wynik oceny zdrowia fizycznego							
<i>SUNBEAM</i> (Comi 2019)	56,9 tyg.	1,925 (11,870)	443	0,046 (12,578)	445	1,642 (0,104; 3,180)	TAK (p=0,0364)***

Badanie (publikacja)	OBS	OZA 0,92 mg		IFN beta-1a i.m.		Różnica (95% CI)	IS
		średnia zmiany (SD)	N	średnia zmiany (SD)	N		
<i>RADIANCE B</i> (Cohen 2019b)	104 tyg.	0,209 (12,321)	433	-1,526 (12,319)	441	1,345** (-0,252; 2,943)	NIE (p=0,0988)
Złożony wynik oceny zdrowia psychicznego							
<i>SUNBEAM</i> (Comi 2019)	56,9 tyg.	0,260 (15,800)	446	-0,123 (15,240)	448	0,356 (-1,523; 2,234)	NIE (p=0,7104)
<i>RADIANCE B</i> (Cohen 2019b)	104 tyg.	-1,517 (15,544)	433	-1,831 (16,422)	441	0,380** (-1,553; 2,313)	NIE (p=0,6997)

*brakujące dane przypisane za pomocą modelu regresji efektów mieszanych (losowe nachylenie i punkt przecięcia)

**różnice w średnich i wartościach p dla porównania między ozanimodem i interferonem beta-1a są oparte na analizie modelu kowariancji, skorygowanej o region (Europa Wschodnia vs reszta świata), wyniku skali EDSS na początku badania oraz innej wyjściowej wartości

***wartość uważana za nominalnie istotną

3.10.13. Jakość życia chorych a zmiana objętości wzgórza

W ramach analizy uwzględniono wyniki przedstawione w abstrakcie konferencyjnym do badania *RADIANCE B* (ab. *konf. Jeffery 2020*), w którym badano związek między jakością życia chorych (QOL – ang. *quality of life*) a najmniejszą objętością wzgórza na początku badania (kwartył Q1) lub największą objętością wzgórza (kwartył Q4).

Dane demograficzne dotyczące objętości wzgórza były dostępne dla 1310 chorych. Średnia (SD) w kwartylu Q1 wyniosła 12,8 (1,18) cm³ (dla 294 chorych), a w kwartylu Q4 wynosiła 17,7 (0,75) cm³ (dla 358 chorych). Chorzy w Q1 byli starsi od chorych w Q4 (średnia wieku 38,1 vs 33,1 lat) i mieli niższy ogólny wynik jakości życia na początku badania: średnia (SD) w Q1 wynosiła 65,4 (17,6), a w Q4 71,8 (13,9).

W 24. miesiącu terapii stwierdzono poprawę jakości życia względem wartości początkowej u chorych stosujących OZA, zarówno w podgrupie z najmniejszą objętością wzgórza (Q1), jak i największą objętością wzgórza (Q4). W przypadku chorych otrzymujących IFN stwierdzono pogorszenie jakości życia u chorych z Q1 i poprawę u chorych z Q4.

Autorzy podkreślili, że w grupie chorych stosujących ozanimod z kwartylu Q4 stwierdzono większą poprawę w wynikach dotyczących parametrów fizycznych względem wartości początkowych. Z kolei obniżenie wartości tych parametrów fizycznych względem wartości początkowej było największe u chorych stosujących INF z kwartylu Q1. Ponadto autorzy

zwrócili uwagę, że w obu leczonych grupach spadek sumarycznej punktacji dotyczących zdrowia psychicznego był większy dla kwadrylu Q1 w porównaniu z kwadrylem Q4.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 25.
Średnia zmiana jakości życia

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	OZA HCI		IFN	
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N
Zmiana jakości życia względem wartości początkowej						
<i>RADIANCE</i> (ab. konf. Jeffery 2020)	24 mies.	Q1	0,30 (14,5)	b/d	-2,61 (16,4)	b/d
		Q4	0,36 (12,6)	b/d	0,62 (14,8)	b/d

3.11. Ocena bezpieczeństwa ozanimodu względem interferonu beta-1a

Analizę bezpieczeństwa ozanimodu w porównaniu z interferonem beta-1a w populacji chorych na RRMS przeprowadzono na podstawie randomizowanych badań *SUNBEAM* i *RADIANCE B*.

Ocenę przeprowadzono względem następujących punktów końcowych:

- zgony zaistniałe w trakcie leczenia;
- ciężkie zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. *serious TEAE*);
- zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia prowadzące do przerwania leczenia (ang. *TEAE leading to discontinuation of study treatment*);
- zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE – ang. *treatment emerging adverse event*).

Szczegółowo wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

3.11.1. Zgony zaistniałe w trakcie leczenia

Analizując wszystkich chorych ogółem włączonych do badania *SUNBEAM* i *RADIANCE B* nie odnotowano żadnych zgonów w grupie OZA 0,92 mg/d ani w grupie IFN beta-1a w czasie całego okresu leczenia.

Tabela 25.
Częstość występowania zgonów zaistniałych w trakcie leczenia

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	OZA 0,92 mg		IFN beta-1a i.m.		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
<i>SUNBEAM</i> (Comi 2019)	56,9 tyg.	Zgon	0 (0,0)	448	0 (0,0)	445	n/o	0,00 (-0,0044; 0,0044)	NIE
<i>RADIANCE B</i> (Cohen 2019b)	104 tyg.		0 (0,0)	434	0 (0,0)	440	n/o	0,00 (-0,0045; 0,0045)	NIE

3.11.2. Ciężkie zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia

Ciężkie zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia ogółem raportowano u niewielkiego odsetka chorych w obu grupach (*SUNBEAM*: 2,9% w grupie OZA 0,92 mg/d vs 2,5% w grupie IFN beta-1a; *RADIANCE B*: 6,5% w grupie OZA 0,92 mg/d vs 6,4% w grupie IFN beta-1a). Różnica między grupami nie była istotna statystycznie.

Również dla żadnego ze zdarzeń niepożądanych analizowanych w ramach tej kategorii nie wykazano znamienych różnic pomiędzy grupami.

Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 26.

Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia*

Badanie	OBS	Punkt końcowy	OZA 0,92 mg		IFN beta-1a i.m.		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Ciężkie zdarzenia niepożądane										
<i>SUNBEAM</i> (Comi 2019)	56,9 tyg.	Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	13 (2,9)	448	11 (2,5)	445	1,18 (0,52; 2,66)	0,00 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
<i>RADIANCE B</i> (Cohen 2019b)	104 tyg.		28 (6,5)	434	28 (6,4)	440	1,01 (0,59; 1,74)	0,00 (-0,03; 0,03)	n/d	NIE
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze										
<i>SUNBEAM</i> (Comi 2019)	56,9 tyg.	Zapalenie wyrostka robaczkowego	1 (0,2)	448	0 (0,0)	445	7,34 (0,15; 369,91)	0,00 (-0,0039; 0,01)	n/d	NIE
<i>RADIANCE B</i> (Cohen 2019b)	104 tyg.		2 (0,5)	434	2 (0,5)	440	1,01 (0,14; 7,23)	0,0001 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
<i>SUNBEAM</i> (Comi 2019)	56,9 tyg.	Ropień pooperacyjny	1 (0,2)	448	0 (0,0)	445	7,34 (0,15; 369,91)	0,00 (-0,0039; 0,01)	n/d	NIE
		Ostre odmiedniczkowe zapalenie nerek	1 (0,2)	448	1 (0,2)	445	0,99 (0,06; 15,93)	-0,0000 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
<i>RADIANCE B</i> (Cohen 2019b)	104 tyg.	Ostre odmiedniczkowe zapalenie nerek	0 (0,0)	434	1 (0,2)	440	0,14 (0,00; 6,91)	-0,0023 (-0,01; 0,00)	n/d	NIE
<i>SUNBEAM</i> (Comi 2019)	56,9 tyg.	Ropień podskórny	1 (0,2)	448	0 (0,0)	445	7,34 (0,15; 369,91)	0,00 (-0,0039; 0,01)	n/d	NIE
		Zakażenie dróg moczowych	1 (0,2)	448	0 (0,0)	445	7,34 (0,15; 369,91)	0,00 (-0,0039; 0,01)	n/d	NIE
		Grypa	0 (0,0)	448	0 (0,0)	445	n/o	0,00 (-0,0044; 0,00)	n/d	NIE
		Ropień wyrostka robaczkowego	0 (0,0)	448	1 (0,2)	445	0,13 (0,00; 6,77)	-0,0022 (-0,01; 0,00)	n/d	NIE
		Borelioza	0 (0,0)	448	1 (0,2)	445	0,13 (0,00; 6,77)	-0,0022 (-0,01; 0,00)	n/d	NIE

Badanie	OBS	Punkt końcowy	OZA 0,92 mg		IFN beta-1a i.m.		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
<i>RADIANCE B</i> (Cohen 2019b)	104 tyg.	Ostre wirusowe zapalenie wątroby typu B	0 (0,0)	434	0 (0,0)	440	n/o	0,0027 (-0,0045; 0,0045)	n/d	NIE
		Przewlekłe zapalenie zatok	0 (0,0)	434	0 (0,0)	440	n/o	0,0027 (-0,0045; 0,0045)	n/d	NIE
		Zapalenie uchyłków	0 (0,0)	434	0 (0,0)	440	n/o	0,0027 (-0,0045; 0,0045)	n/d	NIE
		Nieżyt żołądka i jelit	1 (0,2)	434	0 (0,0)	440	7,49 (0,15; 377,60)	0,00 (-0,0040; 0,01)	n/d	NIE
		Zapalenie migdałków	1 (0,2)	434	0 (0,0)	440	7,49 (0,15; 377,60)	0,00 (-0,0040; 0,01)	n/d	NIE
		Zapalenie płuc	0 (0,0)	434	1 (0,2)	440	0,14 (0,00; 6,91)	-0,0023 (-0,01; 0,00)	n/d	NIE
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)										
<i>SUNBEAM</i> (Comi 2019)	56,9 tyg.	Nasieniak jądra (czysta postać) I stopień	1 (0,2)**	448	0 (0,0)	445	7,34 (0,15; 369,91)	0,00 (-0,0039; 0,01)	n/d	NIE
		Mięśniak gładkokomórkowy macicy	1 (0,2)	448	0 (0,0)	445	7,34 (0,15; 369,91)	0,00 (-0,0039; 0,01)	n/d	NIE
		Rak podstawnokomórkowy	0 (0,0)	448	0 (0,0)	445	n/o	0,00 (-0,0044; 0,00)	n/d	NIE
		Gruzołakowłóknik piersi	0 (0,0)	448	0 (0,0)	445	n/o	0,00 (-0,0044; 0,00)	n/d	NIE
<i>RADIANCE B</i> (Cohen 2019b)	104 tyg.	Rak piersi	1 (0,2)**	434	0 (0,0)	440	7,49 (0,15; 377,60)	0,00 (-0,0040; 0,01)	n/d	NIE
<i>SUNBEAM</i> (Comi 2019)	56,9 tyg.	Inwazyjny rak piersi	0 (0,0)	448	0 (0,0)	445	n/o	0,00 (-0,0044; 0,00)	n/d	NIE
<i>RADIANCE B</i> (Cohen 2019b)	104 tyg.		1 (0,2)**	434	0 (0,0)	440	7,49 (0,15; 377,60)	0,00 (-0,0040; 0,01)	n/d	NIE
<i>SUNBEAM</i> (Comi 2019)	56,9 tyg.	Łagodny guz jajnika	0 (0,0)	448	1 (0,2)	445	0,13 (0,00; 6,77)	-0,0022 (-0,01; 0,00)	n/d	NIE

Badanie	OBS	Punkt końcowy	OZA 0,92 mg		IFN beta-1a i.m.		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
RADIANCE B (Cohen 2019b)	104 tyg.	Rogowiak kolczystokomórkowy	1 (0,2)**	434	0 (0,0)	440	7,49 (0,15; 377,60)	0,00 (-0,0040; 0,01)	n/d	NIE
		Czerniak złośliwy <i>in situ</i>	0 (0,0)	434	0 (0,0)	440	n/o	0,00 (-0,0045; 0,00)	n/d	NIE
		Rdzeniak zarodkowy	0 (0,0)	434	0 (0,0)	440	n/o	0,00 (-0,0045; 0,00)	n/d	NIE
		Przewlekła białaczka limfocytowa	0 (0,0)	434	1 (0,2)**	440	0,14 (0,00; 6,91)	-0,0023 (-0,01; 0,00)	n/d	NIE
		Włókniak jajnika	0 (0,0)	434	1 (0,2)	440	0,14 (0,00; 6,91)	-0,0023 (-0,01; 0,00)	n/d	NIE
Zaburzenia endokrynologiczne										
RADIANCE B (Cohen 2019b)	104 tyg.	Wole	0 (0,0)	434	1 (0,2)	440	0,14 (0,00; 6,91)	-0,0023 (-0,01; 0,00)	n/d	NIE
Zaburzenia psychiczne										
SUNBEAM (Comi 2019)	56,9 tyg.	Bezsenna	0 (0,0)	448	0 (0,0)	445	n/o	0,00 (-0,0044; 0,00)	n/d	NIE
RADIANCE B (Cohen 2019b)	104 tyg.	Próba samobójcza	0 (0,0)	434	0 (0,0)	440	n/o	0,00 (-0,0045; 0,00)	n/d	NIE
Zaburzenia układu nerwowego										
SUNBEAM (Comi 2019)	56,9 tyg.	Omdlenie	1 (0,2)	448	0 (0,0)	445	7,34 (0,15; 369,91)	0,00 (-0,0039; 0,01)	n/d	NIE
RADIANCE B (Cohen 2019b)	104 tyg.		0 (0,0)	434	0 (0,0)	440	n/o	0,00 (-0,0045; 0,00)	n/d	NIE
SUNBEAM (Comi 2019)	56,9 tyg.	Encefalopatia naczyniowa***	1 (0,2)	448	0 (0,0)	445	7,34 (0,15; 369,91)	0,00 (-0,0039; 0,01)	n/d	NIE
				0 (0,0)	448	0 (0,0)	445	n/o	0,00 (-0,0044; 0,00)	n/d
RADIANCE B (Cohen 2019b)	104 tyg.	Radikulopatia szyjki macicy	0 (0,0)	434	0 (0,0)	440	n/o	0,00 (-0,0045; 0,00)	n/d	NIE

Badanie	OBS	Punkt końcowy	OZA 0,92 mg		IFN beta-1a i.m.		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
<i>SUNBEAM</i> (Comi 2019)	56,9 tyg.	Nawrót stwardnienia rozsianego	0 (0,0)	448	2 (0,4)	445	0,13 (0,01; 2,15)	-0,0045 (-0,01; 0,00)	n/d	NIE
<i>RADIANCE B</i> (Cohen 2019b)	104 tyg.		0 (0,0)	434	1 (0,2)	440	0,14 (0,00; 6,91)	-0,0023 (-0,01; 0,00)	n/d	NIE
<i>SUNBEAM</i> (Comi 2019)	56,9 tyg.	Zawał mózgu	0 (0,0)	448	1 (0,2)	445	0,13 (0,00; 6,77)	-0,0022 (-0,01; 0,00)	n/d	NIE
<i>RADIANCE B</i> (Cohen 2019b)	104 tyg.		0 (0,0)	434	0 (0,0)	440	n/o	0,00 (-0,0045; 0,00)	n/d	NIE
<i>SUNBEAM</i> (Comi 2019)	56,9 tyg.	Mielopatia	0 (0,0)	448	1 (0,2)	445	0,13 (0,00; 6,77)	-0,0022 (-0,01; 0,00)	n/d	NIE
<i>RADIANCE B</i> (Cohen 2019b)	104 tyg.	Padaczka	1 (0,2)	434	1 (0,2)	440	1,01 (0,06; 16,26)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
		Akustyczne zapalenie nerwu	1 (0,2)	434	0 (0,0)	440	7,49 (0,15; 377,60)	0,00 (-0,0040; 0,01)	n/d	NIE
		Brak równowagi autonomicznego układu nerwowego	0 (0,0)	434	0 (0,0)	440	n/o	0,00 (-0,0045; 0,00)	n/d	NIE
		Uszkodzenie ośrodkowego układu nerwowego	1 (0,2)	434	0 (0,0)	440	7,49 (0,15; 377,60)	0,00 (-0,0040; 0,01)	n/d	NIE
		Krwotok mózgowy	1 (0,2)	434	0 (0,0)	440	7,49 (0,15; 377,60)	0,00 (-0,0040; 0,01)	n/d	NIE
		Uogólniony napad toniczno-kloniczny	0 (0,0)	434	0 (0,0)	440	n/o	0,00 (-0,0045; 0,00)	n/d	NIE
		Zespół Guillaina-Barrégo	1 (0,2)^	434	0 (0,0)	440	7,49 (0,15; 377,60)	0,00 (-0,0040; 0,01)	n/d	NIE
		Radikulopatia lędźwiowa	1 (0,2)	434	0 (0,0)	440	7,49 (0,15; 377,60)	0,00 (-0,0040; 0,01)	n/d	NIE

Badanie	OBS	Punkt końcowy	OZA 0,92 mg		IFN beta-1a i.m.		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
		Nerwobóle	1 (0,2)	434	0 (0,0)	440	7,49 (0,15; 377,60)	0,00 (-0,0040; 0,01)	n/d	NIE
		Rwa kulszowa	0 (0,0)	434	0 (0,0)	440	n/o	0,00 (-0,0045; 0,00)	n/d	NIE
		Napad	0 (0,0)	434	0 (0,0)	440	n/o	0,00 (-0,0045; 0,00)	n/d	NIE
		Zaburzenia mowy	0 (0,0)	434	0 (0,0)	440	n/o	0,00 (-0,0045; 0,00)	n/d	NIE
		Ból głowy	0 (0,0)	434	1 (0,2)	440	0,14 (0,00; 6,91)	-0,0023 (-0,01; 0,00)	n/d	NIE
Zaburzenia w obrębie oka										
<i>RADIANCE B (Cohen 2019b)</i>	104 tyg.	Stożek rogówki oka	0 (0,0)	434	0 (0,0)	440	n/o	0,00 (-0,0045; 0,00)	n/d	NIE
Zaburzenia serca										
<i>SUNBEAM (Comi 2019)</i>	56,9 tyg.	Bradykardia zatokowa	1 (0,2)	448	0 (0,0)	445	7,34 (0,15; 369,91)	0,00 (-0,0039; 0,01)	n/d	NIE
		Tachykardia nadkomorowa	1 (0,2)	448	0 (0,0)	445	7,34 (0,15; 369,91)	0,00 (-0,0039; 0,01)	n/d	NIE
<i>RADIANCE B (Cohen 2019b)</i>	104 tyg.			0 (0,0)	434	1 (0,2)	440	0,14 (0,00; 6,91)	-0,0023 (-0,01; 0,00)	n/d
		Tachykardia zatokowa	0 (0,0)	434	0 (0,0)	440	n/o	0,00 (-0,0045; 0,00)	n/d	NIE
<i>SUNBEAM (Comi 2019)</i>	56,9 tyg.	Migotanie przedsionków	0 (0,0)	448	0 (0,0)	445	n/o	0,00 (-0,0044; 0,00)	n/d	NIE
<i>RADIANCE B (Cohen 2019b)</i>	104 tyg.			0 (0,0)	434	0 (0,0)	440	n/o	0,00 (-0,0045; 0,00)	n/d
		Ostry zawał mięśnia sercowego	0 (0,0)	434	1 (0,2)	440	0,14 (0,00; 6,91)	-0,0023 (-0,01; 0,00)	n/d	NIE
Zaburzenia naczyniowe										
<i>RADIANCE B (Cohen 2019b)</i>	104 tyg.	Nadciśnienie	0 (0,0)	434	1 (0,2)	440	0,14 (0,00; 6,91)	-0,0023 (-0,01; 0,00)	n/d	NIE

Badanie	OBS	Punkt końcowy	OZA 0,92 mg		IFN beta-1a i.m.		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia										
<i>RADIANCE B (Cohen 2019b)</i>	104 tyg.	Zatorowość płucna	1 (0,2)	434	0 (0,0)	440	7,49 (0,15; 377,60)	0,00 (-0,0040; 0,01)	n/d	NIE
Zaburzenia żołądka i jelit										
<i>SUNBEAM (Comi 2019)</i>	56,9 tyg.	Hemoroidy	0 (0,0)	448	0 (0,0)	445	n/o	0,00 (-0,0044; 0,00)	n/d	NIE
		Wrzód dwunastnicy	0 (0,0)	448	0 (0,0)	445	n/o	0,00 (-0,0044; 0,00)	n/d	NIE
<i>RADIANCE B (Cohen 2019b)</i>	104 tyg.	Krwiak ściany brzucha	0 (0,0)	434	0 (0,0)	440	n/o	0,00 (-0,0045; 0,00)	n/d	NIE
		Przepuklina pępkowa	1 (0,2)	434	0 (0,0)	440	7,49 (0,15; 377,60)	0,00 (-0,0040; 0,01)	n/d	NIE
		Ból brzucha	0 (0,0)	434	1 (0,2)	440	0,14 (0,00; 6,91)	-0,0023 (-0,01; 0,00)	n/d	NIE
		Polipy jelita grubego	0 (0,0)	434	1 (0,2)	440	0,14 (0,00; 6,91)	-0,0023 (-0,01; 0,00)	n/d	NIE
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych										
<i>SUNBEAM (Comi 2019)</i>	56,9 tyg.	Polip pęcherzyka żółciowego	0 (0,0)	448	0 (0,0)	445	n/o	0,00 (-0,0044; 0,00)	n/d	NIE
<i>RADIANCE B (Cohen 2019b)</i>	104 tyg.	Kamica żółciowa	0 (0,0)	434	1 (0,2)	440	0,14 (0,00; 6,91)	-0,0023 (-0,01; 0,00)	n/d	NIE
		Hiperplastyczna cholelitypatia	0 (0,0)	434	0 (0,0)	440	n/o	0,00 (-0,0045; 0,00)	n/d	NIE
		Przewlekłe zapalenie pęcherzyka żółciowego	0 (0,0)	434	1 (0,2)	440	0,14 (0,00; 6,91)	-0,0023 (-0,01; 0,00)	n/d	NIE
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej										
<i>RADIANCE B (Cohen 2019b)</i>	104 tyg.	Wrzód skóry	0 (0,0)	434	0 (0,0)	440	n/o	0,00 (-0,0045; 0,00)	n/d	NIE
		Pokrzywka	0 (0,0)	434	0 (0,0)	440	n/o	0,00 (-0,0045; 0,00)	n/d	NIE
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej										
<i>SUNBEAM (Comi 2019)</i>	56,9 tyg.	Zaburzenia krążka międzykręgowego	1 (0,2)	448	0 (0,0)	445	7,34 (0,15; 369,91)	0,00 (-0,0039; 0,01)	n/d	NIE

Badanie	OBS	Punkt końcowy	OZA 0,92 mg		IFN beta-1a i.m.		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
<i>RADIANCE B</i> (Cohen 2019b)	104 tyg.		1 (0,2)	434	1 (0,2)	440	1,01 (0,06; 16,24)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
		Protuzja krążka międzykręgowego	1 (0,2)	434	0 (0,0)	440	7,49 (0,15; 377,60)	0,00 (-0,0040; 0,01)	n/d	NIE
<i>SUNBEAM</i> (Comi 2019)	56,9 tyg.	Ból stawów	0 (0,0)	448	0 (0,0)	445	n/o	0,00 (-0,0044; 0,00)	n/d	NIE
<i>RADIANCE B</i> (Cohen 2019b)	104 tyg.	Zapalenie kości	0 (0,0)	434	0 (0,0)	440	n/o	0,00 (-0,0045; 0,00)	n/d	NIE
		Staw rzekomy	1 (0,2)	434	0 (0,0)	440	7,49 (0,15; 377,60)	0,00 (-0,0040; 0,01)	n/d	NIE
		Ból pleców	0 (0,0)	434	1 (0,2)	440	0,14 (0,00; 6,91)	-0,0023 (-0,01; 0,00)	n/d	NIE
Zaburzenia nerek i dróg moczowych										
<i>SUNBEAM</i> (Comi 2019)	56,9 tyg.	Kolka nerkowa	1 (0,2)	448	0 (0,0)	445	7,34 (0,15; 369,91)	0,00 (-0,0039; 0,01)	n/d	NIE
<i>RADIANCE B</i> (Cohen 2019b)	104 tyg.	Kamienie moczowe	1 (0,2)	434	0 (0,0)	440	7,49 (0,15; 377,60)	0,00 (-0,0040; 0,01)	n/d	NIE
		Przewlekła choroba nerek	1 (0,2)	434	0 (0,0)	440	7,49 (0,15; 377,60)	0,00 (-0,0040; 0,01)	n/d	NIE
		Zwężenie cewki moczowej	1 (0,2)	434	0 (0,0)	440	7,49 (0,15; 377,60)	0,00 (-0,0040; 0,01)	n/d	NIE
		Kolka nerkowa	0 (0,0)	434	1 (0,2)	440	0,14 (0,00; 6,91)	-0,0023 (-0,01; 0,00)	n/d	NIE
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy										
<i>SUNBEAM</i> (Comi 2019)	56,9 tyg.	Poronienie samoistne	1 (0,2)	448	0 (0,0)	445	7,34 (0,15; 369,91)	0,00 (-0,0039; 0,01)	n/d	NIE
<i>RADIANCE B</i> (Cohen 2019b)	104 tyg.	Ograniczenie wzrostu płodu	0 (0,0)	434	0 (0,0)	440	n/o	0,00 (-0,0045; 0,00)	n/d	NIE
		Polip łożyska	1 (0,2)	434	0 (0,0)	440	7,49 (0,15; 377,60)	0,00 (-0,0040; 0,01)	n/d	NIE

Badanie	OBS	Punkt końcowy	OZA 0,92 mg		IFN beta-1a i.m.		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
		Syndrom znikającego bliźniaka	1 (0,2)	434	0 (0,0)	440	7,49 (0,15; 377,60)	0,00 (-0,0040; 0,01)	n/d	NIE
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi										
<i>SUNBEAM (Comi 2019)</i>	56,9 tyg.	Pomenopauzalne krwawienie	0 (0,0)	448	0 (0,0)	445	n/o	0,00 (-0,0044; 0,00)	n/d	NIE
		Obfite krwawienia miesięczkowe	0 (0,0)	448	1 (0,2)	445	0,13 (0,00; 6,77)	-0,0022 (-0,01; 0,00)	n/d	NIE
<i>RADIANCE B (Cohen 2019b)</i>	104 tyg.	Torbiel jajnika	2 (0,5)	434	0 (0,0)	440	7,51 (0,47; 120,25)	0,00 (-0,0032; 0,01)	n/d	NIE
		Torbiel piersi	1 (0,2)	434	0 (0,0)	440	7,49 (0,15; 377,60)	0,00 (-0,0040; 0,01)	n/d	NIE
		Dysfunkcyjne krwawienie maciczne	1 (0,2)	434	0 (0,0)	440	7,49 (0,15; 377,60)	0,00 (-0,0040; 0,01)	n/d	NIE
		Endometrioza	0 (0,0)	434	0 (0,0)	440	n/o	0,00 (-0,0045; 0,00)	n/d	NIE
		Metrorrhagia	1 (0,2)	434	0 (0,0)	440	7,49 (0,15; 377,60)	0,00 (-0,0040; 0,01)	n/d	NIE
		Polip szyjki macicy	0 (0,0)	434	1 (0,2)	440	0,14 (0,00; 6,91)	-0,0023 (-0,01; 0,00)	n/d	NIE
		Polip macicy	0 (0,0)	434	1 (0,2)	440	0,14 (0,00; 6,91)	-0,0023 (-0,01; 0,00)	n/d	NIE
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania										
<i>RADIANCE B (Cohen 2019b)</i>	104 tyg.	Torbiel	0 (0,0)	434	0 (0,0)	440	n/o	0,00 (-0,0045; 0,00)	n/d	NIE
		Utonięcie	0 (0,0)	434	0 (0,0)	440	n/o	0,00 (-0,0045; 0,00)	n/d	NIE
		Gorączka	1 (0,2)	434	1 (0,2)	440	1,01 (0,06; 16,26)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
		Zmęczenie	0 (0,0)	434	1 (0,2)	440	0,14 (0,00; 6,91)	-0,0023 (-0,01; 0,00)	n/d	NIE
Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych										
<i>SUNBEAM (Comi 2019)</i>	56,9 tyg.	Podwyższone D-dimery fibryny	0 (0,0)	448	1 (0,2)	445	0,13 (0,00; 6,77)	-0,0022 (-0,01; 0,00)	n/d	NIE

Badanie	OBS	Punkt końcowy	OZA 0,92 mg		IFN beta-1a i.m.		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
<i>RADIANCE B</i> (Cohen 2019b)	104 tyg.	Zwiększona aktywność enzymów wątrobowych	0 (0,0)	434	1 (0,2)	440	0,14 (0,00; 6,91)	-0,0023 (-0,01; 0,00)	n/d	NIE
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach										
<i>SUNBEAM</i> (Comi 2019)	56,9 tyg.	Złamanie kostki	0 (0,0)	448	0 (0,0)	445	n/o	0,00 (-0,0044; 0,00)	n/d	NIE
<i>RADIANCE B</i> (Cohen 2019b)	104 tyg.		0 (0,0)	434	0 (0,0)	440	n/o	0,00 (-0,0045; 0,00)	n/d	NIE
<i>SUNBEAM</i> (Comi 2019)	56,9 tyg.	Uraz oka	0 (0,0)	448	0 (0,0)	445	n/o	0,00 (-0,0044; 0,00)	n/d	NIE
		Krwiak podtwardówkowy	0 (0,0)	448	0 (0,0)	445	n/o	0,00 (-0,0044; 0,00)	n/d	NIE
		Złamanie kości twarzy	0 (0,0)	448	1 (0,2)	445	0,13 (0,00; 6,77)	-0,0022 (-0,01; 0,00)	n/d	NIE
<i>RADIANCE B</i> (Cohen 2019b)	104 tyg.	Zatrucie tlenkiem węgla	1 (0,2)	434	0 (0,0)	440	7,49 (0,15; 377,60)	0,00 (-0,0040; 0,01)	n/d	NIE
		Złamanie obojczyka	1 (0,2)	434	0 (0,0)	440	7,49 (0,15; 377,60)	0,00 (-0,0040; 0,01)	n/d	NIE
		Rozdrobnione złamanie	1 (0,2)	434	0 (0,0)	440	7,49 (0,15; 377,60)	0,00 (-0,0040; 0,01)	n/d	NIE
		Uraz czaszkowo-mózgowy	1 (0,2)	434	0 (0,0)	440	7,49 (0,15; 377,60)	0,00 (-0,0040; 0,01)	n/d	NIE
		Celowe przedawkowanie	0 (0,0)	434	0 (0,0)	440	n/o	0,00 (-0,0045; 0,00)	n/d	NIE
		Złamanie szczęki	0 (0,0)	434	0 (0,0)	440	n/o	0,00 (-0,0045; 0,00)	n/d	NIE
		Uraz stawów	1 (0,2)	434	0 (0,0)	440	7,49 (0,15; 377,60)	0,00 (-0,0040; 0,01)	n/d	NIE
		Urazowe złamanie	1 (0,2)	434	0 (0,0)	440	7,49 (0,15; 377,60)	0,00 (-0,0040; 0,01)	n/d	NIE
		Wstrząs	0 (0,0)	434	1 (0,2)	440	0,14 (0,00; 6,91)	-0,0023 (-0,01; 0,00)	n/d	NIE
Skręcenie więzadła	0 (0,0)	434	1 (0,2)	440	0,14 (0,00; 6,91)	-0,0023 (-0,01; 0,00)	n/d	NIE		

Badanie	OBS	Punkt końcowy	OZA 0,92 mg		IFN beta-1a i.m.		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
		Złamanie kończyny dolnej	0 (0,0)	434	1 (0,2)	440	0,14 (0,00; 6,91)	-0,0023 (-0,01; 0,00)	n/d	NIE
		Złamanie kręgosłupa lędźwiowego	0 (0,0)	434	1 (0,2)	440	0,14 (0,00; 6,91)	-0,0023 (-0,01; 0,00)	n/d	NIE

*powtarzające się zdarzenia u tego samego chorego liczone tylko raz

**te nowotwory uznano za złośliwe

***badacz uznał że to pojedyncze zdarzenie nie było związane z badanym lekiem. Sponsor badania uznał, że najprawdopodobniej jest to epizod niewydolności kręgosłupa i odnotował nadciśnienie tętnicze w wywiadzie. Uczestnik ukończył badanie

^u tego chorego opisywano również zespół odwracalnej tylnej encefalopatii

3.11.3. Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia prowadzące do przerwania leczenia

Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia prowadzące do przerwania leczenia ogółem raportowano u niewielkiego odsetka chorych w obu grupach (*SUNBEAM*: 2,9% w grupie OZA 0,92 mg/d vs 3,6% w grupie IFN beta-1a; *RADIANCE B*: 3,0% w grupie OZA 0,92 mg/d vs 4,1% w grupie IFN beta-1a). Różnica między grupami nie była istotna statystycznie.

Spośród poszczególnych zdarzeń prowadzących do przerwania terapii, jedynie dla częstości występowania objawów grypopodobnych wykazano znamiennej różnicę na niekorzyść grupy kontrolnej.

Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 27.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia prowadzących do przerwania leczenia*

Badanie	OBS	Punkt końcowy	OZA 0,92 mg		IFN beta-1a i.m.		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia										
<i>SUNBEAM</i> (Comi 2019)	56,9 tyg.	Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia ogółem	13 (2,9)	448	16 (3,6)	445	0,80 (0,38; 1,69)	-0,01 (-0,03; 0,02)	n/d	NIE
<i>RADIANCE B</i> (Cohen 2019b)	104 tyg.		13 (3,0)	434	18 (4,1)	440	0,72 (0,35; 1,50)	-0,01 (-0,04; 0,01)	n/d	NIE
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze										
<i>SUNBEAM</i> (Comi 2019)	56,9 tyg.	Ropień podskórny	1 (0,2)	448	0 (0,0)	445	7,34 (0,15; 369,91)	0,00 (-0,0039; 0,01)	n/d	NIE
		Wirusowe zapalenie wątroby typu C	0 (0,0)	448	1 (0,2)	445	0,13 (0,00; 6,77)	-0,0022 (-0,01; 0,00)	n/d	NIE
<i>RADIANCE B</i> (Cohen 2019b)	104 tyg.	Ostre wirusowe zapalenie wątroby typu B	0 (0,0)	434	0 (0,0)	440	n/o	0,00 (-0,0045; 0,00)	n/d	NIE
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)										
<i>RADIANCE B</i> (Cohen 2019b)	104 tyg.	Inwazyjny rak piersi	1 (0,2)	434	0 (0,0)	440	7,49 (0,15; 377,60)	0,00 (-0,0040; 0,01)	n/d	NIE
		Rogowiak kolczystokomórkowy	1 (0,2)	434	0 (0,0)	440	7,49 (0,15; 377,60)	0,00 (-0,0040; 0,01)	n/d	NIE
		Czerniak złośliwy <i>in situ</i>	0 (0,0)	434	0 (0,0)	440	n/o	0,00 (-0,0045; 0,00)	n/d	NIE
		Rdzeniak zarodkowy	0 (0,0)	434	0 (0,0)	440	n/o	0,00 (-0,0045; 0,00)	n/d	NIE
		Przewlekła białaczka limfocytowa	0 (0,0)	434	1 (0,2)	440	0,14 (0,00; 6,91)	-0,0023 (-0,01; 0,00)	n/d	NIE
Zaburzenia układu immunologicznego										
<i>RADIANCE B</i> (Cohen 2019b)	104 tyg.	Nadwrażliwość na lek	1 (0,2)	434	0 (0,0)	440	7,49 (0,15; 377,60)	0,00 (-0,0040; 0,01)	n/d	NIE

Badanie	OBS	Punkt końcowy	OZA 0,92 mg		IFN beta-1a i.m.		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Zaburzenia psychiczne										
<i>SUNBEAM</i> (Comi 2019)	56,9 tyg.	Zaburzenia lękowe	1 (0,2)	448	0 (0,0)	445	7,34 (0,15; 369,91)	0,00 (-0,0039; 0,01)	n/d	NIE
		Drażliwość	1 (0,2)	448	0 (0,0)	445	7,34 (0,15; 369,91)	0,00 (-0,0039; 0,01)	n/d	NIE
		Nerwowość	0 (0,0)	448	0 (0,0)	445	n/o	0,00 (-0,0044; 0,00)	n/d	NIE
<i>RADIANCE B</i> (Cohen 2019b)	104 tyg.	Depresja	0 (0,0)	434	1 (0,2)	440	0,14 (0,00; 6,91)	-0,0023 (-0,01; 0,00)	n/d	NIE
		Próba samobójcza	0 (0,0)	434	0 (0,0)	440	n/o	0,00 (-0,0045; 0,00)	n/d	NIE
Zaburzenia układu nerwowego										
<i>SUNBEAM</i> (Comi 2019)	56,9 tyg.	Ból głowy	2 (0,4)	448	0 (0,0)	445	7,36 (0,46; 117,79)	0,00 (-0,0031; 0,01)	n/d	NIE
		Zawał mózgu	0 (0,0)	448	1 (0,2)	445	0,13 (0,00; 6,77)	-0,0022 (-0,01; 0,00)	n/d	NIE
		Omdlenie	0 (0,0)	448	1 (0,2)	445	0,13 (0,00; 6,77)	-0,0022 (-0,01; 0,00)	n/d	NIE
<i>RADIANCE B</i> (Cohen 2019b)	104 tyg.	Zespół Guillaina-Barrégo	1 (0,2)**	434	0 (0,0)	440	7,49 (0,15; 377,60)	0,00 (-0,0040; 0,01)	n/d	NIE
		Padaczka	0 (0,0)	434	1 (0,2)	440	0,14 (0,00; 6,91)	-0,0023 (-0,01; 0,00)	n/d	NIE
Zaburzenia w obrębie oka										
<i>SUNBEAM</i> (Comi 2019)	56,9 tyg.	Torbielowaty obrzęk płamki	0 (0,0)	448	0 (0,0)	445	n/o	0,00 (-0,0044; 0,00)	n/d	NIE
<i>RADIANCE B</i> (Cohen 2019b)	104 tyg.		0 (0,0)	434	0 (0,0)	440	n/o	0,00 (-0,0045; 0,00)	n/d	NIE
<i>SUNBEAM</i> (Comi 2019)	56,9 tyg.	Obrzęk płamki	1 (0,2)	448	1 (0,2)	445	0,99 (0,06; 15,91)	-0,0000 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
<i>RADIANCE B</i> (Cohen 2019b)	104 tyg.		0 (0,0)	434	2 (0,5)	440	0,14 (0,01; 2,19)	-0,0045 (-0,01; 0,00)	n/d	NIE
<i>SUNBEAM</i> (Comi 2019)	56,9 tyg.	Neowaskularne zwyrodnienie płamki związane z wiekiem	0 (0,0)	448	0 (0,0)	445	n/o	0,00 (-0,0044; 0,00)	n/d	NIE

Badanie	OBS	Punkt końcowy	OZA 0,92 mg		IFN beta-1a i.m.		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
		Makulopatia	0 (0,0)	448	1 (0,2)	445	0,13 (0,00; 6,77)	-0,0022 (-0,01; 0,00)	n/d	NIE
<i>RADIANCE B (Cohen 2019b)</i>	104 tyg.	Otwór w plamce	0 (0,0)	434	1 (0,2)	440	0,14 (0,00; 6,91)	-0,0023 (-0,01; 0,00)	n/d	NIE
Zaburzenia serca										
<i>SUNBEAM (Comi 2019)</i>	56,9 tyg.	Bradykardia	0 (0,0)	448	0 (0,0)	445	n/o	0,00 (-0,0044; 0,00)	n/d	NIE
<i>RADIANCE B (Cohen 2019b)</i>	104 tyg.		0 (0,0)	434	0 (0,0)	440	n/o	0,00 (-0,0045; 0,00)	n/d	NIE
<i>SUNBEAM (Comi 2019)</i>	56,9 tyg.	Tachykardia nadkomorowa	1 (0,2)	448	0 (0,0)	445	7,34 (0,15; 369,91)	0,00 (-0,0039; 0,01)	n/d	NIE
<i>RADIANCE B (Cohen 2019b)</i>	104 tyg.	Dusznicza bolesna	0 (0,0)	434	0 (0,0)	440	n/o	0,00 (-0,0045; 0,00)	n/d	NIE
		Ostry zawał mięśnia sercowego	0 (0,0)	434	1 (0,2)	440	0,14 (0,00; 6,91)	-0,0023 (-0,01; 0,00)	n/d	NIE
Zaburzenia żołądka i jelit										
<i>SUNBEAM (Comi 2019)</i>	56,9 tyg.	Ból w nadbrzuszu	0 (0,0)	448	0 (0,0)	445	n/o	0,00 (-0,0044; 0,00)	n/d	NIE
		Ból brzucha	0 (0,0)	448	1 (0,2)	445	0,13 (0,00; 6,77)	-0,0022 (-0,01; 0,00)	n/d	NIE
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych										
<i>SUNBEAM (Comi 2019)</i>	56,9 tyg.	Toksyczne zapalenie wątroby	1 (0,2)	448	0 (0,0)	445	7,34 (0,15; 369,91)	0,00 (-0,0039; 0,01)	n/d	NIE
<i>RADIANCE B (Cohen 2019b)</i>	104 tyg.	Hipertransaminazemia	1 (0,2)	434	0 (0,0)	440	7,49 (0,15; 377,60)	0,00 (-0,0040; 0,01)	n/d	NIE
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej										
<i>SUNBEAM (Comi 2019)</i>	56,9 tyg.	Alergiczne zapalenie skóry	0 (0,0)	448	0 (0,0)	445	n/o	0,00 (-0,0044; 0,00)	n/d	NIE

Badanie	OBS	Punkt końcowy	OZA 0,92 mg		IFN beta-1a i.m.		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
<i>RADIANCE B</i> (Cohen 2019b)	104 tyg.	Pokrzywka	2 (0,5)	434	0 (0,0)	440	7,51 (0,47; 120,25)	0,00 (-0,0032; 0,01)	n/d	NIE
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej										
<i>SUNBEAM</i> (Comi 2019)	56,9 tyg.	Ból pleców	2 (0,4)	448	1 (0,2)	445	1,99 (0,18; 22,04)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania										
<i>SUNBEAM</i> (Comi 2019)	56,9 tyg.	Objawy grypopodobne	0 (0,0)	448	8 (1,8)	445	0,13 (0,03; 0,53)	-0,02 (-0,03; -0,0049)	50 (33; 204)	TAK
<i>RADIANCE B</i> (Cohen 2019b)	104 tyg.		0 (0,0)	434	4 (0,9)	440	0,14 (0,02; 0,97)	-0,01 (-0,02; 0,00)	n/d	NIE
		Gorączka	1 (0,2)	434	1 (0,2)	440	1,01 (0,06; 16,26)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych										
<i>SUNBEAM</i> (Comi 2019)	56,9 tyg.	Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej	2 (0,4)	448	0 (0,0)	445	7,36 (0,46; 117,79)	0,00 (-0,0031; 0,01)	n/d	NIE
<i>RADIANCE B</i> (Cohen 2019b)	104 tyg.		2 (0,5)	434	3 (0,7)	440	0,67 (0,11; 4,06)	-0,0022 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
<i>SUNBEAM</i> (Comi 2019)	56,9 tyg.	Nieprawidłowe wyniki testów czynności wątroby	1 (0,2)	448	1 (0,2)	445	0,99 (0,06; 15,93)	-0,0000 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
<i>RADIANCE B</i> (Cohen 2019b)	104 tyg.		0 (0,0)	434	1 (0,2)	440	0,14 (0,00; 6,91)	-0,0023 (-0,01; 0,00)	n/d	NIE
<i>SUNBEAM</i> (Comi 2019)	56,9 tyg.	Wzrost bilirubiny we krwi	1 (0,2)	448	0 (0,0)	445	7,34 (0,15; 369,91)	0,00 (-0,0039; 0,01)	n/d	NIE
		1 (0,2)	448	0 (0,0)	445	7,34 (0,15; 369,91)	0,00 (-0,0039; 0,01)	n/d	NIE	
<i>RADIANCE B</i> (Cohen 2019b)	104 tyg.	Podwyższone stężenie GGT	1 (0,2)	434	0 (0,0)	440	7,49 (0,15; 377,60)	0,00 (-0,0040; 0,01)	n/d	NIE
<i>SUNBEAM</i> (Comi 2019)	56,9 tyg.	Nieprawidłowy wymaz z szyjki macicy	1 (0,2)	448	0 (0,0)	445	7,34 (0,15; 369,91)	0,00 (-0,0039; 0,01)	n/d	NIE

Badanie	OBS	Punkt końcowy	OZA 0,92 mg		IFN beta-1a i.m.		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
<i>RADIANCE B</i> (Cohen 2019b)	104 tyg.	Zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej	1 (0,2)	434	2 (0,5)	440	0,51 (0,05; 5,60)	-0,0022 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
		Wydłużenie odstępu QT w elektrokardiogramie	0 (0,0)	434	0 (0,0)	440	n/o	0,00 (-0,0045; 0,00)	n/d	NIE
		Zwiększona aktywność enzymów wątrobowych	1 (0,2)	434	1 (0,2)	440	1,01 (0,06; 16,26)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
		Zwiększona aktywność aminotransferaz	1 (0,2)	434	0 (0,0)	440	7,49 (0,15; 377,60)	0,00 (-0,0040; 0,01)	n/d	NIE
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach										
<i>RADIANCE B</i> (Cohen 2019b)	104 tyg.	Celowe przedawkowanie	0 (0,0)	434	0 (0,0)	440	n/o	0,00 (-0,0045; 0,00)	n/d	NIE
		Reakcja związana z iniekcją	0 (0,0)	434	1 (0,2)	440	0,14 (0,00; 6,91)	-0,0023 (-0,01; 0,00)	n/d	NIE

*uczestnicy mogli zgłosić >1 TEAE prowadzące do przerwania leczenia badanym lekiem

**u tego chorego opisywano również zespół odwracalnej tylnej encefalopatii

3.11.4. Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia

Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia ogółem raportowano u chorych w obu grupach (*SUNBEAM*: 59,8% w grupie OZA 0,92 mg/d vs 75,5% w grupie IFN beta-1a; *RADIANCE B*: 74,7% w grupie OZA 0,92 mg/d vs 83,0% w grupie IFN beta-1a). Różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyść grupy badanej m.in. w przypadku: wystąpienia mięśniaków gładkokomórkowych macicy (OZA 0,92 mg/d vs. IFN beta-1a: brak występowania vs. 1,1%), niedokrwistości (OZA 0,92 mg/d vs. IFN beta-1a: 0,5% vs. 2,3%), zapalenia spojówek (OZA 0,92 mg/d vs. IFN beta-1a: 0,5% vs. 2,0%), bólu jamy ustnej i gardła (OZA 0,92 mg/d vs. IFN beta-1a: 0,5% vs. 2,7%). Różnica ta była istotnie statystyczna na korzyść grupy badanej również w przypadku występowania zakażeń grzybiczych sromu i pochwy (OZA 0,92 mg/d vs. IFN beta-1a: brak występowania vs. 1,1%) oraz zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania: objawów grypopodobnych (OZA 0,92 mg/d vs. IFN beta-1a: 3,8% vs. 51,0% badanie *SUNBEAM* oraz OZA 0,92 mg/d vs. IFN beta-1a: 6,2% vs. 48,9% badanie *RADIANCE B*), gorączki (OZA 0,92 mg/d vs. IFN beta-1a: 1,1% vs. 6,3% badanie *SUNBEAM* oraz OZA 0,92 mg/d vs. IFN beta-1a: 2,5% vs. 6,4% badanie *RADIANCE B*).

Poniższa tabela prezentuje szczegółowe wyniki.

Tabela 28.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia^{#,##}

Badanie	OBS	Punkt końcowy	OZA 0,92 mg		IFN beta-1a i.m.		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Zdarzenia niepożądane										
<i>SUNBEAM</i> (Comi 2019)	56,9 tyg.	Zdarzenia niepożądane ogółem	268 (59,8)	448	336 (75,5)	445	0,48 (0,36; 0,64)	-0,16 (-0,22; -0,10)	6 (5; 10)	TAK
<i>RADIANCE B</i> (Cohen 2019b)	104 tyg.		324 (74,7)	434	365 (83,0)	440	0,61 (0,44; 0,84)	-0,08 (-0,14; -0,03)	13 (7; 33)	TAK
<i>SUNBEAM</i> (Comi 2019)	56,9 tyg.	Zdarzenia niepożądane o ciężkim nasileniu (ang. <i>severe treatment-emergent adverse events</i>) ogółem	7 (1,6)	448	10 (2,2)	445	0,69 (0,26; 1,83)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	NIE
<i>RADIANCE B</i> (Cohen 2019b)	104 tyg.		15 (3,5)	434	19 (4,3)	440	0,79 (0,40; 1,58)	-0,01 (-0,03; 0,02)	n/d	NIE
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze										
<i>SUNBEAM</i> (Comi 2019)	56,9 tyg.	Zapalenie błony śluzowej nosa i gardła	30 (6,7)	448	36 (8,1)	445	0,82 (0,49; 1,35)	-0,01 (-0,05; 0,02)	n/d	NIE
<i>RADIANCE B</i> (Cohen 2019b)	104 tyg.		68 (15,7)	434	48 (10,9)	440	1,52 (1,02; 2,25)	0,05 (0,0027; 0,0925)	20 (11; 333)	TAK
<i>SUNBEAM</i> (Comi 2019)	56,9 tyg.	Zakażenie górnych dróg oddechowych	18 (4,0)	448	24 (5,4)	445	0,73 (0,39; 1,37)	-0,01 (-0,04; 0,01)	n/d	NIE
<i>RADIANCE B</i> (Cohen 2019b)	104 tyg.	Zakażenie dróg oddechowych	9 (2,1)	434	15 (3,4)	440	0,60 (0,26; 1,39)	-0,01 (-0,04; 0,01)	n/d	NIE
<i>SUNBEAM</i> (Comi 2019)	56,9 tyg.	Wirusowe zakażenie dróg oddechowych	15 (3,3)	448	3 (0,7)	445	5,10 (1,47; 17,75)	0,03 (0,01; 0,05)	33 (20; 100)	TAK

Badanie	OBS	Punkt końcowy	OZA 0,92 mg		IFN beta-1a i.m.		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
		Zakażenie dróg moczowych	17 (3,8)	448	10 (2,2)	445	1,72 (0,78; 3,79)	0,02 (-0,01; 0,04)	n/d	NIE
<i>RADIANCE B</i> (Cohen 2019b)	104 tyg.		19 (4,4)	434	17 (3,9)	440	1,14 (0,58; 2,22)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
<i>SUNBEAM</i> (Comi 2019)	56,9 tyg.	Zapalenie gardła	11 (2,5)	448	5 (1,1)	445	2,22 (0,76; 6,43)	0,01 (-0,0040; 0,03)	n/d	NIE
<i>RADIANCE B</i> (Cohen 2019b)	104 tyg.		17 (3,9)	434	15 (3,4)	440	1,16 (0,57; 2,34)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
		Opryszczka jamy ustnej	3 (0,7)	434	10 (2,3)	440	0,30 (0,08; 1,10)	-0,02 (-0,03; 0,00)	n/d	NIE
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)										
<i>RADIANCE B</i> (Cohen 2019b)	104 tyg.	Mięśniak gładkokomórkowy macicy	0 (0,0)	434	5 (1,1)	440	0,14 (0,02; 0,79)	-0,01 (-0,02; -0,0005)	100 (50; 2 000)	TAK
Zaburzenia krwi i układu chłonnego										
<i>RADIANCE B</i> (Cohen 2019b)	104 tyg.	Niedokrwistość	2 (0,5)	434	10 (2,3)	440	0,20 (0,04; 0,91)	-0,02 (-0,03; -0,0028)	50 (33; 357)	TAK
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania										
<i>SUNBEAM</i> (Comi 2019)	56,9 tyg.	Hipercholesterolemia	11 (2,5)	448	5 (1,1)	445	2,22 (0,76; 6,43)	0,01 (-0,0040; 0,03)	n/d	NIE
Zaburzenia psychiczne										
<i>SUNBEAM</i> (Comi 2019)	56,9 tyg.	Niepokój	4 (0,9)	448	10 (2,2)	445	0,39 (0,12; 1,26)	-0,01 (-0,03; 0,00)	n/d	NIE
Zaburzenia układu nerwowego										
<i>SUNBEAM</i> (Comi 2019)	56,9 tyg.	Ból głowy	34 (7,6)	448	25 (5,6)	445	1,38 (0,81; 2,35)	0,02 (-0,01; 0,05)	n/d	NIE

Badanie	OBS	Punkt końcowy	OZA 0,92 mg		IFN beta-1a i.m.		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
RADIANCE B (Cohen 2019b)	104 tyg.		44 (10,1)	434	53 (12,0)	440	0,82 (0,54; 1,26)	-0,02 (-0,06; 0,02)	n/d	NIE
		Zawroty głowy^^	8 (1,8)	434	5 (1,1)	440	1,63 (0,53; 5,03)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
		Zawroty głowy^^^	8 (1,8)	434	3 (0,7)	440	2,74 (0,72; 10,38)	0,01 (-0,0032; 0,03)	n/d	NIE
Zaburzenia w obrębie oka										
RADIANCE B (Cohen 2019b)	104 tyg.	Zapalenie spojówek	2 (0,5)	434	9 (2,0)	440	0,22 (0,05; 1,03)	-0,02 (-0,03; -0,0012)	50 (33; 833)	TAK
Zaburzenia ucha i błędnika										
RADIANCE B (Cohen 2019b)	104 tyg.	Zapalenie ucha środkowego	4 (0,9)	434	7 (1,6)	440	0,58 (0,17; 1,98)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	NIE
Zaburzenia serca										
RADIANCE B (Cohen 2019b)	104 tyg.	Kołatanie serca	6 (1,4)	434	1 (0,2)	440	6,15 (0,74; 51,33)	0,01 (-0,0003; 0,02)	n/d	NIE
Zaburzenia naczyniowe										
SUNBEAM (Comi 2019)	56,9 tyg.	Nadciśnienie	6 (1,3)	448	4 (0,9)	445	1,50 (0,42; 5,34)	0,00 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
RADIANCE B (Cohen 2019b)	104 tyg.		24 (5,5)	434	14 (3,2)	440	1,78 (0,91; 3,49)	0,02 (-0,0036; 0,05)	n/d	NIE
SUNBEAM (Comi 2019)	56,9 tyg.	Nadciśnienie ortostatyczne	8 (1,8)	448	1 (0,2)	445	8,07 (1,01; 64,81)	0,02 (0,0026; 0,03)	50 (33; 333)	TAK
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia										
SUNBEAM (Comi 2019)	56,9 tyg.	Katar	9 (2,0)	448	3 (0,7)	445	3,02 (0,81; 11,23)	0,01 (-0,0017; 0,03)	n/d	NIE

Badanie	OBS	Punkt końcowy	OZA 0,92 mg		IFN beta-1a i.m.		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
<i>RADIANCE B</i> (Cohen 2019b)	104 tyg.	Zapalenie zatok	9 (2,1)	434	16 (3,6)	440	0,56 (0,25; 1,28)	-0,02 (-0,04; 0,01)	n/d	NIE
Zaburzenia żołądka i jelit										
<i>SUNBEAM</i> (Comi 2019)	12 m-cy	Ból w nadbrzuszu	6 (1,3)	448	3 (0,7)	445	2,00 (0,50; 8,05)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
<i>RADIANCE B</i> (Cohen 2019b)	24 m-ce		14 (3,2)	434	6 (1,4)	440	2,41 (0,92; 6,33)	0,02 (-0,0012; 0,04)	n/d	NIE
<i>SUNBEAM</i> (Comi 2019)	12 m-cy	Nudności	8 (1,8)	448	3 (0,7)	445	2,68 (0,71; 10,16)	0,01 (-0,0033; 0,03)	n/d	NIE
<i>RADIANCE B</i> (Cohen 2019b)	24 m-ce	Biegunka	8 (1,8)	434	8 (1,8)	440	1,01 (0,38; 2,73)	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
		Ból zęba	9 (2,1)	434	9 (2,0)	440	1,01 (0,40; 2,58)	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
		Ból jamy ustnej i gardła	2 (0,5)	434	12 (2,7)	440	0,17 (0,04; 0,74)	-0,02 (-0,04; -0,01)	50 (25; 100)	TAK
		Choroba refluksowa przełyku	5 (1,2)	434	0 (0,0)	440	7,56 (1,30; 43,83)	0,01 (0,00; 0,02)	n/d	NIE
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych										
<i>SUNBEAM</i> (Comi 2019)	12 m-cy	Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej	21 (4,7)	448	8 (1,8)	445	2,69 (1,18; 6,13)	0,03 (0,01; 0,05)	n/d	NIE
<i>RADIANCE B</i> (Cohen 2019b)	24 m-ce		26 (6,0)	434	20 (4,5)	440	1,34 (0,74; 2,44)	0,01 (-0,02; 0,04)	n/d	NIE
		Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej	8 (1,8)	434	12 (2,7)	440	0,67 (0,27; 1,66)	-0,01 (-0,03; 0,01)	n/d	NIE

Badanie	OBS	Punkt końcowy	OZA 0,92 mg		IFN beta-1a i.m.		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej										
<i>RADIANCE B</i> (Cohen 2019b)	104 tyg.	Wysypka	2 (0,5)	434	5 (1,1)	440	0,40 (0,08; 2,09)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	NIE
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej										
<i>SUNBEAM</i> (Comi 2019)	56,9 tyg.	Ból pleców	17 (3,8)	448	9 (2,0)	445	1,91 (0,84; 4,33)	0,02 (-0,0043; 0,04)	n/d	NIE
<i>RADIANCE B</i> (Cohen 2019b)	104 tyg.		18 (4,1)	434	14 (3,2)	440	1,32 (0,65; 2,68)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
		Ból stawów	15 (3,5)	434	6 (1,4)	440	2,59 (1,00; 6,74)	0,02 (0,00; 0,04)	n/d	NIE
		Rwa kulszowa	6 (1,4)	434	8 (1,8)	440	0,76 (0,26; 2,20)	-0,0044 (-0,02; 0,01)	n/d	NIE
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi										
<i>RADIANCE B</i> (Cohen 2019b)	104 tyg.	Infekcja grzybicza sromu i pochwy	0 (0,0)	434	5 (1,1)	440	0,14 (0,02; 0,79)	-0,01 (-0,02; -0,0005)	100 (50; 2 000)	TAK
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania										
<i>SUNBEAM</i> (Comi 2019)	56,9 tyg.	Objawy grypopodobne	17 (3,8)	448	227 (51,0)	445	0,04 (0,02; 0,06)	-0,47 (-0,52; -0,42)	2 (2; 2)	TAK
<i>RADIANCE B</i> (Cohen 2019b)	104 tyg.		27 (6,2)	434	215 (48,9)	440	0,07 (0,05; 0,11)	-0,43 (-0,48; -0,37)	2 (2; 3)	TAK
<i>SUNBEAM</i> (Comi 2019)	56,9 tyg.	Gorączka	5 (1,1)	448	28 (6,3)	445	0,17 (0,06; 0,44)	-0,05 (-0,08; -0,03)	20 (13; 33)	TAK
<i>RADIANCE B</i> (Cohen 2019b)	104 tyg.		11 (2,5)	434	28 (6,4)	440	0,38 (0,19; 0,78)	-0,04 (-0,07; -0,01)	25 (14; 100)	TAK
		Zmęczenie	16 (3,7)	434	12 (2,7)	440	1,37 (0,64; 2,92)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE

Badanie	OBS	Punkt końcowy	OZA 0,92 mg		IFN beta-1a i.m.		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
		Rumień w miejscu wstrzyknięcia	0 (0,0)	434	7 (1,6)	440	0,14 (0,03; 0,60)	-0,02 (-0,03; -0,0034)	50 (33; 294)	TAK
Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych										
<i>SUNBEAM (Comi 2019)</i>	56,9 tyg.	Podwyższone stężenie GGT	15 (3,3)	448	2 (0,4)	445	7,67 (1,74; 33,75)	0,03 (0,01; 0,05)	33 (20; 100)	TAK
			25 (5,8)	434	9 (2,0)	440	2,93 (1,35; 6,35)	0,04 (0,01; 0,06)	25 (17; 100)	TAK
<i>RADIANCE B (Cohen 2019b)</i>	104 tyg.	Zwiększenie masy ciała	5 (1,2)	434	0 (0,0)	440	7,56 (1,30; 43,83)	0,01 (0,0006; 0,02)	100 (50; 1 000)	TAK
		Zmniejszenie masy ciała	0 (0,0)	434	5 (1,1)	440	0,14 (0,02; 0,79)	-0,01 (-0,02; -0,0005)	100 (50; 2 000)	TAK

^^ zawroty głowy nieukładowe (ang. *dizziness*)

^^^ zawroty głowy pochodzenia obwodowego (ang. *vertigo*)

#zdarzenia niepożądane występujące u co najmniej 2% uczestników leczonych ozanimodem, z częstością co najmniej 1% większą niż w grupie interferonu beta-1a

##powtarzające się zdarzenia u tego samego chorego liczono tylko raz

Tabela 29.

Częstość występowania TEAE będących przedmiotem szczególnego zainteresowania*

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	OZA 0,92 mg		IFN beta-1a i.m.		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
<i>RADIANCE B (Cohen 2019b)</i>	104 tyg.	Ciężkie kardiologiczne zdarzenia niepożądane	0 (0,0)	434	2 (0,5)	440	0,14 (0,01; 2,19)	-0,0045 (-0,01; 0,00)	NIE
		Infekcje ogółem	182 (41,9)		186 (42,3)		0,99 (0,75; 1,29)	-0,0034 (-0,07; 0,06)	NIE
		Zakażenia o ciężkim nasileniu	4 (0,9)		4 (0,9)		1,01 (0,25; 4,08)	0,0001 (-0,01; 0,01)	NIE
		Zakażenia opryszczkowe**	9 (2,1)		12 (2,7)		0,76 (0,31; 1,81)	-0,01 (-0,03; 0,01)	NIE

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	OZA 0,92 mg		IFN beta-1a i.m.		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
		Torbielowaty obrzęk płamki	0 (0,0)		0 (0,0)		n/o	0,00 (-0,0045; 0,00)	NIE
		Obrzęk płamki żółtej	1 (0,2)		2 (0,5)		0,51 (0,05; 5,60)	-0,0022 (-0,01; 0,01)	NIE
		Otwór w płamce	0 (0,0)		1 (0,2)		0,14 (0,0027; 6,91)	-0,0023 (-0,01; 0,004)	NIE
		Nowotwór	4 (0,9)		2 (0,5)		2,04 (0,37; 11,18)	0,005 (-0,01; 0,02)	NIE
		Myśli samobójcze***	0 (0,0)		0 (0,0)		n/o	0,00 (-0,0045; 0,00)	NIE
		Próba samobójcza***	0 (0,0)		0 (0,0)		n/o	0,00 (-0,0045; 0,00)	NIE

*powtarzające się zdarzenia u tego samego chorego liczono tylko raz

**obejmuje opryszczkę jamy ustnej, półpasiec, opryszczkę zwykłą, zakażenie wirusem opryszczki, opryszczkowe zapalenie skóry i zakażenie wirusem ospy wietrznej i półpaśca

***samobójstwo jest przedmiotem zainteresowania, ponieważ ryzyko samobójstwa jest podwyższone wśród chorych ze stwardnieniem rozsianym

3.12. Ocena skuteczności OZA vs FD – porównanie pośrednie MAIC

Skuteczność ozanimodu została oceniona na podstawie porównania MAIC obejmującego badania: *SUNBEAM*, *RADIANCE B*, *CONFIRM* oraz *DEFINE*.

W ramach raportu zaimplementowano wyniki porównań pośrednich OZA vs FD pochodzące z analizy MAIC (publikacja *MAIC 1 (Cohan 2021)*), ocena wyników MAIC została uzupełniona na podstawie pełnego raportu analizy dostarczonego przez Wnioskodawcę *MAIC (BMS 2020)*.

Ocenę skuteczności w *MAIC 1* przeprowadzono względem następujących punktów końcowych:

- progresja choroby
 - potwierdzona progresja niesprawności po 3 miesiącach (CDP 3m);
 - potwierdzona progresja niesprawności po 3 miesiącach (CDP 3m) dla 2-letniego okresu obserwacji;
 - potwierdzona progresja niesprawności po 6 miesiącach (CDP 6m);
 - potwierdzona progresja niesprawności po 6 miesiącach (CDP 6m) dla 2-letniego okresu obserwacji.
- rzuty choroby
 - roczny wskaźnik rzutów (ARR);
 - częstość rzutów choroby w trakcie trwania leczenia.

W analizie *MAIC 1* wykonano również analizę wrażliwości, w której uwzględniono dodatkowe dane z badania *APEX*. Badanie to zostało wyłączone z analiz podstawowych ze względu na czas trwania badania poniżej roku (36 tyg.) – czas trwania badania powyżej jednego roku był jednym z trzech kryteriów włączenia do analizy MAIC.

W publikacji *MAIC 1 (Cohan 2021)* obliczenia dla CDP przedstawione są w postaci hazardu względnego HR (*hazard ratio*). W wynikach tych liczbę zdarzeń określono po uwzględnieniu wag i po zastosowaniu modelu proporcjonalnego hazardu Coxa, co może prowadzić do różnic w liczbie zdarzeń w porównaniu z innymi metodami.

W analizie zamieszczono również obliczenia zawarte w materiałach dostarczonych przez Wnioskodawcę. W materiałach tych obliczenia dla CDP przedstawiane jest w postaci

współczynnika częstości RR (ang. *rate ratio*) lub iloraz szans OR (ang. *odds ratios*). RR zastosowano w celu dostosowania do różnych czasów trwania badania, podobnie jak w przypadku ARR. OR zostały wykorzystane do dostarczenia dodatkowych informacji o tym, jak czas badania może wpływać na szacunki, uwzględniając jedynie badania o podobnym czasie trwania.

Wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

3.12.1. Progresa choroby

3.13.1.1. Potwierdzona progresja niesprawności po 3 miesiącach (CDP 3m)

W publikacji MAIC 1 (Cohan 2021) obliczenia dla CDP przedstawione są w postaci hazardu względnego. Przyjmowanie OZA 0,92 mg wiązało się z istotnie statystycznie zmniejszonym ryzykiem CDP 3m względem FD.

Wyniki przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 30.
Częstość występowania 3-miesięcznej potwierdzonej progresji niesprawności

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	OZA 0,92 mg		FD		HR* (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N		
CDP 3m								
MAIC 1 (Cohan 2021)	≥56,9 tyg.**	Ogółem	74 [^] (8,4)	880***	104 [^] (13,5)	768	0,67 (0,53; 0,86)	TAK

*wartość podana w publikacji

**SUNBEAM – 56,9 tyg.; RADIANCE B – 104 tyg.; CONFIRM – 96 tyg.; DEFINE – 96 tyg.

***ESS: RADIANCE B (N=390), SUNBEAM (N=354)

[^]liczbę zdarzeń określono po uwzględnieniu wag i po zastosowaniu modelu proporcjonalnego hazardu Coxa, co może prowadzić do różnic w liczbie zdarzeń w porównaniu z innymi metodami

W publikacji MAIC 1 (Cohan 2021) dodatkowe obliczenia dla tego punktu końcowego przedstawione były w postaci współczynnika częstości. Przyjmowanie OZA 0,92 mg wiązało się ze zmniejszonym ryzykiem CDP 3m względem FD jednak różnice te nie były istotne statystycznie.

Tabela 31.
Częstość występowania 3-miesięcznej potwierdzonej progresji niesprawności

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	OZA 0,92 mg			FD			RR** (95% CI)	IS
			n	N*	n/N	n	N*	n/N		
CDP 3m										
MAIC 1 (Cohan 2021)	≥56,9 tyg.***	Ogółem	65	1 072	0,06	112	1 454	0,08	0,79 (0,58; 1,07)	NIE

*wartość podana w pacjentolatach

**wartość podana w analizie MAIC

***SUNBEAM – 56,9 tyg.; RADIANCE B – 104 tyg.; CONFIRM – 96 tyg.; DEFINE – 96 tyg.

3.13.1.2. Potwierdzona progresja niesprawności po 3 miesiącach (CDP 3m) dla 2-letniego okresu obserwacji

Częstość występowania CDP 3m u chorych przyjmujących ozanimod 0,92 mg/d [REDACTED] od częstości występowania CDP 3m u chorych przyjmujących FD 240 mg dla 2-letniego okresu obserwacji.

Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 32.
Częstość występowania 3-miesięcznej potwierdzonej progresji niesprawności

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	OZA 0,92 mg		FD		OR*** (95% CI)	IS
			n (%)	N**	n (%)	N		
CDP 3m								
MAIC 1 (BMS 2020)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

*wyniki dla OZA obejmują wyłącznie badanie RADIANCE B (OZA 0,92 mg/d)

**ESS – efektywna wielkość próby

***wartość podana w analizie MAIC

^RADIANCE B – 104 tyg.; CONFIRM – 96 tyg.; DEFINE – 96 tyg.

3.13.1.3. Potwierdzona progresja niesprawności po 6 miesiącach (CDP 6m)

Częstość występowania CDP 6m u chorych przyjmujących ozanimod 0,92 mg/d nie różni się statystycznie istotnie od częstości występowania CDP 6m u chorych przyjmujących FD 240 mg.

Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 33.
Częstość występowania 6-miesięcznej potwierdzonej progresji niesprawności

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	OZA 0,92 mg			FD			RR** (95% CI)	IS
			n	N*	n/N	n	N*	n/N		
CDP 6m										
MAIC 1 (Cohan 2021)	≥56,9 tyg.***	Ogółem	50	1 083	0,05	80	1 536	0,05	0,89 (0,62; 1,26)	NIE

*wartość podana w pacjentolatach

**wartość podana w publikacji

***SUNBEAM – 56,9 tyg.; RADIANCE B – 104 tyg.; CONFIRM – 96 tyg.; DEFINE – 96 tyg.

3.13.1.4. Potwierdzona progresja niesprawności po 6 miesiącach (CDP 6m) dla 2-letniego okresu obserwacji

Częstość występowania CDP 6m u chorych przyjmujących ozanimod 0,92 mg/d [REDACTED] od częstości występowania CDP 6m u chorych przyjmujących FD 240 mg, dla 2-letniego okresu obserwacji.

Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej

Tabela 34.
Częstość występowania 6-miesięcznej potwierdzonej progresji niesprawności

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	OZA 0,92 mg		FD		OR*** (95% CI)	IS
			n (%)	N**	n (%)	N		
CDP 6m								
MAIC 1 (BMS 2020)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

*wyniki dla OZA obejmują wyłącznie badanie RADIANCE B (OZA 0,92 mg/d)

**ESS – efektywna wielkość próby

***wartość podana w analizie MAIC

^RADIANCE B – 104 tyg.; CONFIRM – 96 tyg.; DEFINE – 96 tyg.

3.12.2. Rzuty choroby

3.13.2.1. Roczny wskaźnik rzutów

Różnica między OZA a FD w ocenie rocznego wskaźnika rzutów choroby była istotna statystycznie na korzyść grupy badanej.

Szczegółowe dane przedstawiono poniżej.

Tabela 35.
Roczny wskaźnik rzutów (ARR)

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	OZA 0,92 mg			FD			RR** (95% CI)	IS
			n	N*	n/N	n	N	n/N		
ARR										
MAIC 1 (Cohan 2021)	≥56,9 tyg.***	Ogółem	195	1 136	0,17	252	1 181	0,21	0,80 (0,67; 0,97)	TAK
MAIC 1^ (BMS 2020)	■		■	■	■	■	■	■	■	■

*wartość podana w pacjentolatach

**wartość podana w analizie MAIC

***SUNBEAM – 56,9 tyg.; RADIANCE B – 104 tyg.; CONFIRM – 96 tyg.; DEFINE – 96 tyg.

^wyniki z uwzględnieniem badania APEX

^APEX – 24 tyg.; SUNBEAM – 56,9 tyg.; RADIANCE B – 104 tyg.; CONFIRM – 96 tyg.; DEFINE – 96 tyg.

3.13.2.2. Częstość rzutów choroby w trakcie trwania leczenia

Różnica między OZA 0,92 mg/d a FD w ocenie częstości rzutów choroby w trakcie trwania leczenia była istotna statystycznie na korzyść grupy badanej.

Szczegółowe dane przedstawiono poniżej.

Tabela 36.
Częstość rzutów choroby w trakcie trwania leczenia

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	OZA 0,92 mg		FD		OR** (95% CI)	IS
			n (%)	N*	n (%)	N*		
Częstość rzutów choroby								
MAIC 1 (Cohan 2021)	≥56,9 tyg.***	Ogółem	151 (20,3)	743	215 (28,0)	769	0,66 (0,52; 0,83)	TAK
MAIC 1^ (BMS 2020)	■		■	■	■	■	■	■

*ESS – efektywna wielkość próby

**wartość podana w analizie MAIC

***SUNBEAM – 56,9 tyg.; RADIANCE B – 104 tyg.; CONFIRM – 96 tyg.; DEFINE – 96 tyg.

^wyniki z uwzględnieniem badania APEX

^APEX – 24 tyg.; SUNBEAM – 56,9 tyg.; RADIANCE B – 104 tyg.; CONFIRM – 96 tyg.; DEFINE – 96 tyg.

3.13. Ocena bezpieczeństwa OZA vs FD – porównanie pośrednie MAIC

Analizę bezpieczeństwa ozanimodu w porównaniu z fumaranem dimetylu w populacji chorych na RRMS przeprowadzono na podstawie porównania MAIC 1 obejmującego badania: *SUNBEAM*, *RADIANCE B*, *CONFIRM* oraz *DEFINE*.

Przedstawione oceny przygotowano na podstawie publikacji *MAIC 1 (Cohan 2021)* oraz uzupełniono danymi pochodzącymi z raportu MAIC dostarczonego przez Wnioskodawcę *MAIC (BMS 2020)*.

Ocenę przeprowadzono względem następujących punktów końcowych:

- ciężkie zdarzenia niepożądane;
- zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia;
- zdarzenia niepożądane.

W analizie MAIC 1 wykonano również analizę wrażliwości, w której uwzględniono dodatkowe dane z badania *APEX*. Badanie to zostało wyłączone z analiz podstawowych ze względu na czas trwania badania poniżej roku (36 tyg.) – czas trwania badania powyżej roku był jednym z trzech kryteriów włączenia do analizy MAIC.

Wyniki porównania pośredniego MAIC wskazują, że ozanimod charakteryzuje się zdecydowanie lepszym profilem bezpieczeństwa w porównaniu z fumaranem dimetylu.

Szczegółowo wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

3.13.1. Ciężkie zdarzenia niepożądane

Przyjmowanie ozanimodu 0,92 mg/d było związane z istotnie statystycznie mniejszym ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych w porównaniu z FD. W grupie stosującej OZA 0,92 mg/d odsetek ten wynosił 5,4% z kolei w grupie FD 17,6%.

Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 37.
Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	OZA 0,92 mg		FD		OR** (95% CI)	IS
			n (%)	N*	n (%)	N*		
SAE								
MAIC 1 (Cohan 2021)	≥56,9 tyg.***	Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	40 (5,4)	743	135 (17,6)	769	0,27 (0,19; 0,39)	TAK
MAIC 1^ (BMS 2020)								

*ESS – efektywna wielkość próby

**wartość podana w analizie MAIC

***SUNBEAM – 56,9 tyg.; RADIANCE B – 104 tyg.; CONFIRM – 96 tyg.; DEFINE – 96 tyg.;

^wyniki z uwzględnieniem badania APEX

^APEX – 24 tyg.; SUNBEAM – 56,9 tyg.; RADIANCE B – 104 tyg.; CONFIRM – 96 tyg.; DEFINE – 96 tyg.

3.13.2. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia

Przyjmowanie ozanimodu 0,92 mg/d było związane z istotnie statystycznie mniejszym ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia w porównaniu z FD. W grupie stosującej OZA 0,92 mg/d odsetek ten wynosił 3,1% z kolei w grupie FD 22,5%.

Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 38.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	OZA 0,92 mg		FD		OR** (95% CI)	IS
			n (%)	N*	n (%)	N*		
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia								
MAIC 1 (Cohan 2021)	≥56,9 tyg.***	Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia ogółem	23 (3,1)	743	174 (22,5)	773	0,11 (0,07; 0,17)	TAK
MAIC 1^ (BMS 2020)								

*ESS – efektywna wielkość próby

**wartość podana w analizie MAIC

****SUNBEAM* – 56,9 tyg.; *RADIANCE B* – 104 tyg.; *CONFIRM* – 96 tyg.; *DEFINE* – 96 tyg.

^wyniki z uwzględnieniem badania *APEX*








^^*APEX* – 24 tyg.; *SUNBEAM* – 56,9 tyg.; *RADIANCE B* – 104 tyg.; *CONFIRM* – 96 tyg.; *DEFINE* – 96 tyg.

3.13.3. Zdarzenia niepożądane

Przyjmowanie ozanimodu 0,92 mg/d było związane z istotnie statystycznie mniejszym ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych w porównaniu z FD. W grupie stosującej OZA odsetek ten wynosił 69,0% z kolei w grupie FD 95,3%.

Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 39.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	OZA 0,92 mg		FD		OR** (95% CI)	IS
			n (%)	N*	n (%)	N*		
Zdarzenia niepożądane								
<i>MAIC 1 (Cohan 2021)</i>	≥56,9 tyg.***	Zdarzenia niepożądane ogółem	513 (69,0)	743	733 (95,3)	769	0,11 (0,08; 0,16)	TAK
<i>MAIC 1^ (BMS 2020)</i>								

*ESS – efektywna wielkość próby

**wartość podana w analizie MAIC

****SUNBEAM* – 56,9 tyg.; *RADIANCE B* – 104 tyg.; *CONFIRM* – 96 tyg.; *DEFINE* – 96 tyg.;

^wyniki z uwzględnieniem badania *APEX*

^^*APEX* – 24 tyg.; *SUNBEAM* – 56,9 tyg.; *RADIANCE B* – 104 tyg.; *CONFIRM* – 96 tyg.; *DEFINE* – 96 tyg.

3.14. Ocena skuteczności OZA vs TER – porównanie pośrednie MAIC

Skuteczność ozanimodu została oceniona na podstawie porównań MAIC obejmujących badania: *SUNBEAM*, *RADIANCE B*, *ASCLEPIOS I*, *ASCLEPIOS II*, *OPTIMUM*, *TEMSSO*, *TENERE* oraz *TOWER*.

W ramach raportu zaimplementowano wyniki porównań pośrednich OZA vs FD pochodzące z analizy MAIC, które zostały przedstawione na VIII Wspólnej Konwencji ACTRIMS iECTRIMS - MSVirtual2020 w dniach 11-13 września 2020 r. w formie prezentacji konferencyjnej *MAIC 2B (Cohan 2020b)* oraz abstraktu konferencyjnego *MAIC 2B (Cohan 2020b)*. Dodatkowo ocena wyników MAIC została uzupełniona na podstawie pełnego raportu analizy dostarczonego przez Wnioskodawcę *MAIC (BMS 2020)*.

Jedno badanie dotyczące teryflunomidu (*TENERE*) i dwa badania dotyczące ozanimodu 0,92 mg/d (*SUNBEAM* i *RADIANCE B*) zawierające wspólny komparator IFN beta-1a. Na tej podstawie autorzy wykonali zakotwiczone porównania teryflunomidu z ozanimodem (*MAIC 2A*).

Ocenę skuteczności w *MAIC 2A* przeprowadzono względem następujących punktów końcowych:

- rzuty choroby:
 - roczny wskaźnik rzutów;
 - częstość rzutów choroby w trakcie trwania leczenia.

W oparciu o wyjściową charakterystykę chorych, zaobserwowano różnice w odniesieniu do liczby chorych otrzymujących wcześniej DMT. Obecność wcześniejszej terapii DMT jest uważane za potencjalnie istotny modyfikator efektu leczenia, na podstawie danych klinicznych. Aby zmaksymalizować wykorzystanie wszystkich dostępnych danych i dostarczyć danych dotyczących progresji choroby autorzy przeprowadzili niezakotwiczone badanie (*MAIC 2B*) w celu uzyskania względnych efektów leczenia między teryflunomidem i ozanimodem i porównane z wynikami z *MAIC 2A*. Porównanie niezakotwiczone zostało przygotowane przez autorów na podstawie badań: *SUNBEAM*, *RADIANCE A*, *TOWER*, *TEMPO*, *ASCLEPIOS I i II*, *OPTIMUM*. W analizie *MAIC 2B* uwzględniono również wyniki z badania *O'Connor 2006*, które zostało wyłączone z analiz podstawowych ze względu na klasyfikację chorych do MS na podstawie kryteriów Posera, które nie są już używane i mogą obejmować inną populację chorych ze stwardnieniem rozsianym, co może prowadzić do tendencyjności wyników.

Ocenę skuteczności w *MAIC 2B* przeprowadzono względem następujących punktów końcowych:

- progresja choroby:
 - potwierdzona progresja niesprawności po 3 miesiącach (CDP 3m);

- potwierdzona progresja niesprawności po 3 miesiącach (CDP 3m) dla rocznego okresu obserwacji;
- potwierdzona progresja niesprawności po 3 miesiącach (CDP 3m) dla 2-letniego okresu obserwacji;
- potwierdzona progresja niesprawności po 6 miesiącach (CDP 6m);
- potwierdzona progresja niesprawności po 6 miesiącach (CDP 6m) dla 2-letniego okresu obserwacji.
- rzuty choroby:
 - roczny wskaźnik rzutów (ARR);
 - częstość rzutów choroby w trakcie trwania leczenia.

W prezentacji konferencyjnej *Cohan 2020b* obliczenia dla CDP przedstawione są w postaci hazardu względnego HR (*hazard ratio*). W wynikach tych liczbę zdarzeń określono po uwzględnieniu wag i po zastosowaniu modelu proporcjonalnego hazardu Coxa, co może prowadzić do różnic w liczbie zdarzeń w porównaniu z innymi metodami.

W analizie zamieszczono również obliczenia zawarte w abstrakcie konferencyjnym *MAIC 2B (Cohan 2020b)* oraz materiałach dostarczonych przez Wnioskodawcę. W materiałach tych obliczenia dla CDP przedstawiane jest w postaci współczynnika częstości RR (ang. *rate ratio*) lub iloraz szans OR (ang. *odds ratios*). RR zastosowano w celu dostosowania do różnych czasów trwania badania, podobnie jak w przypadku ARR. OR zostały wykorzystane do dostarczenia dodatkowych informacji o tym, jak czas badania może wpływać na szacunki, uwzględniając jedynie badania o podobnym czasie trwania.

Wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

3.14.1. Progresja choroby

3.10.1.1. Potwierdzona progresja niesprawności po 3 miesiącach (CDP 3m)

W prezentacji. *konf. MAIC 2B (Cohan 2020b)* obliczenia dla CDP przedstawione są w postaci hazardu względnego. Przyjmowanie OZA 0,92 mg wiązało się [REDACTED]

Wyniki przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 40.
Częstość występowania 3-miesięcznej potwierdzonej progresji niesprawności

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	OZA 0,92 mg		TER		HR** (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N		
CDP 3m								
prezentacja konf. MAIC 2B (Cohan 2020b)								

*wartość podana w analizie MAIC

**SUNBEAM – 56,9 tyg.; RADIANCE – 104 tyg.; ASCLEPIOS I – 130 tyg.; ASCLEPIOS II – 130 tyg.; TOWER – 48 tyg. OPTIMUM – 108 tyg.; TEMSO – 108 tyg.; TENERE – 48 tyg.

***liczbę zdarzeń określono po uwzględnieniu wag i po zastosowaniu modelu proporcjonalnego hazardu Coxa, co może prowadzić do różnic w liczbie zdarzeń w porównaniu z innymi metodami

W ab. konf. MAIC 2B (Cohan 2020b) dodatkowe obliczenia dla tego punktu końcowego przedstawione były w postaci współczynnika częstości. Przyjmowanie OZA 0,92 mg wiązało się ze zmniejszonym ryzykiem CDP 3m względem TER jednak różnice te nie były istotne statystycznie.

Tabela 41.
Częstość występowania 3-miesięcznej potwierdzonej progresji niesprawności

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	OZA 0,92 mg			TER			RR** (95% CI)	IS
			n	N*	n/N	n	N*	n/N		
CDP 3m										
ab. konf. MAIC 2B (Cohan 2020b)	≥48 tyg.***	Ogółem	64	1 031	0,06	344	4 452	0,08	0,80 (0,61; 1,05)	NIE

*wartość podana w pacjentolatach

**wartość podana w analizie MAIC

***SUNBEAM – 56,9 tyg.; RADIANCE – 104 tyg.; ASCLEPIOS I – 130 tyg.; ASCLEPIOS II – 130 tyg.; TOWER – 48 tyg. OPTIMUM – 108 tyg.; TEMSO – 108 tyg.; TENERE – 48 tyg.

3.10.1.2. Potwierdzona progresja niesprawności po 3 miesiącach (CDP 3m) dla rocznego okresu obserwacji

Częstość występowania CDP 3m u chorych przyjmujących ozanimod 0,92 mg/d od częstości występowania CDP 3m u chorych przyjmujących TER 14 mg/d dla rocznego okresu obserwacji.

Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 42.
Częstość występowania 3-miesięcznej potwierdzonej progresji niesprawności

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	OZA 0,92 mg		TER		OR** (95% CI)	IS
			n (%)	N*	n (%)	N*		
CDP								
MAIC 2B (BMS 2020)	████████	████████	████████	██	████████	██	████████	██

*ESS – efektywna wielkość próby

**wartość podana w analizie MAIC

***SUNBEAM – 56,9 tyg.; RADIANCE – 104 tyg.; ASCLEPIOS I – 130 tyg.; ASCLEPIOS II – 130 tyg.; TOWER – 48 tyg. OPTIMUM – 108 tyg.; TEMSO – 108 tyg.; TENERE – 48 tyg.

3.10.1.3. Potwierdzona progresja niesprawności po 3 miesiącach (CDP 3m) dla 2-letniego okresu obserwacji

Częstość występowania CDP 3m u chorych przyjmujących ozanimod 0,92 mg/d ██████████ od częstości występowania CDP 3m u chorych przyjmujących TER 14 mg/d dla 2-letniego okresu obserwacji.

Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 43.
Częstość występowania 3-miesięcznej potwierdzonej progresji niesprawności

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	OZA 0,92 mg		TER		OR** (95% CI)	IS
			n (%)	N*	n (%)	N*		
CDP 3m								
MAIC 2B (BMS 2020)	██████	████████	████████	██	████████	██	████████	██

*ESS – efektywna wielkość próby

**wartość podana w analizie MAIC

***RADIANCE – 104 tyg.; ASCLEPIOS I – 130 tyg.; ASCLEPIOS II – 130 tyg.; OPTIMUM – 108 tyg.; TEMSO – 108 tyg.

3.10.1.4. Potwierdzona progresja niesprawności po 6 miesiącach (CDP 6m)

Częstość występowania CDP 6m u chorych przyjmujących ozanimod 0,92 mg/d ██████████ ██████████ przyjmujących TER 14 mg/d.

Wyniki przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 44.
Częstość występowania 6-miesięcznej potwierdzonej progresji niesprawności

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	OZA 0,92 mg		TER		HR* (95% CI)	IS
			n	N	n	N		
CDP 6m								
prezentacja konf. MAIC 2B (Cohan 2020b)								

*wartość podana w analizie MAIC

**SUNBEAM – 56,9 tyg.; RADIANCE – 104 tyg.; ASCLEPIOS I – 130 tyg.; ASCLEPIOS II – 130 tyg.; TOWER – 48 tyg. OPTIMUM – 108 tyg.; TEMSO – 108 tyg.; TENERE – 48 tyg.

*** liczbę zdarzeń określono po uwzględnieniu wag i po zastosowaniu modelu proporcjonalnego hazardu Coxa, co może prowadzić do różnic w liczbie zdarzeń w porównaniu z innymi metodami

Tabela 45.
Częstość występowania 6-miesięcznej potwierdzonej progresji niesprawności

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	OZA 0,92 mg			TER			RR** (95% CI)	IS
			n	N*	n/N	n	N*	n/N		
CDP 6m										
ab. konf. MAIC 2B (Cohan 2020b)	≥48 tyg.***	Ogółem	49	1 034	0,05	263	4 452	0,06	0,80 (0,59; 1,08)	NIE

*wartość podana w pacjentolatach

**wartość podana w analizie MAIC

***SUNBEAM – 56,9 tyg.; RADIANCE – 104 tyg.; ASCLEPIOS I – 130 tyg.; ASCLEPIOS II – 130 tyg.; TOWER – 48 tyg. OPTIMUM – 108 tyg.; TEMSO – 108 tyg.; TENERE – 48 tyg.

3.10.1.5. Potwierdzona progresja niesprawności po 6 miesiącach (CDP 6m) dla 2-letniego okresu obserwacji

Częstość występowania CDP 6m u chorych przyjmujących ozanimod 0,92 mg/d [REDACTED] od częstości występowania CDP 6m u chorych przyjmujących TER 14 mg/d, dla 2-letniego okresu obserwacji.

Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej

Tabela 46.
Częstość występowania 6-miesięcznej potwierdzonej progresji niesprawności

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	OZA 0,92 mg		TER		OR** (95% CI)	IS
			n (%)	N*	n (%)	N*		
CDP 6m								
MAIC 2B (BMS 2020)								

*ESS – efektywna wielkość próby

**wartość podana w analizie MAIC

***RADIANCE – 104 tyg.; ASCLEPIOS I – 130 tyg.; ASCLEPIOS II – 130 tyg.; OPTIMUM – 108 tyg.; TEMSO – 108 tyg.

3.14.2. Rzuty choroby

3.10.1.6. Roczny wskaźnik rzutów

Różnica między OZA 0,92 mg/d a TER w ocenie rocznego wskaźnika rzutów [redacted] [redacted] w przypadku analizy zakotwiczonej oraz analizy niezakotwiczonej.

Szczegółowe dane przedstawiono poniżej.

Tabela 47.
Roczny wskaźnik rzutów (ARR)

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	OZA 0,92 mg			TER			RR** (95% CI)	IS
			n	N*	n/N	n	N*	n/N		
ARR										
prezentacja konf. MAIC 2B (Cohan 2020b)										
MAIC 2B*** (BMS 2020)										
MAIC 2A (BMS 2020)										

*wartość podana w pacjentolatach

**wartość podana w analizie MAIC

***wyniki z uwzględnieniem badania O'Connor 2006, którego okres obserwacji wynosił 36 tyg.

^SUNBEAM – 56,9 tyg.; RADIANCE – 104 tyg.; ASCLEPIOS I – 130 tyg.; ASCLEPIOS II – 130 tyg.; TOWER – 48 tyg. OPTIMUM – 108 tyg.; TEMSO – 108 tyg.; TENERE – 48 tyg.

3.10.1.7. Częstość rzutów choroby w trakcie trwania leczenia

Różnica między OZA 0,92 mg/d a TER w ocenie częstości rzutów choroby w trakcie trwania leczenia ██████████ w przypadku analizy zakotwiczonej oraz nieistotna statystycznie w przypadku analizy niezakotwiczonej.

Szczegółowe dane przedstawiono poniżej.

Tabela 48.
Częstość rzutów choroby w trakcie trwania leczenia

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	OZA 0,92 mg		TER		OR** (95% CI)	IS
			n (%)	N*	n (%)	N*		
Częstość rzutów choroby								
prezentacja konf. MAIC 2B (Cohan 2020b)			██████	██	██████	██	██████	██
MAIC 2B^ (BMS 2020)	██████	██████	██████	██	██████	██	██████	██
MAIC 2A (BMS 2020)			██████	██	██████	██	██████	██

*ESS – efektywna wielkość próby

**wartość podana w analizie MAIC

***w publikacji podano wartość 34%

^wyniki z uwzględnieniem badania O'Connor 2006, którego okres obserwacji wynosił 36 tyg.

^SUNBEAM – 56,9 tyg.; RADIANCE – 104 tyg.; ASCLEPIOS I – 130 tyg.; ASCLEPIOS II – 130 tyg.; TOWER – 48 tyg. OPTIMUM – 108 tyg.; TEMSO – 108 tyg.; TENERE – 48 tyg.

3.15. Ocena bezpieczeństwa OZA vs TER – porównanie pośrednie MAIC

Analizę bezpieczeństwa ozanimodu w porównaniu z teryflunomidem w populacji chorych na RRMS przeprowadzono na podstawie porównania MAIC obejmującego badania: *SUNBEAM*, *RADIANCE B*, *ASCLEPIOS I*, *ASCLEPIOS II*, *OPTIMUM*, *TOWER*, *TEMPO* oraz *TENERE*.

Przedstawione oceny przygotowano na podstawie materiałów konferencyjnych *Cohan 2020b* oraz uzupełniono danymi pochodzącymi z raportu MAIC dostarczonego przez Wnioskodawcę MAIC (*BMS 2020*).

Ocenę przeprowadzono względem następujących punktów końcowych:

- ciężkie zdarzenia niepożądane;
- zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia;
- zdarzenia niepożądane.

Wyniki porównania pośredniego MAIC wskazują, że ozanimod charakteryzuje się zdecydowanie lepszym profilem bezpieczeństwa w porównaniu z teryflunomidem.

Szczegółowo wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

3.15.1. Ciężkie zdarzenia niepożądane

Przyjmowanie ozanimodu 0,92 mg/d było [REDACTED] [REDACTED] wystąpienia zdarzeń niepożądanych w porównaniu z TER. W grupie stosującej OZA 0,92 mg/d odsetek ten wynosił [REDACTED] z kolei w grupie TER [REDACTED]

Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	OZA 0,92 mg		TER		OR** (95% CI)	IS
			n (%)	N*	n (%)	N		
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia								
MAIC 2B*** (BMS 2020)								
MAIC 2A (BMS 2020)								

*ESS – efektywna wielkość próby

**wartość podana w analizie MAIC

***wyniki z uwzględnieniem badania O'Connor 2006, którego okres obserwacji wynosił 36 tyg.

^SUNBEAM – 56,9 tyg.; RADIANCE – 104 tyg.; ASCLEPIOS I – 130 tyg.; ASCLEPIOS II – 130 tyg.; TOWER – 48 tyg. OPTIMUM – 108 tyg.; TEMSO – 108 tyg.; TENERE – 48 tyg.

3.15.3. Zdarzenia niepożądane

Przyjmowanie ozanimodu 0,92 mg/d było związane [redacted] wystąpienia zdarzeń niepożądanych w porównaniu z TER. W grupie stosującej OZA 0,92 mg/d odsetek ten wynosił [redacted] z kolei w grupie TER [redacted]. W analiza niezakotwiczonej również wykazała przewagę OZA 0,92 mg/d jednak wynik ten nie był istotny statystycznie.

Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 51.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	OZA 0,92 mg		TER		OR** (95% CI)	IS
			n (%)	N*	n (%)	N		
Zdarzenia niepożądane								
prezentacja konf. MAIC 2B (Cohan 2020b)								
MAIC 2B*** (BMS 2020)								
MAIC 2A (BMS 2020)								

*ESS – efektywna wielkość próby

**wartość podana w analizie MAIC

***wyniki z uwzględnieniem badania O'Connor 2006

^SUNBEAM – 56,9 tyg.; RADIANCE – 104 tyg.; ASCLEPIOS I – 130 tyg.; ASCLEPIOS II – 130 tyg.; TOWER – 48 tyg. OPTIMUM – 108 tyg.; TEMSO – 108 tyg.; TENERE – 48 tyg.

3.16. Dodatkowa ocena skuteczności na podstawie badania RADIANCE A (faza przedłużona)

Analizę skuteczności OZA 0,92 mg/d przeprowadzono na podstawie 2-letniej fazy przedłużonej randomizowanego, podwójnie zaślepionego badania RADIANCE A.

Ocenę przeprowadzono względem następujących punktów końcowych:

- zmiany w obrazie MRI:
 - liczba ognisk demielinizacyjnych widocznych po wzmocnieniu Gd;
 - liczba nowych lub nowopowiększonych ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych;
- rzuty choroby:
 - roczny wskaźnik rzutów (ARR).

Wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

3.16.1. Zmiany w obrazie MRI

3.10.1.1. Liczba ognisk demielinizacyjnych widocznych po wzmocnieniu Gd

Średnia liczba ognisk demielinizacyjnych widocznych po wzmocnieniu Gd dla fazy przedłużonej badania RADIANCE A wynosiła 0,2 dla rocznego i 2-letniego okresu obserwacji.

Tabela poniżej zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 52.
Liczba ognisk demielinizacyjnych widocznych po wzmocnieniu Gd+

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	OZA	
			średnia (SD)	N
Liczba ognisk demielinizacyjnych widocznych po wzmocnieniu Gd				

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	OZA	
			średnia (SD)	N
RADIANCE A (Cohen 2019a)	48 tyg.	Chorzy przyjmujący OZA 0,92 mg/d w 24 tyg. fazie kontrolowanej PLC	0,2 (b/d)	79
	96 tyg.		0,2 (b/d)*	74

*w publikacji Cohen 2019a podano, że po 2 latach odsetek chorych, u których nie występowały zmiany po wzmożeniu Gd, wahał się od 86,5% do 94,6%.

3.10.1.2. Nowe lub nowopowiększone ogniska demielinizacyjne w obrazach T2-zależnych

Średnia liczba nowych lub nowopowiększonych ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych dla fazy przedłużonej badania RADIANCE A wynosiła 1,9 u chorych stosujących OZA 0,92 mg/d podczas pierwszego roku badania oraz 0,7 podczas kolejnego roku.

Tabela poniżej zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 53.

Liczba nowych lub nowopowiększonych ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	OZA	
			średnia (SD)	N
Liczba nowych lub nowopowiększonych ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych				
RADIANCE A (Cohen 2019a)	0-48 tyg.	Chorzy przyjmujący OZA 0,92 mg/d w 24 tyg. fazie kontrolowanej PLC	1,9 (b/d)	79
	48-96 tyg.		0,7 (b/d)	74

3.16.2. Rzuty choroby

3.10.2.1. Roczny wskaźnik rzutów (ARR)

Roczny wskaźnik rzutów dla fazy przedłużonej badania RADIANCE A wynosiła 0,18 u chorych stosujących OZA 0,92 mg/d podczas wszystkich etapów badania.

Tabela poniżej zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 54.

Roczny wskaźnik rzutów (ARR)*

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	OZA	
			n (95% CI)	N
ARR				
<i>RADIANCE A</i> (Cohen 2019a)	96 tyg.	Chorzy przyjmujący OZA 0,92 mg/d w 24 tyg. fazie kontrolowanej PLC	0,18 (b/d)	81

*niedostosowana wartość ARR (ang. *unadjusted ARR*)

3.17. Ocena bezpieczeństwa ozanimodu na podstawie badania *RADIANCE A* – faza przedłużona

Analizę bezpieczeństwa OZA 0,92 mg/d przeprowadzono na podstawie 2-letniej fazy przedłużonej randomizowanego, podwójnie zaślepionego badania *RADIANCE A*.

Ocenę przeprowadzono względem następujących punktów końcowych:

- zgony;
- działania niepożądane;
- ciężkie zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia;
- zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia.

Szczegółowo wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

3.17.1. Zgony

W badaniu nie zaobserwowano zgonów związanych z leczeniem.

Tabela poniżej zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 55.
Częstość występowania zgonów**

Badanie (publikacja)	OBS*	Punkt końcowy	OZA 0,92 mg	
			n (%)	N
<i>RADIANCE A (Cohen 2019a)</i>	24 mies.	Zgon**	0 (0,0)	123

*okres obserwacji dotyczy badania prowadzonego po części badania 24 tyg. OZA vs PLC

**zgon związany z leczeniem

3.17.2. Działania niepożądane

W badaniu *RADIANCE A* działania niepożądane zaobserwowano u 3,3% chorych.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 56.
Częstość występowania działań niepożądanych

Badanie (publikacja)	OBS*	Punkt końcowy	OZA 0,92 mg	
			n (%)	N
<i>RADIANCE A</i> (Cohen 2019a)	24 mies.	Ogólnie	4** (3,3)	123

*okres obserwacji dotyczy badania prowadzonego po części badania 24 tyg. OZA vs PLC

**chorzy z ≥ 1 działaniami niepożądanymi

3.17.3. Ciężkie zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia

W badaniu *RADIANCE A* u 9 (7,3%) chorych zgłoszono występowanie ciężkich zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia (ang. *serious treatment-emergent adverse events*). Wszystkie ze zgłoszonych ciężkich zdarzeń niepożądanych występowały z częstością nie większą niż 0,8%.

Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 57.
Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia

Badanie (publikacja)	OBS*	Punkt końcowy	OZA 0,92 mg	
			n (%)	N
≥ 1 ciężkie zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia				
<i>RADIANCE A</i> (Cohen 2019a)	24 mies.	Ogólnie	9 (7,3)	123
≥ 1 zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia prowadzące do przerwania leczenia				
<i>RADIANCE A</i> (Cohen 2019a)	24 mies.	Ogólnie	1 (0,8)	123
Zaburzenia krwi i układu chłonnego				
<i>RADIANCE A</i> (Cohen 2019a)	24 mies.	Pancytopenia	1 (0,8)	123
Zaburzenia układu immunologicznego				
<i>RADIANCE A</i> (Cohen 2019a)	24 mies.	Reumatoidalne zapalenie stawów	1 (0,8)	123
Zaburzenia psychiczne				
<i>RADIANCE A</i> (Cohen 2019a)	24 mies.	Depresja	1 (0,8)	123
Zaburzenia układu nerwowego				

Badanie (publikacja)	OBS*	Punkt końcowy	OZA 0,92 mg	
			n (%)	N
<i>RADIANCE A</i> (Cohen 2019a)	24 mies.	Ból głowy	1 (0,8)	123
Zaburzenia naczyniowe				
<i>RADIANCE A</i> (Cohen 2019a)	24 mies.	Zastoinowe zapalenie skóry	1 (0,8)	123
Zaburzenia żołądka i jelit				
<i>RADIANCE A</i> (Cohen 2019a)	24 mies.	Zespół jelita drażliwego	1 (0,8)	123
Zaburzenia nerek i dróg moczowych				
<i>RADIANCE A</i> (Cohen 2019a)	24 mies.	Zwężenie cewki moczowej	1 (0,8)	123
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi				
<i>RADIANCE A</i> (Cohen 2019a)	24 mies.	Krwotok z macicy	1 (0,8)	123
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach				
<i>RADIANCE A</i> (Cohen 2019a)	24 mies.	Złamanie obojczyka	1 (0,8)	123

*okres obserwacji dotyczy badania prowadzonego po części badania 24 tyg. OZA vs PLC

3.17.4. Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia

W badaniu *RADIANCE A* z najwyższą częstością zgłaszano: zapalenie błony śluzowej nosa i gardła (17,1%), zwiększone stężenie aminotransferazy alaninowej (13,0%) i zwiększone stężenie GGT (12,2%) oraz zakażenia górnych dróg oddechowych (11,4%). Pozostałe ze zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia wystąpiły z częstością nie wyższą niż 8,9%.

Poniższa tabela prezentuje szczegółowe wyniki.

Tabela 58.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia

Badanie (publikacja)	OBS*	Punkt końcowy	OZA 0,92 mg	
			n (%)	N
Zdarzenia niepożądane ogólnie				
<i>RADIANCE A</i> (Cohen 2019a)	24 mies.	Ogólnie	93 (75,6)	123
Zaburzenia psychiczne				

Badanie (publikacja)	OBS*	Punkt końcowy	OZA 0,92 mg	
			n (%)	N
<i>RADIANCE A (Cohen 2019a)</i>	24 mies.	Depresja	8 (6,5)	123
Zaburzenia układu nerwowego				
<i>RADIANCE A (Cohen 2019a)</i>	24 mies.	Ból głowy	11 (8,9)	123
Zaburzenia naczyniowe				
<i>RADIANCE A (Cohen 2019a)</i>	24 mies.	Nadciśnienie	4 (3,3)	123
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia				
<i>RADIANCE A (Cohen 2019a)</i>	24 mies.	Zapalenie błony śluzowej nosa i gardła	21 (17,1)	123
		Zakażenia górnych dróg oddechowych	14 (11,4)	
		Zapalenie gardła	6 (4,9)	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej				
<i>RADIANCE A (Cohen 2019a)</i>	24 mies.	Ból pleców	9 (7,3)	123
		Ból kończyn	4 (3,3)	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych				
<i>RADIANCE A (Cohen 2019a)</i>	24 mies.	Zakażenie dróg moczowych	5 (4,1)	123
Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych				
<i>RADIANCE A (Cohen 2019a)</i>	24 mies.	Zwiększone stężenie aminotransferazy alaninowej	16 (13,0)	123
		Zwiększone stężenie GGT	15 (12,2)	

*okres obserwacji dotyczy badania prowadzonego po części badania 24 tyg. OZA vs PLC

3.18. Długookresowa ocena skuteczności i bezpieczeństwa ozanimodu – badanie *DAYBREAK*

Długookresową ocenę skuteczności i bezpieczeństwa OZA 0,92 mg/d przeprowadzono na podstawie przedłużonego otwartego trwającego badania *DAYBREAK* u chorych z rzutowymi postaciami stwardnienia rozlanego (RMS). W badaniu wzięli udział chorzy, którzy wcześniej ukończyli badania kliniczne fazy I (*NCT02797015*), II (*RADIANCE A – faza przedłużona*) i III (*SUNBEAM, RADIANCE B*) dla ozanimodu. Wszyscy chorzy włączeni do badania *DAYBREAK* otrzymują OZA 0,92 mg/d. Głównym celem badania *DAYBREAK* jest ocena długoterminowego bezpieczeństwa i tolerancji ozanimodu, obejmująca monitorowanie zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia. Drugorzędowym celem była ocena długoterminowej skuteczności. Dane dotyczące skuteczności podsumowano dla całej populacji *DAYBREAK* i z uwzględnieniem podziału na grupy chorych:

- przyjmujących OZA 0,92 mg/d w badaniach fazy III, włączonych do badania *DAYBREAK*;
- przyjmujący OZA 0,46 mg/d w badaniach fazy III, włączonych do badania *DAYBREAK*;
- przyjmujących IFN-beta-1a w badaniach fazy III, włączonych do badania *DAYBREAK*;
- przyjmujących PLC w badaniu fazy II (24 tyg.), a następnie OZA 0,92 mg/d w badaniu fazy II – etap przedłużony, włączonych do badania *DAYBREAK*;
- przyjmujących PLC w badaniu fazy II (24 tyg.), a następnie OZA 0,46 mg/d w badaniu fazy II – etap przedłużony, włączonych do badania *DAYBREAK*.

Ocenę skuteczności przeprowadzono względem następujących punktów końcowych:

- roczny wskaźnik rzutów (ARR);
- potwierdzona progresja niepełnosprawności;
- nowe lub nowopowiększone ogniska demielinizacyjne w obrazach T2-zależnych;
- nowe ogniska demielinizacyjne widoczne po wzmocnieniu Gd.

Ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono względem następujących punktów końcowych:

- zgony;
- działania niepożądane;
- ciężkie zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia;
- zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia.

W badaniu *DAYBREAK* nie pojawiły się żadne nowe zdarzenia dotyczące bezpieczeństwa w przypadku długotrwałego stosowania produktu leczniczego Zeposia® w porównaniu do badań *RADIANCE A*, *SUNBEAM*, *RADIANCE B*.

Szczegółowo wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

3.18.1. Roczny wskaźnik rzutów (ARR)

Skorygowane wartości ARR podczas badań fazy III wynosiły 0,246 i 0,153 wśród uczestników leczonych odpowiednio IFN beta-1a i OZA 0,92 mg/d. Całkowity skorygowany roczny wskaźnik rzutów podczas badania *DAYBREAK* (data odcięcia: 20 grudnia 2019 r.) wynosiła 0,114. Chorzy, którzy kontynuowali dawkę 0,92 mg/d ozanimodu z któregokolwiek z badań fazy I, II i III, mieli utrzymujący się niski roczny wskaźnik rzutów podczas dodatkowego czasu ekspozycji. Również chorzy, który przyjmowali podczas wcześniejszych badań dawkę 0,46 mg/d mieli nieco niższy ARR podczas dodatkowego czasu ekspozycji na lek w dawce 0,92 mg/d. Wśród osób, które otrzymały IFN w badaniach fazy III dla ARR był znacznie niższy po zmianie na 0,92 mg/d ozanimodu w badaniu *DAYBREAK*.

Szczegółowe dane przedstawiono poniżej.

Tabela 59.
Roczny wskaźnik rzutów (ARR)

Badanie (publikacja)	OBS*	Populacja	n (95% CI)	N
ARR				
<i>ab. konf. DAYBREAK (Selmaj 2020)</i>	Data odcięcia: 20 grudnia 2019*	Ogółem włączeni do badania <i>DAYBREAK</i>	0,112 (0,093; 0,135)	2494
<i>ab. konf. DAYBREAK (Steinman 2019a)</i>	Data odcięcia: 30 czerwca 2018**		0,124 (0,101; 0,152)	
<i>ab. konf. DAYBREAK (Selmaj 2020)</i>	Data odcięcia: 20 grudnia 2019*	Chorzy przyjmujący OZA 0,92 mg/d w badaniach fazy III, włączeni do badania <i>DAYBREAK</i>	0,108 (b/d)	844
<i>ab. konf. DAYBREAK (Steinman 2019a)</i>	Data odcięcia: 30 czerwca 2018***		0,126 (b/d)	

Badanie (publikacja)	OBS*	Populacja	n (95% CI)	N
<i>ab. konf. DAYBREAK (Selmaj 2020)</i>	Data odcięcia: 30 czerwca 2018**	Chorzy przyjmujący OZA 0,46 mg/d w badaniach fazy III, włączeni do badania DAYBREAK	0,119 (b/d)	838
<i>ab. konf. DAYBREAK (Steinman 2019a)</i>	Data odcięcia: 30 czerwca 2018^		0,129 (b/d)	
<i>ab. konf. DAYBREAK (Selmaj 2020)</i>	Data odcięcia: 20 grudnia 2019*	Chorzy przyjmujący IFN-beta-1a w badaniach fazy III, włączeni do badania DAYBREAK	0,114 (b/d)	740
<i>ab. konf. DAYBREAK (Steinman 2019a)</i>	Data odcięcia: 30 czerwca 2018^^		0,123 (b/d)	
<i>ab. konf. DAYBREAK (Selmaj 2020)</i>	Data odcięcia: 20 grudnia 2019*	Chorzy przyjmujący PLC w badaniu fazy II (24 tyg.), a następnie OZA 0,92 mg/d w badaniu fazy II – etap przedłużony, włączeni do badania DAYBREAK	0,042 (b/d)	35
<i>ab. konf. DAYBREAK (Steinman 2019a)</i>	Data odcięcia: 30 czerwca 2018		0,057 (b/d)	
<i>ab. konf. DAYBREAK (Selmaj 2020)</i>	Data odcięcia: 20 grudnia 2019*	Chorzy przyjmujący PLC w badaniu fazy II (24 tyg.), a następnie OZA 0,46 mg/d w badaniu fazy II – etap przedłużony, włączeni do badania DAYBREAK	0,101 (b/d)	37
<i>ab. konf. DAYBREAK (Steinman 2019a)</i>	Data odcięcia: 30 czerwca 2018		0,117 (b/d)	

*średni (zakres) czas ekspozycji na lek wynosił 35,4 (0,03; 50,2) miesięcy

**średni (SD) czas ekspozycji na lek wynosił 19,0 (0,03; 32,5) miesięcy

***średni czas ekspozycji na lek wynosił 19,2 miesięcy

^średni czas ekspozycji na lek wynosił 18,9 miesięcy

^^średni czas ekspozycji na lek wynosił 18,3 miesięcy

Tabela 60.
Odsetek chorych wolnych od rzutów choroby

Badanie (publikacja)	OBS*	Populacja	n (%)	N
Odsetek chorych wolnych od rzutów choroby				
<i>ab. konf. DAYBREAK (Selmaj 2020)</i>	24 mies.	Ogółem włączeni do badania DAYBREAK	2329 (79)	2494
	36 mies.		2211 (75)	

*wartości policzone na podstawie odsetków podanych w abstrakcie

3.18.2. Potwierdzona progresja niepełnosprawności

Potwierdzoną 3- i 6-miesięczną progresję niepełnosprawności stwierdzono u 10,8% i 8,6% chorych.

Szczegółowe dane przedstawiono poniżej.

Tabela 61.

Odsetek chorych z 3- i 6-miesięczną potwierdzoną progresją niepełnosprawności*

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	n (%)	N
CDP 3m				
<i>ab. konf. DAYBREAK (Selmaj 2020b)</i>	Data odcięcia: 20 grudnia 2019	Ogółem włączeni do badania DAYBREAK	270 (10,8)	2494
CDP 6m				
<i>ab. konf. DAYBREAK (Selmaj 2020b)</i>	Data odcięcia: 20 grudnia 2019	Ogółem włączeni do badania DAYBREAK	214 (8,6)	2494

*w analizie post hoc CDP 3m z uwzględnieniem danych z otwartego badania przedłużonego DAYBREAK ustalono wartość HR (95% CI) równą 0,848 (0,615; 1,170)

**w analizie post hoc CDP 6m z uwzględnieniem danych z otwartego badania przedłużonego DAYBREAK ustalono wartość HR (95% CI) równą 1,040 (0,730; 1,482).

3.18.3. Nowe lub nowopowiększone ogniska demielinizacyjne w obrazach T2-zależnych

W czasie pierwszych 12 miesięcy badań nad fazy III, chorzy mieli średnio 6,7 i 3,8 nowych lub nowopowiększonych ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych, odpowiednio, po leczeniu IFN beta-1a lub ozanimodem 0,92 mg/d. W ciągu pierwszych 12 miesięcy badania DAYBREAK ci sami uczestnicy mieli podobną średnią liczbę nowych lub nowopowiększonych ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych. W RADIANCE B i DAYBREAK analiza liczby tych zmian została oparta na pojedynczym rezonansie magnetycznym w 12. miesiącu w stosunku do ich odpowiednich wartości wyjściowych.

Szczegółowe dane przedstawiono poniżej.

Tabela 62.
Liczba nowych lub nowopowiększonych ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych

Badanie (publikacja)	OBS*	Populacja	średnia (95% CI)	N
ab. konf DAYBREAK (Steinman 2019a)	12 mies.	Chorzy przyjmujący OZA 0,92 mg/d w badaniach fazy I, II i III, włączeni do badania DAYBREAK	2,1 (b/d)	725
		Chorzy przyjmujący OZA 0,46 mg/d w badaniach fazy I, II i III, włączeni do badania DAYBREAK	1,8 (b/d)	722
		Chorzy przyjmujący IFN-beta-1a w badaniach fazy III, włączeni do badania DAYBREAK	2,3 (b/d)	696
ab. konf DAYBREAK (Selmaj 2020)	24 mies.	Chorzy przyjmujący OZA 0,92 mg/d w badaniach fazy I, II i III, włączeni do badania DAYBREAK	1,9 (b/d)	698
		Chorzy przyjmujący OZA 0,46 mg/d w badaniach fazy I, II i III, włączeni do badania DAYBREAK	1,6 (b/d)	683
		Chorzy przyjmujący IFN-beta-1a w badaniach fazy III, włączeni do badania DAYBREAK	1,9 (b/d)	651
ab. konf DAYBREAK (Selmaj 2020)	36 mies.	Chorzy przyjmujący OZA 0,92 mg/d w badaniach fazy I, II i III, włączeni do badania DAYBREAK	1,8 (b/d)	498
		Chorzy przyjmujący OZA 0,46 mg/d w badaniach fazy I, II i III, włączeni do badania DAYBREAK	1,6 (b/d)	491
		Chorzy przyjmujący IFN-beta-1a w badaniach fazy III, włączeni do badania DAYBREAK	1,8 (b/d)	463

3.18.4. Nowe ogniska demielinizacyjnie widoczne po wzmocnieniu Gd

W czasie pierwszych 12 miesięcy badań nad fazy III, chorzy mieli średnio 0,7 i 0,2 nowych ognisk demielinizacyjnych widocznych po wzmocnieniu Gd, odpowiednio, po leczeniu IFN beta-1a lub ozanimodem 0,92 mg/d. W czasie pierwszych 12 miesięcy badania DAYBREAK chorzy leczeni OZA 0,92 mg/d w badaniach fazy III mieli podobną średnią liczbę ognisk demielinizacyjnych widocznych po wzmocnieniu Gd. Chorzy leczeni wcześniej IFN beta-1a i OZA 0,46 mg/d mieli niższą średnią liczbę ognisk demielinizacyjnych.

Szczegółowe dane przedstawiono poniżej.

Tabela 63.
Liczba ognisk demielinizacyjnych widocznych po wzmocnieniu Gd+

Badanie (publikacja)	OBS*	Populacja	średnia (95% CI)	N
ab. konf DAYBREAK (Steinman 2019a)	12mies.	Chorzy przyjmujący OZA 0,92 mg/d w badaniach fazy I, II i III, włączeni do badania DAYBREAK	0,3 (b/d)	725
ab. konf DAYBREAK (Steinman 2019a)		Chorzy przyjmujący OZA 0,46 mg/d w badaniach fazy I, II i III, włączeni do badania DAYBREAK	0,2 (b/d)	723
ab. konf DAYBREAK (Steinman 2019a)		Chorzy przyjmujący IFN-beta-1a w badaniach fazy III, włączeni do badania DAYBREAK	0,2 (b/d)	695
ab. konf DAYBREAK (Selmaj 2020)	24 mies.	Chorzy przyjmujący OZA 0,92 mg/d w badaniach fazy I, II i III, włączeni do badania DAYBREAK	0,4 (b/d)	698
		Chorzy przyjmujący OZA 0,46 mg/d w badaniach fazy I, II i III, włączeni do badania DAYBREAK	0,2 (b/d)	683
		Chorzy przyjmujący IFN-beta-1a w badaniach fazy III, włączeni do badania DAYBREAK	0,2 (b/d)	651
	36 mies.	Chorzy przyjmujący OZA 0,92 mg/d w badaniach fazy I, II i III, włączeni do badania DAYBREAK	0,3 (b/d)	505
		Chorzy przyjmujący OZA 0,46 mg/d w badaniach fazy I, II i III, włączeni do badania DAYBREAK	0,2 (b/d)	495
		Chorzy przyjmujący IFN-beta-1a w badaniach fazy III, włączeni do badania DAYBREAK	0,3 (b/d)	469

3.18.5. Zmiana punktacji w skali SDMT

W abstrakcie konferencyjnym *DeLuca 2020* analizowano wpływ OZA na szybkość procedowania informacji u chorych z RRMS. W abstrakcie przedstawiono dane dla analizy śródkresowej z datą odcięcia 20 grudnia 2019 roku.

W podrozdziałach poniżej przedstawiono szczegółowe wyniki.

3.18.5.1. Zmiana wyniku SDMT względem wartości początkowych

We wszystkich badanych punktach czasowych średnia zmiana LSMD względem wartości wyjściowych SDMT wzrosła w obu grupach terapeutycznych: w miesiącu 12 (badanie *SUNBEAM*), średnia zmiana dla OZA 0,92 mg/d w stosunku do wartości wyjściowych wyniosła 1,10 (0,48) oraz -0,49 (0,48), natomiast w grupie IFN beta-1a, w 24 miesiącu średnia zmiana w punktacji SDMT od wizyty początkowej wyniosła 1,65 (0,58) u tych chorych, którzy otrzymywali w sposób ciągły OZA 0,92 mg/d oraz 0,15 (0,59) u chorych pierwotnie przypisanych do grupy IFN beta-1a w badaniu *SUNBEAM*, którzy przeszli na OZA 0,92 mg/d w badaniu *DAYBREAK*. Zaobserwowane różnice między grupami wskazywały na korzyść OZA 0,92 mg/d we wszystkich punktach czasowych, jednakże różnica ta była istotna ($p < 0,05$) tylko między 6. a 24. miesiącem.

W tabeli poniżej podano szczegółowe wyniki.

Tabela 64.
Zmiana wyniku SDMT względem wartości początkowych

Badanie (publikacja)	OBS [mies.]	OZA 0,92 mg		IFN beta-1a i.m. [^]		LSMD (95% CI) [*]	IS [*]
		LSM (SE) [*]	N	LSM (SE) [*]	N		
Zmiana wyniku SDMT względem wartości początkowych^{^^}							
<i>SUNBEAM</i> i <i>DAYBREAK</i> (ab. konf. DeLuca 2020)	6	0,40 (0,47)	444	-0,78 (0,47)	446	1;18 (2;26; 2;11)	TAK p=0,0124
	12	1,10 (0,48)	427	-0,49 (0,48)	426	1,59 (0,62; 2,56)	TAK p=0,0013
	18	1,54 (0,62)	168	-0,16 (0,62)	167	1,69 (0,24; 3,15)	TAK p=0,0226
	24	1,65 (0,58)	274	0,15 (0,59)	264	1,50 (0,17; 2,83)	TAK p=0,0273
	30	1,31 (0,65)	150	0,30 (0,66)	146	1,01 (-0,57; 2,60)	NIE
	42	1,89 (0,56)	376	1,31 (0,57)	367	0,57 (-0,69; 1,84)	NIE

*na podstawie danych przedstawionych w publikacji

[^] chorzy zrandomizowani do terapii IFN β-1a w badaniu *SUNBEAM* zmienili leczenie na OZA 0,92 mg w badaniu *DAYBREAK* 12–24 mies. od rozpoczęcia badania *SUNBEAM*

^{^^}średnią zmianę względem wartości początkowej w wyniku SDMT i różnice między grupami oszacowano przy użyciu modelu mieszanego dla powtarzanych pomiarów. Model obejmuje zmianę wyniku SDMT w stosunku do wartości wyjściowej jako zmienną zależną, czynniki stratyfikacji (region [Europa Wschodnia vs reszta świata] i wyjściową kategorię EDSS [$\leq 3,5$ vs $> 3,5$]) oraz interakcję między leczeniem a punktem czasowym jako efekty stałe, wyjściowy wynik SDMT jako ciągłą zmienną towarzyszącą, a chorego jako efekt losowy

3.18.5.2. Częstość występowania istotnej klinicznie zmiany wyniku SDMT względem wartości początkowych w badaniu *SUNBEAM*

Punktacja SDMT opiera się na prawidłowej liczbie odpowiedzi udzielonych w ciągu 90 sekund, przy czym wyższe wyniki wskazują na szybsze procedowanie; zmianę wyniku o ≥ 4 punkty lub $\geq 10\%$ uważa się za istotną klinicznie.

W abstrakcie analizowano odsetek chorych z istotną klinicznie poprawą (≥ 4 punkty lub $\geq 10\%$ wzrost), pogorszeniem (≥ 4 punkty lub $\geq 10\%$ obniżenie), lub stabilizacją (< 4 punkty i $\pm < 10\%$ zmiana) wyniku SDMT po 6, 12, 18, 24, 30 i 42 miesiącach po rozpoczęciu badania. Dane analizowano u chorych początkowo zrandomizowanych do OZA 0,92 mg/d lub IFN beta-1a w badaniu *SUNBEAM*.

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe dane.

Tabela 65.
Częstość występowania istotnej klinicznie zmiany wyniku SDMT względem wartości początkowych

Badanie (publikacja)	OBS [mies.]	Punkt końcowy	OZA 0,92 mg		IFN beta-1a i.m.		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Częstość występowania istotnej klinicznie zmiany wyniku SDMT względem wartości początkowych										
<i>SUNBEAM i DAYBREAK (ab. konf. DeLuca 2020)</i>	6	Istotna klinicznie poprawa (≥4 punkty lub ≥10% wzrost) wyniku SDMT	136 (30,6)	444	107 (24,0)	446	1,40 (1,04; 1,88)	0,07 (0,01; 0,12)	15 (9; 100)	TAK
	12		158 (37,0)	427	119 (27,9)	426	1,52 (1,14; 2,02)	0,09 (0,03; 0,15)	12 (7; 34)	TAK
	18		72 (42,9)	168	51 (30,5)	167	1,71 (1,09; 2,67)	0,12 (0,02; 0,23)	9 (5; 50)	TAK
	24		116 (42,3)	274	92 (34,8)	264	1,37 (0,97; 1,95)	0,07 (-0,01; 0,16)	n/d	NIE
	30		68 (45,3)	150	53 (36,3)	146	1,46 (0,91; 2,32)	0,09 (-0,02; 0,20)	n/d	NIE
	42		163 (43,4)	376	149 (40,6)	367	1,12 (0,84; 1,50)	0,03 (-0,04; 0,10)	n/d	NIE
	6	Istotna klinicznie stabilizacja (<4 punkty i ±<10% zmiana) wyniku SDMT	206 (46,4)	444	224 (50,2)	446	0,86 (0,66; 1,12)	-0,04 (-0,10; 0,03)	n/d	NIE
	12		172 (40,3)	427	180 (42,3)	426	0,92 (0,70; 1,21)	-0,02 (-0,09; 0,05)	n/d	NIE
	18		57 (33,9)	168	68 (40,8)	167	0,75 (0,48; 1,17)	-0,07 (-0,17; 0,04)	n/d	NIE
	24		97 (35,4)	274	104 (39,4)	264	0,84 (0,59; 1,20)	-0,04 (-0,12; 0,04)	n/d	NIE
	30		49 (32,7)	150	52 (35,7)	146	0,88 (0,54; 1,42)	-0,03 (-0,14; 0,08)	n/d	NIE
	42		128 (34,0)	376	135 (36,8)	367	0,89 (0,66; 1,20)	-0,03 (-0,10; 0,04)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	OBS [mies.]	Punkt końcowy	OZA 0,92 mg		IFN beta-1a i.m.		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
	6	Istotne klinicznie pogorszenie (≥4 punkty lub ≥10% obniżenie) wyniku SDMT	102 (23,0)	444	115 (25,8)	446	0,86 (0,63; 1,17)	-0,03 (-0,08; 0,03)	n/d	NIE
	12		97 (22,7)	427	127 (29,8)	426	0,69 (0,51; 0,94)	-0,07 (-0,13; -0,01)	15 (8; 100)	TAK
	18		39 (23,2)	168	48 (28,7)	167	0,75 (0,46; 1,22)	-0,06 (-0,15; 0,04)	n/d	NIE
	24		61 (22,3)	274	68 (25,8)	264	0,83 (0,56; 1,23)	-0,03 (-0,11; 0,04)	n/d	NIE
	30		33 (22,0)	150	41 (28,0)	146	0,72 (0,43; 1,23)	-0,06 (-0,16; 0,04)	n/d	NIE
	42		85 (22,6)	376	83 (22,6)	367	1,00 (0,71; 1,41)	-0,0001 (-0,06; 0,06)	n/d	NIE

3.18.6. Zgony

W badaniu *DAYBREAK* zgłoszono ogółem 2 (0,1%) przypadki zgonów. Zgony te prawdopodobnie nie były związane z leczeniem.

Szczegółowe dane przedstawiono poniżej.

Tabela 66.
Częstość występowania zgonów

Badanie (publikacja)	OBS*	Populacja	Punkty końcowe	OZA 0,92 mg	
				n (%)	N
Zgon					
<i>ab. konf. DAYBREAK (Steinman 2019a)</i>	Data odcięcia: 30 czerwca 2018*	Ogółem włączeni do badania <i>DAYBREAK</i>	Zgony*	2 (0,1)	2494

*1 chory zmarł z powodu urazów po zderzeniu z pociągiem (brak dowodów zamiarów samobójczych) i 1 chory zmarł z powodu zatorowości płucnej po operacji złamania kończyny dolnej. Dwóch innych uczestników zmarło po trwałym odstawieniu badanego leku (oba zgony uznano za mało prawdopodobne, aby były związane z leczeniem). Jeden chory zmarł z powodu przerzutowego raka trzustki, a drugi z powodu glejaka wielopostaciowego.

3.18.7. Działania niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia

W badaniu *DAYBREAK* u 138 (5,5%) chorych, wystąpiły działania niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia.

Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 67.
Częstość występowania działań niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia

Badanie (publikacja)	OBS*	Populacja	Punkty końcowe	OZA 0,92 mg	
				n (%)	N
Działania niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia					
<i>Ab. konf. DAYBREAK (Steinman 2019a)</i>	Data odcięcia: 30 czerwca 2018*	Ogółem włączeni do badania <i>DAYBREAK</i>	Ogółem	138 (5,5)	2494
	56,9 tyg. /104 tyg**	Chorzy przyjmujący OZA 0,92 mg/d w badaniach fazy III		26 (2,9)	882
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze					
<i>ab. konf. DAYBREAK</i>	Data odcięcia:	Ogółem włączeni do badania <i>DAYBREAK</i>	Zapalenie pęcherza moczowego	4 (0,2)	2494

Badanie (publikacja)	OBS*	Populacja	Punkty końcowe	OZA 0,92 mg	
				n (%)	N
(<i>Steinman 2019a</i>)	30 czerwca 2018*		Zakażenie dróg oddechowych	3 (0,1)	2494
Zaburzenia krwi i układu chłonnego					
<i>ab. konf. DAYBREAK (Steinman 2019a)</i>	Data odcięcia: 30 czerwca 2018*	Ogółem włączeni do badania <i>DAYBREAK</i>	Limfopenia	74 (3,0)	2494
			Leukopenia	17 (0,7)	
Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych					
<i>ab. konf. DAYBREAK (Steinman 2019a)</i>	Data odcięcia: 30 czerwca 2018*	Ogółem włączeni do badania <i>DAYBREAK</i>	Zmniejszenie liczby limfocytów	30 (1,2)	2494
			Zwiększone stężenie aminotransferazy alaninowej	4 (0,2)	
			Podwyższone stężenie GGT	4 (0,2)	
			Zmniejszenie liczby neutrofilii	3 (0,1)	

*średni (SD) czas ekspozycji na lek wynosił 19,0 (0,03; 32,5) miesięcy

**średni okres obserwacji w badaniu *SUNBEAM* wynosi 56,9 tyg. z kolei w badaniu *RADIANCE B* 104 tyg.

3.18.8. Ciężkie zdarzenia niepożądane zaistniały w trakcie leczenia

W badaniu *DAYBREAK* zgłoszono ogółem 236 (9,5%) przypadków wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia. Ciężkie zdarzenia niepożądane u chorych leczonych ozanimodem 0,92 mg/d wystąpiły z podobną częstością między badaniami fazy III a badaniem *DAYBREAK*.

Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 68.

Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia

Badanie (publikacja)	OBS*	Populacja	Punkt końcowy	OZA 0,92 mg/IFN beta-1a	
				n (%)	N
Ciężkie zdarzenia niepożądane zaistniały w trakcie leczenia					
<i>ab. konf. DAYBREAK (Selmaj 2020)</i>	Data odcięcia: 20 grudnia 2019	Ogółem włączeni do badania <i>DAYBREAK</i>	Ogółem	236 (9,5)	2494

Badanie (publikacja)	OBS*	Populacja	Punkt końcowy	OZA 0,92 mg/IFN beta-1a	
				n (%)	N
ab. konf. DAYBREAK (Steinman 2019a)	Data odcięcia: 30 czerwca 2018*			144 (5,8)	
	56,9 tyg. /104 tyg**	Chorzy przyjmujący OZA 0,92 mg/d w badaniach fazy III		41 (4,6)	882
ab. konf. DAYBREAK (Steinman 2019b)	Data odcięcia: 30 czerwca 2018***	Chorzy przyjmujący OZA 0,92 mg/d w badaniach fazy III, włączeni do badania DAYBREAK		40 (5,2)	762
	56,9 tyg. /104 tyg**	Chorzy przyjmujący OZA 0,46 mg/d w badaniach fazy III		47 (5,3)	892
	Data odcięcia: 30 czerwca 2018***	Chorzy przyjmujący OZA 0,46 mg/d w badaniach fazy III, włączeni do badania DAYBREAK		39 (5,1)	758
	56,9 tyg. /104 tyg**	Chorzy przyjmujący IFN-beta-1a w badaniach fazy III		39 (4,4)	885
	Data odcięcia: 30 czerwca 2018***	Chorzy przyjmujący IFN-beta-1a w badaniach fazy III, włączeni do badania DAYBREAK		46 (6,3)	736
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze					
ab. konf. DAYBREAK (Steinman 2019a)	Data odcięcia: 30 czerwca 2018*	Ogółem włączeni do badania DAYBREAK	Ostre odmiedniczkowe zapalenie nerek	5 (0,2)	2494
ab. konf. DAYBREAK (Steinman 2019a)	Data odcięcia: 30 czerwca 2018*	Ogółem włączeni do badania DAYBREAK	Zapalenie wyrostka robaczkowego	4 (0,2)	2494
ab. konf. DAYBREAK (Steinman 2019a)	Data odcięcia: 30 czerwca 2018*	Ogółem włączeni do badania DAYBREAK	Zapalenie płuc	3 (0,1)	2494
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)					
ab. konf. DAYBREAK (Steinman 2019a)	Data odcięcia: 30 czerwca 2018*	Ogółem włączeni do badania DAYBREAK	Mięśniak gładkokomórkowy macicy	5 (0,2)	2494

*średni (SD) czas ekspozycji na lek wynosił 19,0 (0,03; 32,5) miesięcy

**średni okres obserwacji w badaniu SUNBEAM wynosi 56,9 tyg. z kolei w badaniu RADIANCE B 104 tyg.

***średni (SD) czas ekspozycji na lek wynosił 18,5 (0,03; 29,8) miesięcy

W abstrakcie konferencyjnym DAYBREAK (Hartung 2020a) porównano dane dotyczące występowania zakażeń u dorosłych chorych stosujących OZA w dawce 0,92 mg/dobę, którzy ukończyli dowolne badanie kliniczne (SUNBEAM lub RADIANCE) oraz otrzymali OZA w

ramach przedłużonej ekspozycji w badaniu klinicznym *DAYBREAK* względem danych z badań klinicznych III fazy (badania *SUNBEAM* i *RADIANCE B*). Większość ciężkich zakażeń była typowymi zakażeniami bakteryjnymi i ustępowała bez następstw klinicznych po standardowym postępowaniu medycznym. W badaniach nie odnotowano ciężkich zakażeń oportunistycznych. W ogólnej populacji chorych z RRMS, o dłuższej średniej ekspozycji na OZA 0,92 mg/d, wskaźniki częstości ciężkich zakażeń były podobne do tych, obserwowanych w populacji chorych z badań fazy III, u których ekspozycja wynosiła ≤ 24 miesięcy. W fazie przedłużonej nie zgłoszono żadnych poważnych zakażeń oportunistycznych podczas stosowania OZA 0,92 mg/d (od momentu zakończenia zbierania danych).

W tabelach poniżej podano szczegółowe wyniki.

Tabela 69.
Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych

Badanie (publikacja)	OBS, średnia (SD) [mies.]	Populacja	Punkt końcowy	OZA 0,92 mg		
				n (%)	N	IR/100 000 PY** (95% CI)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze						
<i>ab. konf. DAYBREAK (Hartung 2020a)*^</i>	18,1 (6,0)	Chorzy z badań fazy III	Ciężkie zakażenia ogółem	9 (1,0)	882	6,7
	32,0 (12,8) Data odcięcia: 31 stycznia 2019 r.	Ogółem włączeni do badania <i>DAYBREAK</i>		44 (1,7)	2 631	6,3
	18,1 (6,0)	Chorzy z badań fazy III	Zapalenie wyrostka robaczkowego	3 (0,3)	882	2,2
	32,0 (12,8) Data odcięcia: 31 stycznia 2019 r.	Ogółem włączeni do badania <i>DAYBREAK</i>		8 (0,3)	2 631	1,1
	18,1 (6,0)	Chorzy z badań fazy III	Ostre odmiedniczkowe zapalenie nerek	1 (0,1)	882	0,7
	32,0 (12,8) Data odcięcia: 31 stycznia 2019 r.	Ogółem włączeni do badania <i>DAYBREAK</i>		7 (0,3)	2 631	1,0
	18,1 (6,0)	Chorzy z badań fazy III	Zapalenie płuc	0 (0,0)	882	n/o
	32,0 (12,8) Data odcięcia: 31 stycznia 2019 r.	Ogółem włączeni do badania <i>DAYBREAK</i>		4 (0,2)	2 631	0,6
	18,1 (6,0)	Chorzy z badań fazy III	Zapalenie oskrzeli	0 (0,0)	882	n/o

Badanie (publikacja)	OBS, średnia (SD) [mies.]	Populacja	Punkt końcowy	OZA 0,92 mg		
				n (%)	N	IR/100 000 PY** (95% CI)
	32,0 (12,8) Data odcięcia: 31 stycznia 2019 r.	Ogółem włączeni do badania DAYBREAK		2 (0,1)	2 631	0,3
	18,1 (6,0)	Chorzy z badań fazy III	Ropień podskórny	1 (0,1)	882	0,7
	32,0 (12,8) Data odcięcia: 31 stycznia 2019 r.	Ogółem włączeni do badania DAYBREAK		2 (0,1)	2 631	0,3
	18,1 (6,0)	Chorzy z badań fazy III	Borelioza	0 (0,0)	882	n/o
	32,0 (12,8) Data odcięcia: 31 stycznia 2019 r.	Ogółem włączeni do badania DAYBREAK		2 (0,1)	2 631	0,3
	18,1 (6,0)	Chorzy z badań fazy III		1 (0,1)	882	0,7
	32,0 (12,8) Data odcięcia: 31 stycznia 2019 r.	Ogółem włączeni do badania DAYBREAK	Zapalenie migdałków	2 (0,1)	2 631	0,3
	18,1 (6,0)	Chorzy z badań fazy III	Zakażenie dróg moczowych	1 (0,1)	882	0,7
	32,0 (12,8) Data odcięcia: 31 stycznia 2019 r.	Ogółem włączeni do badania DAYBREAK		2 (0,1)	2 631	0,3
Zaburzenia krwi i układu chłonnego						
<i>ab. konf. DAYBREAK (Hartung 2020a)*^</i>	18,1 (6,0)	Chorzy z badań fazy III	ALC <0,2×10 ⁹ /l około początku zakażenia oportunistycznego***	0 (0,0)	882	n/o
	32,0 (12,8) Data odcięcia: 31 stycznia 2019 r.	Ogółem włączeni do badania DAYBREAK		1 (0,5)	182	0,1

*dla poszczególnych zakażeń przedstawiono dane dla zdarzeń występujących z częstością $\geq 2\%$ chorych

**wskaźnik dostosowany względem czasu trwania badania

***chorzy, którzy doświadczyli początkowej infekcji oportunistycznej i mieli ALC <0,2 × 10⁹/l podczas wizyty laboratoryjnej przed zdarzeniem do czasu zdarzenia lub oceny tuż po wystąpieniu zdarzenia

^dodatkowe ciężkie zakażenia, które wystąpiły u jednego chorego (wskaźnik częstości 0,04 / 1000 pacjento-lat) u wszystkich chorych stosujących 0,92 mg OZA w którymkolwiek z badań MS obejmowały zapalenie żołądka i jelit, ropień pooperacyjny, zakażenie dróg moczowych bakterią *Escherichia*, ostre zapalenie zatok, przewlekłe zapalenie wątroby typu B, zapalenie pęcherza moczowego, zakażenie ludzkim wirusem niedoboru odporności, wirusowe zapalenie wątroby typu A, odrę, zapalenie otrzewnej, odmiedniczkowe zapalenie nerek, przewlekłe odmiedniczkowe zapalenie nerek, zapalenie jajowodu, zespół wstrząsu toksycznego, zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie nerwu przedstonkowego, przewlekłe zapalenie zatok i zapalenie uchyłków, 2 z tych 18 zakażeń wystąpiło podczas III fazy badań

3.18.9. Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia prowadzące do przerwania leczenia

W badaniu *DAYBREAK* zgłoszono ogółem 56 (2,2%) przypadków wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia prowadzących do przerwania leczenia.

Tabela 70.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia prowadzących do przerwania leczenia

Badanie (publikacja)	OBS*	Populacja	OZA 0,92 mg	
			n (%)	N
Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia prowadzące do przerwania leczenia				
<i>ab. konf. DAYBREAK (Selmaj 2020)</i>	Data odcięcia: 20 grudnia 2019	Ogółem włączeni do badania <i>DAYBREAK</i>	56 (2,2)	2494
<i>ab. konf. DAYBREAK (Steinman 2019a)</i>	Data odcięcia: 30 czerwca 2018*		30 (1,2)	
	56,9 tyg. /104 tyg**	Chorzy przyjmujący OZA 0,92 mg/d w badaniach fazy III	26 (2,9)	882

*średni (SD) czas ekspozycji na lek wynosił 19,0 (0,03; 32,5) miesięcy

**średni okres obserwacji w badaniu *SUNBEAM* wynosi 56,9 tyg. z kolei w badaniu *RADIANCE B* 104 tyg.

3.18.10. Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia

W badaniu *DAYBREAK* (data odcięcia: 20 grudnia 2019) z najwyższą częstością zgłoszono następujące zdarzenia niepożądane: zapalenie błony śluzowej nosa i gardła (17,9%), ból głowy (14,0%) zakażenia górnych dróg oddechowych (9,9%) oraz limfopenię (9,6%).

Poniższa tabela prezentuje szczegółowe wyniki.

Tabela 71.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia

Badanie (publikacja)	OBS*	Populacja	Punkt końcowy	OZA 0,92 mg	
				n (%)	N
Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia					
<i>ab. konf. DAYBREAK (Selmaj 2020)</i>	Data odcięcia: 20 grudnia 2019	Ogółem włączeni do badania <i>DAYBREAK</i>	Ogółem	2039 (81,8)	2494

Badanie (publikacja)	OBS*	Populacja	Punkt końcowy	OZA 0,92 mg	
				n (%)	N
DAYBREAK (ab. konf. Steinman 2019a)	Data odcięcia: 30 czerwca 2018*			1 704 (68,3)	
	56,9 tyg. /104 tyg**	Chorzy przyjmujący OZA 0,92 mg/d w badaniach fazy III		592 (67,1)	882
DAYBREAK (ab. konf. Steinman 2019b)	Data odcięcia: 30 czerwca 2018^^	Chorzy przyjmujący OZA 0,92 mg/d w badaniach fazy III, włączeni do badania DAYBREAK		497 (65,2)	762
	56,9 tyg. /104 tyg**	Chorzy przyjmujący OZA 0,46 mg/d w badaniach fazy III		585 (65,6)	892
	Data odcięcia: 30 czerwca 2018^^	Chorzy przyjmujący OZA 0,46 mg/d w badaniach fazy III, włączeni do badania DAYBREAK		518 (68,3)	758
	56,9 tyg. /104 tyg**	Chorzy przyjmujący IFN beta-1a w badaniach fazy III		701 (79,2)	885
	Data odcięcia: 30 czerwca 2018^^	Chorzy przyjmujący IFN beta-1a w badaniach fazy III, włączeni do badania DAYBREAK		516 (70,1)	736
ab. Konf. DAYBREAK (Selmaj 2020)	Data odcięcia: 20 grudnia 2019	Ogółem włączeni do badania DAYBREAK	Zdarzenia niepożądane o ciężkim nasileniu (ang. <i>severe treatment-emergent adverse events</i>) ogółem	153 (6,1)	2494
DAYBREAK (ab. konf. Steinman 2019a)	Data odcięcia: 30 czerwca 2018*			76 (3,0)	
	56,9 tyg. /104 tyg**			Chorzy przyjmujący OZA 0,92 mg/d w badaniach fazy III	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego					
ab. Konf. DAYBREAK (Selmaj 2020)	Data odcięcia: 20 grudnia 2019	Ogółem włączeni do badania DAYBREAK		240 (9,6)	2494
DAYBREAK (ab. konf. Steinman 2019a)	Data odcięcia: 30 czerwca 2018*			206 (8,3)	
	56,9 tyg. /104 tyg**	Chorzy przyjmujący OZA 0,92 mg/d w badaniach fazy III	Limfopenia***^	b/d	882
DAYBREAK (ab. konf. Steinman 2019b)	Data odcięcia: 30 czerwca 2018^^	Chorzy przyjmujący OZA 0,92 mg/d w badaniach fazy III, włączeni do badania DAYBREAK		48 (6,3)	762
	56,9 tyg. /104 tyg**	Chorzy przyjmujący OZA 0,46 mg/d w badaniach fazy III		0 (0,0)	892

Badanie (publikacja)	OBS*	Populacja	Punkt końcowy	OZA 0,92 mg	
				n (%)	N
	Data odcięcia: 30 czerwca 2018 ^{^^}	Chorzy przyjmujący OZA 0,46 mg/d w badaniach fazy III, włączeni do badania <i>DAYBREAK</i>		63 (8,3)	758
	56,9 tyg. /104 tyg ^{**}	Chorzy przyjmujący IFN beta-1a w badaniach fazy III		0 (0,0)	885
	Data odcięcia: 30 czerwca 2018 ^{^^}	Chorzy przyjmujący IFN beta-1a w badaniach fazy III, włączeni do badania <i>DAYBREAK</i>		68 (9,2)	736
Zaburzenia układu nerwowego					
ab. Konf. <i>DAYBREAK</i> (Selmaj 2020)	Data odcięcia: 20 grudnia 2019	Ogółem włączeni do badania <i>DAYBREAK</i>		248 (14,0)	2494
<i>DAYBREAK</i> (ab. konf. Steinman 2019a)	Data odcięcia: 30 czerwca 2018*			222 (8,9)	
	56,9 tyg. /104 tyg ^{**}	Chorzy przyjmujący OZA 0,92 mg/d w badaniach fazy III		78 (8,8)	882
<i>DAYBREAK</i> (ab. konf. Steinman 2019b)	Data odcięcia: 30 czerwca 2018 ^{^^}	Chorzy przyjmujący OZA 0,92 mg/d w badaniach fazy III, włączeni do badania <i>DAYBREAK</i>	Ból głowy ^{***}	69 (9,1)	762
	56,9 tyg. /104 tyg ^{**}	Chorzy przyjmujący OZA 0,46 mg/d w badaniach fazy III		82 (9,2)	892
	Data odcięcia: 30 czerwca 2018 ^{^^}	Chorzy przyjmujący OZA 0,46 mg/d w badaniach fazy III, włączeni do badania <i>DAYBREAK</i>		70 (9,2)	758
	56,9 tyg. /104 tyg ^{**}	Chorzy przyjmujący IFN beta-1a w badaniach fazy III		78 (8,8)	885
	Data odcięcia: 30 czerwca 2018 ^{^^}	Chorzy przyjmujący IFN beta-1a w badaniach fazy III, włączeni do badania <i>DAYBREAK</i>		65 (8,8)	736
Zaburzenia oka					
<i>DAYBREAK</i> (ab. konf. Steinman 2019a)	Data odcięcia: 30 czerwca 2018*	Ogółem włączeni do badania <i>DAYBREAK</i>	Obrzęk płamki	3 (0,1)	2494
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia					
ab. Konf. <i>DAYBREAK</i> (Selmaj 2020)	Data odcięcia: 20 grudnia 2019	Ogółem włączeni do badania <i>DAYBREAK</i>	Zapalenie błony śluzowej nosa i gardła ^{***}	447 (17,9)	2494

Badanie (publikacja)	OBS*	Populacja	Punkt końcowy	OZA 0,92 mg	
				n (%)	N
<i>DAYBREAK</i> (ab. konf. Steinman 2019a)	Data odcięcia: 30 czerwca 2018*			291 (11,7)	
	56,9 tyg. /104 tyg**	Chorzy przyjmujący OZA 0,92 mg/d w badaniach fazy III		98 (11,1)	882
<i>DAYBREAK</i> (ab. konf. Steinman 2019b)	Data odcięcia: 30 czerwca 2018^^	Chorzy przyjmujący OZA 0,92 mg/d w badaniach fazy III, włączeni do badania <i>DAYBREAK</i>		81 (10,6)	762
	56,9 tyg. /104 tyg**	Chorzy przyjmujący OZA 0,46 mg/d w badaniach fazy III		103 (11,5)	892
	Data odcięcia: 30 czerwca 2018^^	Chorzy przyjmujący OZA 0,46 mg/d w badaniach fazy III, włączeni do badania <i>DAYBREAK</i>		84 (11,1)	758
	56,9 tyg. /104 tyg**	Chorzy przyjmujący IFN beta-1a w badaniach fazy III		84 (9,5)	885
	Data odcięcia: 30 czerwca 2018^^	Chorzy przyjmujący IFN beta-1a w badaniach fazy III, włączeni do badania <i>DAYBREAK</i>		94 (12,8)	736
<i>ab. Konf. DAYBREAK</i> (Selmaj 2020)	Data odcięcia: 20 grudnia 2019	Ogółem włączeni do badania <i>DAYBREAK</i>		247 (9,9)	2494
<i>ab. Konf. DAYBREAK</i> (Steinman 2019a)	Data odcięcia: 30 czerwca 2018*			169 (6,8)	
<i>ab. Konf. DAYBREAK</i> (Steinman 2019b)	56,9 tyg. /104 tyg**	Chorzy przyjmujący OZA 0,92 mg/d w badaniach fazy III	Zakażenia górnych dróg oddechowych***	52 (5,9)	882
	Data odcięcia: 30 czerwca 2018^^	Chorzy przyjmujący OZA 0,92 mg/d w badaniach fazy III, włączeni do badania <i>DAYBREAK</i>		45 (5,9)	762
	56,9 tyg. /104 tyg**	Chorzy przyjmujący OZA 0,46 mg/d w badaniach fazy III		67 (7,5)	892
	Data odcięcia: 30 czerwca 2018^^	Chorzy przyjmujący OZA 0,46 mg/d w badaniach fazy III, włączeni do badania <i>DAYBREAK</i>		57 (7,5)	758
	56,9 tyg. /104 tyg**	Chorzy przyjmujący IFN beta-1a w badaniach fazy III		61 (6,9)	885
Data odcięcia: 30 czerwca 2018^^	Chorzy przyjmujący IFN beta-1a w badaniach fazy III, włączeni do badania <i>DAYBREAK</i>	53 (7,2)	736		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania					

Badanie (publikacja)	OBS*	Populacja	Punkt końcowy	OZA 0,92 mg	
				n (%)	N
ab. Konf. DAYBREAK (Steinman 2019b)	56,9 tyg. /104 tyg**	Chorzy przyjmujący OZA 0,92 mg/d w badaniach fazy III	Objawy grypopodobne	44 (5,0)	882
	Data odcięcia: 30 czerwca 2018^^	Chorzy przyjmujący OZA 0,92 mg/d w badaniach fazy III, włączeni do badania DAYBREAK		4 (0,5)	762
	56,9 tyg. /104 tyg**	Chorzy przyjmujący OZA 0,46 mg/d w badaniach fazy III		44 (4,9)	892
	Data odcięcia: 30 czerwca 2018^^	Chorzy przyjmujący OZA 0,46 mg/d w badaniach fazy III, włączeni do badania DAYBREAK		3 (0,4)	758
	56,9 tyg. /104 tyg**	Chorzy przyjmujący IFN beta-1a w badaniach fazy III		442 (49,9)	885
	Data odcięcia: 30 czerwca 2018^^	Chorzy przyjmujący IFN beta-1a w badaniach fazy III, włączeni do badania DAYBREAK		4 (0,5)	736
	56,9 tyg. /104 tyg**	Chorzy przyjmujący OZA 0,92 mg/d w badaniach fazy III		44 (5,0)	882
Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych					
ab. Konf. DAYBREAK (Selmaj 2020)	Data odcięcia: 20 grudnia 2019	Ogółem włączeni do badania DAYBREAK		199 (8,0)	2494
ab. Konf. DAYBREAK (Steinman 2019b)	Data odcięcia: 30 czerwca 2018*			56 (2,2)	
	56,9 tyg. /104 tyg**	Chorzy przyjmujący OZA 0,92 mg/d w badaniach fazy III		47 (5,3)	882
ab. Konf. DAYBREAK (Steinman 2019b)	Data odcięcia: 30 czerwca 2018^^	Chorzy przyjmujący OZA 0,92 mg/d w badaniach fazy III, włączeni do badania DAYBREAK	Zwiększone stężenie aminotransferazy alaninowej***	8 (1,0)	762
	56,9 tyg. /104 tyg**	Chorzy przyjmujący OZA 0,46 mg/d w badaniach fazy III		41 (4,6)	892
	Data odcięcia: 30 czerwca 2018^^	Chorzy przyjmujący OZA 0,46 mg/d w badaniach fazy III, włączeni do badania DAYBREAK		21 (2,8)	758
	56,9 tyg. /104 tyg**	Chorzy przyjmujący IFN beta-1a w badaniach fazy III		28 (3,2)	885
	Data odcięcia: 30 czerwca 2018^^	Chorzy przyjmujący IFN beta-1a w badaniach fazy III, włączeni do badania DAYBREAK		24 (3,3)	736

Badanie (publikacja)	OBS*	Populacja	Punkt końcowy	OZA 0,92 mg		
				n (%)	N	
ab. Konf. DAYBREAK (Steinman 2019a)	Data odcięcia: 30 czerwca 2018*	Ogółem włączeni do badania DAYBREAK	Zmniejszenie liczby limfocytów***^	165 (6,6)	2494	
	56,9 tyg. /104 tyg**	Chorzy przyjmujący OZA 0,92 mg/d w badaniach fazy III		0 (0,0)	882	
ab. Konf. DAYBREAK (Steinman 2019b)	Data odcięcia: 30 czerwca 2018^^	Chorzy przyjmujący OZA 0,92 mg/d w badaniach fazy III, włączeni do badania DAYBREAK		54 (7,1)	762	
	56,9 tyg. /104 tyg**	Chorzy przyjmujący OZA 0,46 mg/d w badaniach fazy III		0 (0,0)	892	
	Data odcięcia: 30 czerwca 2018^^	Chorzy przyjmujący OZA 0,46 mg/d w badaniach fazy III, włączeni do badania DAYBREAK		46 (6,1)	758	
	56,9 tyg. /104 tyg**	Chorzy przyjmujący IFN beta-1a w badaniach fazy III		0 (0,0)	885	
	Data odcięcia: 30 czerwca 2018^^	Chorzy przyjmujący IFN beta-1a w badaniach fazy III, włączeni do badania DAYBREAK		47 (6,4)	736	
ab. Konf. DAYBREAK (Selmaj 2020)	Data odcięcia: 20 grudnia 2019	Ogółem włączeni do badania DAYBREAK		Podwyższone stężenie GGT	153 (6,1)	2494
ab. Konf. DAYBREAK (Steinman 2019b)	56,9 tyg. /104 tyg**	Chorzy przyjmujący OZA 0,92 mg/d w badaniach fazy III			40 (4,5)	882
	Data odcięcia: 30 czerwca 2018^^	Chorzy przyjmujący OZA 0,92 mg/d w badaniach fazy III, włączeni do badania DAYBREAK			24 (3,1)	762
	56,9 tyg. /104 tyg**	Chorzy przyjmujący OZA 0,46 mg/d w badaniach fazy III			26 (2,9)	892
	Data odcięcia: 30 czerwca 2018^^	Chorzy przyjmujący OZA 0,46 mg/d w badaniach fazy III, włączeni do badania DAYBREAK			30 (4,0)	758
	56,9 tyg. /104 tyg**	Chorzy przyjmujący IFN beta-1a w badaniach fazy III	11 (1,2)		885	
	Data odcięcia: 30 czerwca 2018^^	Chorzy przyjmujący IFN beta-1a w badaniach fazy III, włączeni do badania DAYBREAK	44 (6,0)		736	

*średni (SD) czas ekspozycji na lek wynosił 19,0 (0,03; 32,5) miesięcy

**średni okres obserwacji w badaniu SUNBEAM wynosi 56,9 tyg. z kolei w badaniu RADIANCE B 104 tyg.

***zdarzenia, które wystąpiły z częstością $\geq 5\%$, chorzy którzy mieli więcej niż 1 zdarzenie, byli liczeni tylko raz

^zmniejszenie liczby limfocytów było oczekiwanym efektem działania OZA; Zgłaszanie TEAE opierało się na opinii badacza i nie było oparte na podstawie konkretnego poziomu spadku ALC. Badacze byli

zaślepieni na wyniki badań laboratoryjnych ALC i hematologicznych w badaniach fazy II i na początku DAYBREAK. Raporty laboratoryjne otrzymywali po raz pierwszy w 3. miesiącu w badania otwartego. Jeśli liczba ALC <200/ μ l została wykryta i potwierdzona w powtórzonych testach, leczenie tymczasowo wstrzymano, aż liczba limfocytów osiągnęła > 500 komórek/ μ l

^^średni (SD) czas ekspozycji na lek wynosił 18,5 (0,03; 29,8) miesięcy

W ogólnej populacji chorych z RRMS, o dłuższej średniej ekspozycji na OZA 0,92 mg/d, wskaźniki częstości ciężkich zakażeń były podobne do tych, obserwowanych w populacji chorych z badań fazy III, u których ekspozycja wynosiła \leq 24 miesiące. W abstrakcie konferencyjnym DAYBREAK (Hartung 2020a) nie wykazano by ALC <0,2 \times 10⁹/l zwiększała ryzyko wystąpienia zakażeń oportunistycznych.

Tabela 72.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych

Badanie (publikacja)	OBS, średnia (SD) [mies.]	Populacja	Punkt końcowy	OZA 0,92 mg		
				n (%)	N	IR/100 000 PY^^ (95% CI)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze						
Zakażenia						
ab. konf. DAYBREAK (Hartung 2020a)*	18,1 (6,0)	Chorzy z badań fazy III	Zakażenia ogółem	310 (35,1)	882	300,5
	32,0 (12,8) Data odcięcia danych: 31 stycznia 2019 r.	Ogółem włączeni do badania DAYBREAK		1 278 (48,6)	2 631	270,1
	18,1 (6,0)	Chorzy z badań fazy III	Zapalenie nosogardzieli	98 (11,1)	882	78,8
	32,0 (12,8) Data odcięcia danych: 31 stycznia 2019 r.	Ogółem włączeni do badania DAYBREAK		457 (17,4)	2 631	72,9
	18,1 (6,0)	Chorzy z badań fazy III	Zakażenie górnych dróg oddechowych	52 (5,9)	882	40,3
	32,0 (12,8) Data odcięcia danych: 31 stycznia 2019 r.	Ogółem włączeni do badania DAYBREAK		249 (9,5)	2 631	37,6
	18,1 (6,0)	Chorzy z badań fazy III	Zakażenie dróg moczowych	36 (4,1)	882	27,4
	32,0 (12,8) Data odcięcia danych: 31 stycznia 2019 r.	Ogółem włączeni do badania DAYBREAK		138 (5,2)	2 631	20,2

Badanie (publikacja)	OBS, średnia (SD) [mies.]	Populacja	Punkt końcowy	OZA 0,92 mg		
				n (%)	N	IR/100 000 PY ^{^^} (95% CI)
	18,1 (6,0)	Chorzy z badań fazy III	Zapalenie oskrzeli	23 (2,6)	882	17,3
	32,0 (12,8) Data odcięcia danych: 31 stycznia 2019 r.	Ogółem włączeni do badania DAYBREAK		118 (4,5)	2 631	17,2
	18,1 (6,0)	Chorzy z badań fazy III	Zapalenie gardła	28 (3,2)	882	21,2
	32,0 (12,8) Data odcięcia danych: 31 stycznia 2019 r.	Ogółem włączeni do badania DAYBREAK		91 (3,5)	2 631	13,2
	18,1 (6,0)	Chorzy z badań fazy III	Zakażenie dróg oddechowych	18 (2,0)	882	13,5
	32,0 (12,8) Data odcięcia danych: 31 stycznia 2019 r.	Ogółem włączeni do badania DAYBREAK		110 (4,2)	2 631	16,0
	18,1 (6,0)	Chorzy z badań fazy III	Wirusowe zakażenie dróg oddechowych	21 (2,4)	882	15,8
	32,0 (12,8) Data odcięcia danych: 31 stycznia 2019 r.	Ogółem włączeni do badania DAYBREAK		99 (3,8)	2 631	14,3
	18,1 (6,0)	Chorzy z badań fazy III	Grypa	9 (1,0)	882	6,7
	32,0 (12,8) Data odcięcia danych: 31 stycznia 2019 r.	Ogółem włączeni do badania DAYBREAK		73 (2,8)	2 631	10,5
	18,1 (6,0)	Chorzy z badań fazy III	Katar	19 (2,2)	882	14,3
	32,0 (12,8) Data odcięcia danych: 31 stycznia 2019 r.	Ogółem włączeni do badania DAYBREAK		77 (2,9)	2 631	11,1
	18,1 (6,0)	Chorzy z badań fazy III	Zapalenie zatok	13 (1,5)	882	9,8
	32,0 (12,8) Data odcięcia danych: 31 stycznia 2019 r.	Ogółem włączeni do badania DAYBREAK		76 (2,9)	2 631	10,9
Zakażenia oportunistyczne						
<i>ab. konf. DAYBREAK</i>	18,1 (6,0)	Chorzy z badań fazy III		16 (1,8)	882	12,0

Badanie (publikacja)	OBS, średnia (SD) [mies.]	Populacja	Punkt końcowy	OZA 0,92 mg		
				n (%)	N	IR/100 000 PY ^{^^} (95% CI)
(Hartung 2020a)**	32,0 (12,8) Data odcięcia danych: 31 stycznia 2019 r.	Ogółem włączeni do badania <i>DAYBREAK</i>	Zakażenia oportunistyczne ogółem	113 (4,3)	2 631	16,4
	18,1 (6,0)	Chorzy z badań fazy III	Opryszczka wargowa	6 (0,7)	882	4,5
	32,0 (12,8) Data odcięcia danych: 31 stycznia 2019 r.	Ogółem włączeni do badania <i>DAYBREAK</i>		40 (1,5)	2 631	5,7
	18,1 (6,0)	Chorzy z badań fazy III	Półpasiec***	5 (0,6)	882	3,7
	32,0 (12,8) Data odcięcia danych: 31 stycznia 2019 r.	Ogółem włączeni do badania <i>DAYBREAK</i>		37 (1,4)	2 631	5,3
	18,1 (6,0)	Chorzy z badań fazy III	Opryszczka pospolita	1 (0,1)	882	0,7
	32,0 (12,8) Data odcięcia danych: 31 stycznia 2019 r.	Ogółem włączeni do badania <i>DAYBREAK</i>		12 (0,5)	2 631	1,7
	18,1 (6,0)	Chorzy z badań fazy III	Opryszczka narządów płciowych	0 (0,0)	882	n/o
	32,0 (12,8) Data odcięcia danych: 31 stycznia 2019 r.	Ogółem włączeni do badania <i>DAYBREAK</i>		5 (0,2)	2 631	0,7
	18,1 (6,0)	Chorzy z badań fazy III	Zakażenie grzybicze	0 (0,0)	882	n/o
	32,0 (12,8) Data odcięcia danych: 31 stycznia 2019 r.	Ogółem włączeni do badania <i>DAYBREAK</i>		4 (0,2)	2 631	0,6
	18,1 (6,0)	Chorzy z badań fazy III	Zakażenie grzybami z rodzaju <i>Candida</i>	0 (0,0)	882	n/o
	32,0 (12,8) Data odcięcia danych: 31 stycznia 2019 r.	Ogółem włączeni do badania <i>DAYBREAK</i>		3 (0,1)	2 631	0,4
	18,1 (6,0)	Chorzy z badań fazy III	Zakażenie grzybicze jamy ustnej	0 (0,0)	882	n/o
	32,0 (12,8) Data odcięcia danych: 31 stycznia 2019 r.	Ogółem włączeni do badania <i>DAYBREAK</i>		3 (0,1)	2 631	0,4

Badanie (publikacja)	OBS, średnia (SD) [mies.]	Populacja	Punkt końcowy	OZA 0,92 mg		
				n (%)	N	IR/100 000 PY ^{^^} (95% CI)
	18,1 (6,0)	Chorzy z badań fazy III	Opryszczkowe zapalenie skóry	0 (0,0)	882	n/o
	32,0 (12,8) Data odcięcia danych: 31 stycznia 2019 r.	Ogółem włączeni do badania DAYBREAK		2 (0,1)	2 631	0,3
	18,1 (6,0)	Chorzy z badań fazy III	Zakażenie grzybicze narządów płciowych	1 (0,1)	882	0,7
	32,0 (12,8) Data odcięcia danych: 31 stycznia 2019 r.	Ogółem włączeni do badania DAYBREAK		2 (0,1)	2 631	0,3
Zaburzenia krwi i układu chłonnego						
<i>ab. konf. DAYBREAK (Hartung 2020a)</i>	18,1 (6,0)	Chorzy z badań fazy III	Minimalna ALC <0,5×10 ⁹ /l po rozpoczęciu badania	480 (54,4)	882	542,5
	32,0 (12,8) Data odcięcia danych: 31 stycznia 2019 r.	Ogółem włączeni do badania DAYBREAK		1 669 (63,4)	2 631	450,6
	18,1 (6,0)	Chorzy z badań fazy III	Minimalna ALC <0,2×10 ⁹ /l po rozpoczęciu badania	29 (3,3)	882	21,9
	32,0 (12,8) Data odcięcia danych: 31 stycznia 2019 r.	Ogółem włączeni do badania DAYBREAK		182 (6,9)	2 631	26,7
	18,1 (6,0)	Chorzy z badań fazy III	ALC <0,2×10 ⁹ /l około początku zakażenia oportunistycznego [^]	0 (0,0)	882	0,0
	32,0 (12,8) Data odcięcia danych: 31 stycznia 2019 r.	Ogółem włączeni do badania DAYBREAK		1 (0,5)	182	0,1

*dla poszczególnych zakażeń przedstawiono dane dla zdarzeń występujących z częstością $\geq 2\%$ chorych

**dodatkowe infekcje oportunistyczne, które wystąpiły u 1 chorego (wskaźnik częstości 0,04 / 1000 pacjento-lat) u wszystkich chorych stosujących 0,92 mg ozanimodu w którymkolwiek z badań RMS obejmowały zakażenie grzybicze odbytu, kandydozę żołądkowo-jelitową, kandydozę przełyku, kandydozę jamy ustnej, opryszczkę oczną, zakażenie wirusem opryszczki, opryszczka nosa i ospę wietrzną; 4 z tych 8 zakażeń wystąpiły podczas badań fazy III

***w tym wirus ospy wietrznej i półpaśca

[^]chorzy, którzy doświadczyli początkowej infekcji oportunistycznej i mieli ALC <0,2×10⁹/l podczas wizyty laboratoryjnej przed zdarzeniem do czasu zdarzenia lub oceny tuż po wystąpieniu zdarzenia

^{^^}wskaźnik dostosowany względem czasu trwania badania

W abstrakcie konferencyjnym DAYBREAK (Hartung 2020b) (data odcięcia 31 stycznia 2019 r.) oceniano występowanie nowotworów złośliwych u dorosłych chorych stosujących OZA w

dawce 0,92 mg/dobę, którzy ukończyli badania kliniczne *SUNBEAM* lub *RADIANCE B* oraz otrzymali OZA w ramach przedłużonej ekspozycji w badaniu klinicznym *DAYBREAK* względem danych z badań klinicznych III fazy (badania *SUNBEAM* i *RADIANCE B*). W badaniu *DAYBREAK* w wyniku leczenia stwierdzono wystąpienie nowotworów niebędących czerniakami u 14 chorych (0,5%), czerniaka złośliwego u 1 chorego (0,04%) oraz nowotworów złośliwych nieskórnych u 13 chorych (0,5%).

Tabela 73.
Częstość występowania nowotworów złośliwych

Badanie (publikacja)	OBS, średnia (SD) [mies.]*	Populacja	Punkt końcowy	OZA 0,92 mg		
				n (%)	N	IR/100 000 PY** (95% CI)
Nowotwory złośliwe zaistniałe w trakcie leczenia						
ab. konf. <i>DAYBREAK</i> (Hartung 2020b)	17,9 (5,97)	Chorzy z badań fazy III	Ogółem	8 (0,5)	1 774	298,2 (128,7; 587,6)
	37,1 (14,7) Data odcięcia: 31 stycznia 2019 r.	Ogółem włączeni do badania <i>DAYBREAK</i>		25 (0,9)	2 787	289,3 (187,2; 427,1)
	17,9 (5,97)	Chorzy z badań fazy III	Ogółem z wyłączeniem nowotworu skóry niebędącego czerniakiem	4 (0,2)	1 774	148,9 (40,6; 381,4)
	37,1 (14,7) Data odcięcia: 31 stycznia 2019 r.	Ogółem włączeni do badania <i>DAYBREAK</i>		14 (0,5)	2 787	161,7 (88,4; 271,2)
Nowotwory złośliwe skóry						
ab. konf. <i>DAYBREAK</i> (Hartung 2020b)	17,9 (5,97)	Chorzy z badań fazy III	Ogółem	4 (0,2)	1 774	149,0 (40,6; 381,6)
	37,1 (14,7) Data odcięcia: 31 stycznia 2019 r.	Ogółem włączeni do badania <i>DAYBREAK</i>		12 (0,4)	2 787	138,8 (71,7; 242,4)
	17,9 (5,97)	Chorzy z badań fazy III	Rak podstawnokomórkowy	3 (0,2)	1 774	111,8 (23,0; 326,6)
	37,1 (14,7) Data odcięcia: 31 stycznia 2019 r.	Ogółem włączeni do badania <i>DAYBREAK</i>		9 (0,3)	2 787	104,0 (47,6; 197,5)
	17,9 (5,97)	Chorzy z badań fazy III	Rogowiak kolczystokomórkowy	1 (0,06)	1 774	37,2 (0,9; 207,4)

Badanie (publikacja)	OBS, średnia (SD) [mies.]*	Populacja	Punkt końcowy	OZA 0,92 mg		
				n (%)	N	IR/100 000 PY** (95% CI)
	37,1 (14,7) Data odcięcia: 31 stycznia 2019 r.	Ogółem włączeni do badania DAYBREAK		1 (0,04)	2 787	11,5 (0,3; 64,3)
	17,9 (5,97)	Chorzy z badań fazy III	Rak płaskonabłkowy łusek rogowych	0 (0,0)	1 774	n/o
	37,1 (14,7) Data odcięcia: 31 stycznia 2019 r.	Ogółem włączeni do badania DAYBREAK		1 (0,04)	2 787	11,5 (0,3; 64,3)
	17,9 (5,97)	Chorzy z badań fazy III	Czerniak złośliwy	0	1 774	n/o
	37,1 (14,7) Data odcięcia: 31 stycznia 2019 r.	Ogółem włączeni do badania DAYBREAK		1 (0,04)	2 787	11,5 (0,3; 64,3)
Nowotwory złośliwe nieskórne						
<i>ab. konf. DAYBREAK (Hartung 2020b)</i>	17,9 (5,97)	Chorzy z badań fazy III	Ogółem	4 (0,2)	1 774	148,9 (40,6; 381,4)
	37,1 (14,7) Data odcięcia: 31 stycznia 2019 r.	Ogółem włączeni do badania DAYBREAK		13 (0,5)	2 787	150,1 (79,9; 256,7)
	17,9 (5,97)	Chorzy z badań fazy III	Rak piersi***	3 (0,2)	1 774	111,7 (23,0; 326,4)
	37,1 (14,7) Data odcięcia: 31 stycznia 2019 r.	Ogółem włączeni do badania DAYBREAK		5 (0,2)	2 787	57,7 (18,7; 134,6)
	17,9 (5,97)	Chorzy z badań fazy III	Rak piersi u kobiet	3 (0,3)	1 174	168,7 (34,8; 493,0)
	37,1 (14,7) Data odcięcia: 31 stycznia 2019 r.	Ogółem włączeni do badania DAYBREAK		5 (0,3)	1 868	86,4 (28,0; 201,5)
	17,9 (5,97)	Chorzy z badań fazy III	Nasieniak jądra (czysty) stadium I [^]	1 (0,06)	1 774	37,2 (0,9; 207,4)
	37,1 (14,7) Data odcięcia: 31 stycznia 2019 r.	Ogółem włączeni do badania DAYBREAK		1 (0,04)	2 787	11,5 (0,3; 64,3)
	17,9 (5,97)	Chorzy z badań fazy III	Rak szyjki macicy	0 (0,0)	1 774	n/o

Badanie (publikacja)	OBS, średnia (SD) [mies.]*	Populacja	Punkt końcowy	OZA 0,92 mg		
				n (%)	N	IR/100 000 PY** (95% CI)
	37,1 (14,7) Data odcięcia: 31 stycznia 2019 r.	Ogółem włączeni do badania DAYBREAK		1 (0,04)	2 787	11,5 (0,3; 64,3)
	17,9 (5,97)	Chorzy z badań fazy III	Rak przewodu żółciowego^^	0 (0,0)	1 774	n/o
	37,1 (14,7) Data odcięcia: 31 stycznia 2019 r.	Ogółem włączeni do badania DAYBREAK		1 (0,04)	2 787	11,5 (0,3; 64,3)
	17,9 (5,97)	Chorzy z badań fazy III	Rak jasnokomórkowy nerek	0 (0,0)	1 774	n/o
	37,1 (14,7) Data odcięcia: 31 stycznia 2019 r.	Ogółem włączeni do badania DAYBREAK		1 (0,04)	2 787	11,5 (0,3; 64,3)
	17,9 (5,97)	Chorzy z badań fazy III	Glejak wielopostaciowy	0 (0,0)	1 774	n/o
	37,1 (14,7) Data odcięcia: 31 stycznia 2019 r.	Ogółem włączeni do badania DAYBREAK		1 (0,04)	2 787	11,5 (0,3; 64,3)
	17,9 (5,97)	Chorzy z badań fazy III	Nowotwór złośliwy	0 (0,0)	1 774	n/o
	37,1 (14,7) Data odcięcia: 31 stycznia 2019 r.	Ogółem włączeni do badania DAYBREAK		1 (0,04)	2 787	11,5 (0,3; 64,3)
	17,9 (5,97)	Chorzy z badań fazy III	Rak trzustki z przerzutami	0 (0,0)	1 774	n/o
	37,1 (14,7) Data odcięcia: 31 stycznia 2019 r.	Ogółem włączeni do badania DAYBREAK		1 (0,04)	2 787	11,5 (0,3; 64,3)
	17,9 (5,97)	Chorzy z badań fazy III	Rak brodawkowy tarczycy	0 (0,0)	1 774	n/d
	37,1 (14,7) Data odcięcia: 31 stycznia 2019 r.	Ogółem włączeni do badania DAYBREAK		1 (0,04)	2 787	11,5 (0,3; 64,3)

*przed datą odcięcia miały miejsce 3 zgony po odstawieniu ozanimodu u chorych z nowotworami złośliwymi (nowotwór złośliwy z przerzutami o nieznanym pochodzeniu, potencjalnie związany z leczeniem w ocenie badacza; rak trzustki z przerzutami, mało prawdopodobny związek z leczeniem na podstawie oceny badacza; glejak wielopostaciowy, niezwiązany z leczeniem w ocenie badacza)

**IR/100 000 PY, współczynnik zapadalności skorygowany o czas trwania badania na 100 000 PY, liczony jako liczba osób z chorobą nowotworową będącą przedmiotem zainteresowania/PY x 100 000, gdzie PY = (data udokumentowania pierwszego złośliwego nowotworu - data podania pierwszej dawki badanego leku + 1)/365,25. W przypadku chorych, którzy nie mają nowotworu złośliwego będącego

przedmiotem zainteresowania, czas trwania badania to: czas trwania badania (ostatnia data badania - data pierwszej dawki badanego leku +1)/365,25

***termin rak piersi obejmuje przypadki, w których preferowane były terminy: inwazyjny rak piersi, rak piersi czy nowotwór piersi

^rozpoznano w 51 dniu badania

^^rozpoznanie zmienione na torbiele bąblowcowe i potwierdzone po dacie odcięcia danych

3.19. Ocena stosunku korzyści do ryzyka

3.19.1. Ocena na podstawie dokumentu *EMA Assessment report*

Ocenę stosunku korzyści do zagrożeń dla wnioskowanej interwencji przedstawiono także na podstawie danych z dokumentu *Assessment report* wydanym przez EMA w 2020 roku [*EMA 2020*].

Według danych przedstawionych w dokumencie *Assessment report*, do **ważnych zidentyfikowanych zagrożeń** związanych ze stosowaniem leku Zeposia[®] (ozanimod, OZA) należą:

- limfopenia uwzględniona jako niekorzystna reakcja na lek;
- nadciśnienie tętnicze (choć nie zaobserwowano pogorszenia istniejącego wcześniej niekontrolowanego nadciśnienia tętniczego, w *ChPL* zawarto specjalne ostrzeżenie o konieczności zasięgnięcia porady kardiologa przed rozpoczęciem leczenia OZA 0,92 mg/d w sytuacji niekontrolowanego nadciśnienia);
- nowotwory złośliwe uwzględniono jako przeciwwskazanie do stosowania OZA (w kontrolowanych badaniach stwierdzono większą częstość występowania nowotworów złośliwych w przypadku OZA 0,92 mg/d w porównaniu z IFN β -1a. Połowę zgłoszonych nowotworów złośliwych stanowiły nowotwory skóry, głównie rak podstawnokomórkowy);
- ciężkie zaburzenia czynności wątroby, tacy chorzy nie byli włączani do kluczowych badań dotyczących OZA 0,92 mg/d. Dlatego też ciężkie zaburzenia czynności wątroby (klasa C w skali Child-Pugh) uwzględniono jako przeciwwskazanie w *ChPL Zeposia[®]*.
- w *ChPL Zeposia[®]* wprowadzono ostrzeżenie, aby uwzględnić ostrożne stosowanie modulatorów receptora S1P u chorych z ciężkimi chorobami układu oddechowego, zwłóknieniem płuc i przewlekłą obturacyjną chorobą płuc.

Wśród **potencjalnych zagrożeń** w dokumencie *EMA 2020* wskazano:

- objawową bradykardię, która została uwzględniona jako istotne potencjalne ryzyko w planie zarządzania ryzykiem;
- poważne uszkodzenie wątroby (chorych z wieloma, wcześniej istniejącymi chorobami wątroby, w tym z przewlekłą niewydolnością wątroby lub enzymami wątrobowymi/bilirubiną $\geq 1,5 \times \text{GGN}$, wykluczono z badań klinicznych, wpływ ozanimodu na tych chorych pozostaje nieznany).
- zwiększone ryzyko obrzęku plamki żółtej (wymagana ocena okulistyczna przed leczeniem OZA oraz w jego trakcie). Zaproponowano dodatkowe działania w zakresie nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii w odniesieniu do tego istotnego potencjalnego ryzyka w przypadku chorych z zapaleniem błony naczyniowej oka oraz cukrzycą typu I lub niekontrolowaną cukrzycą typu II (w wywiadzie);
- poważne zakażenia oportunistyczne, w tym postępująca wielogniskowa leukoencefalopatia (PML), zostały uwzględnione jako istotne potencjalne ryzyko w planie zarządzania ryzykiem, biorąc pod uwagę doświadczenia z innymi DMT. Ryzyko wystąpienia ciężkich lub oportunistycznych zakażeń u chorych z ciężkimi czynnymi zakażeniami, ogólnoustrojowymi zakażeniami oportunistycznymi (PML i kryptokokowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych) i czynnymi zakażeniami przewlekłymi (wirusowe zapalenie wątroby, gruźlica), a także u osób z wcześniejszymi lub współistniejącymi zakażeniami, chorymi stosującymi terapie immunosupresyjne lub immunomodulujące, są nieokreślone, ponieważ chorzy ci byli generalnie wykluczani z badań klinicznych.;
- infekcje półpaśca, częstość występowania wzrasta wraz z długotrwałym leczeniem OZA;
- ryzyko nowotworowe zostało uwzględnione jako potencjalne w planie zarządzania - ryzykiem, biorąc pod uwagę brak równowagi w zakresie powstawania nowotworów złośliwych obserwowany w przypadku IFNb-1a i ozanimodu;
- zespół odwracalnej tylnej encefalopatii (PRES) został uwzględniony jako potencjalne zagrożenie dla chorych przyjmujących ozanimod;
- podawaniem ozanimodu w ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących skutecznej antykoncepcji uwzględniono jako przeciwwskazanie w *ChPL Zeposia®*;
- po rozpoczęciu jednoczesnego stosowania leków z grupy SSRI/SNRI odnotowano zwiększoną częstość występowania nadciśnienia u osób otrzymujących ozanimod w porównaniu z IFNb-1a.

OZA 0,92 mg/d wykazał stały, istotny statystycznie i klinicznie wpływ na zmniejszenie liczby rzutów (o 48,2% po 1 roku leczenia w badaniu *SUNBEAM* i o 36,7% po 2 latach leczenia w badaniu *RADIANCE B*) w porównaniu do ustalonego aktywnego komparatora IFNb-1a w badanej populacji z aktywnym RRMS. Efekty wcześniej określonej analizy pierwotnej dla dawki OZA 0,92 mg zostały potwierdzone przez analizy wrażliwości pierwszorzędowego punktu końcowego, jak również drugorzędowych punktów końcowych oceniających ogniskową aktywność zapalną MRI. Z przedstawionych analiz podgrup wykazano spójny wpływ leczenia OZA na rzuty, niezależnie od braku/obecności wysokiej aktywności choroby, liczby rzutów odpowiednio w poprzednim roku i dwóch latach, braku/obecności zmian chorobowych wzmacniających gadolin, liczby zmian T2, wyniku w skali EDSS na początku badania lub stanu przed zastosowaniem DMT na początku badania. Dlatego EMA z punktu widzenia skuteczności nie widziała potrzeby ograniczania wskazania do określonej subpopulacji aktywnego RRMS.

W raporcie EMA uznano, że konieczne jest bardziej ostrożne podejście w dawkowaniu OZA u chorych z podstawową chorobą serca oraz przyjmujących jednocześnie leki wpływające na rytm serca i/lub przewodzenie, zwłaszcza na początku leczenia. Na podstawie analizy post-hoc w obu podgrupach chorych zgłoszono większą częstość występowania sercowych i naczyniowych zdarzeń niepożądanych zgodnie z kardiologicznym profilem bezpieczeństwa OZA (bradykardia po pierwszej dawce i nadciśnienie lub niedociśnienie ortostatyczne podczas leczenia). W związku z tym zaproponowano odpowiednie środki zmniejszające ryzyko. Chorzy z ciężkimi chorobami serca⁷ nie mogą być leczeni ozanimodem.

Biorąc pod uwagę wszystkie dane z badań klinicznych dotyczących OZA, zmieniające się strategie leczenia z tendencją do wcześniejszego stosowania wysoce skutecznego DMT w praktyce klinicznej w ostatnich latach od zatwierdzenia pierwszego (doustnego) nieselektywnego modulatora receptora S1P oraz fakt, że profil bezpieczeństwa OZA nie jest gorszy w porównaniu z profilem FIN i jest łatwy w zarządzaniu, co dodatkowo potwierdzili eksperci Neurologicznej Naukowej Grupy Doradczej, nieograniczone wskazanie uważa się za w pełni uzasadnione. Na podstawie przeglądu danych dotyczących jakości, bezpieczeństwa i skuteczności, komitet EMA uznał w drodze konsensusu, że korzyści płynące ze stosowania

⁷zawał mięśnia sercowego, niestabilna dławica piersiowa, udar, przemijający atak niedokrwienny, niewyrównana niewydolność serca wymagająca hospitalizacji lub niewydolność serca klasy III/IV wg NYHA w ciągu 6 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia, blok AV II stopnia w wywiadzie lub obecność bloku AV II stopnia, blok przedsionkowo-komorowy typu II lub III stopnia lub zespół chorego węzła zatokowego (chyba, że chory ma sprawny rozrusznik serca)

produktu Zeposia® przewyższają ryzyko we wskazaniu leczenia dorosłych chorych z RRMS z aktywną chorobą.

3.20. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa została wykonana na podstawie następujących dokumentów:

- ChPL Zeposia®;
 - FDA 2020;
 - dane ze strony internetowej WHO UMC;
 - dane z analizy MAIC OZA vs. FIN (publikacja *Swallow 2020*).
-

3.20.1. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL

3.20.1.1. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności

Bradyarytmia

Rozpoczęcie leczenia ozanimodem

Przed rozpoczęciem leczenia OZA u wszystkich chorych należy wykonać badanie EKG w celu rozpoznania ewentualnych istniejących już nieprawidłowości dotyczących serca. U chorych z potwierdzonymi wcześniejszymi chorobami serca zaleca się monitorowanie po podaniu pierwszej dawki ozanimodu. Rozpoczęcie leczenia OZA może powodować przemijające zmniejszenie częstości akcji serca, dlatego należy stosować schemat wstępnego zwiększania dawki do dawki podtrzymującej (0,92 mg) w dniu 8. Po podaniu dawki początkowej ozanimodu wynoszącej 0,23 mg częstość akcji serca zaczęła się zmniejszać w 4. godzinie, przy czym największe średnie zmniejszenie wystąpiło w 5. godzinie i powróciło niemalże do poziomu wyjściowego w 6. godzinie. Wraz z dalszym zwiększaniem dawki nie występowało klinicznie istotne zmniejszenie częstości akcji serca. Nie obserwowano częstości akcji serca poniżej 40 uderzeń na minutę. W razie konieczności zmniejszenie częstości akcji serca wywołane OZA można odwrócić, podając pozajelitowo atropinę lub izoprenalinę. Należy zachować ostrożność, gdy terapię rozpoczyna się u chorych otrzymujących leczenie lekiem beta-adrenolitycznym lub blokerem kanału wapniowego (np. diltiazem i werapamil) ze względu na możliwe działanie addycyjne zmniejszające częstość akcji serca. Leczenie lekami beta-adrenolitycznymi i blokerami kanału wapniowego można rozpocząć u chorych otrzymujących stabilne dawki OZA. Nie przeprowadzono badań dotyczących jednoczesnego podawania ozanimodu u chorych przyjmujących lek beta-adrenolityczny w skojarzeniu z blokerem kanału wapniowego.

Monitorowanie po podaniu pierwszej dawki OZA u chorych z potwierdzonymi wcześniejszymi chorobami serca

Z powodu ryzyka przemijającego zmniejszenia częstości akcji serca w wyniku rozpoczęcia leczenia OZA zaleca się po podaniu pierwszej dawki wdrożenie 6-godzinnego monitorowania w kierunku objawów przedmiotowych i podmiotowych objawowej bradykardii u chorych ze spoczynkową częstością akcji serca <55 uderzeń na minutę, blokiem przedsionkowo-komorowym drugiego stopnia [typ Mobitz I] lub dodatnim wywiadem w kierunku zawału mięśnia sercowego, lub niewydolnością serca. Przez 6-godzinny okres należy wykonywać co

godzinę pomiar pulsu i ciśnienia tętniczego krwi. Zaleca się też, aby na początku i na zakończenie 6-godzinnego okresu wykonać badanie EKG. Zaleca się przeprowadzenie dodatkowego monitorowania po 6 godzinach, gdy:

- częstość akcji serca chorego wynosi poniżej 45 uderzeń na minutę;
- częstość akcji serca osiąga najmniejszą wartość po podaniu dawki, co sugeruje, że maksymalne zmniejszenie częstości akcji serca mogło jeszcze nie wystąpić;
- w EKG wykonanym po 6 godzinach od podania dawki wykazano nowy epizod bloku przedsionkowo-komorowego drugiego lub wyższego stopnia;
- odstęp QTc wynosi ≥ 500 ms.

W tych przypadkach należy wdrożyć odpowiednie postępowanie i kontynuować obserwację do czasu ustąpienia objawów/zmian. Jeśli konieczne jest leczenie, monitorowanie należy kontynuować przez całą noc, a okres 6-godzinnego monitorowania należy powtórzyć po podaniu drugiej dawki OZA.

Aby zdecydować czy można bezpiecznie rozpocząć stosowanie OZA, oraz określić najbardziej odpowiednią strategię monitorowania, należy zasięgnąć porady kardiologa w następujących grupach chorych przed rozpoczęciem leczenia:

- chorzy z zatrzymaniem akcji serca, chorobą naczyń mózgowych, niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym lub ciężkim nieleczonym bezdechem sennym w wywiadzie, nawracającymi omdleniami lub objawową bradykardią w wywiadzie;
- chorzy z istniejącym już wcześniej znacznie wydłużonym odstępem QT (QTc >500 ms) lub innymi czynnikami ryzyka wydłużenia odstępu QT oraz przyjmujący produkty lecznicze inne niż leki beta-adrenolityczne i blokery kanału wapniowego, które mogą nasilać bradykardię;
- chorzy stosujący przeciwartmyczne produkty lecznicze klasy Ia (np. chinidyna, dyzopiramid) lub klasy III (np. amiodaron, sotalol), które były związane z przypadkami *torsade de pointes* u chorych z bradykardią (nie badano u nich stosowania OZA).

Czynność wątroby

U chorych otrzymujących OZA może wystąpić zwiększona aktywność aminotransferaz. Przed rozpoczęciem leczenia powinny być dostępne, uzyskane w ciągu ostatnich 6 miesięcy, wyniki badań aktywności aminotransferaz i stężenia bilirubiny. Jeśli nie występują objawy kliniczne, aktywność aminotransferaz wątrobowych i stężenie bilirubiny należy kontrolować w 1., 3., 6.,

9. i 12. miesiącu leczenia, a następnie okresowo. Jeśli aktywność aminotransferaz wątrobowych zwiększy się ponad 5-krotnie powyżej GGN, zaleca się częstsze monitorowanie. W przypadku potwierdzenia aktywności aminotransferaz wątrobowych ponad 5-krotnie powyżej GGN leczenie OZA należy przerwać i ponownie rozpocząć tylko wtedy, gdy wartości aminotransferaz wątrobowych ulegną normalizacji. U chorych, u których wystąpią objawy sugerujące zaburzenia czynności wątroby, takie jak nudności z niewiadomej przyczyny, wymioty, ból brzucha, zmęczenie, jadłowstręt lub żółtaczka i (lub) ciemne zabarwienie moczu, należy skontrolować aktywność enzymów wątrobowych, w przypadku potwierdzenia znacznego uszkodzenia wątroby należy przerwać stosowanie OZA. Wznowienie leczenia będzie zależało od tego, czy zostanie ustalona inna przyczyna uszkodzenia wątroby oraz po rozważeniu korzyści dla chorego wynikających z ponownego rozpoczęcia leczenia w porównaniu z ryzykiem rzutu zaburzeń czynności wątroby. Chorzy z istniejącą już wcześniej chorobą wątroby mogą być narażeni na zwiększone ryzyko wzrostu aktywności enzymów wątrobowych podczas przyjmowania OZA. Nie przeprowadzono badań nad OZA u chorych z ciężkim, istniejącym już wcześniej uszkodzeniem wątroby (klasa C w skali Childa-Pugha) i nie wolno go stosować w tej grupie chorych.

Działanie immunosupresyjne

OZA ma działanie immunosupresyjne, zwiększające ryzyko zakażeń, w tym oportunistycznych i może zwiększać ryzyko rozwoju nowotworów złośliwych, w tym nowotworów złośliwych skóry. Powinno się uważnie monitorować chorych, zwłaszcza tych z chorobami współistniejącymi lub znanymi czynnikami ryzyka, jak wcześniejsza terapia immunosupresyjna. W razie podejrzenia takiego ryzyka należy rozważyć przerwanie leczenia na podstawie oceny lekarza każdego indywidualnego przypadku.

Zakażenia

OZA powoduje zmniejszenie liczby limfocytów we krwi obwodowej średnio do 45% wartości wyjściowych w wyniku odwracalnego zatrzymania limfocytów w tkankach limfatycznych. Z tego powodu OZA może zwiększać podatność na zakażenia. Przed rozpoczęciem leczenia powinny być dostępne, wykonane w ciągu ostatnich 6 miesięcy lub po przerwaniu wcześniejszego leczenia stwardnienia rozsianego, wyniki badania pełnej morfologii krwi, w tym oznaczenia liczby limfocytów. Zaleca się również okresową ocenę pełnej morfologii krwi w trakcie leczenia. W razie potwierdzenia bezwzględnej liczby limfocytów $0,5 \times 10^9/l$, można rozważyć ponowne rozpoczęcie leczenia OZA. Rozpoczęcie podawania ozanimodu u chorych z jakimkolwiek aktywnym zakażeniem należy opóźnić, aż do czasu ustąpienia zakażenia.

Chorych należy poinformować o konieczności niezwłocznego zgłaszania lekarzowi objawów zakażenia. Podczas leczenia u chorych z objawami zakażenia należy stosować skuteczne metody diagnostyczne i terapeutyczne. W razie wystąpienia ciężkiego zakażenia należy rozważyć przerwanie leczenia. Ponieważ po przerwaniu leczenia eliminacja OZA może potrwać do 3 miesięcy, należy przez cały ten okres kontynuować monitorowanie zakażeń.

Wcześniejsze/jednoczesne leczenie lekami przeciwnowotworowymi, immunosupresyjnymi lub immunomodulującymi

W badaniach klinicznych dotyczących MS w grupie chorych, którzy otrzymywali OZA, nie planowano jednoczesnego podawania leków przeciwnowotworowych, niekortykosteroidowych leków immunosupresyjnych ani leków immunomodulujących stosowanych w leczeniu MS. Oczekuje się, że jednoczesne stosowanie OZA z którymkolwiek z tych leków zwiększa ryzyko immunosupresji. W przypadku zmiany leczenia z immunosupresyjnych produktów leczniczych na ozanimod należy uwzględnić okres półtrwania i mechanizm działania, aby uniknąć addycyjnego działania immunologicznego, a jednocześnie zminimalizować ryzyko reaktywacji choroby. Na ogół stosowanie OZA można rozpocząć bezpośrednio po przerwaniu stosowania interferonu.

Postępująca leukoencefalopatia wieloogniskowa (ang. *progressive multifocal leukoencephalopathy*, PML)

PML to oportunistyczne wirusowe zakażenie mózgu wywołane przez wirusa Johna Cunninghama (JCV), które zwykle występuje u chorych z obniżoną odpornością i może prowadzić do zgonu lub ciężkiej niesprawności. Zakażenie JCV prowadzące do PML obserwowano u chorych leczonych lekami na MS i było związane z pewnymi czynnikami ryzyka (np. terapia wielolekowa immunosupresantami, chorzy z ciężkim niedoborem odporności). Typowe objawy związane z PML są różne, nasilają się na przestrzeni dni lub tygodni i obejmują postępujące osłabienie jednej strony ciała lub niezdarność kończyn, zaburzenia widzenia oraz zmiany w sposobie myślenia, pamięci i orientacji, prowadzące do stanu splątania i zmian osobowości. Powinno się zachować czujność w odniesieniu do objawów klinicznych lub wyników badań MRI, które mogą wskazywać na PML. Badania MRI mogą ujawnić zagrożenie wcześniej, zanim wystąpią kliniczne objawy przedmiotowe lub podmiotowe. W przypadku podejrzenia PML należy wstrzymać leczenie OZA do czasu wykluczenia PML. W razie potwierdzenia PML należy zaprzestać leczenia ozanimodem.

Szczepienia

Dane kliniczne dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania szczepionek u chorych przyjmujących OZA nie są dostępne. Należy unikać stosowania żywych atenuowanych szczepionek w trakcie i przez 3 miesiące po zakończeniu leczenia ozanimodem. Jeśli wymagana jest immunizacja żywą atenuowaną szczepionką, należy ją podać co najmniej 1 miesiąc przed rozpoczęciem leczenia. Szczepienie przeciwko wirusowi ospy wietrznej i półpaśca (VZV) u chorych bez udokumentowanej odporności na VZV zaleca się przeprowadzić przed rozpoczęciem leczenia.

Nowotwory skóry

Połowa przypadków nowotworów zgłoszonych w związku ze stosowaniem OZA w kontrolowanych badaniach fazy III obejmowała nowotwory złośliwe skóry inne niż czerniak, przy czym najczęstszym nowotworem skóry był rak podstawnokomórkowy. Ze względu na ryzyko rozwoju złośliwych nowotworów skóry, należy przestrzec chorych leczonych OZA przed ekspozycją na promieniowanie słoneczne bez ochrony. Chorzy ci nie powinni otrzymywać jednoczesnej fototerapii promieniowaniem UV-B lub fotochemioterapii PUVA.

Obrzęk plamki

Obserwowano obrzęk plamki z objawami ocznymi lub bez tych objawów u chorych otrzymujących OZA, u których występowały już wcześniej czynniki ryzyka lub choroby współistniejące. U chorych z dodatnim wywiadem w kierunku zapalenia błony naczyniowej oka lub z cukrzycą, bądź wcześniejszą/współistniejącą chorobą siatkówki występuje zwiększone ryzyko obrzęku plamki. Zaleca się, by przed rozpoczęciem leczenia chorzy z cukrzycą, zapaleniem błony naczyniowej oka lub chorobą siatkówki w wywiadzie zostali zbadani okulistycznie, a podczas otrzymywania terapii byli poddawani badaniom kontrolnym. Chorych z objawami ocznymi obrzęku plamki należy zbadać i w razie potwierdzenia rozpoznania przerwać leczenie OZA. Decyzję o wznowieniu leczenia po ustąpieniu obrzęku należy podjąć po uwzględnieniu potencjalnych korzyści i zagrożeń dla danego chorego.

Zespół odwracalnej tylnej encefalopatii (ang. *posterior reversible encephalopathy syndrome*, PRES)

PRES charakteryzuje się nagłym wystąpieniem silnego bólu głowy, splątania, napadów drgawek i utraty wzroku. Objawy PRES są zazwyczaj przemijające, ale mogą rozwinąć się w udar niedokrwienny lub krwotok mózgowy. W kontrolowanych badaniach klinicznych

dotyczących OZA zgłoszono jeden przypadek zespołu odwracalnej tylnej encefalopatii u chorego z zespołem Guillaina-Barrégo. W razie podejrzenia PRES należy przerwać leczenie.

Wpływ na ciśnienie tętnicze krwi

W badaniach klinicznych dotyczących MS, nadciśnienie tętnicze było zgłaszane częściej u chorych leczonych OZA niż leczonych domięśniowo interferonem β -1a oraz otrzymujących jednocześnie ozanimod i inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny lub inhibitory zwrotnego wychwytu noradrenaliny. W trakcie leczenia OZA należy regularnie monitorować ciśnienie tętnicze krwi.

Działanie na układ oddechowy

OZA należy stosować z zachowaniem ostrożności u chorych z ciężką chorobą układu oddechowego, zwłóknieniem płuc i przewlekłą obturacyjną chorobą płuc.

Jednocześnie stosowane produkty lecznicze

Nie zaleca się jednoczesnego podawania inhibitorów białka oporności raka piersi (ang. *breast cancer resistance protein*, BCRP), inhibitorów monoaminooksydazy (ang. *monoamine oxidase*, MAO) lub induktora CYP2C8 (ryfampicyna) z OZA.

Kobiety w wieku rozrodczym

Z powodu ryzyka dla płodu OZA jest przeciwwskazany do stosowania w okresie ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących skutecznej metody antykoncepcji. Przed rozpoczęciem leczenia kobiety w wieku rozrodczym muszą zostać poinformowane o ryzyku dla płodu, uzyskać negatywny wynik testu ciążowego i stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia oraz przez 3 miesiące po jego przerwaniu.

Rzut aktywności choroby (efekt z odbicia) po przerwaniu leczenia OZA

Po przerwaniu stosowania innego modulatora receptorów S1P rzadko zgłaszano przypadki ciężkiego zaostrzenia choroby, w tym efekt z odbicia. Należy rozważyć możliwość wystąpienia takich stanów po przerwaniu leczenia OZA. Chorych należy obserwować pod kątem istotnych objawów możliwego ciężkiego zaostrzenia lub rzutu wysokiej aktywności choroby po przerwaniu leczenia i w razie konieczności włączyć odpowiednie leczenie.

3.20.1.2. Częstość występowania zdarzeń/działań niepożądanych

W tabeli poniżej przedstawiono bardzo częste (1/10), częste (1/100 do <1/10), niezbyt częste (1/1 000 do <1/100) oraz rzadkie (1/10 000 do <1/1 000) działania niepożądane związane ze stosowaniem produktu leczniczego Zeposia®.

Tabela 74.
Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych ozanimodem

	ozanimod	
	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zapalenie nosogardzieli	Bardzo częste
	Zapalenie gardła, wirusowe zakażenie dróg oddechowych, zakażenie dróg moczowych*	Częste
	Półpasiec	Niezbyt częste
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Limfopenia	Bardzo częste
Zaburzenia układu immunologicznego	Nadwrażliwość (w tym wysypka i pokrzywka*)	Niezbyt częste
Zaburzenia w obrębie oka	Obrzęk płamki**	Niezbyt częste
Zaburzenia serca	Bradykardia*	Częste
Zaburzenia naczyniowe	Nadciśnienie tętnicze*^, hipotonia ortostatyczna	Częste
Badania diagnostyczne	Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy, zwiększenie stężenia bilirubiny, nieprawidłowe wyniki badań czynnościowych płuc***	Częste

*co najmniej jedno z tych działań niepożądanych zgłoszono jako ciężkie

^obejmuje nadciśnienie tętnicze, nadciśnienie tętnicze pierwotne i podwyższone ciśnienie tętnicze krwi

**u chorych z istniejącymi już wcześniej czynnikami ryzyka

***w tym zmniejszenie parametrów w badaniach czynnościowych płuc, nieprawidłowy wynik spirometrii, zmniejszenie natężonej pojemności życiowej, zmniejszenie pojemności dyfuzyjnej płuc dla tlenu węgla, zmniejszenie natężonej objętości wydechowej

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa stosowania OZA

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi jest zapalenie nosogardzieli (11%), zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (5%) i zwiększenie stężenia gamma-glutamylotransferazy (5%). Najczęstsze działania niepożądane prowadzące do przerwania leczenia były związane ze zwiększeniem aktywności enzymów wątrobowych (1,1%).

3.20.1.3. Opis wybranych działań niepożądanych

Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych

W badaniach klinicznych dotyczących stwardnienia rozsianego zwiększenie aktywności ALT do 5- krotności GGN lub powyżej wystąpiło u 1,6% chorych leczonych OZA w dawce 0,92 mg i 1,3% chorych otrzymujących domięśniowo interferon β -1a. Zwiększenie aktywności wynoszące 3-krotność GGN lub powyżej wystąpiło u 5,5% chorych przyjmujących OZA i 3,1% chorych otrzymujących domięśniowo interferon β -1a. Mediana czasu do zwiększenia aktywności do 3-krotności GGN wynosiła 6 miesięcy. Większość (79%) chorych kontynuowała leczenie OZA, przy czym omawiane wartości powróciły do poziomu <3-krotności GGN w ciągu około 2–4 tygodni. W badaniach klinicznych dotyczących MS, leczenie OZA przerywano, gdy potwierdzono zwiększenie aktywności powyżej 5- krotności GGN. Ogółem częstość przerywania leczenia z powodu zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych wynosiła 1,1% u chorych przyjmujących OZA w dawce 0,92 mg i 0,8% u chorych otrzymujących domięśniowo interferon β -1a.

Bradyarytmia

W badaniach klinicznych dotyczących MS, po dawce początkowej OZA 0,23 mg, największe średnie zmniejszenie częstości akcji serca w pozycji siedzącej/leżącej w stosunku do punktu początkowego wynoszące 1,2 uderzenia na minutę wystąpiło w 5. godzinie w dniu 1, przy czym wartość ta powróciła niemalże do poziomu z punktu początkowego w 6. godzinie. Wraz z dalszym zwiększaniem dawki nie występowało klinicznie istotne zmniejszenie częstości akcji serca. W badaniach klinicznych dotyczących MS, bradykardię w dniu rozpoczęcia leczenia (dzień 1.), zgłaszano u 0,5% chorych leczonych OZA, w porównaniu z 0% chorych leczonych podawanym domięśniowo interferonem β -1a. Po dniu 1. częstość występowania bradykardii wynosiła 0,8% u chorych przyjmujących OZA w porównaniu z 0,7% u chorych otrzymujących domięśniowo interferon β -1a. U chorych, u których wystąpiła bradykardia, na ogół nie pojawiały się objawy. Nie obserwowano częstości akcji serca poniżej 40 uderzeń na minutę. W badaniach klinicznych dotyczących MS zgłaszano blok przedsionkowo-komorowy pierwszego stopnia u 0,6% (5/882) chorych leczonych OZA w porównaniu z 0,2% (2/885) leczonych domięśniowo interferonem β -1a. Spośród przypadków w grupie leczonej ozanimodem 0,2% zgłaszano w dniu 1., a 0,3% zgłaszano po dniu 1.

Podwyższone ciśnienie tętnicze krwi

W badaniach klinicznych dotyczących MS u chorych leczonych OZA obserwowano średnie zwiększenie ciśnienia skurczowego o około 1–2 mmHg większe niż w grupie chorych otrzymujących domięśniowo interferon β -1a, a ciśnienia rozkurczowego o około 1 mmHg większe od chorych otrzymujących domięśniowo interferon β -1a. Zwiększenie ciśnienia skurczowego po raz pierwszy odnotowywano po około 3 miesiącach od rozpoczęcia leczenia i utrzymywało się ono na stałym poziomie w trakcie dalszego leczenia. Zgłaszano zdarzenia związane z nadciśnieniem tętniczym (nadciśnienie tętnicze, nadciśnienie tętnicze pierwotne i podwyższone ciśnienie tętnicze krwi) jako działania niepożądane u 4,5% chorych leczonych OZA w dawce 0,92 mg i u 2,3% chorych otrzymujących domięśniowo interferon β -1a.

Zmniejszenie liczby limfocytów we krwi

W badaniach klinicznych dotyczących MS u 3,3% chorych liczba limfocytów wynosiła mniej niż $0,2 \times 10^9/l$, przy czym wartości te na ogół ulegały zwiększeniu do ponad $0,2 \times 10^9/l$ w trakcie kontynuowania leczenia OZA.

Zakażenia

W badaniach klinicznych dotyczących MS ogólna częstość występowania zakażeń (35%) u chorych przyjmujących OZA w dawce 0,92 mg była podobna do częstości występowania u otrzymujących domięśniowo interferon β -1a. OZA zwiększał ryzyko zakażeń górnych dróg oddechowych i zakażenia dróg moczowych. W badaniach klinicznych dotyczących MS ogólna częstość występowania ciężkich zakażeń u chorych przyjmujących OZA (1%), jak i u otrzymujących domięśniowo interferon β -1a (0,8%) była podobna.

Półpasiec

W badaniach klinicznych dotyczących MS półpasiec zgłaszano jako działanie niepożądane u 0,6% chorych leczonych produktem leczniczym Zeposia® w dawce 0,92 mg i 0,2% chorych otrzymujących domięśniowo interferon β -1a.

Układ oddechowy

Podczas leczenia OZA obserwowano niewielkie, zależne od dawki, zmniejszenie natężonej objętości wydechowej jednosekundowej (FEV_1) i natężonej pojemności życiowej płuc (FVC). W badaniach klinicznych dotyczących MS w 3. i 12. miesiącu leczenia mediana zmiany FEV_1

(FVC) w stosunku do punktu początkowego w grupie otrzymującej OZA w dawce 0,92 mg wynosiła odpowiednio -0,07 l i -0,1 l (-0,05 l i -0,065 l), przy czym mniejsze zmiany w stosunku do punktu początkowego występowały w grupie otrzymującej domięśniowo interferon β 1a (FEV₁: -0,01 l i -0,04 l, FVC: 0,00 l i -0,02 l).

3.20.2. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w dokumentach FDA

W dokumencie FDA wydanym w 2020 roku wskazano na opisane poniżej ostrzeżenia oraz środki ostrożności, które należy wziąć pod uwagę podczas stosowania produktu leczniczego Zeposia® u chorych cierpiących na MS.

Zakażenia

Ryzyko zakażeń

Produkt leczniczy Zeposia® powoduje średnie zmniejszenie liczby limfocytów we krwi obwodowej do 45% wartości wyjściowych z powodu odwracalnej sekwestracji limfocytów w tkankach limfoidalnych, może zatem zwiększać podatność na infekcje, także poważne. U chorych otrzymujących produkt leczniczy Zeposia® wystąpiły zagrażające życiu i rzadkie, śmiertelne zakażenia.

Przed rozpoczęciem leczenia produktem Zeposia® należy uzyskać pełną morfologię krwi, w tym liczbę limfocytów (w ciągu 6 miesięcy lub po zaprzestaniu wcześniejszego leczenia MS). Należy opóźnić rozpoczęcie leczenia ozanimodem u chorych z aktywną infekcją do czasu jej ustąpienia.

W badaniach ogólny odsetek zakażeń i częstość ciężkich zakażeń u chorych leczonych produktem leczniczym Zeposia® był podobny jak u chorych, którzy otrzymywali interferon beta-1a (odpowiednio 35% w porównaniu z 34% i 1% w porównaniu z 0,8%). Zeposia® zwiększała ryzyko wirusowych infekcji górnych dróg oddechowych, infekcji dróg moczowych i półpaśca.

Odsetek chorych, u których liczba limfocytów spadła poniżej $0,2 \times 10^9/l$, wyniósł 3,3%. Wartości te na ogół powracały do $>0,2 \times 10^9/l$, podczas dłuższego okresu leczenia. Po zaprzestaniu stosowania produktu leczniczego Zeposia® 0,92 mg, średni czas powrotu limfocytów we krwi obwodowej do prawidłowego zakresu wynosił 30 dni, przy czym około 90% chorych osiągnęło prawidłowy zakres w ciągu 3 miesięcy.

W przypadku wystąpienia u chorego ciężkiej infekcji należy rozważyć przerwanie leczenia. Eliminacja produktu leczniczego Zeposia® po zaprzestaniu leczenia może trwać do 3 miesięcy, dlatego też, przez cały ten okres należy kontynuować monitorowanie chorych pod kątem zakażeń.

Zakażenie wirusem opryszczki

W badaniach dotyczących MS półpasiec zgłaszany był jako działanie niepożądane u 0,6% chorych leczonych produktem Zeposia® w dawce 0,92 mg oraz u 0,2% chorych, którzy otrzymywali IFN beta-1a. Podczas stosowania modulatorów receptora sfingozyny 1-fosforanu (S1P) zgłaszano występowanie zapalenia mózgu wywołanego wirusem opryszczki pospolitej i zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych wywołanych wirusem ospy wietrznej i półpaśca. Chorzy bez historii przejścia ospy wietrznej potwierdzonej przez lekarza lub bez dokumentacji pełnego cyklu szczepień przeciwko wirusowi ospy wietrznej i półpaśca (VZV) powinni zostać przebadani na obecność przeciwciał przeciwko VZV przed rozpoczęciem przyjmowania produktu leczniczego Zeposia®.

Zakażenie kryptokokami

Zgłaszano przypadki śmiertelnego kryptokokowego zapalenia opon mózgowych (CM) i rozsianych zakażeń kryptokokowych po zastosowaniu modulatorów receptora S1P. Należy zwracać uwagę na objawy kliniczne lub oznaki CM, chorzy z symptomami infekcji kryptokokowej powinni zostać niezwłocznie poddani ocenie diagnostycznej i leczeniu. Stosowanie produktu leczniczego Zeposia® powinno zostać wstrzymane do czasu wykluczenia infekcji kryptokokami. W przypadku rozpoznania CM należy rozpocząć odpowiednią terapię.

Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia (PML)

PML to oportunistyczna infekcja wirusowa mózgu wywołana przez wirusa JC (JCV), która zwykle występuje u chorych z obniżoną odpornością i zwykle prowadzi do śmierci lub ciężkiej niepełnosprawności. Typowe objawy związane z PML są różnicowane, rozwijają się w ciągu dni lub tygodni i obejmują postępujące osłabienie jednej strony ciała lub niezdarność kończyn, zaburzenia widzenia oraz zmiany w myśleniu, pamięci i orientacji prowadzące do dezorientacji i zmian osobowości. Zgłaszano przypadki PML u chorych leczonych modulatorami receptora S1P oraz innymi terapiami MS, wiążące się z pewnymi czynnikami ryzyka (np. chorzy z obniżoną odpornością, politerapia lekami immunosupresyjnymi). Należy zwracać uwagę na

objawy kliniczne lub wyniki MRI, które mogą sugerować PML. Zmiany w MRI mogą być widoczne przed objawami klinicznymi. W przypadku podejrzenia PML leczenie produktem leczniczym Zeposia® należy zawiesić do czasu wykluczenia PML na podstawie odpowiedniej oceny diagnostycznej. W przypadku potwierdzenia PML należy przerwać leczenie ozanimodem.

Wcześniejsze/jednoczesne leczenie lekami przeciwnowotworowymi, immunosupresyjnymi lub immunomodulującymi

W badaniach klinicznych chorzy, którzy otrzymywali produkt leczniczy Zeposia®, nie otrzymywali jednocześnie leczenia przeciwnowotworowego, niekortykosteroidowymi immunosupresantami lub immunomodulującego stosowanych w leczeniu MS. Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania terapii przeciwnowotworowych, immunomodulujących lub immunosupresyjnych (w tym kortykosteroidów) ze względu na ryzyko addytywnego działania układu odpornościowego podczas takiej terapii. Rozpoczynając przyjmowanie produktu leczniczego Zeposia® po lekach immunosupresyjnych, należy wziąć pod uwagę czas i sposób ich działania, aby uniknąć niezamierzonego addytywnego działania immunosupresyjnego.

Szczepienia

Chorzy bez historii ospy wietrznej w wywiadzie, potwierdzonej przez lekarza lub bez dokumentacji pełnego cyklu szczepień przeciwko VZV powinni zostać przebadani na obecność przeciwciał przeciwko VZV przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Zeposia®. Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Zeposia® zaleca się przeprowadzenie pełnego cyklu szczepień u chorych z ujemnym wynikiem przeciwciał przeciw ospie wietrznej, po czym rozpoczęcie leczenia ozanimodem należy odłożyć na 4 tygodnie, aby zapewnić pełny efekt szczepienia. Brak jest danych klinicznych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa szczepień u chorych przyjmujących ozanimod. Szczepienia mogą być mniej skuteczne, jeśli są podawane podczas leczenia. Jeśli wymagane są atenuowane żywe szczepionki, należy je podać co najmniej 1 miesiąc przed rozpoczęciem stosowania OAZ. Należy również unikać stosowania atenuowanych żywych szczepionek w trakcie i przez 3 miesiące po terapii produktem leczniczym Zeposia®.

Bradyarytmia i opóźnienia przewodzenia przedsionkowo-komorowego

Ponieważ rozpoczęcie leczenia produktem leczniczym Zeposia® może spowodować przemijające zmniejszenie częstości akcji serca i opóźnienie przewodzenia przedsionkowo-komorowego, należy zastosować schemat zwiększania dawki w celu osiągnięcia dawki podtrzymującej.

Produkt leczniczy Zeposia® nie był badany u chorych, u których stwierdzono:

- zawał mięśnia sercowego, niestabilną dławicę piersiową, udar mózgu, przemijający atak niedokrwienny lub niewyrównaną niewydolność serca wymagającą hospitalizacji w ciągu ostatnich 6 miesięcy;
- niewydolność serca klasy III/IV wg. New York Heart Association;
- zaburzenia przewodzenia lub rytmu serca, w tym zespół chorego węzła zatokowego, znaczne wydłużenie odstępu QT (QTcF >450 msec u mężczyzn, >470 msec u kobiet), czynniki ryzyka wydłużenia odstępu QT lub inne zaburzenia przewodzenia lub choroby serca, które w opinii lekarza mogą zagrozić zdrowiu chorego;
- inne istniejące wcześniej choroby kardiologiczne o przebiegu stabilnym, u chorych bez uzyskanej zgody kardiologa;
- ciężki nieleczony bezdech senny;
- tętno spoczynkowe <55 uderzeń na minutę (bpm) na początku badania.

Zmniejszenie tętna

Rozpoczęcie stosowania produktu leczniczego Zeposia® może spowodować przemijające zmniejszenie częstości akcji serca. W badaniach klinicznych, po podaniu początkowej dawki 0,23 mg produktu leczniczego Zeposia®, największe średnie zmniejszenie częstości akcji serca (o 1,2 uderzeń na minutę w stosunku do wartości wyjściowej) wystąpiło w 5. godzinie w 1. dniu, powracając do stanu bliskiego wartości początkowej w 6. godzinie. Maksymalny wpływ ozanimodu na częstość akcji serca wystąpił w 8. dniu. Nie obserwowano tętna poniżej 40 uderzeń na minutę. Rozpoczęcie przyjmowania produktu leczniczego Zeposia® bez stopniowego zwiększania dawki może spowodować większe spowolnienie akcji serca.

W badaniach klinicznych bradykardię zgłaszano w dniu rozpoczęcia leczenia u 0,6% chorych leczonych produktem leczniczym Zeposia®, natomiast w porównywanej grupie chorych otrzymujących IFN beta-1a nie zaobserwowano żadnych zmian. Po pierwszej dobie częstość

występowania bradykardii wynosiła 0,8% u chorych leczonych produktem leczniczym Zeposia[®] w porównaniu z 0,7% chorych, którzy otrzymywali IFN beta-1a.

Opóźnienia przewodzenia przedsionkowo-komorowego

Rozpoczęcie leczenia produktem leczniczym Zeposia[®] może spowodować przemijające opóźnienia przewodzenia przedsionkowo-komorowego. W przypadku większej ekspozycji na ozanimod niż zalecana (bez dostosowywania dawki), u zdrowych ochotników obserwowano bloki przedsionkowo-komorowe pierwszego i drugiego stopnia typu 1. W badaniach klinicznych ze zwiększaniem dawki, u chorych leczonych produktem leczniczym Zeposia[®], nie zgłaszano bloków przedsionkowo-komorowych drugiego lub trzeciego stopnia.

Jeśli rozważane jest leczenie ozanimodem, należy zasięgnąć porady kardiologa w przypadku osób:

- ze znacznym wydłużeniem odstępu QT (QTcF >450 msec u mężczyzn, >470 msec u kobiet);
- z zaburzeniami rytmu serca wymagającymi leczenia lekami przeciwaritmicznymi klasy 1a lub III;
- z chorobą niedokrwienną serca, niewydolnością serca, po zatrzymaniu krążenia lub po zawale mięśnia sercowego w wywiadzie, chorobą naczyń mózgowych i niekontrolowanym nadciśnieniem;
- z blokiem AV II stopnia Mobitz lub wyższym, zespołem chorego węzła zatokowego lub blokiem zatokowo-predsionkowym.

Czynność wątroby

U chorych otrzymujących OZA może wystąpić zwiększenie aktywności aminotransferaz. Przed rozpoczęciem leczenia należy uzyskać dane aktualne (uzyskane w ciągu 6 miesięcy) dotyczące poziomów transaminazy i bilirubiny.

W badaniach klinicznych zwiększenie aktywności AIAT do 5-krotnie przekraczającej GGN lub większe wystąpiło u 1,6% chorych leczonych produktem leczniczym Zeposia[®] 0,92 mg i 1,3% chorych, którzy otrzymywali IFN beta-1a. Podwyższenie $\geq 3x$ GGN wystąpiło u 5,5% chorych leczonych ozanimodem i 3,1% chorych, którzy otrzymywali IFN beta-1a. Mediana czasu do wystąpienia 3-krotnego podwyższenia aktywności AIAT wynosiła 6 miesięcy. Większość (79%) chorych kontynuowała leczenie ozanimodem, przy czym wartości wracały do $< 3x$ GGN w ciągu około 2-4 tygodni.

W badaniach klinicznych stosowanie produktu leczniczego Zeposia® przerywano z powodu potwierdzonego podwyższenia aktywności AIAT >5x GGN. Ogólny wskaźnik przerwania leczenia z powodu zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych wyniósł 1,1% chorych leczonych ozanimodem w dawce 0,92 mg i 0,8% chorych otrzymujących IFN beta-1a.

Chorzy, u których wystąpią objawy wskazujące na zaburzenia czynności wątroby, takie jak bezprzyczynowe nudności, wymioty, ból brzucha, zmęczenie, jadłowstręt lub żółtaczka i/lub ciemny mocz, powinni poddać się badaniu enzymów wątrobowych, a leczenie ozanimodem należy przerwać w przypadku potwierdzenia znacznego uszkodzenia wątroby.

Osoby z aktywnością AspAT lub AIAT >1,5x GGN wykluczono z badań. Chociaż nie ma danych wskazujących na zwiększone ryzyko wystąpienia podwyższonych wartości testów czynnościowych wątroby podczas stosowania ozanimodu, należy zachować ostrożność względem chorych z przebytymi poważnymi chorobami wątroby.

Zagrożenie dla płodu

Brak jest badań dotyczących stosowania OZA u kobiet w ciąży. Ponieważ eliminacja produktu leczniczego Zeposia® z organizmu trwa około 3 miesięcy, kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczną metodę antykoncepcji, aby uniknąć ciąży w trakcie leczenia i przez 3 miesiące po jego zakończeniu.

Wpływ na ciśnienie tętnicze krwi

W badaniach klinicznych u chorych leczonych ozanimodem wystąpił średni wzrost ciśnienia skurczowego o około 1–2 mmHg w porównaniu z chorymi otrzymującymi IFN beta-1a, u których nie zaobserwowano wpływu na ciśnienie rozkurczowe. Wzrost ciśnienia skurczowego został po raz pierwszy wykryty po około 3 miesiącach leczenia i utrzymywał się przez cały okres leczenia. Nadciśnienie tętnicze zgłaszano jako działanie niepożądane u 3,9% chorych przyjmujących OZA 0,92 mg i u 2,1% chorych otrzymujących IFN beta-1a. Podczas leczenia ozanimodem należy monitorować ciśnienie krwi i odpowiednio leczyć nieprawidłowości.

Niektóre pokarmy, zawierające bardzo duże ilości (>150 mg) tyraminy, mogą powodować ciężkie nadciśnienie tętnicze z powodu potencjalnej interakcji tyraminy z OZA (również u chorych przyjmujących OZA w zalecanych dawkach). Ze względu na zwiększoną wrażliwość na tyraminę należy doradzić chorym unikanie pokarmów zawierających bardzo duże ilości tyraminy podczas przyjmowania OZA.

Układ oddechowy

Obserwowano zależne od dawki zmniejszenie bezwzględnej natężonej jednosekundowej objętości wydechowej (FEV1) u chorych leczonych OZA już po 3 miesiącach od rozpoczęcia leczenia. W analizach zbiorczych badań klinicznych, spadek bezwzględnej FEV1 w stosunku do wartości wyjściowej u chorych leczonych ozanimodem w porównaniu z chorymi, którzy otrzymywali IFN beta-1a wyniósł 60 ml (95% CI: -100, -20) po 12 miesiącach. Średnia różnica w odsetku wartości FEV1 po 12 miesiącach między chorymi leczonymi OZA a chorymi, którzy otrzymywali IFN beta-1a wynosiła 1,9% (95% CI: -2,9, -0,8). Zależne od dawki zmniejszenie natężonej pojemności życiowej płuc (FVC) zaobserwowano również w 3. Miesiącu w zbiorczych analizach porównujących chorych leczonych OZA z tymi, którzy otrzymywali IFN beta-1a, w innych punktach czasowych nie zaobserwowano znaczących redukcji. Nie ma wystarczających informacji, aby określić odwracalność spadku FEV1 lub FVC po odstawieniu OZA. Jeden chory przerwał leczenie produktem leczniczym Zeposia® z powodu duszności. Jeśli istnieją wskazania kliniczne, podczas leczenia produktem leczniczym Zeposia® należy przeprowadzić spirometryczną ocenę czynności oddechowej.

Obrzęk płamki

Modulatory S1P, w tym produkt leczniczy Zeposia® są związane ze zwiększonym ryzykiem obrzęku płamki żółtej. W badaniach klinicznych obrzęk płamki obserwowano u 0,3% chorych leczonych OZA i u 0,3% chorych otrzymujących IFN beta-1a. Zaleca się wykonanie okulistycznej oceny dna oka, w tym płamki żółtej, u wszystkich chorych w dowolnym momencie, jeśli wystąpią jakiegokolwiek zmiany widzenia podczas stosowania OZA. Nie oceniano kontynuacji leczenia produktem leczniczym Zeposia® u chorych z obrzękiem płamki. Decyzja o zaprzestaniu stosowania OZA musi uwzględniać potencjalne korzyści i ryzyko dla danego chorego.

Obrzęk płamki u chorych z zapaleniem błony naczyniowej oka lub cukrzycą w wywiadzie

Chorzy z zapaleniem błony naczyniowej oka oraz chorzy z cukrzycą w wywiadzie są narażeni na zwiększone ryzyko obrzęku płamki żółtej podczas leczenia ozanimodem. Częstość występowania obrzęku płamki żółtej jest również zwiększona u chorych z MS z zapaleniem błony naczyniowej oka w wywiadzie. Oprócz badania dna oka, w tym płamki żółtej, przed leczeniem, chorzy z MS z cukrzycą lub zapaleniem błony naczyniowej oka w wywiadzie powinni być poddawani regularnym badaniom kontrolnym.

Zespół tylnej odwracalnej encefalopatii (ang. *posterior reversible encephalopathy syndrome, PRES*)

Zgłaszano rzadkie przypadki PRES u chorych otrzymujących modulator receptora S1P. W kontrolowanych badaniach klinicznych z OZA zgłoszono jeden przypadek PRES. Jeżeli u chorego leczonego OZA pojawią się nieoczekiwane objawy neurologiczne lub psychiatryczne (np. deficyty poznawcze, zmiany behawioralne, korowe zaburzenia widzenia lub jakiegokolwiek inne neurologiczne objawy korowe), wszelkie symptomy wskazujące na wzrost ciśnienia wewnątrzczaszkowego, lub przyspieszone pogorszenie neurologiczne, lekarz powinien niezwłocznie przeprowadzić pełne badanie fizykalne i neurologiczne oraz rozważyć rezonans magnetyczny. Objawy PRES są zwykle odwracalne, ale mogą przekształcić się w udar niedokrwienny lub krwotok mózgowy. Opóźnienie w rozpoznaniu i leczeniu może prowadzić do trwałych następstw neurologicznych. W przypadku podejrzenia PRES należy przerwać leczenie produktem leczniczym Zeposia®.

Niezamierzone dodatkowe działanie immunosupresyjne po wcześniejszym leczeniu lekami immunosupresyjnymi lub immunomodulującymi

W przypadku zmiany leczenia z leków o przedłużonym działaniu immunologicznym należy wziąć pod uwagę okres półtrwania i sposób działania tych leków, aby uniknąć niezamierzonego addytywnego działania immunosupresyjnego, jednocześnie minimalizując ryzyko reaktywacji choroby podczas rozpoczynania stosowania OZA. Nie zaleca się rozpoczynania leczenia produktem leczniczym Zeposia® po leczeniu alemtuzumabem.

Poważny wzrost niepełnosprawności po zaprzestaniu leczenia

Po odstawieniu modulatora receptora S1P rzadko opisywano ciężkie zaostrzenie choroby, w tym jej rzut. Po przerwaniu leczenia ozanimodem należy wziąć pod uwagę możliwość ciężkiego zaostrzenia choroby. Po przerwaniu leczenia produktem leczniczym Zeposia® należy obserwować chorych pod kątem znacznego zwiększenia niepełnosprawności i, jeśli to konieczne, zastosować odpowiednie leczenie.

Wpływ na układ odpornościowy po zaprzestaniu leczenia

Po zaprzestaniu leczenia produktem leczniczym Zeposia®, średni czas powrotu ilości limfocytów we krwi obwodowej do normalnego zakresu wynosił 30 dni, przy czym u około 90% chorych powrót do normy nastąpił w ciągu 3 miesięcy. Stosowanie leków immunosupresyjnych w tym okresie może prowadzić do addytywnego działania na układ odpornościowy, dlatego

należy zachować ostrożność podczas rozpoczynania stosowania innych leków 4 tygodnie po ostatniej dawce produktu Zeposia®.

3.20.3. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy WHO UMC

Na stronie internetowej *centralnej bazy danych Światowej Organizacji Zdrowia*, zawierającej informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków odnaleziono dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania ozanimodu. Informacje zamieszczone na tej stronie internetowej **nie stanowią potwierdzenia potencjalnego związku pomiędzy lekiem, a obserwowanym zdarzeniem, w związku z tym, zgodnie z przyjętym założeniem, dalej nazywane będą zdarzeniami niepożądanymi.**

W *bazie WHO UMC* odnotowano liczby przypadków zdarzeń niepożądanych wskazane w poniższej tabeli.

Tabela 75.

Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych ozanimodem

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	2
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	1
Zaburzenia układu nerwowego	1
Zaburzenia w obrębie oka	1
Zaburzenia żołądka i jelit	1
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	1
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	1

Zgłoszono dwa przypadki zakażeń i zarażeń pasożytniczych (zapalenie wyrostka robaczkowego oraz zapalenie nerwu przedstonkowego), pozostałe zdarzenia niepożądane: zaburzenia metabolizmu i odżywiania, zaburzenia układu nerwowego, zaburzenia w obrębie oka, zaburzenia żołądka i jelit, zaburzenia skóry i tkanki podskórnej oraz zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania zaobserwowano w pojedynczych przypadkach.

3.20.4. Ocena bezpieczeństwa na podstawie analizy MAIC (Swallow 2020)

Jako dodatkowe źródło danych odnośnie bezpieczeństwa ozanimodu wykorzystano dane z publikacji *Swallow 2020*. W publikacji tej przedstawiono wyniki porównania pośredniego metodą MAIC, którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa ozanimodu względem fingolimodu.

Publikacja ta, ze względu na uwzględniony komparator nie spełnia kryteriów włączenia do analizy, jednak jej wyniki są niezwykle cenne ze względu na fakt iż, fingolimod należy do tej samej grupy leków modulujących czynność receptorów 1-fosforanu sfingozyny oraz jest obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce w ramach Programu Lekowego B.46: *Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego lub pierwotnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)*. Badania uwzględnione w analizie MAIC to: *SUNBEAM, RADIANCE B, FREEDOMS I, FREEDOMS II oraz TRANSFORMS*.

Analiza bezpieczeństwa obejmowała ocenę parametrów kardiologicznych monitorowanych po podaniu pierwszej dawki leków, po roku oraz po dwóch latach leczenia. Wyniki te obejmowały m.in.: zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia, wszystkie poważne zdarzenia niepożądane, zgon chorego.

W porównaniu z fingolimodem (FIN), stosowanie ozanimodu wiązało się ze znacznie niższymi wskaźnikami częstości występowania zaburzeń serca i układu krążenia tj. zaburzeniami przewodzenia przedsionkowo-komorowego (RD ang. *risk difference* – różnica ryzyka: -3,5%), blokiem przedsionkowo-komorowym I stopnia (RD: -3,0%), a także z mniejszym ryzykiem konieczności monitorowania chorych >6 godzin po podaniu leku (RD: -8,3%) oraz w 2. dniu od przyjęcia dawki leku (RD: -2,6%; wszystkie $p < 0,001$). Ozanimod (0,92 mg/d) wiązał się z istotnie mniejszą redukcją ciśnienia skurczowego (różnica średnich: 2,2 mm Hg) oraz rozkurczowego (różnica średnich: 5,0 mm Hg) przy podaniu pierwszej dawki w porównaniu z fingolimodem ($p < 0,001$).

Ozanimod (0,92 mg/d) wiązał się również ze znacznie mniejszym ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem w porównaniu z fingolimodem (0,5 mg). Ponadto u chorych otrzymujących OZA obserwowano niższe ryzyko zmniejszenia częstości akcji serca, wszelkich nieprawidłowości w przewodzeniu oraz bloku przedsionkowo-komorowego po podaniu

pierwszej dawki, a także mniejszą konieczność przedłużonego monitorowania pierwszej dawki leku.

Różnice w bezpieczeństwie pomiędzy ozanimodem odnotowywano zarówno dla rocznego jak i dwuletniego okresu monitorowania terapii. Podczas rocznej obserwacji, chorzy otrzymujący OZA doświadczali mniejszego ryzyka wystąpienia: zdarzeń niepożądanych ogółem, zmniejszenia liczby limfocytów oraz nieprawidłowego wzrostu aktywności enzymów wątrobowych w porównaniu z chorymi otrzymującymi FIN. Z kolei w horyzoncie dwuletnim chorzy otrzymujący OZA doświadczali niższego ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia, zdarzeń niepożądanych ogółem, infekcji opryszczkowych, bradykardii i nieprawidłowego zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych w porównaniu z chorymi otrzymującymi FIN.

W analizie tej oceniano również skuteczność OZA vs FIN. Ozanimod i fingolimod były porównywalne pod względem zmniejszenia rocznych wskaźników rzutów (ARR) i odsetka chorych z potwierdzoną progresją niepełnosprawności CDP 3m i CDP 6m. W rocznej ocenie ARR nie stwierdzono istotnych różnic w rocznym wskaźniku rzutów między obiema grupami (RR: 1,08; $p = 0,80$), Podobny odsetek chorych w obu grupach był wolny od 3-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności (różnica: 1,1%; $p = 0,72$). Porównanie między ozanimodem i fingolimodem w przypadku CDP 6m nie było wykonalne, ponieważ nie przedstawiono danych w badaniu dla fingolimodu. W 2-letniej ocenie również nie stwierdzono istotnych różnic w ARR między grupami (RR: 1,06; $p = 0,78$). Podobny odsetek chorych w obu grupach był wolny od 3-miesięcznej (różnica: 5,2%; $p = 0,12$) i 6-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności (różnica: 0,9%; $p = 0,76$).

Dowody pochodzące z przeprowadzonej analizy MAIC wskazują, że pomimo, iż leki te należą do tej samej grupy terapeutycznej ozanimod cechuje się dużo korzystniejszym profilem bezpieczeństwa, przy zachowanej zbliżonej skuteczności.

4. Ograniczenia

Biorąc pod uwagę wszystkie posiadane informacje, autorzy wskazują następujące ograniczenia analizy:

- spośród wszystkich alternatywnych terapii modyfikujących przebieg choroby możliwe było wykonanie porównania bezpośredniego na podstawie randomizowanych badań klinicznych jedynie dla OZA vs IFN beta-1a. Dla pozostałych komparatorów nie odnaleziono badań RCT bezpośrednio porównujących je z ozanimodem w populacji docelowej (warto podkreślić, że pomimo ograniczenia przeprowadzono w analizie bezpośrednie porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną – zgodnie z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań);
- brak możliwości wykonania porównania bezpośredniego z fumaranem dimetylu i teryflunomidem – w raporcie przedstawiono wyniki porównania pośredniego, które wykonano techniką MAIC. Technika MAIC posiada ograniczenia jednak jest jedną z metod statystycznych zyskujących co raz większe znaczenie, ponieważ w przeciwieństwie do klasycznej metody porównania pośredniego metodą Bucher’a czy metaanalizy sieciowej bazujących wyłącznie na danych zagregowanych, wykorzystując dane jednostkowe dla ocenianej interwencji pozwala na ich dopasowanie do danych dla komparatorów. Wykorzystanie metody MAIC było uzasadnione, gdyż analiza MAIC umożliwiła zniesienie heterogeniczności badań, a w konsekwencji zmniejszenie błędu systematycznego i wiarygodniejsze porównanie interwencji;
- część danych wykorzystanych w analizie przedstawiono na podstawie danych z materiałów konferencyjnych, należy więc traktować je z ostrożnością, zostały one jednak włączone z uwagi na brak zawartych w nich informacji w publikacjach pełnotekstowych;
- wyniki długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa przedstawione dla ozanimodu pochodzą z badania trwającego *DAYBREAK* – w analizie wykorzystano najnowsze z aktualnie dostępnych danych, jednak nie są to ostateczne wyniki badań;
- W odniesieniu do dwóch punktów końcowych: „zmiany wyniku w skali EDSS” i „odsetek chorych wolnych od rzutów choroby” przedstawiono wyniki zaczerpnięte jedynie z badania *DAYBREAK*, nie przedstawiono ich dla badań pierwotnych włączonych do analizy gdyż wyniki te nie były one dostępne.

- włączono trzy przeglądy systematyczne spełniające kryterium populacji i interwencji – przeglądy były bardzo niskiej jakości wg oceny AMSTAR 2. Publikacja *Derfuss 2020* dotyczy „szybkiego przeglądu” (ang. *rapid review*), który jest formą syntezy informacji, w której elementy procesu przeglądu systematycznego są upraszczane lub pomijane w celu uzyskania informacji w odpowiednim czasie co wpływa na jakość uzyskanych wyników. Przegląd systematyczny *ab. konf. Tencer 2019* został przedstawiony w formie abstraktu konferencyjnego w związku z czym nie uwzględniono w nim części informacji. Natomiast przegląd *Sun 2020* dotyczył oceny skuteczności oraz tolerancji ozanimodu w leczeniu RRMS na podstawie wyników przeprowadzonej metaanalizy;
- Wyniki badania *OPTIMUM* wykorzystane w analizie MAIC zostały opublikowane wyłącznie w postaci prezentacji konferencyjnej.

5. Podsumowanie i wnioski końcowe

W ramach analizy klinicznej oceniono skuteczność i bezpieczeństwo leczenia ozanimodem względem interferonu beta-1a, fumaranu dimetylu oraz teryflunomidu w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego (RRMS). W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono dane, które pozwoliły na porównanie bezpośrednio na podstawie badania RCT opiniowanej technologii medycznej wyłącznie z interferonem beta-1a. Porównanie z fumaranem dimetylu i teryflunomidem zostało ocenione na podstawie dwóch analiz MAIC.

OZA vs IFN beta-1a

Ocena skuteczności

W analizie skuteczności OZA względem IFN beta-1a **wykazano istotną statystycznie przewagę ozanimodu** w ocenie rocznego wskaźnika rzutów. Skorygowany współczynnik ARR odpowiednio w badaniach *SUNBEAM* i *RADIANCE B* w grupie badanej wynosił 0,181 i 0,172, a w grupie kontrolnej – 0,350 i 0,276. W badaniu *SUNBEAM* procentowa redukcja ARR w porównaniu z IFN beta-1a pod koniec okresu leczenia wynosiła ok. 48%, z kolei w badaniu *RADIANCE B* procentowa redukcja ARR po 24 miesiącach leczenia wynosiła ok. 38%.

W obu badaniach różnica między OZA a IFN beta-1a w ocenie nowych lub nowopowiększonych ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych **była istotna**

statystycznie na korzyść grupy badanej. Wartość ta odpowiednio w badaniach *SUNBEAM* i *RADIANCE B* w grupie badanej wynosiła 1,465 i 1,835, a w grupie kontrolnej – 2,836 i 3,183. W badaniu *SUNBEAM* procentowa redukcja liczby nowych lub nowopowiększonych ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych pod koniec okresu leczenia wynosiła ok. 48%, z kolei w badaniu *RADIANCE B* po 24 miesiącach leczenia wynosiła ok. 42%. Również w obu badaniach różnica między OZA a IFN beta-1a w ocenie nowych ognisk demielinizacyjnych widocznych po wzmocnieniu gadolinem **była istotna statystycznie na korzyść grupy badanej.** Wartość ta odpowiednio w badaniach *SUNBEAM* i *RADIANCE B* w grupie badanej wynosiła 0,160 i 0,176, a w grupie kontrolnej – 0,433 i 0,373. W badaniu *SUNBEAM* procentowa redukcja liczby nowych ognisk demielinizacyjnych widocznych po wzmocnieniu gadolinem pod koniec okresu leczenia wynosiła ok. 63,0%, z kolei w badaniu *RADIANCE B* po 24 miesiącach leczenia wynosiła ok. 52,9%.

W odniesieniu do progresji choroby, nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy między grupami (potwierdzona progresja niepełnosprawności po 3 i 6 miesiącach na podstawie EDSS występowała u zbliżonego odsetka chorych w grupie kontrolnej oraz w grupie badanej).

W badaniach *SUNBEAM* i *RADIANCE B* analizowano zmianę objętości mózgu, zmianę objętości istoty szarej kory mózgu oraz zmianę objętości wzgórza wyrażone jako średnia lub mediana. W obu badaniach objętości te uległy zmniejszeniu w stosunku do wyniku początkowego w niższym stopniu u chorych leczonych ozanimodem, a różnice względem interferonu były znamienne statystycznie.

Ocena bezpieczeństwa

Zarówno w grupie badanej, jak i kontrolnej w czasie ≥ 12 i 24 miesięcy obserwacji nie odnotowano żadnych zgonów. W ocenie ciężkich zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami, a ich występowanie raportowano u niewielkiego odsetka w obu grupach (ok. 6,5%). W ocenie ciężkich zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia wykazano **istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy badanej** w obrębie zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (objawy grypopodobne). Ocena zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia ogółem wykazała **istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy badanej**.

OZA vs FD

W ramach porównania skuteczności OZA vs FD analizowano chorych na podstawie porównania MAIC obejmującego badania: *SUNBEAM*, *RADIANCE B*, *CONFIRM* oraz *DEFINE*.

Ocena skuteczności

Różnica między OZA a FD w ocenie rocznego wskaźnika rzutów choroby **była istotna statystycznie na korzyść grupy badanej**. Różnica w ocenie częstości rzutów choroby w trakcie trwania leczenia również była **istotna statystycznie na korzyść grupy badanej**. Przyjmowanie OZA 0,92 mg wiązało się z **istotnie statystycznie zmniejszonym ryzykiem CDP 3m** (wyrażonym parametrem HR) względem FD, jednak różnice te nie były istotne statystycznie odniesieniu do CDP 6m.

Ocena bezpieczeństwa

Przyjmowanie ozanimodu 0,92 mg/d było związane z **istotnie statystycznie mniejszym ryzykiem** wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych w porównaniu z FD (w grupie stosującej OZA odsetek ten wynosił 5,4% z kolei w grupie FD 17,6%), **istotnie statystycznie mniejszym ryzykiem** zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia w porównaniu z FD. (grupie stosującej OZA odsetek ten wynosił 3,1% z kolei w grupie FD 22,5%) oraz **istotnie statystycznie mniejszym ryzykiem** wystąpienia zdarzeń niepożądanych w porównaniu z FD (w grupie stosującej OZA odsetek ten wynosił 69,0% z kolei w grupie FD 95,3%).

OZA vs TER

Porównanie skuteczności OZA vs TER wykonano na podstawie analizy MAIC obejmującej badania: *SUNBEAM*, *RADIANCE B*, *ASCLEPIOS I*, *ASCLEPIOS II*, *OPTIMUM*, *TEMPO*, *TENERE* oraz *TOWER*. Jedno badanie dotyczące teryflunomidu (*TENERE*) i dwa badania dotyczące ozanimodu (*SUNBEAM* i *RADIANCE B*) zawierały wspólny komparator IFN beta-1a. Na tej podstawie autorzy wykonali zakotwiczone porównania teryflunomidu z ozanimodem (*MAIC 2A*). W oparciu o wyjściową charakterystykę chorych, zaobserwowano różnice w odniesieniu do liczby chorych otrzymujących wcześniej DMT. Obecność wcześniejszej terapii DMT jest uważana za potencjalnie istotny modyfikator efektu leczenia, na podstawie danych klinicznych. Aby zmaksymalizować wykorzystanie wszystkich dostępnych danych i dostarczyć danych dotyczących progresji choroby autorzy przeprowadzili niezakotwiczone badanie (*MAIC 2B*) w celu uzyskania względnych efektów leczenia między teryflunomidem

i ozanimodem oraz porównane z wynikami z *MAIC 2A*. Porównanie niezakotwiczone zostało przygotowane przez autorów na podstawie badań: *SUNBEAM*, *RADIANCE A*, *TOWER*, *TEMPO*, *ASCLEPIOS I i II*, *OPTIMUM*.

Ocena skuteczności

Różnica między OZA a TER w ocenie rocznego wskaźnika rzutów choroby **była istotna statystycznie na korzyść grupy badanej**. Różnica w ocenie częstości rzutów choroby w trakcie trwania leczenia była **istotna statystycznie na korzyść grupy badanej**. Przyjmowanie OZA 0,92 mg wiązało się z **istotną statystycznie** poprawą CDP 3m (wyrażonej parametrem HR) względem TER, jednak różnice te nie były istotne statystycznie odniesieniu do CDP 6m.

Ocena bezpieczeństwa

Przyjmowanie ozanimodu 0,92 mg/d było związane z [REDAKTOWANE] ryzykiem wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych w porównaniu z TER (w grupie stosującej OZA odsetek ten wynosił [REDAKTOWANE] z kolei w grupie TER [REDAKTOWANE]), z [REDAKTOWANE] ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia w porównaniu z TER (w grupie stosującej OZA odsetek ten wynosił [REDAKTOWANE] z kolei w grupie TER [REDAKTOWANE]) oraz [REDAKTOWANE] ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych w porównaniu z TER (grupie stosującej OZA odsetek ten wynosił [REDAKTOWANE] z kolei w grupie TER [REDAKTOWANE]). Analiza niezakotwiczona również wykazała [REDAKTOWANE]

Uzupełniająca analiza skuteczności i bezpieczeństwa

Długookresową ocenę skuteczności i bezpieczeństwa OZA 0,92 mg przeprowadzono na podstawie przedłużonego, otwartego, trwającego badania *DAYBREAK* u chorych z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego (RMS). W badaniu wzięli udział chorzy, którzy wcześniej ukończyli badania kliniczne fazy I (*NCT02797015*), II (*RADIANCE A – faza przedłużona*) i III (*SUNBEAM*, *RADIANCE B*) dla ozanimodu. Wszyscy chorzy włączeni do badania *DAYBREAK* otrzymują OZA 0,92 mg/d. Głównym celem badania *DAYBREAK* jest ocena długoterminowego bezpieczeństwa i tolerancji ozanimodu, obejmująca monitorowanie zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia (TEAE). Drugorzędowym celem jest ocena długoterminowej skuteczności.

Skorygowane wartości ARR podczas badań fazy III wynosiły 0,246 i 0,153 wśród uczestników leczonych odpowiednio IFN beta-1a i OZA 0,92 mg. Całkowity skorygowany roczny wskaźnik rzutów podczas badania *DAYBREAK* (data odcięcia: 20 grudnia 2019 r.) wynosiła 0,112. Chorzy, którzy kontynuowali dawkę 0,92 mg ozanimodu z któregośkolwiek z badań fazy I, II i III, mieli utrzymujący się niski roczny wskaźnik rzutów podczas dodatkowego czasu ekspozycji. Również chorzy, który przyjmowali podczas wcześniejszych badań dawkę 0,46 mg/d OZA mieli nieco niższy ARR podczas dodatkowego czasu ekspozycji na lek w dawce 0,92 mg/d. Wśród osób, które otrzymały IFN w badaniach fazy III wynik ARR był znacznie niższy po zmianie na 0,92 mg ozanimodu w badaniu *DAYBREAK*. W ciągu pierwszych 12 miesięcy badań fazy III, chorzy mieli średnio 6,7 i 3,8 nowych lub nowopowiększonych ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych, odpowiednio, po leczeniu IFN beta-1a lub ozanimodem 0,92 mg. W ciągu pierwszych 12 miesięcy badania *DAYBREAK* ci sami uczestnicy mieli podobną średnią liczbę nowych lub nowopowiększonych ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych.

W ciągu pierwszych 12 miesięcy badań fazy III, chorzy mieli średnio 0,7 i 0,2 nowych ognisk demielinizacyjnych widocznych po wzmocnieniu Gd, odpowiednio, po leczeniu IFN beta-1a lub ozanimodem 0,92 mg. W ciągu pierwszych 12 miesięcy badania *DAYBREAK* chorzy leczeni OZA 0,92 mg/d w badaniach fazy III mieli podobną średnią liczbę ognisk demielinizacyjnych widocznych po wzmocnieniu Gd. Chorzy leczeni wcześniej IFN beta-1a i OZA 0,46 mg/d mieli niższą średnią liczbę ognisk demielinizacyjnych.

W badaniu *DAYBREAK* zgłoszono ogółem 2 (0,1%) przypadki wystąpienia zgonów (zgony te prawdopodobnie nie były związane z leczeniem), 236 (9,5%) przypadków wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia. Ciężkie zdarzenia niepożądane u chorych leczonych ozanimodem wystąpiły z podobną częstością między badaniami fazy III, a badaniem *DAYBREAK*. Zgłoszono również ogółem 56 (2,2%) przypadków wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia prowadzących do przerwania leczenia. W badaniu *DAYBREAK* (data odcięcia: 20 grudnia 2019 r.) z najwyższą częstością zgłoszono następujące zdarzenia niepożądane: zapalenie błony śluzowej nosa i gardła (17,9%), ból głowy (14,0%) zakażenia górnych dróg oddechowych (9,9%) oraz limfopenię (9,6%).

Dodatkowe dane dotyczące bezpieczeństwa

Stosunek korzyści do ryzyka produktu leczniczego Zeposia® oceniono na podstawie dokumentu *EMA 2020* i uznano za korzystny w analizowanym wskazaniu. Profil

bezpieczeństwa OZA w populacji RMS nie wykazał żadnych nieoczekiwanych wyników w porównaniu z innymi modulatorami receptora S1P. Na podstawie przeglądu danych dotyczących jakości, bezpieczeństwa i skuteczności, komitet EMA uznał w drodze konsensusu, że **korzyści płynące ze stosowania produktu Zeposia® przewyższają ryzyko we wskazaniu leczenia dorosłych chorych z RRMS z aktywną chorobą.**

Wnioski

Analiza skuteczności ozanimodu względem interferonu beta-1a, fumaranu dimetylu i teryflunomidu wykazała znamienne przewagę ozanimodu dla kluczowych efektów zdrowotnych. Analiza profilu bezpieczeństwa ozanimodu wykazała, że częstość występowania zdarzeń niepożądanych w porównaniu z komparatorami jest niższa. Mając na uwadze korzyści płynące z zastosowania ozanimodu i jednocześnie uwzględniając obszary ryzyka związane z jego zastosowaniem, można wnioskować, że **profil bezpieczeństwa jest akceptowalny.**

Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, iż **zasadnym jest stosowanie ozanimodu w praktyce klinicznej i należy go uznać za skuteczną metodę terapii RRMS, o bardzo korzystnym profilu bezpieczeństwa, która będzie mogła stanowić niezwykle cenną opcję terapeutyczną w przypadku objęcia jej finansowaniem ze środków publicznych.**

6. Dyskusja

Wybór leczenia RRMS wymaga zachowania starannej równowagi pomiędzy skutecznością, bezpieczeństwem, tolerancją oraz przestrzeganiem zaleceń przez chorego. Obecnie dostępne terapie nie spełniają w pełni tych wymagań, dlatego też nadal istnieje potrzeba rozwoju nowych terapii leczenia RRMS. Analogi interferonu beta oraz octan glatirameru (podawane w postaci iniekcji), są terapiami bezpiecznymi, a najczęściej wstępujące z niewielkimi zdarzenia niepożądane, to przede wszystkim objawy grypopodobne i reakcje w miejscu podania, jednakże terapie z korzystnym profilem bezpieczeństwa często wykazują niższą skuteczność, niż inne dostępne opcje terapeutyczne. W praktyce stosowane są również terapie doustne. Teryflunomid jest uważany za bezpieczną terapię doustną ze względu na fakt, że nie odnotowuje się występowania postępującej leukoencefalopatii wielogniskowej (PML, ang. *progressive multifocal leukoencephalopathy*), jednak jego skuteczność jest zbliżona do terapii IFN beta [*ChPL Aubagio*®]. Fumaran dimetylu oferuje wyższą skuteczność niż iniekcyjne DMT, jednak chorzy często doświadczają powikłań ze strony układu pokarmowego [*ChPL Tecfidera*®], które w badaniach eksperymentalnych, jak również w badaniach przeprowadzanych w warunkach praktyki klinicznej często prowadziły do przerwania terapii. Z

kolei fingolimod zarejestrowany tylko jako terapia stosowana w II linii leczenia lub u chorych z ciężką, szybko rozwijającą się postacią MS, z uwagi na zwiększone ryzyko sercowo-naczyniowe u chorych stosujących ten lek [*ChPL Gylenia*®], również kladrybina ze względu na swój profil bezpieczeństwa jest wskazana jest do stosowania u dorosłych w RRMS o dużej aktywności, potwierdzonej objawami klinicznymi lub wynikami diagnostyki obrazowej (MRI) [*ChPL Mavenclad*®].

Pojawia się zatem potrzeba rozszerzenia opcji terapeutycznych dla chorych z RRMS. Ozanimod jako skuteczna i bezpieczna terapia, podawana doustnie, pozwoliłaby zwiększyć jakość życia chorych, ograniczając przy tym ryzyko zdarzeń niepożądanych.

Wyniki uzyskane w ramach niniejszej analizy, dla populacji chorych na stwardnienie rozsiane, wskazują, iż ozanimod stanowi terapię o udowodnionej skuteczności i korzystnym profilu bezpieczeństwa. Na podstawie wykonanych porównań bezpośrednich opartych na wynikach badań RCT w 12- i 24-miesięcznym okresie obserwacji, stwierdzono wyższą skuteczność OZA względem IFN beta-1a, FD i TER. Ponadto wyniki wieloletniego stosowania OZA świadczą o utrzymującej się skuteczności oraz wysokim profilu bezpieczeństwa.

Wiarygodność wewnętrzną analizy oceniono na podstawie jakości badań włączonych do analizy. Jej wyniki oparte zostały na badaniach eksperymentalnych, które łącznie obejmują stosunkowo liczną grupą chorych. Stwierdzono tym samym, że wiarygodność wewnętrzna analizy jest wysoka.

Wiarygodność zewnętrzna analizy oceniona została jako wysoka, ponieważ w raporcie uwzględniono randomizowane badania kliniczne na dużej i różnorodnej populacji chorych. Badana w analizie populacja może zatem zostać uznana za reprezentatywną, a wyniki końcowe mogą mieć odniesienie w polskiej praktyce klinicznej.

Dla niniejszej analizy stwierdzono niskie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego.

W trakcie przeszukiwania rejestrów badań klinicznych dla populacji RRMS odnaleziono 4 publikacje opisujące badania kliniczne, w tym 1 zakończone (nieopublikowane), 1 badanie trwające, w fazie po zakończonej rekrutacji chorych oraz 2 badania trwające, w fazie rekrutacji chorych. Celem wymienionych badań jest m.in. określenie bezpieczeństwa i skuteczności OZA u chorych z rzutową postacią stwardnienia rozsianego oraz opis zmiany szybkości procesu poznawczego u chorych z RRMS leczonych OZA.

W wyniku wykonanego przeglądu systematycznego odnaleziono 3 przeglądy systematyczne (*Derfuss 2020* oraz *ab. konf. Tencer 2019*) spełniające kryterium populacji i interwencji. Odnalezione przeglądy wskazują na istotną skuteczność OZA w dawce 0,92 mg w porównaniu z innymi DMT oraz korzystny profil bezpieczeństwa (niższe ryzyko wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych). Zarówno przegląd *Derfuss 2020*, *ab. konf. Tencer 2019* jak i *Sun 2020* są przeglądami bardzo niskiej jakości wg oceny AMSTAR 2. Publikacja *Derfuss 2020* dotyczy „szybkiego przeglądu” (ang. *rapid review*), który jest formą syntezy informacji, w której elementy procesu przeglądu systematycznego są upraszczane lub pomijane w celu uzyskania informacji w odpowiednim czasie co wpływa na jakość uzyskanych wyników. Przegląd systematyczny *ab. konf. Tencer 2019* został przedstawiony w formie abstraktu konferencyjnego w związku z czym nie uwzględniono w nim części informacji. Z kolei przegląd *Sun 2020* dotyczył oceny skuteczności oraz tolerancji ozanimodu w leczeniu RRMS na podstawie wyników przeprowadzonej metaanalizy. Do przeglądu włączono 3 badania RCT: SUNBEAM, RADIANCE A oraz RADIANCE B

Wyniki analizy klinicznej zostały oparte przede wszystkim na porównaniu z jednym ze zdefiniowanych dla ozanimodu komparatorów (interferonem beta-1a). Nie odnaleziono badań randomizowanych umożliwiających bezpośrednio porównanie z pozostałymi komparatorami: fumaranem dimetylu, teryflunomidem. Ocenę względem fumaranu dimetylu i teryflunomidu wykonano za pomocą analizy MAIC. Należy mieć na uwadze, że analiza MAIC polega na korygowaniu wyników badań o zidentyfikowane różnice, istnieje zatem ryzyko niezidentyfikowania, a tym samym nieuwzględnienia wszystkich czynników zakłócających wyniki co może wiązać się z pojawianiem się błędów.

Podczas gdy bezpośrednio randomizowane badania kliniczne pozostają złotym standardem w badaniach porównawczych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa terapii, użytecznych dowodów mogą dostarczyć również pośrednie metody porównań. Coraz powszechniej używane są analizy MAIC, które pomimo niedoskonałości charakteryzują się wyższą wiarygodnością wewnętrzną w porównaniu z metaanalizami sieciowymi [*Diels 2020*]. Wyniki MAIC mogą dostarczyć aktualnych i wiarygodnych dowodów porównawczych, nawet jeśli dostępnych jest bardzo niewiele badań dotyczących leczenia będącego przedmiotem zainteresowania [*Coyte 2018*]. W ostatnich latach metodyka porównań pośrednich MAIC znalazła szczególne zastosowanie w analizach skuteczności i bezpieczeństwa terapii stwardnienia rozlanego. Metodologia MAIC została wykorzystana do porównania m.in. fumaranu dimetylu o opóźnionym uwalnianiu i fingolimodu [*Fox 2017*]. Ponadto niedawno

zastosowano metodologię MAIC do oceny porównawczej skuteczności kladrybiny i alemtuzumabu [Berardi 2019] oraz ozanimodu i fingolimod [Swallow 2019].

Należy podkreślić, że pomimo braku badań RCT bezpośrednio porównujących FD i TER z ozanimodem w populacji docelowej przeprowadzono w analizie bezpośrednie porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną – zgodnie z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań.

Uznano zatem za wystarczające przedstawienie wyników z badań porównujących OZA 0,92 mg/d względem INF beta-1a oraz wyników z analizy MAIC dla pozostałych komparatorów.

Ozanimod, fumaran dimetylu i teryflunomid mogą być podawane choremu doustnie, z kolei interferon beta-1a podaje się podskórnie. Taki sposób przyjmowania leków, w szczególności w wieloletnim horyzoncie czasowym wiąże się z szeregiem trudności, w tym także przypuszczalnym wpływem na jakość codziennego życia chorych.

Ozanimod wykazuje również wysoką skuteczność w porównaniu z fingolimodem (znajdującym się obecnie w Programie lekowym B.46.) o korzystniejszym profilu bezpieczeństwa jeśli chodzi o profil kardiologiczny i wpływ na parametry wątrobowe, zatem w przypadku umiejscowienia go w [REDACTED] OZA będzie lekiem o najwyższej skuteczności w tym programie, chorzy wymagający zmiany terapii odnieśliby korzyści kliniczne z zastosowania ozanimodu w ramach zmiany leczenia w obrębie leków pierwszoliniowych opóźniając tym samym moment w którym chorzy musieliby zmienić terapię na lek stosowany w programie B.46.

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

W badaniach klinicznych dla ozanimodu oceniano również zmniejszenie ubytku istoty szarej mózgu i funkcje poznawcze w przebiegu stwardnienia rozsianego, które są bardzo ważnymi informacjami. [REDACTED]

[REDACTED]

Biorąc pod uwagę wagę problemu zdrowotnego, udowodnioną skuteczność terapii, wysokie bezpieczeństwo jej stosowania oraz niezaspokojoną potrzebę chorych objęcie refundacją OZA należy uznać za zasadne.

7. Załączniki

7.1. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne

Tabela 76.

Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne dla ozanimodu w populacji docelowej

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Data zakończenia
<i>National Institutes of Health i EU Clinical Trials Register</i>							
<i>A Multicenter, Longitudinal, Open-Label, Single-Arm Study Describing Cognitive Processing Speed Changes in Relapsing Multiple Sclerosis Subjects Treated With Ozanimod (PRC-1063)</i>	NCT04140305	Rekrutujące	Celgene	Z pojedynczą grupą, otwarte, podłużne, fazy III.	Opis zmiany szybkości procesu poznawczego u chorych z nawracającym stwardnieniem rozsianym leczonych OZA.	16 stycznia 2020 r.	28 czerwca 2025 r.
<i>A Phase 3, Multi-Center, Randomized, Double-Blind, Double-Dummy, Active Controlled, Parallel Group Study To Evaluate The Efficacy And Safety Of RPC1063 Administered Orally To Relapsing Multiple Sclerosis Patients</i>	NCT02576717	Aktywne, nie rekrutujące	Celgene	Z pojedynczą grupą, otwarte, wielośrodkowe, fazy III.	Określenie bezpieczeństwa i skuteczności OZA u chorych z nawracającym stwardnieniem rozsianym.	16 października 2015 r.	4 listopada 2022 r.

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Data zakończenia
<i>A Pragmatic Trial to Evaluate the Intermediate-term Effects of Early, Aggressive Versus Escalation Therapy in People With Multiple Sclerosis</i>	NCT03500328	Rekrutujące	Johns Hopkins University	RCT, z grupami równoległymi, pojedynczo zaślepione, międzynarodowe.	Wspólna i niezależna ocena chorych z wyższym ryzykiem w porównaniu z niższym ryzykiem akumulacji niepełnosprawności, określenie czy „wczesne agresywne” podejście terapeutyczne, w porównaniu z rozpoczęciem od tradycyjnej terapii pierwszego rzutu, wpływa na średniookresowe ryzyko niepełnosprawności. Ocena, czy wśród chorych uznanych za mniej ryzykownych, którzy rozpoczynają leczenie MS pierwszego rzutu, ale doświadczają choroby przełomowej, ci, którzy przechodzą na terapię o wyższej skuteczności w porównaniu z nową terapią pierwszego rzutu, mają inne średniookresowe ryzyko niepełnosprawności.	2 maja 2018 r.	1 sierpnia 2023 r.

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Data zakończenia
<i>A Multi-Site, Open-Label Extension Trial of Oral RPC1063 in Relapsing Multiple Sclerosis</i>	2015-002500-91	Zakończone	Celgene International II Sàrl	Wieloośrodkowe, otwarte.	Scharakteryzowanie długoterminowego bezpieczeństwa, skuteczności i tolerancji RPC1063 u chorych z nawracającym MS.	12 października 2015 r.	1 lutego 2016 r.

Data ostatniego wyszukiwania: 16.12.2020 r.

7.2. Strategia wyszukiwania w bazach głównych

Tabela 77.

Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Medline i Embase [ab, ti, ot, kw]	Wyniki w bazie The Cochrane Library [All text]
#1	"Multiple sclerosis" OR "disseminated sclerosis" OR "sclerosis disseminated" OR "sclerosis multiplex" OR "Relapsing remitting" OR "Relapsing-remitting" OR "Remitting-Relapsing" OR "Remitting Relapsing" OR MS OR SM OR RRMS	1 209 380	67558
#2	"ozanimod" OR "zeposia" OR "rpc1063" OR "rcp-1063" OR "rcp 1063"	430 [^]	102
#3	#1 AND #2	244	74
#4	random* OR randomised OR randomized OR RCT OR controlled OR control OR prospective OR prospectiv* OR comparative OR comparativ* OR study OR studies OR cohort OR cohort* OR retrospective OR retrospectiv* OR observational OR experimental OR "cross-sectional" OR "cross sectional" OR "follow up" OR "follow-up" OR trial OR trial* OR blind OR blind* OR mask OR mask* OR "systematic overview" OR "systematic review" OR metaanalysis OR "meta-analysis" OR "meta analysis"	33 107 273 ^{^^}	1729603
	#3 AND #4	209	74
	[conference abstracts OR embase OR medline]/lim	137	n/d

[^]publikacje odnalezione w bazie CENTRAL (74), w pozostałych bazach The Cochrane Library liczba trafień wynosiła: Cochrane Reviews 0, Cochrane Protocols 0, Cochrane answers 0

[^]dodatkowo zastosowano deskryptor tn

^{^^}dodatkowo zastosowano deskryptor pt

Data wyszukiwania: 15.12.2020

7.3. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych

Tabela 78.

Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych

Baza	Strategia	Wynik
EMA (European Medicines Agency) http://www.ema.europa.eu	ozanimod OR Zeposia	64
ADRReports (Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków) http://www.adrreports.eu/pl/	ozanimod OR Zeposia	1

Baza	Strategia	Wynik
WHO UMC (centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków) http://www.vigiaccess.org/	ozanimod OR Zeposia	1
FDA (Food and Drug Administration) http://www.fda.gov/default.htm	ozanimod	12
	Zeposia	7
The U.S. National Institutes of Health https://clinicaltrials.gov/	(ozanimod OR Zeposia) AND multiple sclerosis	7
EU Clinical Trials Register www.clinicaltrialsregister.eu	(ozanimod OR Zeposia) AND multiple sclerosis	4
URPLWMIPB* (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych) http://www.urpl.gov.pl/	ozanimod	0
	Zeposia	0

* zastosowano zapytania w języku polskim, ponieważ jest to polska strona internetowa
 Data wyszukiwania: 16.12.2020 r.

7.4. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy

Tabela 79.
Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonego do analizy

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
<i>Sun 2020</i>	Cook: 4/5 Klasyfikacja AOTMIT: IA; Skala AMSTAR 2: bardzo niska jakość	Przeszukano Medline, Embase, Cohrane Database of Systemic Reviews. Data przeszukania baz: do 28 czerwca 2020 r.	Ocena skuteczności i tolerancji ozanimodu w leczeniu RRMS na podstawie wyników meta-analizy.	Do przeglądu włączono 3 badania RCT: <i>SUNBEAM</i> , <i>RADIANCE A</i> i <i>RADIANCE B</i> . Stosowanie ozanimodu w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego u dorosłych wiązało się ze znacznym zmniejszeniem rocznego wskaźnika rzutów w okresie leczenia, zmniejszeniem liczby zmian wzmacniających Gd+ pod koniec badania oraz zmniejszeniem liczby nowych lub nowopowiększonych ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych w okresie leczenia. Ozanimod w dawce 0,92 mg/d był skuteczniejszy niż w dawce 0,46 mg/d bez zwiększania ryzyka wystąpienia działań niepożądanych.
<i>Derfuss 2020</i>	Cook: 3/5 Klasyfikacja AOTMIT: IB; Skala AMSTAR 2: bardzo niska jakość	Przeszukano PubMed i Web of Science, pod kątem artykułów w języku angielskim. Data przeszukania baz: od 1 stycznia 2016 r. do 6 czerwca 2019 r. Wyszukiwanie nie było ograniczone ze względu na datę publikacji.	Zestawienie aktualnych informacji na temat doustnych immunomodulatorów, podsumowanie dowodów dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności zatwierdzonych doustnych związków immunomodulujących oraz tych, które są w fazie rozwoju klinicznego, a także omówienie ich potencjalnego miejsca w obecnym krajobrazie leczenia MS. Omówiono także rzeczywiste dane, w tym wyniki analiz porównawczych.	Do przeglądu włączono 10 badań RCT, w tym badania: <i>SUNBEAM</i> , <i>RADIANCE A</i> i <i>RADIANCE B</i> włączone do niniejszej analizy. Ozanimod jest lepszy od leczenia interferonem beta-1a w populacji chorych z łagodnym przebiegiem. Biorąc pod uwagę profil bezpieczeństwa i skuteczności OZA, można oczekiwać, że lek zostanie zarejestrowany jako lek I rzutu w nawracającym stwardnieniu rozsianym. Kilka związków podawanych doustnie (m. in. ozanimod) znajduje się na późnym etapie rozwoju klinicznego. Niektóre z tych związków mogą zapewniać lepsze bezpieczeństwo i tolerancję, takie jak bardziej selektywne modulatory S1PR siponimod, amiselimod

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
				i ozanimod, które wydają się powodować mniej kardiologicznych zdarzeń niepożądanych. Siponimod i ozanimod można stosować jako leki I rzutu.
<i>ab. konf. Tencer 2019</i>	Cook: 4/5 Klasyfikacja AOTMIT: IA; Skala AMSTAR 2: bardzo niska jakość	Przeszukano Medline, Embase, Cochrane Database of Systemic Reviews, clinicaltrials.gov, Cochrane Controlled Register of Trials oraz WHO International Clinical Trials Registry. Wyszukiwanie prowadzono do października 2017 r.	Celem przeglądu była ocena względnej skuteczności i bezpieczeństwa OZA względem innych terapii modyfikujących przebieg choroby.	Do przeglądu włączono 43 badania RCT. OZA 0,92 mg był istotnie statystycznie lepszy w redukcji rzutów choroby w porównaniu z powszechnie stosowanymi terapiami I rzutu: INF beta-1a, INF beta-1b, octanem glatirameru oraz teryflunomidem. Prawdopodobieństwo wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych i zdarzeń niepożądanych przy zastosowaniu OZA0,92 mg było niższe lub porównywalne z prawdopodobieństwem dla wszystkich innych terapii. Wyniki tej analizy sugerują, że względna skuteczność i profil bezpieczeństwa OZA przemawiają za jego stosowaniem jako opcji leczenia doustnego u chorych na RRMS.

7.5. Ocena jakości przeglądów systematycznych (AMSTAR 2)

Tabela 80.
Ocena jakości przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2

Domena* (Możliwe odpowiedzi: TAK, NIE, Nie można odpowiedzieć, Nie ma zastosowania)		Publikacja		
		Sun 2020	Derfuss 2020	ab. konf. Tencer 2019
1.	Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia zostały opracowane zgodnie ze schematem PICO?	TAK	TAK	TAK
2.	<u>Czy wyraźnie zaznaczono, że metodyka przeglądu została opracowana przed jego przeprowadzeniem i uzasadniono znaczące odstępstwa od protokołu?</u>	NIE	NIE	NIE
3.	Czy autorzy przeglądu uzasadniają wybór metodyki badań uwzględnianych podczas selekcji publikacji?	TAK	TAK	TAK
4.	<u>Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury?</u>	TAK	TAK	TAK
5.	Czy selekcja publikacji była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?	TAK	TAK	b/d
6.	Czy ekstrakcja danych była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?	TAK	TAK	b/d
7.	<u>Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z powodami ich wykluczenia?</u>	NIE	NIE	NIE
8.	Czy przedstawiono szczegółową (zgodną ze schematem PICO) charakterystykę badań włączonych?	TAK	TAK	NIE
9.	<u>Czy ryzyko związane z błędem systematycznym (ang. <i>risk of bias</i>) oceniono za pomocą właściwej metody indywidualnie dla każdego włączonego badania?</u>	TAK	NIE	NIE
10.	Czy przedstawiono dane na temat źródła finansowania każdego z włączonych badań?	NIE	NIE	NIE
11.	<u>Czy metody zastosowane do kumulacji danych z badań były odpowiednie? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)</u>	TAK	n/d	TAK
12.	Czy oceniono potencjalny wpływ ryzyka związanego z błędem systematycznym poszczególnych badań na wyniki metaanalizy lub innego rodzaju syntezy danych? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)	TAK	n/d	NIE

Domena* (Możliwe odpowiedzi: TAK, NIE, Nie można odpowiedzieć, Nie ma zastosowania)		Publikacja		
		Sun 2020	Derfuss 2020	ab. konf. Tencer 2019
13.	<u>Czy na etapie formułowania wniosków / dyskusji uwzględniono potencjalne ryzyko związane z błędem systematycznym w odniesieniu do włączonych badań?</u>	TAK	TAK	NIE
14.	Czy przedstawiono wyjaśnienie (wraz z dyskusją) możliwej heterogeniczności wyników przeglądu?	TAK	NIE	NIE
15.	<u>Czy poddano ocenie błąd publikacji (ang. <i>publication bias</i>) oraz przeanalizowano jego prawdopodobny wpływ na wyniki? (dotyczy przeglądów systematycznych z ilościową syntezą danych)</u>	NIE	NIE	NIE
16.	Czy przedstawiono dane na temat konfliktu interesów, włącznie ze źródłem finansowania przeglądu?	TAK	TAK	TAK
Jakość przeglądu systematycznego		Bardzo niska jakość	Bardzo niska jakość	Bardzo niska jakość

*domeny krytyczne wg publikacji *Shea 2017* zaznaczono podkreśleniem

przegląd o wysokiej jakości – brak negatywnych odpowiedzi lub jedna negatywna w domenie uznanej za nie krytyczną; przegląd systematyczny zapewnia dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań

przegląd o umiarkowanej jakości – więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanych za nie krytyczne (liczne negatywne odpowiedzi w tych domenach mogą obniżyć jakość przeglądu – w takim przypadku należy rozważyć obniżenie oceny jego jakości do niskiej); przegląd systematyczny może zapewniać dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań

przegląd o niskiej jakości – jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach nie krytycznych – przegląd systematyczny może nie zapewniać dostatecznie dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań

przegląd o bardzo niskiej jakości – więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach nie krytycznych – nie należy traktować przeglądu systematycznego jako dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań

7.6. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy

7.6.1. Badanie **RADIANCE A**

RADIANCE A (Cohen 2019a)
METODYKA
<p>Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, wielośrodkowe, fazy II</p> <p>Opis metody randomizacji: tak, kwalifikujący się chorzy zostali losowo przydzieleni (w stosunku 1: 1: 1) do grup OZA 0,5 mg (ekwiwalent OZA 0,46 mg), OZA 1 mg (ekwiwalent OZA 0,92 mg) lub PLC przez 24 tygodnie. W 24. tygodniu uczestnicy badania mogli rozpocząć 2-letnie, zaślepienie rozszerzenie badania, w którym uczestnicy pierwotnie przydzieleni losowo do grup OZA kontynuowali przydzieloną im dawkę (OZA 0,46 mg → OZA 0,46 mg i OZA 0,92 mg → OZA 0,92 mg), a chorzy, którym pierwotnie podawano PLC, ponownie przydzielono losowo (stosunek 1: 1) do grupy otrzymującej OZA 0,46 mg (PLC → OZA 0,46 mg) lub 0,92 mg (PLC → OZA 0,92 mg). Randomizacja była stratyfikowana według kraju i przeprowadzona centralnie za pomocą interaktywnego systemu odpowiedzi głosowej z wykorzystaniem wygenerowanej komputerowo sekwencji zaprogramowanej przez niezależny, niezamaskowany zespół statystyczny w organizacji badawczej, która otrzymała zlecenie;</p> <p>Zaślepienie: podwójne;</p> <p>Opis metody zaślepienia: podczas przedłużenia badania, sponsor i organizacja badawcza na zlecenie nie byli zaślepieni na przydział leczenia, podczas gdy badacze i uczestnicy pozostawali zaślepieni. Aby zmniejszyć potencjalne przerwanie zaślepienia, zastosowano podejście podwójnego oceniającego, z oddzielnymi badaczami leczącymi i badającymi wyniki skali EDSS. Ośrodek obrazowania podstawowego (NeuroRx Research, Montreal, Kanada), nie znający leczenia i innych wyników, przeprowadził pomiary MRI;</p> <p>Opis utraty chorych z badania: łącznie z badania utracono 35 (13,6%) z 258 zrandomizowanych do badania chorych.</p> <p>Z fazy kontrolowanej PLC badania utracono łącznie 9 (3,5) z 258 chorych, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> • z grupy OZA 0,92 mg utracono 2 (2,4%) z 83 chorych: po 1 (1,2%) chorym z powodu wycofania zgody na udział w badaniu oraz odmowy przejścia do okresu przedłużenia badania; • z grupy OZA 0,46 mg utracono 2 (2,3%) z 87 chorych: po 1 (1,2%) chorym z powodu naruszenia protokołu badania oraz wycofania zgody na udział w badaniu; • z grupy PLC utracono 3 (3,4%) z 88 chorych: 1 (1,1%) chorego z powodu utraty z okresu obserwacji oraz po 2 (2,3%) chorych z powodu wycofania zgody na udział w badaniu oraz odmowy przejścia do okresu przedłużenia badania. <p>Z fazy przedłużonej badania utracono łącznie 29 (11,6%) z 249 chorych, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> • z grupy OZA 0,92 mg utracono 12 (9,8%) z 123 chorych: po 4 (3,3%) chorych z powodu braku skuteczności leczenia oraz dobrowolnego przerwania badania, po 2 (1,6%) chorych z powodu zdarzeń niepożądanych oraz naruszenia protokołu badania; • z grupy OZA 0,46 mg utracono 14 (11,5%) z 122 chorych: 6 (4,9%) chorych z powodu dobrowolnego przerwania badania, 4 (3,3%) chorych z powodu decyzji lekarza, 3 (2,5%) chorych z powodu zdarzeń niepożądanych oraz 1 (0,8%) chorego z powodu naruszenia protokołu badania; <p>Skala Jadad: 5/5;</p> <p>Wyniki dla populacji ITT: tak, wyniki przedstawiono dla populacji ITT dla przedłużonej części badania;</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IIA;</p> <p>Sponsor: Celgene Corporation;</p> <p>Liczba ośrodków: b/d;</p> <p>Okres obserwacji: 24 tyg. (faza kontrolowana PLC), 24 mies. (faza przedłużona);</p> <p>Analiza statystyczna: do opisu wyników w populacji ITT podczas zaślepienia przedłużenia badania zastosowano statystyki opisowe. Charakterystykę demograficzną i dane dotyczące bezpieczeństwa zebrano dla grupy dawek OZA 0,5 lub 0,92 mg. Skuteczność badano w podgrupach dla badanych dawek;</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: <i>superiority</i>.</p>

RADIANCE A (Cohen 2019a)				
POPULACJA				
Kryteria włączenia:				
<ul style="list-style-type: none"> wiek 18-55 r.ż.; rozpoznanie RMS według kryteriów McDonald'a z 2010 roku; wynik 0–5,0 w skali EDSS; ≥1 rzut przed włączeniem do badania w ciągu ostatnich 12 lub ≥1 rzut w ciągu 24 miesięcy; ≥1 zmiany w MRI wzmacniające gadolin w ciągu ostatnich 12 miesięcy. 				
Kryteria wykluczenia:				
<ul style="list-style-type: none"> postępujące MS; czas trwania choroby >15 lat; wynik w skali EDSS ≤2,0. 				
Dane demograficzne*				
Parametr	OZA 0,92 mg		OZA 0,46 mg	
	OZA 0,92 mg → OZA 0,92 mg	PLC → OZA 0,92 mg	OZA 0,46 mg → OZA 0,46 mg	PLC → OZA 0,46 mg
Liczba chorych	81	42	85	41
Mężczyźni, n (%)	24 (29,6)	12 (28,6)	27 (31,8)	11 (26,8)
Wiek, średnia (SD) [lata]	38,5 (9,90)	36,9 (8,69)	38,1 (9,26)	41 (8,01)
Rasa biała, n (%)	81 (100,0)	42 (100,0)	83 (97,6)	41 (100,0)
Europa Wschodnia, n (%)	74 (91,4)	36 (85,7)	78 (91,8)	38 (92,7)
Czas od wystąpienia objawów MS, średnia (SD) [lata]	6,2 (5,81)	7,0 (7,05)	6,0 (6,49)	9,0 (7,05)
Czas od rozpoznania MS, średnia (SD) [lata]	3,6 (4,46)	3,7 (5,11)	2,8 (5,02)	5,3 (5,19)
Wynik w skali EDSS, średnia (SD) [lata]	2,8 (1,18)	2,9 (1,38)	2,9 (1,29)	2,7 (1,19)
Liczba rzutów w ciągu ostatnich 12 miesięcy, średnia (SD)	1,3 (0,71)	1,4 (0,62)	1,4 (0,95)	1,3 (0,68)
Liczba rzutów w ciągu ostatnich 24 miesięcy, średnia (SD)	1,8 (1,05)	1,7 (0,75)	2,0 (1,69)	2,0 (1,22)
Liczba zmian wzmacniających Gd, średnia (SD)	1,4 (2,78)	0,6 (1,38)	0,9 (1,43)	1,8 (3,73)
Chorzy wolni od zmian wzmacniających Gd, n (%)	51 (63,0)	30 (71,4)	51 (60,0)	28 (68,3)
Chorzy otrzymujący wcześniej leczenie na MS, n (%)	18 (22,2)	12 (28,6)	19 (22,4)	18 (43,9)

RADIANCE A (Cohen 2019a)
INTERWENCJA
<p>Wszyscy chorzy przeszli eskalację dawki OZA na początku badania oraz w 24. tygodniu (punkt odniesienia dla zaślepionego przedłużenia) przez 7 dni (0,25 mg w dniach 1-4, 0,46 mg w dniach 5-7, a następnie przypisaną dawkę rozpoczynającą się w 8. dniu).</p> <p>Interwencja badana: OZA 0,92 mg raz dziennie przez 24 tyg. (faza kontrolowana PLC) do 24 mies. (faza przedłużona badania);</p> <p>Leczenie wspomagające: b/d;</p> <p>Interwencja kontrolna: PLC przez 24 tyg. (faza kontrolowana PLC), OZA 0,46 mg raz dziennie przez 24 tyg. (faza kontrolowana PLC) do 24 mies. (faza przedłużona badania).</p>
PUNKTY KOŃCOWE
<p>Punkty końcowe nie uwzględnione w analizie</p> <ul style="list-style-type: none"> • Liczba ognisk demielinizacyjnych widocznych po wzmocnieniu Gd; • Liczba nowych lub nowopowiększonych ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych; • Roczny wskaźnik rzutów (ARR); • Odsetek chorych wolnych od ognisk demielinizacyjnych widocznych po wzmocnieniu Gd; • Profil bezpieczeństwa. <p>Punkty końcowe nie uwzględnione w analizie</p> <ul style="list-style-type: none"> • Brak.

*charakterystyka demograficzna i wyjściowa w momencie rozpoczęcia podwójnie zaślepionej, kontrolowanej placebo fazy *RADIANCE A*

7.6.2. Badanie *SUNBEAM*

SUNBEAM (Comi 2019)
METODYKA
<p>Badanie randomizowane, podwójnie zaślepione, <i>double-dummy</i> z aktywną grupą kontrolną, z grupami równoległymi, wieloośrodkowe, fazy III</p> <p>Opis metody randomizacji: tak, kwalifikujących się chorych przydzielono losowo (w stosunku 1: 1: 1) do grup przyjmujących ozanimod (OZA) 0,92 mg, OZA 0,46 mg lub interferonu beta-1a (INFb-1a). Randomizację oparto na algorytmie stratyfikowanym według kraju i wyjściowego wyniku EDSS ($\leq 3,5$ vs $> 3,5$) wygenerowanym na zlecenie przez organizację badawczą i wykonanym za pomocą interaktywnej technologii głosowej i internetowej. Personel badawczy używał elektronicznych formularzy opisów przypadków do przechowywania i przesyłania informacji o uczestnikach. Uczestnikom przydzielono niepowtarzalne numery identyfikacyjne, dostęp do formularzy był chroniony hasłem i ograniczony dla personelu badawczego.</p> <p>Zaślepienie: tak, podwójne, <i>double-dummy</i>;</p> <p>Opis metody zaślepienia: tak, aby zachować maskowanie, uczestnicy przypisani do otrzymywania INFb-1a otrzymywali codziennie doustne kapsułki PLC identyczne w wyglądzie jak OZA. Chorzy przydzieleni do otrzymywania OZA otrzymywali cotygodniowe domięśniowe zastrzyki PLC. Badacz leczący przeprowadził wszystkie inne oceny badania. Badacze prowadzący, oceniający EDSS, personel badawczy, recenzenci MRI, uczestnicy i sponsor zostali zaślepieni na leczenie.</p> <p>Opis utraty chorych z badania: spośród 1656 chorych poddanych screeningowi utracono łącznie 310* (18,7%) chorych, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 101 (32,6%) chorych z powodu braku udokumentowanego występowania przeciwciała IgG przeciwko wirusowi ospy wietrznej i półpaśca oraz szczepienia; • 48 (15,5%) chorych z powodu tego, że chorzy nie są w stanie przestrzegać wizyt zaplanowanych w protokole lub procedur; • 43 (13,9) chorych z powodu nieprawidłowości laboratoryjnych; • 34 (11,0%) chorych z powodu aktywnej lub przewlekłej infekcji; • 21 (6,8%) chorych z powodu ponad 20 zmian wzmacniających Gd w wyjściowym badaniu MRI; • po 13 (4,2%) chorych z powodu spontanicznego tętna < 55 uderzeń na minutę oraz braku spełnienia kryteriów aktywności choroby stwardnienia rozsianego lub rozszerzonej skali statusu niepełnosprawności;

SUNBEAM (Comi 2019)

- 11 (3,5%) chorych z innych powodów;
- po 8 (2,6%) chorych z powodu obecności poważnej depresji lub przejścia próby samobójczej, wykluczającego stanu sercowo-naczyniowego oraz zaburzenia czynności płuc;
- 7 (2,3%) chorych z powodu innych schorzeń wykluczających z badania;
- po 3 (1,0%) chorych z powodu cukrzycy, wcześniejszego leczenia lekami blokującymi ruch limfocytów oraz wyników MRI zgodnych ze stanami innymi niż MS.

Spośród 1346 chorych włączonych do badania utracono łącznie 91 (6,8%) chorych, w tym:

- w grupie OZA 0,92 mg utracono 29 (6,5%) z 447 chorych: po 13 (2,9%) chorych z powodu zdarzeń niepożądanych oraz wycofania zgody na udział w badaniu, 2 (0,4%) chorych z powodu utraty z okresu obserwacji, 1 (0,2%) chorego z innych powodów;
- w grupie OZA 0,46 mg utracono 26 (5,8%) z 451 chorych: 14 (3,1%) chorych z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 7 (1,6%) chorych z powodu zdarzeń niepożądanych, 3 (0,7%) chorych z powodu braku skuteczności leczenia, po 1 (0,2%) chorym z powodu decyzji lekarza oraz z innych powodów;
- w grupie INFb-1a utracono 36 (8,0%) z 448 chorych: 16 (3,6%) chorych z powodu zdarzeń niepożądanych, 10 (2,2%) chorych z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 4 (0,9%) chorych z innych powodów, 3 (0,7%) chorych z powodu braku skuteczności leczenia, 2 (0,4%) chorych z powodu decyzji lekarza, 1 (0,2%) chorego z powodu utraty z okresu obserwacji.

Skala Jadad: 5/5;

Wyniki dla populacji ITT: tak, analizę skuteczności przeprowadzono w populacji ITT, zdefiniowanej jako wszyscy chorzy, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę przypisanego im badanego leku. Populacja bezpieczeństwa (ang. *safety population*, SP) składała się ze wszystkich chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku, sklasyfikowanych według najwyższej otrzymanej dawki OZA;

Klasyfikacja AOTMI: IIA;

Sponsor: Celgene International II;

Liczba ośrodków: 152 ośrodki w 20 krajach;

Okres obserwacji: 12 miesięcy;

Analiza statystyczna: ARR porównano dla każdej dawki OZA w porównaniu z INFb-1a, stosując wcześniej określony model regresji Poissona dostosowany do regionu geograficznego (Europa Wschodnia vs reszta świata), wieku podczas rozpoczęcia badania i wyjściowej liczby zmian wzmacniających gadolin. Transformacja logarytmu naturalnego czasu w badaniu została uwzględniona jako składnik przesunięcia. Aby uwzględnić wielokrotne porównania, każdą grupę OZA porównywano z INFb-1a przy dwustronnym $\alpha = 0,025$. Przeprowadzono dodatkowe analizy wrażliwości, aby ocenić założenia dotyczące modelu Poissona.

Do oceny kluczowych drugorzędowych punktów końcowych zastosowano hierarchiczną procedurę testowania. Gdyby obie dawki OZA osiągnęły istotność statystyczną w odniesieniu do pierwszorzędowego punktu końcowego (ARR), wówczas OZA 0,92 mg można porównać z INFb-1a pod względem liczby nowych lub powiększających się zmian w T2 w ciągu 12 miesięcy przy dwustronnym współczynniku $\alpha = 0,05$. Gdyby to porównanie było istotne statystycznie, to ten punkt końcowy zostałby przetestowany dla OZA 0,46 mg w porównaniu z INFb-1a przy dwustronnym $\alpha = 0,05$. Tę samą procedurę zastosowano dla liczby zmian wzmacniających Gd w miesiącu 12., a następnie dla czasu do początku potwierdzonej progresji niesprawności (łącznie z badaniem *RADIANCE* fazy III), dopóki porównanie nie osiągnęło istotności statystycznej, po czym wszystkie późniejsze porównania były uważane za eksploracyjne. Gdyby tylko jedna dawka OZA była statystycznie istotna w odniesieniu do pierwszorzędowego punktu końcowego, wówczas hierarchiczna procedura testowa była przeprowadzona na tej dawce, przy dwustronnym współczynniku $\alpha = 0,025$.

Liczbę nowych lub powiększających się zmian w obrazowaniu T2 w ciągu 12 miesięcy oraz liczbę zmian ze wzmocnieniem gadolinu w 12. miesiącu analizowano przy użyciu ujemnego modelu regresji dwumianowej dostosowanej do regionu geograficznego (Europa Wschodnia vs reszta świata), wieku podczas rozpoczęcia badania i początkowej liczby zmian wzmocnionych gadolinem. Transformacja logarytmu naturalnego liczby dostępnych skanów MRI została uwzględniona jako składnik przesunięcia.

Zmianę w stosunku do wartości wyjściowej w pomiarach objętości mózgu obliczono przy użyciu statystyki opisowej. Porównania procentowej zmiany objętości mózgu w stosunku do wartości wyjściowej między INFb-1a a OZA 0,92 mg lub 0,46 mg dokonano przy użyciu modelu ANCOVA dostosowanego do regionu (Europa Wschodnia vs reszta świata), wartości wyjściowej EDSS i wyjściowej objętości mózgu, z brakującymi danymi przypisanymi za pomocą metody przeniesienia ostatniej obserwacji.

Wynik MSFC był połączeniem średnich wyników z wartości obliczonych dla każdego składnika MSFC, przy użyciu badanej populacji jako populacji odniesienia. Różnice w wynikach MSFC i złożonych punktach zdrowia fizycznego i psychicznego MSQOL-54 między każdą grupą OZA i grupą INFb-1a porównano za pomocą ANCOVA, z modelami dostosowanymi do regionu (Europa Wschodnia vs reszta świata), wyniku EDSS,

SUNBEAM (Comi 2019)

i wybranej wartości wyjściowej. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa zgłaszano jako częstość występowania zdarzeń dotyczących bezpieczeństwa w każdej grupie leczonej, z włączeniem ograniczonym do jednego wystąpienia preferowanego terminu na chorego. Nie przeprowadzono statystycznego testowania hipotezy na wynikach bezpieczeństwa. Nie planowano analiz okresowych.

Podejście do testowania hipotezy: *superiority*.

POPULACJA

Kryteria włączenia:

- wiek wyłącznie 18-55 r.ż.;
- MS rozpoznane wg kryteriów diagnostycznych McDonald'a z 2010 roku;
- nawracający kliniczny przebieg zgodny z RMS oraz historia uszkodzeń MRI mózgu zgodnych z rozpoznaniem MS;
- stan niesprawności wg skali EDSS: 0-0,5;
- chorzy spełniający 1 z kryteriów dotyczących aktywności choroby:
 - co najmniej 1 udokumentowany rzut w ciągu ostatnich 12 miesięcy przed badaniem przesiewowym lub;
 - co najmniej 1 udokumentowany rzut w ciągu ostatnich 24 miesięcy przed badaniem przesiewowym i co najmniej 1 uszkodzenie Gd+ w MRI mózgu w ciągu ostatnich 12 miesięcy przed randomizacją;
- brak historii rzutów od 30 dni przed badaniem przesiewowym do randomizacji (w tym okresie chorzy musieli być stabilni klinicznie, bez ogólnoustrojowego leczenia kortykosteroidami lub hormonu adrenokortykotropowego);
- chorzy potrafiący wyrazić pisemną świadomą zgodę na udział w badaniu i przestrzegać harmonogramu protokolarnych ocen;
- chorzy w okresie rozrodczym (mężczyźni i kobiety) musieli zgodzić się na stosowanie akceptowalnej metody kontroli urodzeń;
- potwierdzająca w badaniach laboratoryjnych obecność przeciwciał IgG przeciwko wirusowi ospy wietrznej i półpaśca (VZV) lub pełne szczepienie przeciwko wirusowi VZV co najmniej 30 dni przed randomizacją.

Kryteria wykluczenia:

- pierwotnie postępujące MS stwierdzone podczas badań przesiewowych;
- czas trwania choroby ponad 15 lat u osób ze stanem niesprawności wg skali EDSS: $\leq 2,0$;
- przeciwwskazania do rezonansu magnetycznego lub gadolinu jako kontrastu (tj. stwierdzona alergcja na gadolinowe barwniki kontrastowe, niewydolność nerek, klaustrofobia, rozmiar ciała niezgodny ze skanerem, rozrusznik serca, implanty ślimakowe, klipsy naczyniowe wewnątrzczaszkowe);
- brak możliwości stosowania INF beta (np. niedopuszczalne skutki uboczne), w tym wcześniejsze zaprzestanie leczenia INFb-1a z powodu:
 - słabej tolerancji;
 - zaburzeń czynności wątroby lub innych objawów toksyczności;
 - słabej tolerancji lub toksyczności, która prawdopodobnie nawróci podczas terapii INFb-1a;
- ciąża, laktacja lub dodatni wynik oznaczenia ludzkiej beta gonadotropiny kosmówkowej w surowicy podczas badań przesiewowych;
- klinicznie istotna choroba wątroby, neurologiczna, płuc, okulistyka, endokrynologiczna, nerek lub inna poważna choroba ogólnoustrojowa utrudniająca wdrożenie protokołu lub interpretację wyników badania lub narażająca chorego na ryzyko uczestnicząc w badaniu w opinii badacza;
- określone stany kardiologiczne, w tym historię lub obecność:
 - niedawny (w ciągu ostatnich 6 miesięcy) zawał mięśnia sercowego, niestabilna dławica piersiowa, udar mózgu, przemijający napad niedokrwienności, niewyrównana niewydolność serca wymagająca hospitalizacji, niewydolność serca klasy III/IV, zespół chorego węzła zatokowego lub ciężki nieleczony bezdech senny;
 - wydłużony odstęp QTcF (QTcF >450 ms u mężczyzn, >470 ms u kobiet) lub z dodatkowym ryzykiem wydłużenia odstępu QT (np. hipokaliemia, hipomagnezemia, wrodzony zespół wydłużonego odstępu QT, równoczesna terapia lekami wydłużającymi odstęp QT);
 - chorzy z innymi istniejącymi wcześniej stabilnymi schorzeniami serca, którzy nie zostali dopuszczeni do badania przez odpowiednią ocenę kardiologiczną kardiologa;
 - inne klinicznie istotne nieprawidłowości w przewodzeniu lub inne istotne schorzenia serca, które mogą zagrozić zdrowiu chorego lub narażić go na znaczne ryzyko w trakcie badania w opinii badacza;
- tętno spoczynkowe <55 uderzeń/min podczas badania przesiewowego;

SUNBEAM (Comi 2019)

- cukrzyca typu 1 lub niekontrolowana cukrzyca typu 2 z hemoglobiną A1c >9% lub chorzy z cukrzycą ze znaczącymi chorobami współistniejącymi, takimi jak retinopatia lub nefropatia;
- historia zapalenia błony naczyniowej oka;
- znana czynna infekcja bakteryjna, wirusowa, grzybicza, mykobakteryjna lub inna infekcja (w tym gruźlica lub atypowa choroba mykobakteryjna (z wyłączeniem infekcji grzybiczej łożyska paznokci, drobnych infekcji górnych dróg oddechowych i drobnych chorób skóry)) lub dowolny poważny epizod infekcji wymagający hospitalizacji lub leczenia antybiotykami dożylnymi w ciągu 30 dni od badania przesiewowego lub antybiotykami doustnymi w ciągu 14 dni przed badaniem;
- historia lub obecność nawracających lub przewlekłych zakażeń** (np. wirusowe zapalenie wątroby typu A, B lub C, HIV, kiła, gruźlica, dopuszcza się nawracające infekcje dróg moczowych);
- historia raka, w tym guzów litych i nowotworów hematologicznych (z wyjątkiem raka podstawnokomórkowego i raka płaskonabłonkowego skóry *in situ*, które zostały wycięte i wyleczone);
- próby samobójcze w przeszłości lub obecne oznaki dużej depresji;
- historia nadużywania alkoholu lub narkotyków w ciągu 1 roku przed randomizacją;
- historia lub obecnie aktywny pierwotny lub wtórny niedobór odporności;
- wcześniejsze użycie dowolnej eksperymentalnej terapii w ciągu 6 miesięcy przed rejestracją;
- otrzymanie żywej szczepionki w ciągu 4 tygodni przed randomizacją;
- stosowanie środków modyfikujących przebieg choroby, które nie zubożają ilość limfocytów (np. octan glatirameru, interferony) musi zostać przerwane od momentu podpisania świadomej zgody na udział w badaniu do randomizacji;
- wcześniejsze leczenie terapiami zubożającymi limfocyty (np. alemtuzumab, anty-CD4, kładrybina, rytuksymab, okrelizumab, cyklofosfamid, mitoksantron, napromienianie całego ciała, przeszczep szpiku kostnego);
- leczenie innymi lekami immunosupresyjnymi, takimi jak azatiopryna, cyklosporyna, metotreksat lub mykofenolan w ciągu 6 miesięcy przed randomizacją;
- ogólnoustrojowe leczenie kortykosteroidami lub adrenokortykotropiną w ciągu 30 dni przed badaniem przesiewowym;
- wcześniejsze leczenie lekami blokującymi ruch limfocytów (np. natalizumab, fingolimod, inni agoniści receptora 1 sfingozyny 1-fosforanu);
- leczenie dożylną immunoglobuliną, plazmaferezą, w ciągu 3 miesięcy przed randomizacją;
- leczenie innymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (np. fumaranem dimetylu, teryflunomidem, daklizumabem, lakwinimodem) w ciągu 3 miesięcy przed randomizacją;
- nietolerancja lub przeciwwskazanie do doustnego lub dożylnego stosowania kortykosteroidów;
- stosowanie niedozwolonych terapii ze względu na metabolizm cytochromu P450 3A4 (CYP3A4) w ciągu 4 tygodni przed randomizacją;
- leczenie lekami o znanym wpływie na układ przewodzenia serca (np. beta-blokery, blokery kanału wapniowego, leki przeciwwarytmiczne klasy Ia lub III oraz leki wydłużające odstępn QT o znanym ryzyku *torsades de pointes*, np. cytalopram, chloropromazyna, haloperidol, metadon i erytromycyna);
- pozytywny wynik testu reaginy plazmowej;
- kreatynina w surowicy >1,4 mg/dl dla kobiet lub >1,6 mg/dl dla mężczyzn;
- zaburzenia czynności wątroby lub utrzymujące się podwyższenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej lub aminotransferazy alaninowej >1,5x GGN lub bilirubiny bezpośredniej >1,5x GGN;
- liczba płytek krwi <100 000/ μ l;
- hemoglobina <8,5 g/dl;
- neutrofile <1 500/ μ l;
- bezwzględna liczba białych krwinek <3 500/ μ l, bezwzględna liczba limfocytów <800/ μ l;
- klinicznie istotne odkrycia na skanie MRI mózgu zgodne ze schorzeniami innymi niż MS;
- EKG wykazujące wszelkie klinicznie istotne nieprawidłowości (np. ostre niedokrwienie, istotne zaburzenia przewodzenia serca (np. blok lewej odnogi pęczka Hisa);
- FEV₁ lub FVC <70% wartości przewidywanych w badaniu przesiewowym;
- obecność >20 zmian z Gd+ w wyjściowym badaniu MRI mózgu.

Dane demograficzne

Parametr	OZA 0,92 mg	OZA 0,46 mg	INFb-1a
Liczba chorych	447	451	448

SUNBEAM (Comi 2019)				
Mężczyźni, n (%)		164 (36,7)	140 (31,0)	148 (33,0)
Wiek, średnia (SD) [lata]		34,8 (9,2)	36,0 (9,4)	35,9 (9,1)
Rasa, n (%)	biała	446 (99,8)	447 (99,1)	447 (99,8)
	czarna	0 (0,0)	2 (0,4)	0 (0,0)
	azjatycka	1 (0,2)	1 (0,2)	0 (0,0)
	inna	0 (0,0)	1 (0,2)	1 (0,2)
Masa ciała, średnia (SD) [kg]		69,7 (15,5)	69,3 (15,6)	70,0 (16,2)
Region, n (%)	Europa Wschodnia***	415 (92,8)	419 (92,9)	419 (93,5)
	Europa Zachodnia	17 (3,8)	17 (3,8)	16 (3,6)
	Ameryka Północna	12 (2,7)	13 (2,9)	11 (2,5)
	Oceania^	3 (0,7)	2 (0,4)	2 (0,4)
Czas od wystąpienia objawów MS, średnia (SD) [lata]		6,9 (6,4)	7,2 (6,3)	6,9 (5,9)
Czas od rozpoznania MS, średnia (SD) [lata]		3,6 (4,2)	3,7 (4,5)	3,7 (4,4)
Postać stwardnienia rozsianego, n (%)	RRMS	438 (98,0)	443 (98,2)	441 (98,4)
	PRMS	9 (2,0)	5 (1,1)	5 (1,1)
	SPMS	0 (0,0)	3 (0,7)	2 (0,4)
Wynik EDSS, średnia (SD)		2,6 (1,2)	2,7 (1,1)	2,6 (1,1)
Liczba rzutów w ciągu ostatnich 12 miesięcy, średnia (SD)		1,3 (0,6)	1,3 (0,6)	1,3 (0,6)
Liczba rzutów w ciągu ostatnich 24 miesięcy, średnia (SD)		1,8 (0,9)	1,7 (0,8)	1,7 (0,8)
Wcześniejsza terapia modyfikująca przebieg choroby^^, średnia (SD)		128 (28,6)	132 (29,3)	151 (33,7)
Liczba zmian wzmacniających gadolin, średnia (SD)		1,8 (3,4)	1,6 (3,0)	1,7 (3,2)
Objętość zmiany wzmacniającej działanie gadolinu, średnia (SD) [cm³]		0,20 (0,54)	0,16 (0,41)	0,18 (0,46)
Liczba zmian T2, średnia (SD)		54,5 (39,5)	53,6 (35,6)	53,7 (37,8)
Objętość zmiany T2, średnia (SD) [cm³]		12,5 (15,3)	13,1 (15,3)	13,6 (15,2)
Znormalizowana objętość mózgu, średnia (SD) [cm³]		1456,0 (77,9)	1447,4 (79,5)	1443,4 (78,7)
INTERWENCJA				

SUNBEAM (Comi 2019)

W dniu 1. badania, parametry życiowe mierzono przed podaniem leku i co godzinę przez pierwsze 6 godzin po jego podaniu, EKG wykonywano przed i po 6 godzinach po podaniu. Pod koniec 6-godzinnej okresu, jeśli częstość akcji serca spadła <45 uderzeń na minutę lub osiągnęła najniższą wartość od podania leku, lub jeśli w EKG wykazano wydłużony odstęp QTcF lub blok przedsionkowo-komorowy II lub III stopnia, wówczas monitorowanie chorego kontynuowano do zakończenia badania. Monitorowanie powtórzono w dniach 5. i 8. według uznania badacza w przypadku chorych, u których wystąpiły problemy z bezpieczeństwem kardiologicznym w poprzednim dniu w czasie zwiększania dawki.

Interwencja badana: chorzy w grupach OZA otrzymywali raz dziennie doustnie OZA 1 mg (ekwiwalent OZA 0,92 mg) lub 0,5 mg (ekwiwalent OZA 0,46 mg). Początkową 7-dniową eskalację dawki zastosowano dla OZA. Chorzy z grup ozanimodu otrzymywali OZA 0,25 mg (ekwiwalent OZA 0,23 mg) w dniach 1-4, 0,46 mg w dniach 5-7, a przypisaną dawkę rozpoczynano od dnia 8.;

Leczenie wspomagające: chorym zalecono przyjmowanie paracetamolu lub ibuprofenu 1 godzinę przed każdym wstrzyknięciem i co 6 godzin przez 24 godziny po wstrzyknięciu w ramach profilaktyki objawów grypopodobnych związanych z interferonem;

Interwencja kontrolna: chorzy otrzymywali cotygodniowe domięśniowe wstrzyknięcia INFb-1a 30 µg. Dla doustnego PLC zastosowano początkową 7-dniową eskalację dawki.

PUNKTY KOŃCOWE

Punkty końcowe uwzględnione w analizie

- Roczny wskaźnik rzutów (ARR) – w okresie leczenia;
- Liczba nowych lub nowopowiększonych ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych w 12. i 24. miesiącu;
- Liczba ognisk demielinizacyjnych widocznych po wzmocnieniu Gd w 12. i 24. miesiącu;
- Potwierdzona progresja niepełnosprawności (CDP 3m i CDP 6m);
- Średnia procentowa zmiana objętości mózgu na obrazach MRI w stosunku do punktu początkowego;
- Średnia procentowa zmiana istoty szarej kory mózgu na obrazach MRI w stosunku do punktu początkowego;
- Średnia procentowa zmiana objętości wzgórza na obrazach MRI w stosunku do punktu początkowego;
- Odsetek chorych wolnych od nowych lub nowopowiększonych ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych;
- Odsetek chorych wolnych od ognisk demielinizacyjnych widocznych po wzmocnieniu Gd;
- Zmiana wyniku w punktacji MSFC w stosunku do punktu początkowego (w tym zmiana wyniku MSFC z pomiarem LCLA funkcji wzroku);
- Zmiana punktacji w skali SDMTZ;
- Zmiana wyniku w punktacji MSQOL-54;
- Profil bezpieczeństwa.

Punkty końcowe nie uwzględnione w analizie

- Brak.

*niektórzy chorzy znajdują się w więcej niż jednej kategorii

**podczas badań przesiewowych miały zostać przeprowadzone testy na serologię wirusową i kiłę

***Europa Wschodnia obejmuje: Białoruś, Bośnię i Hercegowinę, Bułgarię, Chorwację, Estonię, Gruzję, Łotwę, Litwę, Mołdawię, Polskę, Rumunię, Rosję, Serbię i Ukrainę

^region Oceanii obejmował tylko Nową Zelandię

^terapię modyfikującą przebieg choroby obejmują: interferon beta-1a, pegylowany interferon beta-1a, interferon beta-1b, octan glatiramery, daklizumab, fumaran dimetylu, teryflunomid i mitoksantron

7.6.3. Badanie **RADIANCE B**

RADIANCE B (Cohen 2019a)

METODYKA

Badanie randomizowane, podwójnie zaślepiione, *double-dummy* z aktywną grupą kontrolną, z grupami równoległymi, wieloośrodkowe, fazy III

Opis metody randomizacji: tak, chorzy zostali losowo przydzieleni do grup OZA 0,92 mg, OZA 0,46 mg lub INFb-1a (stosunek 1: 1: 1) za pomocą interaktywnego systemu odpowiedzi głosowej. Sekwencja randomizacji została wygenerowana na zlecenie przez organizację badawczą na podstawie zablokowanego algorytmu stratyfikowanego według wyjściowego wyniku EDSS ($\leq 3,5$ vs $>3,5$) oraz kraju. Personel badawczy używał elektronicznych formularzy opisów przypadków do przechowywania i przesyłania informacji o uczestnikach. Chorym przydzielono niepowtarzalne numery identyfikacyjne. Dostęp do elektronicznych formularzy opisów przypadków był chroniony hasłem i ograniczony do personelu badawczego.

Zaślepienie: tak, podwójnie, *double-dummy*;

Opis metody zaślepienia: tak, chorym z grupy INFb-1a podawano PLC składające się z codziennych doustnych kapsulek o wyglądzie identycznym jak OZA, chorym z grupy OZA podawano cotygodniowe wstrzyknięcia domięśniowe identyczne z INFb-1a. Niezależny asesor oceniający uczestników przy użyciu EDSS (metoda Neurostatus) na wszystkich wizytach był poddany zaślepieniu na leczenie oraz na poprzednie wyniki EDSS. Oceniający nie był zaangażowany w leczenie, a chorzy zostali poinstruowani, aby nie omawiać z nim objawów klinicznych ani skutków ubocznych. Badacz będący neurologiem, zajmował się wszystkimi innymi ocenami i nadzorował postępowanie medyczne. Chorzy, badacze, asesory EDSS, personel badawczy, recenzenci MRI i sponsor byli zaślepieni na leczenie oraz całkowitą i różnicową liczbę białych krwinek.

Opis utraty chorych z badania: spośród 1695 chorych poddanych screeningowi utracono łącznie 375 (22,1%) chorych, w tym:

- 138 (8,1%) z powodu nieprawidłowości laboratoryjnych;
- 133 (7,8%) z innych powodów;
- 27 (1,6%) z powodu niespełnienia kryteriów rozpoznania MS, aktywności choroby lub rozszerzonej skali statusu niepełnosprawności;
- 19 (1,1%) z powodu aktywnej lub przewlekłej infekcji;
- 16 (0,9%) z powodu zaburzenia czynności płuc;
- 15 (0,9%) z powodu tętna spoczynkowego <55 uderzeń na minutę;
- 14 (0,8%) z powodu tego, że chorzy nie są w stanie przestrzegać wizyt zaplanowanych w protokole lub procedur;
- 11 (0,6%) z powodu wykluczającego stanu sercowo-naczyniowego;
- 2 (0,1%) z powodu wcześniejszego leczenia terapiami zubożającymi limfocyty lub lekami immunosupresyjnymi.

Spośród 1320 chorych włączonych do badania:

- przed podaniem pierwszej dawki leku utracono łącznie 7 (0,5%) chorych:
 - z grupy OZA 0,92 mg: 1 (0,2%) z 434 chorych z powodu naruszenia protokołu badania;
 - z grupy OZA 0,46 mg: 2 (0,5%) z 443 chorych z powodu naruszenia protokołu badania oraz po 1 (0,2%) z 443 chorych z powodu decyzji lekarza oraz wycofania przez chorego zgody na udział w badaniu;
 - z grupy INFb-1a: po 1 (0,2%) z 443 chorych z powodu decyzji lekarza oraz decyzji głównego badacza.
- po podaniu pierwszej dawki leku utracono łącznie 175* (13,3%) chorych, w tym:
 - z grupy OZA 0,92 mg utracono 45 (10,4%) z 433 chorych: 19 (4,4%) chorych z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 13 (3,0%) chorych z powodu zdarzeń niepożądanych, 6 (1,4%) chorych z innych powodów, 5 (1,2%) chorych z powodu decyzji lekarza, po 1 (0,2%) chorym z powodu braku skuteczności leczenia oraz naruszenia protokołu badania;
 - z grupy OZA 0,46 mg utracono 65 (14,8%) z 439 chorych: 31 (7,1%) chorych z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 13 (3,0%) chorych z powodu zdarzeń niepożądanych, 6 (1,4%) chorych z powodu decyzji lekarza, 5 (1,1%) chorych z powodu braku skuteczności leczenia, po 4 (0,9%) chorych z powodu utraty z okresu obserwacji oraz z innych powodów, 1 (0,2%) chorego z powodu naruszenia protokołu badania;
 - z grupy INFb-1a utracono 65 (14,7%) z 441 chorych: 30 (6,8%) chorych z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 18 (4,1%) chorych z powodu zdarzeń niepożądanych, 7 (1,6%) chorych z powodu decyzji lekarza, 4 (0,9%) chorych z powodu braku skuteczności leczenia,

RADIANCE B (Cohen 2019a)

3 (0,7%) chorych z powodu naruszenia protokołu badania, 2 (0,5%) chorych z innych powodów.

Skala Jadad: 5/5;

Wyniki dla populacji ITT: tak, pierwotną analizę przeprowadzono w populacji z zamiarem leczenia wszystkich losowo przydzielonych uczestników, którzy otrzymali badany lek, pogrupowanych według przypisanego leczenia. Populacja bezpieczeństwa obejmowała wszystkich losowo przydzielonych uczestników, którzy otrzymali badany lek, pogrupowanych według najwyższej otrzymanej dawki OZA.

Klasyfikacja AOTMiT: IIA;

Sponsor: Celgene International II;

Liczba ośrodków: 147 ośrodków w 21 krajach;

Okres obserwacji: 24 miesiące;

Analiza statystyczna: wielkość próby liczącą około 400 chorych na grupę terapeutyczną oszacowano za pomocą modelu regresji Poissona i metody Nicholasa. Przewidywano, że ta wielkość próby zapewni około 90% mocy przy dwustronnym poziomie istotności $\alpha = 0,025$, aby wykryć o 37% niższe 24-miesięczne ARR (ARR 0,19) dla każdej grupy dawkowania OZA, zakładając ARR 0,3 w grupie INFb-1a, zmienność poza Poissonem ($\sigma^2 = 1,3$) i 17% wskaźnik rezygnacji.

Pierwszorzędowy punkt końcowy analizowano przy użyciu wcześniej określonego modelu regresji Poissona dostosowanego do regionu (Europa Wschodnia vs reszta świata), wieku podczas rozpoczęcia badania i wyjściowej liczby zmian wzmacniających gadolin. Transformacja logarytmu naturalnego czasu w badaniu została uwzględniona jako składnik przesunięcia. Przeprowadzono testy statystyczne pomiędzy każdą dawką OZA i INFb-1a z dwustronnym poziomem istotności $\alpha = 0,025$, aby uwzględnić wielokrotne porównania. Przeprowadzono dodatkowe analizy wrażliwości, aby ocenić założenia dotyczące modelu Poissona.

W celu kontroli błędu typu 1, zastosowano hierarchiczną procedurę testowania do oceny kluczowych drugorzędowych punktów końcowych. Gdyby obie dawki OZA osiągnęły istotność statystyczną w pierwszorzędowym punkcie końcowym, wówczas OZA 0,92 mg można porównać z INFb-1a pod względem liczby nowych lub powiększających się zmian w T2 w ciągu 24 miesięcy przy dwustronnym $\alpha = 0,05$. Gdyby to porównanie było istotne statystycznie, to ten punkt końcowy zostałby przetestowany dla OZA 0,46 mg w porównaniu z INFb-1a przy dwustronnym $\alpha = 0,05$. Następnie zastosowano tę samą procedurę dla liczby zmian wzmacniających gadolin w 24. miesiącu, a następnie dla czasu do początku potwierdzonej progresji niepełnosprawności (łącznie z badaniem *SUNBEAM*), do momentu, gdy porównanie nie osiągnęło istotności statystycznej, po czym wszystkie kolejne porównania będą uważane za eksploracyjne.

Gdyby tylko jedna z dawek OZA była statystycznie istotna w pierwszorzędowym punkcie końcowym, wówczas hierarchiczna procedura testowa była przeprowadzona na tej dawce, przy dwustronnym $\alpha = 0,025$. Liczbę nowych lub powiększających się zmian w obrazie T2 w ciągu 24 miesięcy oraz liczbę zmian wzmacnianych gadolinem w 24. miesiącu analizowano przy użyciu ujemnego modelu regresji dwumianowej skorygowanej o region, wiek podczas rozpoczęcia badania oraz wyjściową liczbę zmian powodujących wzmocnienie gadolinu. Transformację logarytmu naturalnego liczby dostępnych skanów MRI uwzględniono jako składnik przesunięcia.

Analiza czasu do wystąpienia 3-miesięcznej i 6-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności została połączona z badaniem *SUNBEAM*, ponieważ ani badanie *RADIANCE* fazy III, ani *SUNBEAM* nie miały mocy do wykrycia różnicy w leczeniu przy dwustronnym $\alpha = 0,05$. Zarówno dla analizy zbiorczej, jak i analizy badania *RADIANCE* fazy III, czas do początku progresji niepełnosprawności analizowano przy użyciu modelu proporcjonalnego hazardu Coxa dostosowanego do badania, wieku podczas rozpoczęcia badania, regionu i wyjściowego wyniku EDSS. Dokonano analizy różnicy w czasie do wystąpienia krzywych progresji niepełnosprawności z wykorzystaniem modelu Kaplana-Meiera.

Zmianę utraty objętości mózgu w stosunku do wartości wyjściowej obliczono przy użyciu statystyki opisowej. W porównaniach procentowej zmiany utraty objętości mózgu między INFb-1a a OZA 0,92 mg lub OZA 0,46 mg względem wartości wyjściowych zastosowano analizę ANCOVA, model skorygowano o region, wyjściową wartość EDSS i wyjściową objętość mózgu, brakujące dane przypisano metodą przeniesienia ostatniej obserwacji.

Wykorzystując badaną populację jako populację referencyjną, obliczono wartość Z dla każdego komponentu MSFC i uśredniono w celu uzyskania ogólnego wyniku złożonego. OZA porównano z INFb-1a pod względem zmiany w stosunku do wartości wyjściowej w punktacji MSFC oraz MSQOL-54 przy użyciu analizy ANCOVA, z modelami dostosowanymi do regionu, wyniku EDSS i wybranej wartości wyjściowej. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa zgłaszano jako częstość występowania TEAE w każdej leczonej grupie, z włączeniem ograniczonym do jednego wystąpienia preferowanego terminu na chorego. Nie przeprowadzono testowania hipotez statystycznych na żadnych wynikach bezpieczeństwa.

Podjęcie do testowania hipotezy: *superiority*.

RADIENCE B (Cohen 2019a)

POPULACJA

Kryteria włączenia:

- wiek wyłącznie 18-55 r.ż.;
- MS rozpoznane wg zaktualizowanych kryteriów diagnostycznych McDonald z 2010 roku;
- nawracający kliniczny przebieg zgodny z RMS oraz historia uszkodzeń MRI mózgu zgodnych z rozpoznaniem MS;
- stan niesprawności wg skali EDSS: 0-0,5;
- chorzy spełniający 1 z kryteriów dotyczących aktywności choroby:
 - co najmniej 1 udokumentowany rzut w ciągu ostatnich 12 miesięcy przed badaniem przesiewowym lub;
 - co najmniej 1 udokumentowany rzut w ciągu ostatnich 24 miesięcy przed badaniem przesiewowym i co najmniej 1 uszkodzenie Gd+ w MRI mózgu w ciągu ostatnich 12 miesięcy przed randomizacją;
- brak historii rzutów od 30 dni przed badaniem przesiewowym do randomizacji (w tym okresie chorzy musieli być stabilni klinicznie, bez ogólnoustrojowego leczenia kortykosteroidami lub hormonem adrenokortykotropowym);
- chorzy będący w stanie wyrazić pisemną świadomą zgodę na udział w badaniu i przestrzegać harmonogramu protokolarnych ocen;
- chorzy w okresie rozrodczym (mężczyźni i kobiety) musieli zgodzić się na stosowanie akceptowalnej metody kontroli urodzeń (dopuszczalne metody kontroli urodzeń w tym badaniu obejmują: sterylizację chirurgiczną, wkładki wewnątrzmaciczne, doustne środki antykoncepcyjne, plaster antykoncepcyjny, antykoncepcję długo działającą do wstrzykiwań, wazektomię lub metodę podwójnej bariery (prezerwatywa lub przepona ze środkiem plemnikobójczym)) podczas udziału w badaniu i przez 30 dni po ostatniej dawce badanego leku lub abstynencję seksualną (okresowa abstynencja (kalendarz, metody objawowe, poowulacyjne) i stosunek przerywany nie są dopuszczalnymi metodami antykoncepcji);
- dokumentacja potwierdzająca obecność przeciwciał IgG przeciwko wirusowi ospy wietrznej i półpaśca (VZV) lub pełne szczepienie przeciwko wirusowi VZV co najmniej 30 dni przed randomizacją.

Kryteria wykluczenia:

- pierwotnie postępujące MS stwierdzone podczas badań przesiewowych;
- czas trwania choroby ponad 15 lat u osób ze stanem niesprawności wg skali EDSS: $\leq 2,0$;
- przeciwwskazania do rezonansu magnetycznego lub gadolinu jako kontrastu (tj. stwierdzona alergia na gadolinowe barwniki kontrastowe, niewydolność nerek, klaustrofobia, rozmiar ciała niezgodny ze skanerem, rozrusznik serca, implanty ślimakowe, klipsy naczyniowe wewnątrzczaszkowe);
- brak możliwości stosowania INFb (np. niedopuszczalne skutki uboczne), w tym wcześniejsze zaprzestanie leczenia INFb-1a z powodu:
 - słabej tolerancji;
 - zaburzeń czynności wątroby lub innych objawów toksyczności;
 - słabej tolerancji lub toksyczności, która prawdopodobnie nawróci podczas terapii INFb-1a;
- ciąża, laktacja lub dodatni wynik oznaczenia ludzkiej beta gonadotropiny kosmówkowej w surowicy podczas badań przesiewowych;
- klinicznie istotna choroba wątroby, neurologiczna, płucna, okulistyczna, endokrynologiczna, nerek lub inna poważna choroba ogólnoustrojowa utrudniająca wdrożenie protokołu lub interpretację wyników badania lub narażająca chorego na ryzyko uczestnicząc w badaniu w opinii badacza;
- określone stany kardiologiczne, w tym historia lub obecność:
 - niedawnego (w ciągu ostatnich 6 miesięcy) zawału mięśnia sercowego, niestabilnej dławicy piersiowej, udaru mózgu, przemijającego napadu niedokrwienego, niewyrównanej niewydolności serca wymagającej hospitalizacji, niewydolności serca klasy III/IV, zespołu chorego węzła zatokowego lub ciężkiego nieleczzonego bezdechu sennego;
 - wydłużonego odstępu QTcF (QTcF >450 ms u mężczyzn, >470 ms u kobiet) lub z dodatkowym ryzykiem wydłużenia odstępu QT (np. hipokaliemia, hipomagnezemia, wrodzony zespół wydłużonego odstępu QT, równoczesna terapia lekami wydłużającymi odstęp QT);
 - chorzy z innymi istniejącymi wcześniej stabilnymi schorzeniami serca, którzy nie zostali dopuszczeni do badania przez odpowiednią ocenę kardiologiczną kardiologa**;
 - inne klinicznie istotne nieprawidłowości w przewodzeniu lub inne istotne schorzenia serca, które mogą zagrozić zdrowiu chorego lub narażić go na znaczne ryzyko w trakcie badania w opinii badacza;
- tętno spoczynkowe <55 uderzeń/min podczas badania przesiewowego;

RADIENCE B (Cohen 2019a)

- cukrzyca typu 1 lub niekontrolowana cukrzyca typu 2*** z hemoglobiną A1c >7% lub chorzy z cukrzycą ze znaczącymi chorobami współistniejącymi, takimi jak retinopatia lub nefropatia;
- historia zapalenia błony naczyniowej oka;
- rozpoznana czynna infekcja bakteryjna, wirusowa, grzybicza, mykobakteryjna lub inna infekcja (w tym gruźlica lub atypowa choroba mykobakteryjna (z wyłączeniem infekcji grzybiczej łożyska paznokci, drobnych infekcji górnych dróg oddechowych i drobnych chorób skóry)) lub dowolny poważny epizod infekcji wymagający hospitalizacji lub leczenia antybiotykami dożylnymi w ciągu 30 dni od badania przesiewowego lub antybiotykami doustnymi w ciągu 14 dni przed badaniem;
- historia lub obecność nawracających lub przewlekłych zakażeń**** (np. wirusowe zapalenie wątroby typu A, B lub C, HIV, kiła, gruźlica, dopuszcza się nawracające infekcje dróg moczowych);
- historia raka, w tym guzów litych i nowotworów hematologicznych (z wyjątkiem raka podstawnokomórkowego i raka płaskonabłonkowego skóry *in situ*, które zostały wycięte i wyleczone);
- próby samobójcze w przeszłości lub obecne oznaki zaawansowanej depresji;
- historia nadużywania alkoholu lub narkotyków w ciągu 1 roku przed randomizacją;
- historia lub obecnie aktywny pierwotny lub wtórny niedobór odporności;
- wcześniejsze użycie dowolnej eksperymentalnej terapii w ciągu 6 miesięcy przed rejestracją;
- otrzymanie żywej szczepionki w ciągu 4 tygodni przed randomizacją;
- stosowanie środków modyfikujących przebieg choroby, które nie zubożają ilość limfocytów (np. octan glatirameru, interferony) musi zostać przerwane od momentu podpisania świadomej zgody na udział w badaniu do randomizacji;
- wcześniejsze leczenie terapiami zubożającymi limfocyty (np. alemtuzumab, anty-CD4, kladrybina, rytuksymab, okrelizumab, cyklofosfamid, mitoksantron, napromienianie całego ciała, przeszczep szpiku kostnego);
- leczenie innymi lekami immunosupresyjnymi, takimi jak azatiopryna, cyklosporyna, metotreksat lub mykofenolan w ciągu 6 miesięcy przed randomizacją;
- ogólnoustrojowe leczenie kortykosteroidami lub adrenokortykotropiną w ciągu 30 dni przed badaniem przesiewowym;
- wcześniejsze leczenie lekami blokującymi ruch limfocytów (np. natalizumab, fingolimod, inni agoniści receptora 1 sfingozyny 1-fosforanu);
- leczenie dożylną immunoglobuliną, plazmaferezą, w ciągu 3 miesięcy przed randomizacją;
- leczenie innymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (np. fumaranem dimetylu, teryflunomidem, daklizumabem, lakwinimodem) w ciągu 3 miesięcy przed randomizacją;
- nietolerancja lub przeciwwskazanie do doustnego lub dożylnego stosowania kortykosteroidów;
- stosowanie niedozwolonych terapii ze względu na metabolizm cytochromu P450 3A4 (CYP3A4) w ciągu 4 tygodni przed randomizacją;
- leczenie lekami o znanym wpływie na układ przewodzenia serca (np. beta-blokery, blokery kanału wapniowego, leki przeciwaritmiczne klasy Ia lub III oraz leki wydłużające odstępn QT o znanym ryzyku *torsades de pointes*, np. cytalopram, chlorpromazyna, haloperidol, metadon i erytromycyna);
- kreatynina w surowicy >1,4 mg/dl dla kobiet lub >1,6 mg/dl dla mężczyzn;
- zaburzenia czynności wątroby lub utrzymujące się podwyższenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej lub aminotransferazy alaninowej >1,5x GGN lub bilirubiny bezpośredniej >1,5x GGN;
- liczba płytek krwi <100 000/μl;
- hemoglobina <8,5 g/dl;
- neutrofile <1 500/μl;
- bezwzględna liczba białych krwinek <3 500/μl, bezwzględna liczba limfocytów <800/μl;
- klinicznie istotne odkrycia na skanie MRI mózgu zgodne ze schorzeniami innymi niż MS;
- EKG wykazujące wszelkie klinicznie istotne nieprawidłowości (np. ostre niedokrwienie, istotne zaburzenia przewodzenia serca (np. blok lewej odnogi pęczka Hisa);
- FEV₁ lub FVC <70% wartości przewidywanych w badaniu przesiewowym;
- obecność >20 zmian z Gd+ w wyjściowym badaniu MRI mózgu.

Dane demograficzne

Parametr	OZA 0,92 mg	OZA 0,46 mg	INFb-1a
Liczba chorych	433	439	441
Mężczyźni, n (%)	142 (32,8)	152 (34,6)	137 (31,1)

RADIENCE B (Cohen 2019a)				
Wiek, średnia (SD) [lata]		36,0 (8,9)	35,4 (8,8)	35,1 (9,1)
Rasa, n (%)	biała	428 (98,8)	431 (98,2)	432 (98,0)
	czarna	5 (1,2)	6 (1,4)	7 (1,6)
	azjatycka	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,2)
	inna	0 (0,0)	2 (0,5)	1 (0,2)
Masa ciała, średnia (SD) [kg]		70,9 (17,0)	69,5 (14,7)	70,1 (16,4)
Region, n (%)	Europa Wschodnia***	374 (86,4)	378 (86,1)	379 (85,9)
	Europa Zachodnia	36 (8,3)	40 (9,1)	40 (9,1)
	Ameryka Północna	16 (3,7)	16 (3,6)	16 (3,6)
	Południowa Afryka	7 (1,6)	5 (1,1)	6 (1,4)
Czas od wystąpienia objawów MS, średnia (SD) [lata]		6,9 (6,20)	6,2 (5,55)	6,4 (6,07)
Czas od rozpoznania MS, średnia (SD) [lata]		4,0 (5,17)	3,5 (4,21)	3,6 (4,61)
Postać stwardnienia rozianego, n (%)	RRMS	425 (98,2)	432 (98,4)	432 (98,0)
	PRMS	8 (1,8)	7 (1,6)	8 (1,8)
	SPMS	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,2)
Wynik EDSS, średnia (SD)		2,6 (1,15)	2,5 (1,17)	2,5 (1,16)
Liczba rzutów w ciągu ostatnich 12 miesięcy, średnia (SD)		1,3 (0,56)	1,4 (0,64)	1,3 (0,58)
Liczba rzutów w ciągu ostatnich 24 miesięcy, średnia (SD)		1,7 (0,82)	1,8 (0,90)	1,8 (0,86)
Wcześniejsza terapia modyfikująca przebieg choroby [^] , n (%)		123 (28,4)	131 (29,8)	126 (28,6)
Liczba zmian wzmacniających gadolin, średnia (SD)		1,6 (3,78)	1,8 (3,62)	1,8 (3,54)
Objętość zmiany wzmacniającej działanie gadolinu, średnia (SD) [cm ³]		0,21 (0,53)	0,23 (0,53)	0,25 (0,62)
Liczba zmian T2, średnia (SD)		47,9 (32,37)	48,7 (36,27)	48,7 (32,62)
Objętość zmiany T2, średnia (SD) [cm ³]		11,64 (13,40)	11,18 (13,64)	11,50 (13,29)

RADIENCE B (Cohen 2019a)			
Znormalizowana objętość mózgu^{^^}, średnia (SD) [cm³]	1441,95 (79,23)	1452,85 (71,98)	1449,58 (77,16)
INTERWENCJA			
<p>Objawy życiowe były mierzone przed podaniem dawki i co godzinę przez 6 godzin po dawce początkowej OZA. EKG wykonywano przed podaniem dawki i po 6 godzinach. Jeśli częstość akcji serca była <45 uderzeń na minutę lub osiągnęła najniższą wartość po podaniu dawki po 6 godzinach lub jeśli 6-godzinne EKG wykazywało blok przedsionkowo-komorowy II lub III stopnia lub wydłużony odstęp QTcF, monitorowanie przedłużano do ustąpienia zdarzenia. Monitorowanie powtarzano w dniach 5. i 8. według uznania badacza w przypadku chorych, u których wystąpiły problemy z bezpieczeństwem kardiologicznym w poprzednim dniu w trakcie zwiększania dawki.</p> <p>Interwencja badana: chorzy w grupach OZA otrzymywali codziennie doustnie OZA 1 mg (ekwiwalent OZA 0,92 mg) lub OZA 0,5 mg (ekwiwalent OZA 0,46 mg) przez 24 miesiące. Początkową 7-dniową eskalację dawki zastosowano dla OZA. Chorzy w grupach OZA otrzymywali OZA 0,25 mg (ekwiwalent OZA 0,23 mg) w dniach 1-4, OZA 0,46 mg w dniach 5-7, a następnie przydzieloną im dawkę zaczynając od dnia 8.</p> <p>Leczenie wspomagające: profilaktyczne leczenie acetonaminofenem lub ibuprofenem było zalecane 1 godzinę przed i co 6 godzin przez 24 godziny po wstrzyknięciu INFb-1a lub PLC.</p> <p>Interwencja kontrolna: początkową 7-dniową eskalację dawki zastosowano dla doustnego PLC. Chorzy otrzymywali cotygodniowo, domięśniowo INFb-1a w dawce 30 µg przez 24 miesiące.</p>			
PUNKTY KOŃCOWE			
<p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie</p> <ul style="list-style-type: none"> • Roczny wskaźnik rzutów (ARR) – w okresie leczenia; • Liczba nowych lub nowopowiększonych ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych w 12. i 24. miesiącu; • Liczba ognisk demielinizacyjnych widocznych po wzmocnieniu Gd w 12. i 24. miesiącu; • Potwierdzona progresja niepełnosprawności (CDP 3m i CDP 6m); • Średnia procentowa zmiana objętości mózgu na obrazach MRI w stosunku do punktu początkowego; • Średnia procentowa zmiana istoty szarej kory mózgu na obrazach MRI w stosunku do punktu początkowego; • Średnia procentowa zmiana objętości wzgórza na obrazach MRI w stosunku do punktu początkowego; • Odsetek chorych wolnych od nowych lub nowopowiększonych ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych; • Odsetek chorych wolnych od ognisk demielinizacyjnych widocznych po wzmocnieniu Gd; • Zmiana wyniku w punktacji MSFC w stosunku do punktu początkowego (w tym zmiana wyniku MSFC z pomiarem LCLA funkcji wzroku); • Zmiana wyniku w punktacji MSQOL-54; • Profil bezpieczeństwa. <p>Punkty końcowe nie uwzględnione w analizie</p> <ul style="list-style-type: none"> • Brak. 			

*spośród 1320 chorych włączonych do badania

**chorzy z pewnymi wcześniej istniejącymi chorobami serca, których choroba była stabilna i którzy nie byłiby narażeni na znaczące ryzyko dotyczące bezpieczeństwa poprzez udział w badaniu, mogą być brani pod uwagę do udziału w badaniu. Osoby te miały odbyć konsultację kardiologiczną w celu ustalenia, czy udział w badaniu jest dla nich odpowiedni i czy potrzebują dodatkowego monitorowania serca, takiego jak monitorowanie przez dłuższy czas i/lub ewentualne przedłużone ciągłe monitorowanie EKG przez noc w placówce medycznej

***dopuszczano chorych z cukrzycą typu 2, jeśli ich choroba była kontrolowana, a hemoglobina A1c ≤7% podczas badania przesiewowego. Tacy chorzy mieli otrzymać odpowiednie leczenie cukrzycy w trakcie badania, z leczeniem uznanym za właściwe, mając na celu utrzymanie stabilnej choroby z hemoglobina A1c ≤7% przez cały czas trwania badania. Cukrzyca ciążowa i cukrzyca wywołana steroidami, które wystąpiły w przeszłości i ustąpiły przed badaniem przesiewowym, nie były wykluczające

****podczas badań przesiewowych miały zostać przeprowadzone testy na serologię wirusową i kiłę

^wcześniejsze terapie modyfikujące przebieg choroby obejmują: interferon beta-1a, pegylowany interferon beta-1a, interferon beta-1b, octan glatirameru, daklizumab, fumaran dimetylu i teryflunomid

^dane dostępne dla 432 chorych w grupie OZA 0,92 mg, 437 chorych w grupie OZA 0,46 mg oraz 439 chorych w grupie INFb-1a

7.6.4. Badanie DAYBREAK

DAYBREAK (ab. konf. DeLuca 2020, ab. konf. Hartung 2020a, ab. konf. Hartung 2020b, ab. konf. Selmaj 2020, ab. konf. Steinman 2019a, ab. konf. Steinman 2019b)⁸

METODYKA

Badanie wieloośrodkowe, otwarte, jednoramienne, fazy III

Zaślepienie: brak;

Opis metody zaślepienia: n/d;

Opis utraty chorych z badania: wskaźnik rezygnacji z otwartego przedłużenia wynosił 6,4%, z czego 0,9% chorych rezygnowało z powodu zdarzeń niepożądanych (odpowiednio 1,1%, 0,7% i 0,9% chorych pierwotnie przypisanych do grupy IFN, OZA HCl 0,5 mg i OZA HCl 1 mg);

Podczas analizy okresowej (data odcięcia 30.06.2018 r.) badanie kontynuowało 2 323 (93,1%) z 2 494 chorych;

Podczas analizy okresowej (data odcięcia 31.01.2019 r.) przyjmowanie OZA HCl 1 mg kontynuowało ok. 90% chorych;

NICE: 7/8 (brak stwierdzenia, że chorzy byli włączani kolejno);

Wyniki dla populacji ITT: populacja bezpieczeństwa obejmowała wszystkich chorych, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę badanego leku;

Klasyfikacja AOTMiT: IID;

Sponsor: Celgene;

Liczba ośrodków: 220 ośrodków (27 krajów);

Okres obserwacji: średni okres obserwacji dla analizy okresowej (ang. *interim analysis*) wynosił 18,5 miesiąca (zakres: 0,03; 29,8), badanie trwające (od 2015 r. do 2022 r. (przybliżona data zakończenia))⁹;

Analiza statystyczna: chorych poddano ocenie SDMT co 12 miesięcy (w stosunku do wartości na początku badania DAYBREAK). Oceny SDMT zostały podzielone wg okien czasowych, które były równomiernie rozłożone wokół punktów czasowych (z wyjątkiem miesiąca 42, który rozpoczął się po 30-miesięcznym oknie czasowym). Zmianę wyniku SDMT o ≥ 4 punkty lub $\geq 10\%$ uważano za znaczącą klinicznie. Średnią zmianę metodą najmniejszych kwadratów (LS) w stosunku do wartości wyjściowej w wyniku SDMT i różnicę między terapiami jako średnie LS oszacowano przy użyciu modelu mieszanego dla powtarzanych pomiarów. Model obejmuje zmianę wyniku SDMT w stosunku do wartości wyjściowej jako zmienną zależną, czynniki stratyfikacji (region (Europa Wschodnia vs reszta świata) i wyjściowa kategoria EDSS ($\leq 3,5$ vs $> 3,5$)) oraz interakcję między leczeniem a punktem czasowym jako efekty stałe, wyjściowy wynik SDMT jako ciągłą zmienną towarzyszącą i chory jako efekt losowy. Do modelowania błędów wewnątrzosobniczych użyto nieustrukturyzowanej kowariancji. Odsetki chorych z klinicznie znaczącą poprawą (≥ 4 -punktowy lub $\geq 10\%$ wzrost), pogorszeniem (≥ 4 -punktowy lub $\geq 10\%$ spadek) lub stabilnością (< 4 -punktowy i $< 10\% \pm$ zmiana) wyników SDMT odnotowano 6, 12, 18, 24, 30 i 42 miesiące po rozpoczęciu badania SUNBEAM u chorych początkowo przydzielonych losowo do grupy otrzymującej OZA HCl 1 mg lub IFN β -1a w badaniu SUNBEAM.

Połączone częstości występowania i skorygowane o czas trwania badania współczynniki zapadalności (IR) na 1000 osobolat (PY) wszelkich zakażeń, poważnych zakażeń i zakażeń oportunistycznych porównano opisowo wśród chorych z RMS przyjmujących OZA HCl 1 mg w badaniu SUNBEAM i RADIANCE (faza 3 badana populacja) oraz w każdym badaniu klinicznym RMS (ogólna populacja RMS) –IR/1000 PY obliczono jako liczbę

⁸ Dodatkowe informacje pochodzą ze strony clinicaltrials.gov

⁹ Średnia (zakres) ekspozycji na OZA w otwartym przedłużeniu badania dla daty odcięcia 20 grudnia 2019 r. (analiza okresowa) wynosiła 35,4 (0,03; 50,2) miesiąca

DAYBREAK (ab. konf. DeLuca 2020, ab. konf. Hartung 2020a, ab. konf. Hartung 2020b, ab. konf. Selmaj 2020, ab. konf. Steinman 2019a, ab. konf. Steinman 2019b)⁸

chorych z zakażeniem będącym przedmiotem zainteresowania/PY × 1000, gdzie PY obliczono jako (data pierwszego zakażenia będącego przedmiotem zainteresowania – data pierwszej dawki badanego leku+1)/365,25; dla chorych bez infekcji będącej przedmiotem zainteresowania, czas w badaniu był czasem trwania badania (ostatnia data w badaniu - data pierwszej dawki badanego leku+1)/365,25. Zgłaszano również związek między poważnymi zakażeniami i zakażeniami oportunistycznymi a ALC <0,2×10⁹/l;

Podejście do testowania hipotezy: n/d.

POPULACJA

Kryteria włączenia:

- wiek 18-55 r.ż.;
- wynik EDSS 0-5 (w przypadku chorych z badań fazy II i III) lub 0-6 (w przypadku chorych z badania fazy I);
- ukończenie jednego z badań głównych (*SUNBEAM, RADIANCE, RPC01-1001*);
- brak stanu, który wymagałby wycofania się z jednego z badań głównych;
- brak schorzeń wymagających leczenia za pomocą niedozwolonych leków wspomagających;
- chorzy nie leczeni żadnym z następujących leków lub interwencji w odpowiednich ramach czasowych: na początku badania (dzień 1) inhibitory CYP2C8 (np. gemfibrozyl lub klopidogrel) lub induktory (np. ryfampicyna) dwa tygodnie przed rozpoczęciem badania (dzień 1), inhibitory monoaminooksydazy (np. selegilina, fenzylina);
- możliwość wyrażenia pisemnej świadomej zgody i przestrzegania harmonogramu ocen protokolarnych;
- kobiety w wieku rozrodczym muszą wyrazić zgodę na stosowanie wysoce skutecznej metody antykoncepcji przez cały okres trwania badania, aż do zakończenia 90-dniowej oceny bezpieczeństwa. Wysoce skuteczne metody antykoncepcji to takie, które pojedynczo lub w połączeniu dają wskaźnik niepowodzeń wskaźnika Pearla mniejszy niż 1% rocznie, jeśli są stosowane konsekwentnie i prawidłowo. Dopuszczalne metody kontroli urodzeń w tym badaniu to:
 - złożona antykoncepcja hormonalna (zawierająca estrogen i progestagen) doustna, dopochwowa lub przezskórna;
 - antykoncepcja hormonalna zawierająca wyłącznie progestagen, związana z hamowaniem owulacji, doustna, we wstrzyknięciach lub wszczepiana;
 - wkładki wewnątrzmaciczne;
 - wewnątrzmaciczny system uwalniający hormony;
 - obustronne podwiązanie jajowodów;
 - partner po wazektomii;
 - abstynencja seksualna.

Kryteria wykluczenia:

- lity lub hematologiczny nowotwór złośliwy w wywiadzie (wyjątek stanowi rak podstawnkomórkowy i płaskonabłonkowy *in situ* skóry, który został wycięty i wyleczony).

Dane demograficzne

Parametr	Ogólna populacja RMS* OZA HCl 0,92 mg
Liczba chorych	2 631
Mężczyźni, n (%)	866 (32,9)
Wiek, średnia (SD) [lata]	36,0 (9,2)**
BMI, średnia (SD) [kg/m ²]	24,3 (4,8)

DAYBREAK (ab. konf. DeLuca 2020, ab. konf. Hartung 2020a, ab. konf. Hartung 2020b, ab. konf. Selmaj 2020, ab. konf. Steinman 2019a, ab. konf. Steinman 2019b)⁸		
Rasa, n (%)	biała	2 608 (99,1)
	czarna	16 (0,6)
	inna	7 (0,3)
Region, n (%)	Europa Wschodnia	2 365 (89,9)
	reszta świata	266 (10,1)
Czas od wystąpienia objawów MS, średnia (SD) [lata]		6,8 (6,2)
Czas od rozpoznania MS, średnia (SD) [lata]		3,7 (4,6)
Wcześniejsza ekspozycja na jakąkolwiek terapię modyfikującą przebieg MS, n (%)		753 (28,6)
INTERWENCJA		
<p>Interwencja badana: OZA HCl 1 mg (ekwiwalent OZA 0,92 mg) p.o. raz dziennie;</p> <p>Dawkę OZA zwiększono u wszystkich chorych przeniesionych z badań fazy III (z aktywną kontrolą), niezależnie od wcześniejszego przydziału leczenia (w celu utrzymania zaślepienia z poprzedniego badania). Dawkę OZA nie zwiększono w przypadku chorych przeniesionych z badań fazy I lub II, chyba, że ostatnia dawka OZA została przyjęta >14 dni przed włączeniem do badania DAYBREAK.</p> <p>Leczenie wspomagające: b/d;</p> <p>Interwencja kontrolna: n/d.</p>		
PUNKTY KOŃCOWE		
<p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie</p> <ul style="list-style-type: none"> • Roczny wskaźnik rzutów (ARR); • Potwierdzona progresja niepełnosprawności (CDP 3m i CDP 6m); • Odsetek chorych wolnych od rzutów choroby; • Nowe lub nowopowiększone ogniska demielinizacyjne w obrazach T2-zależnych; • Nowe ogniska demielinizacyjnie widoczne po wzmocnieniu Gd; • Zmiana punktacji w skali SDMT; • Profil bezpieczeństwa. <p>Punkty końcowe nie uwzględnione w analizie</p> <ul style="list-style-type: none"> • Brak. 		

*w badaniu przedstawiono również dane demograficzne dla populacji chorych badanych w fazie III (ang. *Phase 3 Study Population*), 2 495 chorych wyraziło zgodę na kontynuację leczenia w ramach badania DAYBREAK

**w ab. konf. Hartung 2020b średni wiek w latach (SD) wynosił 35,9 (9,1)

7.6.5. Badanie CONFIRM

CONFIRM (Fox 2012)

METODYKA

Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe, fazy III

Opis metody randomizacji: nie. Chorzy zostali przydzieleni w stosunku 1:1:1:1 do grup badawczych;

Zaślepienie: podwójne;

Opis metody zaślepienia: Badacze, personel w ośrodkach badawczych, chorzy przypisani do grup stosujących fumaran dimetylu lub placebo, neurologi, technicy wykonujący MRI oraz członkowie niezależnego komitetu oceniającego stan neurologiczny chorych nie byli świadomi przydziału chorych do grup badanych. Chorzy, którzy otrzymywali octan glatirameru (GA) byli świadomi rodzaju stosowanego leczenia. W celu utrzymania zaślepienia lekarzy (także w przypadku chorych przyjmujących GA) w każdym ośrodku wyznaczono osobnych lekarzy podających lek i oceniających postępy leczenia. W celu utrzymania zaślepienia w grupach przyjmujących leki doustne (w tym placebo (PLC)) chorzy byli zobowiązani do nieprzyjmowania leku w trakcie 4 godzin przed wizytą kontrolną (FD może powodować zaczerwienienie skóry). Chorzy mogli zmienić rodzaj leczenia na inny po 48 tygodniach leczenia pierwotnie przypisanym lekiem, jeżeli wystąpiły u nich 2 potwierdzone rzuty choroby lub jeżeli wystąpiła u nich progresja niewydolności ruchowej.

Opis utraty chorych z badania: tak. Łącznie z badania utracono 290 (20,3%) z 1430 zrandomizowanych chorych, w tym:

- z grupy FD BID utracono łącznie 75* (20,7) z 362 chorych: 30 (8,3%) chorych z innych powodów, 21 (5,8%) chorych z powodu zdarzeń niepożądanych, po 9 (2,5%) chorych z powodu utraty z okresu obserwacji oraz wycofania zgody na udział w badaniu, 4 (1,1%) chorych z powodu braku stosowania się do zaleceń oraz 2 (0,6%) chorych z powodu decyzji badacza;
- z grupy FD TID**** utracono łącznie 72 (20,9%) z 345 chorych: 26 (7,5%) chorych z powodu zdarzeń niepożądanych, po 17 (4,9%) chorych z powodu wycofania zgody a udział w badaniu*** oraz z innych powodów, 8 (2,3%) chorych z powodu utraty z okresu obserwacji, 3 (0,9%) chorych z powodu braku stosowania się do zaleceń oraz 1 (0,3%) chorego z powodu decyzji badacza;
- z grupy GA utracono łącznie 58** (16,1%) z 360 chorych: 17**** (4,7%) chorych z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 14 (3,9%) chorych z innych powodów, 11 (3,1%) chorych z powodu utraty z okresu obserwacji, 10 (2,8%) chorych z powodu zdarzeń niepożądanych, 3 (0,8%) chorych z powodu braku stosowania się do zaleceń, 2 (0,6%) chorych z powodu decyzji badacza oraz 1 (0,3%) chorego z powodu zgonu;
- z grupy placebo utracono łącznie 85 (23,4%) z 363 chorych: 34 (9,4%) chorych z innych powodów, 14 (3,9%) chorych z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, po 11 (3,0%) chorych z powodu zdarzeń niepożądanych oraz utraty z okresu obserwacji, 8 (2,2%) chorych z powodu braku stosowania się do zaleceń, 6 (1,7%) chorych z powodu decyzji badacza oraz 1 (0,3%) chorego z powodu zgonu.

Skala Jadad: 4/5 (brak opisu metody randomizacji);

Wyniki dla populacji ITT: tak. Wyniki dla pierwszo- i drugorzędowych punktów końcowych przedstawiono dla populacji ITT (wszyscy zrandomizowani chorzy, którzy otrzymali leczenie) oraz dla kohorty MRI (chorzy z populacji ITT, dla których dostępne były wyniki MRI przeprowadzonych po etapie rekrutacji do badania klinicznego). Bezpieczeństwo analizowano za pomocą statystyk opisowych dla populacji dotyczącej bezpieczeństwa (wszyscy chorzy, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku), z wyłączeniem danych uzyskanych po przejściu chorych na alternatywne leki na stwardnienie rozsiane;

Klasyfikacja AOTMiT: IIA;

Sponsor: Biogen Idec;

Liczba ośrodków: 200 (w 28 krajach);

Okres obserwacji: 96 tygodni;

Analiza statystyczna: pierwszo- i drugorzędowe punkty końcowe były analizowane dla populacji ITT z zastosowaniem dwustronnych testów statystycznych z poziomem istotności równym 0,05. Uznano, że liczebność próby równa 308 chorych na grupę zapewnia 84% prawdopodobieństwo (przy p=0,05) wykrycia 25% relatywnej redukcji 2-letniego współczynnika rzutów choroby przy założeniu, że roczny wskaźnik rzutu choroby w grupie PLC wynosi 0,61. Zastosowano testowanie hierarchiczne w celu kontrolowania błędów typu I mogących wynikać z porównania kilku grup.

Roczny wskaźnik rzutu choroby analizowano z użyciem modelu ujemnego rozkładu dwumianowego dopasowanego pod kątem wyniku w skali EDSS, wieku, regionu pochodzenia i liczby rzutów w trakcie 12 miesięcy przed przystąpieniem do badania.

CONFIRM (Fox 2012)

Ujemny rozkład dwumianowy był używany do analizy nowych lub nowopowiększających się zmian obserwowanych w obrazach MRI. Model proporcjonalnego hazardu Coxa został użyty do wyznaczenia odsetka chorych z klinicznym nawrotem choroby oraz czasem do progresji niewydolności ruchowej. Modele zostały dostosowane pod kątem regionu pochodzenia, wyniku EDSS, wieku, współczynnika rzutu choroby i wielkości zmian.

Podejście do testowania hipotezy: badanie nie było zaprojektowane do testowania hipotezy *superiority* ani *non-inferiority*;

POPULACJA
Kryteria włączenia:

- rozpoznanie rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego (wg. kryteriów McDonald'a);
- chorzy w wieku pomiędzy 18 a 55 lat;
- wynik 0-5 w skali niewydolności ruchowej Kurtzkiego (EDSS, ang. *Expanded Disability Status Scale*);
- co najmniej 1 przypadek potwierdzonego klinicznie rzutu choroby w ciągu 12 miesięcy poprzedzających kwalifikację do badania lub wystąpienie co najmniej jednej zmiany wzmacnianej gadolinem w ciągu maksymalnie 6 tygodni przed randomizacją;
- zgoda na udział w badaniu oraz ponowne jej podpisanie po wystąpieniu potwierdzonego rzutu choroby lub progresji niewydolności ruchowej.

Kryteria wykluczenia:

- postępujące postaci stwardnienia rozsianego;
- zachorowania na nowotwory złośliwe w historii medycznej chorego (za wyjątkiem raka podstawonokomórkowego skóry całkowicie usuniętego przed rozpoczęciem badania);
- ciężka alergia, reakcje anafilaktyczne lub potwierdzona nadwrażliwość na leki;
- stwierdzone wcześniej nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych mogące sugerować występowanie istotnych klinicznie chorób współistniejących i/lub występowanie chorób, które mogły uniemożliwić udział w badaniu;
- rzut choroby lub historia leczenia steroidami w trakcie 50 dni od randomizacji i/lub brak stabilizacji stanu chorego po nawrocie choroby sprzed randomizacji;
- zakażenie wirusem HIV;
- dodatnie miano przeciwciał przeciwko wirusowi zapalenia wątroby typu C i/lub obecność antygenu powierzchniowego dla wirusa zapalenia wątroby typu B;
- nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych (aminotransferaza alaninowa/transaminaza glutaminowo-pirogronowa lub aminotransferaza asparaginianowa/narządowo niespecyficzny enzym indykatorowy (GOT, ang. *glutamic-oxaloacetic transaminase*) lub gamma-glutamylotranspeptydaza $\geq 2 \times \text{GGN}$, leukocyty $< 3500/\text{mm}^3$, eozynofile $> 0,7 \times 10^3/\text{l}$ lub $> 0,7 \text{ G/l}$);
- wcześniejsze stosowanie produktów leczniczych FUMADERM®, BG-12, octanu glatirameru (Copaxone®), napromienianie całego układu limfatycznego, kładryniny, szczepienia z wykorzystaniem limfocytów T lub receptorów dla limfocytów T;
- leczenie z wykorzystaniem mitoksantronu lub cyklofosfamy w ciągu roku poprzedzającego randomizację;
- leczenie z wykorzystaniem cyklosporyny, azatiopryny, metotreksatu, natalizumabu, immunoglobiny w podaniu dożylnym, plazmaferezy lub cytaferazy w ciągu 6 miesięcy poprzedzających randomizację;
- leczenie w wykorzystaniem interferonu alfa lub beta w ciągu 3 miesięcy poprzedzających randomizację.

Dane demograficzne (populacja ITT)[#]

Parametr	FD 240 mg BID	FD 240 mg TID	GA 20 mg SC QD	PLC
Liczba chorych	359	345 [^]	350 [^]	363
Mężczyźni, n (%)	114 (31,8)	95 (27,5)	103 (29,4)	112 (30,9)
Wiek, średnia (SD) [lata]	37,8 (9,4)	37,8 (9,4)	36,7 (9,1)	36,9 (9,2)
Masa ciała, średnia (SD) [kg]	71,9 (17,9)	72,5 (17,8)	71,4 (19,1)	72,6 (16,9)

CONFIRM (Fox 2012)					
Rasa ^{^^} , n (%)	biała	304 (84,7)	292 (84,6)	290 (82,9)	305 (84,0)
	azjatycka	28 (7,8)	26 (7,5)	25 (7,1)	28 (7,7)
	czarna	2 (0,6)	5 (1,4)	11 (3,1)	9 (2,5)
	inna/nieznana	25 (7,0)	22 (6,4)	24 (6,9)	21 (5,8)
Czas od rozpoznania, średnia (SD) [lata]		4,9 (5,1)	4,6 (5,2)	4,4 (4,7)	4,8 (5,0)
Uprzednie stosowanie terapii modyfikującej przebieg choroby ^{^^^} , n (%)		101 (28,1)	100 (29,0)	103 (29,4)	111 (30,6)
Ilość rzutów choroby w trakcie 12 miesięcy poprzedzających badanie, średnia (SD) [liczba]		1,3 (0,6)	1,4 (0,7)	1,4 (0,6)	1,4 (0,8)
Wynik w skali EDSS przed rozpoczęciem badania ^{^^^^} , n (%)	0	15 (4,2)	15 (4,3)	18 (5,1)	13 (3,6)
	1,0 lub 1,5	85 (23,7)	84 (24,3)	77 (22,0)	78 (21,5)
	2,0 lub 2,5	94 (26,2)	94 (27,2)	96 (27,4)	111 (30,6)
	3,0 lub 3,5	105 (29,2)	99 (28,7)	99 (28,3)	98 (27,0)
	4,0 lub 4,5	47 (13,1)	42 (12,2)	46 (13,1)	50 (13,8)
	5,0	12 (3,3)	11 (3,2)	14 (4,0)	13 (3,6)
Średni wynik w skali EDSS ^{^^^^} , średnia (SD)		2,6 (1,2)	2,5 (1,2)	2,6 (1,2)	2,6 (1,2)
Dane demograficzne (kohorta MRI)					
Liczba chorych		169	170	175	167
Mężczyźni, n (%)		51 (30,2)	49 (28,8)	52 (29,7)	51 (30,5)
Wiek, średnia (SD) [lata]		38,5 (8,9)	38,2 (9,7)	36,8 (8,8)	36,6 (9,1)
Masa ciała, średnia (SD) [kg]		70,8 (15,50)	72,4 (16,07)	72,9 (20,14)	73,2 (17,77)
Rasa, n (%)	biała	159 (94,1)	155 (91,2)	160 (91,4)	149 (89,2)
	azjatycka	6 (3,6)	8 (4,7)	5 (2,9)	6 (3,6)
	czarna	0 (0,0)	2 (1,2)	5 (2,9)	5 (3,0)
	Inna/nieznana	4 (2,4)	5 (2,9)	5 (2,9)	7 (4,2)

CONFIRM (Fox 2012)					
Czas od rozpoznania, średnia (SD) [lata]		5,3 (5,6)	4,7 (5,1)	4,6 (4,7)	4,7 (5,0)
Wcześniej zatwierdzone leczenie MS ^{##} , n (%)		47 (27,8)	49 (28,8)	51 (29,1)	48 (28,7)
Rzuty w ciągu ostatnich 12 miesięcy, średnia (SD)		1,3 (0,7)	1,3 (0,7)	1,3 (0,7)	1,3 (0,6)
Wynik EDSS na początku badania, n (%)	0	5 (3,0)	8 (4,7)	9 (5,1)	5 (3,0)
	1,0-1,5	37 (21,9)	40 (2,4)	47 (26,9)	37 (22,2)
	2,0-2,5	53 (31,4)	50 (29,4)	45 (25,7)	54 (32,3)
	3,0-3,5	51 (30,2)	47 (27,6)	40 (22,9)	43 (25,7)
	4,0-4,5	19 (11,2)	23 (13,5)	30 (17,1)	25 (15,0)
	5,0	3 (1,8)	2 (1,2)	4 (2,3)	3 (1,8)
	>5,0	1 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Wynik EDSS na początku badania ^{###} , średnia (SD)		2,53 (1,13)	2,48 (1,16)	2,52 (1,25)	2,54 (1,13)
Liczba zmian Gd+ ^{####} , n (%)	0	86 (50,9)	96 (56,5)	97 (55,4)	87 (52,1)
	1-4	60 (35,5)	54 (31,8)	62 (35,4)	53 (31,7)
	5-8	9 (5,3)	8 (4,7)	4 (2,3)	13 (7,8)
	≥9	13 (7,7)	8 (4,7)	12 (6,9)	13 (7,8)
	nieznana	1 (0,6)	4 (2,4)	0 (0,0)	1 (0,6)
Liczba zmian Gd+ ^{####} , średnia (SD)		2,7 (6,2)	1,9 (5,0)	2,4 (6,8)	2,7 (7,7)
Objętość zmian T1, średnia (SD) [mm ³]		3 594 (5 181)	3 135 (4 606)	3 338 (4 729)	3 722 (5 262)
Objętość zmian T1, mediana [mm ³]		1 473	1 368	1 344	1 763
Objętość zmian T2 średnia (SD) [mm ³]		13 876 (13 348)	12 827 (13 385)	13 789 (13 562)	14 595 (13 267)
Objętość zmian T2, mediana [mm ³]		9 701	7 767	9 435	10 822
INTERWENCJA					
<p>Interwencja badana: FD BID: 240 mg dwa razy dziennie przez 96 tyg.; FD TID: 240 mg trzy razy dziennie przez 96 tyg.; Leczenie wspomagające: w przypadku wystąpienia rzutu choroby uczestnik badania mógł przyjmować metyloprednizolon w podaniu dożylnym, w dawce 1 000 mg/dzień, przez 3 lub 5 dni. Dozwolone było stosowanie steroidów podawanych inaczej niż systemowo (np. miejscowo lub wziewnie). Interwencja kontrolna: GA: 20 mg raz dziennie w podaniu podskórnym przez 96 tyg. placebo w postaci doustnej, przyjmowane przez 96 tyg.</p>					
PUNKTY KOŃCOWE					
<p>Punkty końcowe nie uwzględnione w analizie MAIC</p> <ul style="list-style-type: none"> • Potwierdzona progresja niesprawności po 3 miesiącach (CDP 3m); • Potwierdzona progresja niesprawności po 3 miesiącach (CDP 3m) dla 2-letniego okresu obserwacji; 					

CONFIRM (Fox 2012)

- Potwierdzona progresja niesprawności po 6 miesiącach (CDP 6m);
- Potwierdzona progresja niesprawności po 6 miesiącach (CDP 6m) dla 2-letniego okresu obserwacji;
- Roczny wskaźnik rzutów (ARR);
- Częstość rzutów choroby w trakcie trwania leczenia;
- Ciężkie zdarzenia niepożądane;
- Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia;
- Zdarzenia niepożądane.

Punkty końcowe nie uwzględnione w analizie MAIC

- Liczba nowych lub nowopowiększających się zmian hiperintensywnych w obrazach T2-zależnych;
- Liczba nowych zmian hipointensywnych w obrazach T1-zależnych;
- Odsetek chorych z nawrotem choroby po 2 latach;
- Czas do progresji niepełnosprawności po 2 latach;
- Względne korzyści i ryzyko stosowania BG-12 lub octanu glatirameru w porównaniu z PLC;
- Liczba zmian wzmacniających działanie gadolinu po 2 latach.

*3 chorych nie otrzymało dawki (2 chorych wycofało zgodę na udział w badaniu, 1 chory został wycofany przez badacza z powodu nieprawidłowego odczytu EKG)

**10 chorych nie otrzymało dawki (8 chorych wycofało zgodę na udział w badaniu po dowiedzeniu się, że zostali zrandomizowani do otwartego leczenia GA, 2 chorych wycofało zgodę na udział w badaniu z innych nieokreślonych powodów)

***1 chory ukończył okres przyjmowania badanego leku, ale nie ukończył badania

****dodatkowy zgon nastąpił u chorego z grupy BG-12 TID po powikłaniach MS, w ciągu 30 dni od wycofania z udziału w badaniu

#wszystkie cechy wyjściowe były dobrze zrównoważone w badanych grupach (nominalne $p > 0,05$)

##interferon beta-1a (20%), interferon beta-1b (11%), natalizumab (1%) i GA (<1%), wszystkie zrównoważone w grupach; 1 chory, który był wcześniej narażony na GA został zrandomizowany do grupy GA. Chorzy mogli otrzymać wcześniej więcej niż jeden lek na MS, mogli również otrzymywać inne niezatwierdzone metody leczenia MS (odsetek chorych w kohorcie MRI otrzymujących jakiegokolwiek leki na MS przed badaniem wynosił 38–39% we wszystkich grupach leczenia)

###wynik w skali EDSS waha się od 0 do 10

####skany ważone T1

^jeden chory zrandomizowany do grupy leczonej BG-12 przyjmowanym 3 razy dziennie przyjął w trakcie badania octan glatirameru. Chory został zaliczony do populacji ITT dla grupy BG-12 TID oraz do grupy leczonej GA w analizie bezpieczeństwa

^^przynależność do rasy była oceniana samodzielnie przez uczestników badania

^^^wcześniejsza ekspozycja na interferon beta-1a (21% populacji ITT), interferon beta-1b (11% populacji ITT), natalizumab (1% populacji ITT) oraz GA (<1% populacji ITT) była zbalansowana pomiędzy grupami. Jeden z chorych przypisanych do grupy stosującej GA był uprzednio eksponowany na ten lek. Chorzy mogli otrzymywać więcej niż jedną terapię przeciw stwardnieniu rozsianemu przed przystąpieniem do badania. Chorzy mogli przyjmować także inne, niezaprobowane do leczenia stwardnienia rozsianego terapie (odsetek chorych otrzymujących jakiegokolwiek leczenie wynosił w każdej grupie około 40-41%)

^^^^wynik w skali EDSS mieści się w zakresie od 0 do 10, przy czym im wyższy wynik, tym większy stopień niewydolności ruchowej. Wynik jednego chorego z grupy BG-12 BID był wyższy niż 5,0.

7.6.6. Badanie DEFINE

DEFINE (Gold 2012)

METODYKA

Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, z aktywną kontrolą, z grupami równoległymi, fazy III

Opis metody randomizacji: tak, chorzy zostali losowo przydzieleni do grup fumaranu dimetylu (FD) 240 mg 2x dziennie (BID), 240 mg 3x dziennie (TID) lub placebo (PLC) (stosunek 1:1:1) w zależności od

DEFINE (Gold 2012)

lokalizacji. Sekwencja randomizacji została wygenerowana na zlecenie przez organizację badawczą na podstawie zablokowanego algorytmu stratyfikowanego według wyjściowego wyniku EDSS ($\leq 3,5$ vs $> 3,5$) oraz kraju.

Zaślepienie: podwójne;

Opis metody zaślepienia: aby utrzymać zaślepienie poszczególne ośrodki prowadziły oddzielne badania i opiekę neurologiczną. Badacze będący neurologami przeprowadzali oceny neurologiczne, w tym ocenę punktacji EDSS, natomiast neurologi leczący chorych byli odpowiedzialni za wszystkie aspekty opieki nad uczestnikami badania (w tym leczenie rzutów i innych objawów chorobowych). W celu zapewnienia, że przydział badanych grup nie zostanie ujawniony, chorzy zostali poinstruowani, aby przyjąć przypisany lek co najmniej 4 godziny przed wizytami kontrolnymi, w przypadku, gdy u chorych z grupy FD wystąpiło zdarzenie niepożądane w postaci zaczerwienienia skóry;

Opis utraty chorych z badania: łącznie z badania utracono 282 (22,8%) spośród 1237* chorych poddanych randomizacji, w tym:

- z grupy FD 240 mg BID utracono łącznie 95 (23,1%) z 411 chorych: 40 (9,7%) chorych z powodu zdarzeń niepożądanych, 22 (5,4%) chorych z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 14 (3,4%) chorych z innych powodów, 11 (2,7%) chorych z powodu utraty z okresu obserwacji oraz po 4 (1,0%) chorych z powodu nieprzestrzegania zasad badania i decyzji badacza;
- z grupy FD 240 mg TID utracono łącznie 96 (23,1%) z 416 chorych: 36 (8,7%) chorych z powodu zdarzeń niepożądanych, 19 (4,6%) chorych z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 18 (4,3%) chorych z innych powodów, 11 (2,6%) chorych z powodu utraty z okresu obserwacji, 8 (1,9%) chorych z powodu nieprzestrzegania zasad badania, 3 (0,7%) chorych z powodu decyzji badacza oraz 1 (0,2%) chorego z powodu zgonu**;
- z grupy PLC utracono łącznie 91 (22,2%) z 410 chorych: 31 (7,6%) chorych z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 22 (5,4%) chorych z powodu zdarzeń niepożądanych, 21 (5,1%) chorych z innych powodów, 9 (2,2%) chorych z powodu utraty z okresu obserwacji oraz po 4 (1%) chorych z powodu decyzji badacza i nieprzestrzegania zasad badania;

Skala Jadad: 5/5;

Wyniki dla populacji ITT: tak, wszystkie analizy skuteczności zostały przeprowadzone na danych z populacji ITT, która obejmowała wszystkich chorych poddanych randomizacji, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku (N=1234). Analizy bezpieczeństwa zostały podsumowane za pomocą statystyki opisowej dla wszystkich chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku. Wśród chorych, którzy przeszli na leki alternatywne, dane zebrane po zmianie zostały wyłączone z analiz bezpieczeństwa;

Klasyfikacja AOTMiT: IIA;

Sponsor: Biogen Idec;

Liczba ośrodków: 198 ośrodków w 28 krajach;

Okres obserwacji: 24 miesiące;

Analiza statystyczna: do kontroli ogólnego wskaźnika błędów typu I w związku z wielokrotnymi porównaniami zastosowano procedurę badania sekwencyjnego (zamkniętego). Formalne testowanie porównania FD BID z PLC przeprowadzono tylko w przypadku, gdy porównanie FD TID z PLC było istotne statystycznie ($p \leq 0,05$). Wszystkie testy statystyczne były dwustronne, z ogólnym poziomem błędów typu I wynoszącym 0,05. Analizy wrażliwości zostały przeprowadzone dla głównego punktu końcowego. Stosując test chi-kwadratowy z obustronnym poziomem alfa 0,05 i zakładając szacunkowy wskaźnik rezygnacji z badania na poziomie 23%, oszacowano, że do badania należało włączyć 337 chorych w każdej grupie, aby uzyskać 90% mocy umożliwiającej wykrycie 30% spadku odsetka chorych z nawrotem w każdej grupie FD w porównaniu z grupą PLC. Pierwszorzędowy punkt końcowy analizowano za pomocą modelu Coxa, skorygowanego o bazowy wynik skali EDSS, wiek, region i liczbę rzutów w roku poprzedzającym rozpoczęcie badania. Oszacowany odsetek chorych z nawrotem choroby został wyprowadzony za pomocą metody limitu iloczynu Kaplana-Meiera, która opierała się na rozkładzie czasu przeżycia do pierwszego rzutu choroby.

W przypadku drugorzędowych punktów końcowych analizy przeprowadzono w następującej kolejności: analiza liczby nowych/nowo powiększających się zmian hiperintensywnych na obrazach T2 ocenianych za pomocą ujemnego modelu dwumianowego, analiza liczby zmian zwiększających stężenie gadolinu za pomocą modelu

DEFINE (Gold 2012)

regresji logistycznej, analiza ARR z wykorzystaniem modelu regresji ujemnej dwumianowej oraz analiza czasu do progresji niepełnosprawności, która utrzymywała się przez 12 tygodni, za pomocą modelu Coxa.

Analiza drugorzędowych punktów końcowych, zgodnie z ustaloną kolejnością, została poddana dodatkowej procedurze testowania sekwencyjnego, tak że jeśli nie osiągnięto istotności statystycznej dla punktu końcowego, wszystkie punkty końcowe niższego rzędu również zostały uznane za nieistotne statystycznie.

Modele analityczne obejmowały korekty dotyczące charakterystyki regionu i charakterystyki wyjściowej, w tym wyniku EDSS, wieku, wskaźnika rzutów choroby oraz liczby lub wielkości zmian wyjściowych odpowiednio do przypadku.

Wśród chorych, którzy przeszli na alternatywną terapię w stwardnieniu rozsianym, wszystkie dane sprzed zmiany zostały wykorzystane do analizy klinicznych punktów końcowych. Do analizy punktów końcowych MRI u tych chorych wykorzystano dane sprzed zmiany, a następnie dane po rozpoczęciu terapii ratunkowej, przy założeniu stałej częstości występowania;

Podejście do testowania hipotezy: *superiority*.

POPULACJA

Kryteria włączenia:

- wiek wyłącznie 18-55 r.ż.;
- rzutowo–remisyjna postać stwardnienia rozsianego rozpoznana wg kryteriów diagnostycznych 1-4 McDonald’a;
- stan niesprawności wg skali EDSS: 0-0,5;
- chorzy spełniający 1 z kryteriów dotyczących aktywności choroby:
 - co najmniej 1 udokumentowany rzut w ciągu ostatnich 12 miesięcy przed randomizacją ze wcześniejszymi zmianami w MRI potwierdzającymi MS lub;
 - co najmniej 1 uszkodzenie Gd+ w MRI mózgu w ciągu ostatnich 6 tygodni przed randomizacją;

Kryteria wykluczenia:

- pierwotnie lub wtórnie postępujące MS stwierdzone podczas badań przesiewowych;
- przebyta choroba nowotworowa (z wyjątkiem raka podstawnokomórkowego, który został całkowicie wycięty przed rozpoczęciem badania);
- ciężkie reakcje alergiczne lub anafilaktyczne, nadwrażliwość na leki;
- nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych wskazujące na obecność choroby wykluczającej z udziału w badaniu klinicznym i/lub poważna choroba, która wykluczałaby udział w badaniu klinicznym;
- rzut MS lub terapia kortykosteroidami w ciągu 50 dni przed randomizacją i/lub brak stabilizacji po poprzednim nawrocie przed randomizacją;
- pozytywny wynik badania przesiewowego na obecność wirusa HIV, przeciwciał przeciw wirusowi zapalenia wątroby typu C i/lub antygenu powierzchniowego wirusa zapalenia wątroby typu B;
- nieprawidłowe badania krwi podczas badań przesiewowych: transaminaza alaninowa/glutaminianowo-pirogronianowa w surowicy, transaminaza asparaginianowa/glutaminowo-szczawiooctowa w surowicy lub transaminaza gamma-glutamylowa (GGT) $\geq 2 \times \text{GGN}$, leukocyty $0,7 \times 10^3/\mu\text{l}$ lub $> 0,7 \text{GI/l}$;
- wcześniejsza terapia Fumadermem®, FD, całkowitym napromieniowaniem limfoidalnym, kładrybiną, szczepieniem przeciw komórkom T lub receptorom komórek T lub jakimkolwiek przeciwciałem monoklonalnym, z wyjątkiem natalizumabu;
- leczenie mitoksantronem lub cyklofosfamidem w ciągu 1 roku przed randomizacją;
- leczenie cyklosporyną, azatiopryną, metotreksatem, natalizumabem, mykofenolanolem mofetylu, immunoglobuliną dożylną, plazmaferezą, cytaferezą lub innym badanym lekiem lub zatwierdzonym do terapii w badaniu w ciągu 6 miesięcy przed randomizacją;
- leczenie podskórnym lub doustnym octanem glatirameru, interferonem alfa lub interferonem beta w ciągu 3 miesięcy przed randomizacją.

Dane demograficzne (populacja ITT)[#]

Parametr	FD BID (2x240 mg/d)	FD TID (3x240 mg/d)	PLC
----------	------------------------	------------------------	-----

DEFINE (Gold 2012)					
Liczba chorych		410	416	408	
Mężczyźni, n (%)		114 (27,8)	110 (26,4)	102 (25,0)	
Wiek, średnia (SD) [lata]		38,1 (9,1)	38,8 (8,8)	38,5 (9,1)	
Masa ciała, średnia (SD) [kg]		70,7 (18,5)	71,3 (16,9)	71,1 (17,0)	
Rasa ^{***} , n (%)	biała	321 (78,3)	330 (79,3)	318 (77,9)	
	czarna	8 (2,0)	10 (2,4)	8 (2,0)	
	azjatycka	38 (9,3)	36 (8,7)	42 (10,3)	
	inna/nieznana	43 (10,5)	40 (9,6)	40 (9,8)	
Masa ciała, średnia (SD) [kg]		70,7 (18,5)	71,3 (16,9)	71,1 (17,0)	
Czas od rozpoznania MS, średnia (SD) [lata]		5,6 (5,4)	5,1 (5,3)	5,8 (5,8)	
Wynik EDSS, średnia (SD)		2,40 (1,29)	2,36 (1,19)	2,48 (1,24)	
Liczba rzutów w ciągu ostatnich 12 miesięcy, średnia (SD)		1,3 (0,7)	1,3 (0,6)	1,3 (0,7)	
Początkowy wynik EDSS, n (%) ^{##}	0	29 (7,1)	24 (5,8)	21 (5,1)	
	1,0 – 1,5	109 (26,6)	104 (25,0)	105 (25,7)	
	2,0 – 2,5	116 (28,3)	146 (35,1)	112 (27,5)	
	3,0 – 3,5	82 (20,0)	85 (20,4)	97 (23,8)	
	4,0 – 4,5	56 (13,7)	42 (10,1)	56 (13,7)	
	5,0	16 (3,9)	14 (3,4)	16 (3,9)	
Wcześniejsza terapia modyfikująca przebieg choroby ^{###} , n (%)		162 (39,5)	168 (40,4)	172 (42,2)	
Wyniki MRI ^{####}	Liczba zmian T1 zależnych nasilających działanie gadolinu (SD)		1,2 (3,3)	1,2 (4,1)	1,6 (3,4)
	Liczba zmian hiperintensywnych T2-zależnych	średnia (SD)	47,6 (34,7)	55,8 (44,3)	49,2 (38,6)
		<9 zmian, n (%)	9 (2,2)	14 (3,4)	12 (2,9)
		≥9 zmian, n (%)	167 (40,7)	170 (40,9)	168 (41,2)
Dane demograficzne (kohorta MRI)[^]					
Parametr		FD BID (2x240 mg/dobę)	FD TID (3x240 mg/dobę)	PLC	
Liczba chorych		176	184	180	
Mężczyźni, n (%)		40 (22,7)	44 (23,9)	39 (21,7)	
Wiek, średnia (SD) [lata]		38,3 (9,31)	38,5 (8,59)	38,3 (9,16)	
Masa ciała, średnia (SD) [kg]		69,1 (16,86)	71,0 (16,57)	72,0 (17,18)	

DEFINE (Gold 2012)				
Rasa, n (%)	biała	134 (76,1)	148 (80,4)	140 (77,8)
	azjatycka	18 (10,2)	18 (9,8)	19 (10,6)
	czarna/ afroamerykanie	6 (3,4)	6 (3,3)	3 (1,7)
	inna	18 (10,2)	12 (6,5)	18 (10,0)
Wcześniejsza terapia modyfikująca przebieg choroby^{^^}, n (%)		68 (38,6)	74 (40,2)	77 (42,8)
Czas od rozpoznania MS, średnia (SD) [lata]		5,6 (5,54)	5,0 (4,96)	6,0 (5,76)
Liczba rzutów w ciągu ostatnich 12 miesięcy, średnia (SD)		1,3 (0,64)	1,3 (0,57)	1,3 (0,73)
Początkowy wynik EDSS^{^^^}, n (%)	średnia (SD)	2,29 (1,17)	2,30 (1,19)	2,53 (1,25)
	0	8 (4,5)	10 (5,4)	8 (4,4)
	1,0-1,5	57 (32,4)	56 (30,4)	47 (26,1)
	2,0-2,5	54 (30,7)	57 (31,0)	50 (27,8)
	3,0-3,5	33 (18,8)	38 (20,7)	41 (22,8)
	4,0-4,5	17 (9,7)	15 (8,2)	26 (14,4)
	5,0	7 (4,0)	7 (3,8)	7 (3,9)
	>5,0	0 (0,0)	1 (0,5)	1 (0,6)
	nieznany	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
INTERWENCJA				
Interwencja badana: FD 240 mg dwa razy dziennie przez 24 miesiące;				
Leczenie wspomagające: b/d;				
Interwencja kontrolna: FD 240 mg trzy razy dziennie lub PLC przez 24 miesiące.				
PUNKTY KOŃCOWE				
Punkty końcowe uwzględnione w analizie MAIC				
<ul style="list-style-type: none"> • Potwierdzona progresja niesprawności po 3 miesiącach (CDP 3m); • Potwierdzona progresja niesprawności po 3 miesiącach (CDP 3m) dla 2-letniego okresu obserwacji; • Potwierdzona progresja niesprawności po 6 miesiącach (CDP 6m); • Potwierdzona progresja niesprawności po 6 miesiącach (CDP 6m) dla 2-letniego okresu obserwacji; • Roczny wskaźnik rzutów (ARR); • Częstość rzutów choroby w trakcie trwania leczenia; • Ciężkie zdarzenia niepożądane; • Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia; • Zdarzenia niepożądane. 				
Punkty końcowe nie uwzględnione w analizie MAIC				
<ul style="list-style-type: none"> • Odsetek chorych, u których wystąpił nawrót choroby w ciągu 2 lat; • Liczba zmian wzmocnionych gadolinem po 2 latach; • Liczba nowych lub nowopowiększających się zmian w obrazach T2-zależnych po 2 latach. 				

*3 chorych nie otrzymało dawki leku, 1 chory w grupie FD 240 mg BID oraz 2 chorych w grupie PLC

**zgon nastąpił w wyniku wypadku samochodowego

***rasa była zgłaszana przez samych chorych

#populacja ITT obejmowała wszystkich chorych, którzy zostali poddani randomizacji i otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku. Wszystkie cechy wyjściowe były dobrze zbilansowane w badanych grupach (nominalne $p > 0,05$)

##wyniki w skali EDSS mieszczą się w zakresie 0-10, przy czym wyższe wyniki wskazują na wyższy stopień niepełnosprawności. Wyjściowy wynik był >5,0 u jednego chorego w każdej z grup, w przypadku jednego chorego wynik był nieznany w grupie FD BID

###zatwierdzone leki na stwardnienie rozlane obejmują interferon beta-1a (stosowany u 27% wszystkich losowo wybranych chorych), octan glatirameru (15%), interferon beta-1b (14%) i natalizumab (3%). Chorzy mogli otrzymać więcej niż jeden wcześniejszy lek na stwardnienie rozlane. Chorzy mogli również otrzymywać inne, niezatwierdzone terapie w stwardnieniu rozlanym. Odsetek chorych otrzymujących jakiegokolwiek leki na stwardnienie rozlane przed rozpoczęciem badania wynosił od 54 do 56% w różnych grupach terapeutycznych

####MRI wykonano u 180 chorych w grupie PLC, 176 chorych w grupie FD BID i 184 chorych w grupie FD TID

^podgrupa chorych poddanych MRI

^dane tylko dla zatwierdzonych terapii modyfikujących chorobę (DMT): interferon beta-1a (29% wszystkich chorych w kohorcie MRI), octan glatirameru (18%), interferon beta-1b (12%) i natalizumab (3%). Chorzy mogli otrzymać wcześniej więcej niż jedną terapię DMT

^wyniki w skali EDSS mieszczą się w zakresie 0-10, przy czym wyższe wartości wskazują na wyższy stopień niepełnosprawności

7.6.7. Badanie ASCLEPIOS I i II

ASCLEPIOS I i II (Hauser 2020)
METODYKA
<p>Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, <i>double-dummy</i>, wieloośrodkowe, fazy III</p> <p>Opis metody randomizacji: Kwalifikujących się chorych przydzielono losowo w stosunku 1: 1 za pomocą interaktywnej technologii do otrzymywania ofatumumabu (OFA) lub teryflunomidu (TER). Randomizacja była stratyfikowana według regionu geograficznego i podtypu stwardnienia rozlanego. Lista randomizacji chorych została utworzona przez dostawcę technologii <i>Interactive Response</i> przy użyciu sprawdzonego systemu, który zautomatyzował losowe przypisywanie numerów chorych do numerów randomizacji. Liczby randomizacji były powiązane z różnymi ramionami leczenia, które były powiązane z numerami leków. Oddzielna lista leków została sporządzona przez firmę Novartis Drug Supply Management lub na jej odpowiedzialność, przy użyciu zatwierdzonego systemu, który zautomatyzował losowe przypisywanie numerów leków do opakowań zawierających każdy z badanych leków;</p> <p>Zaślepienie: podwójne, <i>double-dummy</i>;</p> <p>Opis metody zaślepienia: chorzy z grupy OFA otrzymywali również doustne placebo (PLC), a w grupie TER otrzymywali również podskórnie PLC odpowiadające czynnemu leкови z drugiej grupy. Skany MRI wykonywane podczas badań przesiewowych oraz po 12 miesiącach, 24 miesiącach, po zakończeniu leczenia i zakończeniu badania, były analizowane niezależnie w centralnym ośrodku przez personel nie znający przydzielonych grup terapeutycznych. Wszystkie wyniki EDSS zostały ocenione przez niezależnych lekarzy, którzy byli zobowiązani do udziału w standardowych sesjach szkoleniowych w celu uzyskania certyfikacji EDSS na najwyższym poziomie (poziom C; wymagane zdanie z wynikiem ≥ 38, z możliwych 50 punktów) i ponownej certyfikacji raz w roku i którzy nie byli świadomi przypisania do grup terapeutycznych i nie byli w inny sposób zaangażowani w kliniczne postępowanie z chorym. Chorzy z objawami neurologicznymi odpowiadającymi nawrotowi MS byli kierowani do niezależnego oceniającego w celu oceny EDSS. Potwierdzone rzuty zdefiniowano jako te, którym towarzyszyła klinicznie istotna zmiana w punktacji EDSS (tj. wzrost o $\geq 0,5$ punktu w skali EDSS lub wzrost o 1,0 punkt w dwóch punktach funkcjonalnych (FS) lub 2,0 punkty w jednym wyniku FS, z wyłączeniem FS jelita/pęcherza i FS w mózgu w porównaniu z poprzednio dostępnymi ocenami, które nie zostały wykonane podczas rzutu);</p> <p>Opis utraty chorych z badania:</p> <p>Badanie ASCLEPIOS I: łącznie z badania utracono 129 (13,9%) z 927 zrandomizowanych chorych, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> z grupy TER utracono łącznie 81 (17,5%) z 462 chorych: 42 (9,1%) chorych z powodu decyzji chorego/opiekuna, 14 (3,0%) chorych z powodu zdarzeń niepożądanych, 12 (2,6%) chorych z powodu braku skuteczności leczenia, 5 (1,1%) chorych z powodu utraty z okresu obserwacji, 4 (0,9%) chorych z powodu decyzji lekarza, 2 (0,4%) chorych z powodu naruszenia protokołu oraz po 1 (0,2%) chorym z powodu stosowania nowej terapii we wskazaniu badania oraz braku zgodności z badaniem leczeniem; z grupy OFA utracono 48 (10,3%) z 465 chorych: 16 (3,4%) chorych z powodu decyzji chorego/opiekuna, 14 (3,0%) chorych z powodu zdarzeń niepożądanych, 10 (2,2%) chorych z powodu

ASCLEPIOS I i II (Hauser 2020)

utrąty z okresu obserwacji, po 3 (0,6%) chorych z powodu decyzji lekarza i naruszenia protokołu oraz po 1 (0,2%) chorym z powodu braku skuteczności leczenia oraz ciąży;

Badanie ASCLEPIOS II: łącznie z badania utracono 167 (17,5%) z 955 chorych, w tym:

- z grupy TER utracono 84 (17,7%) z 474 chorych: 41 (8,6%) chorych z powodu decyzji chorego/opiekuna, 13 (2,7%) chorych z powodu zdarzeń niepożądanych, 11 (2,3%) chorych z powodu decyzji lekarza, 9 (1,9%) chorych z powodu braku skuteczności leczenia, 5 (1,1%) chorych z powodu utraty z okresu obserwacji, 3 (0,6%) chorych z powodu ciąży oraz po 1 (0,2%) chorych z powodu problemów technicznych oraz braku zgodności z badanym leczeniem;
- z grupy OFA utracono 83 (17,3%) z 481 chorych: 32 (6,7%) chorych z powodu decyzji chorego/opiekuna, 16 (3,3%) chorych z powodu zdarzeń niepożądanych, 14 (2,9%) chorych z powodu decyzji lekarza, 9 (1,9%) chorych z powodu utraty z okresu obserwacji, 7 (1,5%) chorych z powodu braku skuteczności leczenia, po 2 (0,4%) chorych z powodu naruszenia protokołu i braku zgodności z badanym leczeniem oraz 1 (0,2%) chorego z powodu ciąży.

Skala Jadad: 5/5;

Wyniki dla populacji ITT: tak, analizy skuteczności przeprowadzono w populacji ITT. Populacja bezpieczeństwa obejmowała wszystkich chorych, którzy otrzymali próbne leki. Dane dotyczące bezpieczeństwa zbierano w okresie leczenia (od badań przesiewowych do końca badania) oraz w okresie obserwacji bezpieczeństwa do ostatniej wizyty chorego;

Klasyfikacja AOTMiT: IIA;

Sponsor: Novartis Pharma;

Liczba ośrodków: 385 ośrodków w 37 krajach;

Okres obserwacji: do 30 miesięcy;

Analiza statystyczna: Dane dotyczące rocznego wskaźnika rzutów analizowano przy użyciu modelu ujemnej regresji dwumianowej, z przesunięciem czasu spędzonego w badaniu (w latach) w celu dostosowania do różnych czasów trwania leczenia wśród chorych. Błąd typu I był kontrolowany za pomocą procedury testowania statystycznego, z przetestowaniem siedmiu wstępnie określonych drugorzędowych punktów końcowych. Pogorszenie niepełnosprawności potwierdzone po 3 lub 6 miesiącach oraz poprawa niepełnosprawności potwierdzona po 6 miesiącach były testowane w zaplanowanych wcześniej metaanalizach połączonych badań tylko wtedy, gdy pierwotna hipoteza zerowa dotycząca ARR została niezależnie odrzucona w obu badaniach. Inne drugorzędowe punkty końcowe były badane w hierarchicznej kolejności sekwencyjnej w każdym badaniu (liczba zmian wzmacniających gadolin, roczny odsetek nowych lub powiększających się zmian w MRI w obrazowaniu T2, stężenie łańcuchów lekkich neurofilamentów w surowicy i roczny wskaźnik utraty objętości mózgu), o ile wszystkie poprzednie hipotezy zerowe mogą zostać odrzucone.

Dane z punktów końcowych związanych z niepełnosprawnością analizowano za pomocą modelu proporcjonalnego ryzyka Coxa, stratyfikowanego według badania. Liczbę zmian po wzmocnieniu gadolinu w obrazie MRI oraz nowych lub powiększających się zmian w MRI w obrazowaniu T2. Do analizy danych dotyczących zmian po wzmocnieniu Gd w MRI, jako przesunięcie zastosowano liczbę dostępnych skanów MRI, w przypadku zmian w MRI w obrazowaniu T2, jako przesunięcie zastosowano czas między ostatnim dostępnym skanem a skanem podstawowym.

Pierwszorzędowy punkt końcowy i kluczowe drugorzędowe punkty końcowe analizowano z wykorzystaniem metod, które pozwalały na porażenie sobie z brakującymi danymi przy założeniu braku losowości.

Podejście do testowania hipotezy: *superiority*.

POPULACJA

Kryteria włączenia:

- mężczyźni i kobiety w wieku 18-55 lat (włącznie) podczas badania przesiewowego;
- przed dokonaniem jakiegokolwiek oceny należało uzyskać pisemną świadomą zgodę chorych;
- rozpoznanie stwardnienia rozlanego zgodnie ze zmienionymi kryteriami McDonalda z 2010 roku;
- nawracające MS: RRMS lub SPMS z aktywnością choroby, zgodnie z definicją zawartą w publikacji *Lublin 2014*;
- status niepełnosprawności w badaniu przesiewowym z wynikiem EDSS 0-5,5 (włącznie);
- udokumentowanie co najmniej: 1 rzutu w ciągu poprzedniego 1 roku lub 2 rzutów w ciągu ostatnich 2 lat poprzedzających badanie przesiewowe lub pozytywnego skanu MRI wzmacniającego gadolin w ciągu roku poprzedzającego randomizację (można zastosować przesiewowe badanie MRI, jeśli skan istnieje z poprzedniego roku);
- chorzy stabilni neurologicznie w ciągu 1 miesiąca przed randomizacją.

Kryteria wykluczenia^^:

ASCLEPIOS I i II (Hauser 2020)

- rozpoznanie pierwotnie postępującego lub wtórnie postępującego stwardnienia rozlanego bez aktywności choroby;
- chorzy spełniający kryteria rozpoznania *neuromyelitis optica*;
- chorzy z chorobą trwającą dłużej niż 10 lat z wynikiem w skali EDSS $\leq 2,0$;
- ciąża lub laktacja (ciążę definiuje się jako stan kobiety po poczęciu do zakończenia ciąży, potwierdzony dodatnim wynikiem testu laboratoryjnego hCG);
- kobiety w wieku rozrodczym*, definiowane jako wszystkie kobiety fizjologicznie zdolne do zajścia w ciążę, chyba że stosują wysoce skuteczne metody antykoncepcji podczas terapii i przez co najmniej 12 miesięcy po zaprzestaniu stosowania badanego leku. Biorąc pod uwagę długi czas eliminacji TER (do 2 lat), kobiety planujące ciążę mogą po 12 miesiącach przejść proces przyspieszonej eliminacji. Do wysoce skutecznych metod antykoncepcji należą:
 - całkowita abstynencja (jeśli jest to zgodne z preferowanym i zwykłym stylem życia chorego, jeśli jest to akceptowane przez lokalne przepisy). Okresowa abstynencja (np. kalendarz, owulacja, metody objawowo-termiczne, poowulacyjne) i stosunek przerywany nie są akceptowanymi metodami antykoncepcji;
 - sterylizacja kobiet (chirurgiczne obustronne wycięcie jajników z/bez histerektomii), całkowita histerektomia lub podwiązanie jajowodów co najmniej 6 tygodni przed przyjęciem badanego leku. W przypadku samego wycięcia jajnika tylko wtedy, gdy stan rozrodczy kobiety został potwierdzony przez kontrolną ocenę poziomu hormonów;
 - sterylizacja partnera płci męskiej (co najmniej 6 miesięcy przed badaniem przesiewowym). W przypadku kobiet uczestniczących w badaniu partner płci męskiej po wazektomii powinien być jedynym partnerem;
 - stosowanie doustnych (estrogenowych i progesteronowych), wstrzykiwanych lub wszczepianych hormonalnych metod antykoncepcji lub założona wkładka wewnątrzmaciczna lub domaciczna lub inna forma antykoncepcji hormonalnej o porównywalnej skuteczności (wskaźnik niepowodzeń <1%), na przykład hormonalny pierścień dopochwowy lub przezskórna antykoncepcja hormonalna. W przypadku stosowania doustnej antykoncepcji, kobiety powinny stabilnie przyjmować tę samą tabletkę przez co najmniej 3 miesiące przed przyjęciem badanego leku;
- mężczyźni aktywni seksualnie, chyba że zgodzą się na używanie antykoncepcji (prezerwatywy) podczas aktywnego leczenia. W tym okresie mężczyźni nie powinni spłodzić dziecka. Biorąc pod uwagę długi czas eliminacji TER (do 2 lat), chorzy chcący spłodzić dziecko w trakcie badania powinien odstawić badany lek i przejść proces przyspieszonej eliminacji. Prezerwatywa musi być używana również przez mężczyzn po wazektomii, aby zapobiec przypadkowemu narażeniu ich partnerki na badany lek poprzez nasienie;
- chorzy z aktywną, przewlekłą (lub stabilną, lecz leczoną immunoterapią) chorobą układu odpornościowego inną niż MS (np. reumatoidalne zapalenie stawów, twardzina skóry, zespół Sjögrena, choroba Crohna, wrzodziejące zapalenie jelita grubego itp.) lub z zespołem niedoboru odporności (dziedziczny niedobór odporności, niedobór odporności wywołany lekami);
- chorzy mający wyniki neurologiczne zgodne z postępującą wieloogniskową leukoencefalopatią (PML) lub potwierdzoną PML;
- chorzy z czynnymi infekcjami ogólnoustrojowymi lub zespołem nabytego niedoboru odporności lub dodatnim wynikiem testu na obecność przeciwciał ludzkiego wirusa niedoboru odporności podczas badań przesiewowych;
- istniejące ryzyko wystąpienia lub reaktywacji zapalenia wątroby, kiły lub gruźlicy** (np. chorzy o znanej ekspozycji na kiłę lub gruźlicę lub informację w wywiadzie). Badania na kiłę i gruźlicę zostały przeprowadzone podczas badania przesiewowego, chyba że takie badanie zostało przeprowadzone w ciągu ostatnich 6 miesięcy przed badaniem przesiewowym z udokumentowanym wynikiem ujemnym. Badania należy przeprowadzać zgodnie z lokalną praktyką kliniczną (w przypadku kiły, np. przy użyciu dodatkowej szybkiej odczynnik w osoczu; w przypadku gruźlicy, np. badanie skórne lub badanie krwi zgodnie z lokalną praktyką);
- chorzy po otrzymaniu jakiegokolwiek żywej lub atenuowanej szczepionki (w tym przeciwko wirusowi ospy wietrznej i półpaśca lub odrze) w ciągu 2 miesięcy przed randomizacją;
- chorzy zagrożeni wystąpieniem lub reaktywacją zapalenia wątroby***: dodatkowo wyniki w badaniach przesiewowych w kierunku markerów serologicznych zapalenia wątroby (H) A, B, C i E wskazujące na ostre lub przewlekłe zakażenie:
 - immunoglobulina anty-HA (Ig) M (IgM);
 - HBs Ag i/lub anty-HBc IgM i/lub DNA wirusa HB;
 - anty-HBs ujemne i anty-HBc dodatnie;
 - anty-HC IgG lub IgM;

ASCLEPIOS I i II (Hauser 2020)

- anty-HE IgM (jeśli dodatnie IgG i/lub IgM, przeprowadzić HE-RNA PCR, a jeśli ujemne, chory może zostać zrandomizowany);
- chorzy leczeni którymkolwiek z leków****.Λ:
 - ogólnoustrojowe kortykosteroidy, hormon adrenokortykotropowy (30 dni przed badaniem przesiewowym MRI);
 - fumaran dimetylu (1 miesiąc przed randomizacją);
 - dożylna immunoglobulina, fingolimod, natalizumab (chorzy, którzy przerwali leczenie natalizumabem w ciągu 6 miesięcy przed randomizacją, powinni zostać zbadani w celu wykluczenia PML) (2 miesiące przed randomizacją);
 - teryflunomid (3,5 miesiąca przed randomizacją lub 1 miesiąc przed randomizacją, jeśli chory przeszedł AEP i udokumentował stężenie TER w osoczu <0,02 mg/l przed randomizacją (jeśli przerwano leczenie z powodów związanych z bezpieczeństwem lub brakiem skuteczności, chory nie kwalifikuje się do badania);
 - leki immunosupresyjne/chemioterapeutyczne od łagodnych do umiarkowanych (np. azatiopryna, metotreksat) (6 miesięcy przed randomizacją);
 - leki silnie immunosupresyjne/chemioterapeutyczne (mitoksantron, cyklofamid, kładrybina) terapię celowaną w limfocyty B, takie jak rytuksymab, okrelizumab, lakwinimod (2 lata przed randomizacją);
 - mitoksantron (z dowodami kardi toksyczności po leczeniu lub ze skumulowaną dawką w ciągu całego życia >60 mg/m²), alemtuzumab, napromienianie limfoidalne, przeszczep szpiku kostnego, inne leki silnie immunosupresyjne (z działaniem potencjalnie utrzymującym się ponad 6 miesięcy), ofatumumab, teryflunomid (jeśli z przerwy powodów związanych z bezpieczeństwem lub brakiem skuteczności) (w dowolnym czasie);
- chorzy aktualnie leczeni lub wymagający leczenia cholestryminą (chyba że w celu przyspieszonej eliminacji teryflunomidu) lub leflunomidem w trakcie badania;
- stosowanie innych badanych leków w momencie włączenia do badania (badanie przesiewowe) lub w ciągu poprzednich 30 dni lub pięciu okresów półtrwania w fazie eliminacji lub do powrotu spodziewanego efektu farmakodynamicznego do wartości wyjściowych, w zależności od tego, który z tych okresów jest dłuższy;
- historia nowotworu dowolnego narządu (innego niż rak podstawnokomórkowy, rak płaskonabłonkowy skóry *in situ* lub rak szyjki macicy *in situ*, który został radykalnie leczony, np. całkowicie wycięty z wyraźnymi marginesami), w ciągu ostatnich 5 lat, niezależnie od tego, czy istnieją dowody na miejscowy rzut lub przerzuty;
- którykolwiek z poniższych stanów lub zabiegów, które mogą mieć wpływ na bezpieczeństwo chorego:
 - przebyta lub obecna poważna choroba serca, w tym niewydolność serca (klasa czynnościowa II-IV wg NYHA), zawał mięśnia sercowego (w ciągu 6 miesięcy), niestabilna dławica piersiowa (w ciągu 6 miesięcy), przemijający napad niedokrwienności (w ciągu 6 miesięcy), udar, zaburzenia rytmu serca wymagające leczenia lub niekontrolowane nadciśnienie tętnicze;
 - współistniejące klinicznie istotne zaburzenia rytmu serca, np. utrwalony częstoskurcz komorowy i klinicznie istotny blok AV II lub III stopnia bez rozrusznika serca w przesiewowym elektrokardiogramie (EKG);
 - historia rodzinnego zespołu długiego QT lub znana rodzinna historia *Torsades de Pointes*;
 - przebyta lub czynna ciężka choroba układu oddechowego, w tym przewlekła obturacyjna choroba płuc, śródmiąższowa choroba płuc lub zwłóknienie płuc;
 - chorzy z astmą wymagający regularnego leczenia steroidami doustnymi;
 - zaburzenia czynności wątroby o ciężkim nasileniu (klasa C w skali Child-Pugh) lub jakkolwiek przewlekła choroba wątroby lub dróg żółciowych;
 - chorzy z zaburzeniami czynności nerek o ciężkim nasileniu (współczynnik przesączania kłębuszkowego <30 ml/min/1,73 m²);
 - jakkolwiek stan niestabilny medycznie określony przez badacza;
- którekolwiek z następujących nieprawidłowych wyników laboratoryjnych przed randomizacją:
 - bilirubina całkowita lub sprzężona >1,5xGGN, chyba że jest to związane z zespołem Gilberta;
 - fosfataza alkaliczna >1,5xGGN;
 - AspAT lub ALT >1,5xGGN lub transferaza gamma-glutamylowa >2xGGN;
 - liczba białych krwinek <3500/mm³ (<3,5x10⁹/l);
 - liczba limfocytów <800/mm³ (<0,8x10⁹/l);
 - IgG i IgM w surowicy <DGN (zakres wg laboratorium centralnego);
 - wszelkie inne klinicznie istotne oceny laboratoryjne określone przez badacza (np. znaczna niedokrwistość, neutropenia, trombocytopenia, objawy upośledzenia czynności szpiku kostnego);

ASCLEPIOS I i II (Hauser 2020)					
<ul style="list-style-type: none"> • chorzy z ciężką hipoproteinemią, np. w zespole nerczycowym; • chorzy z którymkolwiek z następujących zaburzeń neurologicznych/psychiatrycznych przed randomizacją: <ul style="list-style-type: none"> • ocena „tak” w punkcie 4 lub punkcie 5 sekcji dot. myśli samobójczych w skali C-SSRS, jeśli taka myśl wystąpiła w ciągu ostatnich 6 miesięcy, lub „tak” w dowolnej pozycji sekcji dotyczącej zachowań samobójczych, z wyjątkiem „nie-samobójcze samookaleczenie” (pozycja zawarta również w sekcji Zachowania samobójcze), jeśli takie zachowanie miało miejsce w ciągu ostatnich 2 lat; • ciągle nadużywanie substancji (narkotyków lub alkoholu) lub jakiegokolwiek inny czynnik (np. poważny stan psychiatryczny, nawracające nadużywanie substancji), który może kolidować ze zdolnością uczestnika do współpracy i przestrzegania procedur badania; • historia klinicznie znaczącej choroby ośrodkowego układu nerwowego (np. udar, uraz mózgu lub kręgosłupa, historia lub obecność mielopatii) lub zaburzenia neurologiczne, które mogą naśladować MS; • chorzy, którzy nie mogą lub nie chcą poddać się skanom MRI; • historia nadwrażliwości na którykolwiek z badanych leków lub substancji pomocniczych (w tym nietolerancja laktozy) lub leki z podobnych klas chemicznych. 					
Dane demograficzne ^{^^^} (populacja objęta analizą statystyczną)					
Parametr		ASCLEPIOS I		ASCLEPIOS II	
		TER	OFA	TER	OFA
Liczba chorych		462	465	474	481
Mężczyźni, n (%)		145 (31,4)	147 (31,6)	155 (32,7)	162 (33,7)
Wiek ^{^^^^} , średnia (SD) [lata]		37,8 (9,0)	38,9 (8,8)	38,2 (9,5)	38,0 (9,3)
Rodzaj MS, n (%)	RRMS	434 (93,9)	438 (94,2)	450 (94,9)	452 (94,0)
	SPMS	28 (6,1)	27 (5,8)	24 (5,1)	29 (6,0)
Czas od wystąpienia objawów, średnia (SD)		8,18 (7,21)	8,36 (6,84)	8,19 (7,38)	8,20 (7,40)
Czas od rozpoznania, średnia (SD)		5,64 (6,20)	5,77 (6,05)	5,48 (6,00)	5,59 (6,38)
Brak wcześniejszej terapii modyfikującej chorobę, n (%)		182 (39,4)	191 (41,1)	181 (38,2)	195 (40,5)
wcześniejsza terapia modyfikująca chorobę [#] , n (%)	dowolny INF-beta	193 (41,8)	189 (40,6)	193 (40,7)	197 (41,0)
	GA	106 (22,9)	124 (26,7)	149 (31,4)	118 (24,5)
	FD	37 (8,0)	36 (7,7)	44 (9,3)	36 (8,8)
	TER	6 (1,3)	8 (1,7)	9 (1,9)	13 (2,7)
	DAC	12 (2,6)	5 (1,1)	7 (1,5)	8 (1,7)
	FIN	15 (3,2)	10 (2,2)	10 (2,1)	13 (2,7)
	NAT	36 (7,8)	31 (6,7)	20 (4,2)	26 (5,4)
	dowolna terapia komórkami B ^{##}	3 (0,6)	2 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
	LAK	4 (0,9)	5 (1,1)	7 (1,5)	2 (0,4)

ASCLEPIOS I i II (Hauser 2020)					
	inna terapia modyfikująca przebieg choroby ^{###}	65 (14,1)	51 (11,0)	81 (17,1)	68 (14,1)
Liczba rzutów w ciągu ostatnich 12 miesięcy, średnia (SD)		1,3 (0,7)	1,2 (0,6)	1,3 (0,7)	1,3 (0,7)
Liczba rzutów w ciągu ostatnich >12-24 miesiącach, średnia (SD)		0,9 (1,2)	0,9 (0,9)	0,8 (1,0)	0,7 (0,9)
Wynik EDSS ^{####} , średnia (SD)		2,94 (1,36)	2,97 (1,36)	2,86 (1,37)	2,90 (1,34)
Liczba zmian wzmacniających gadolin na skan MRI T1, średnia (SD)		1,2 (2,6)	1,7 (4,9)	1,5 (4,1)	1,6 (4,1)
Brak zmian wzmacniających gadolin w MRI T1, n (%)		293 (63,4)	291 (62,6)	291 (61,4)	270 (56,1)
Objętość zmian w MRI T2, średnia (SD) [cm ³]		13,1 (14,6)	13,2 (13,3)	12,0 (13,0)	14,3 (14,2)
Stężenie lekkich łańcuchów neurofilamentów, średnia (SD) [pg/ml]		11,7 (9,3)	13,3 (13,2)	13,4 (14,0)	14,7 (18,2)
Znormalizowana objętość mózgu, średnia (SD) [cm ³]		1442 (79)	1439 (81)	1446 (77)	1441 (77)
INTERWENCJA					
<p>Chorzy otrzymali pierwszą iniekcję podskórną w ośrodku badawczym, którą wykonywał pracownik służby zdrowia (badacz, pielęgniarka prowadząca badanie lub koordynator badania). W dniach 7. i 14. oraz 1. miesiącu leczenia chorzy wracali do ośrodka, aby samodzielnie wykonać zastrzyk pod nadzorem personelu prowadzącego badanie, który przeprowadził szkolenie z prawidłowej metody. Zdolność chorego do wykonania wstrzyknięcia musiała zostać wykazana i udokumentowana przed dopuszczeniem podania w domu po 1 miesiącu.</p> <p>Interwencja badana: doustny TER w dawce 14 mg raz na dobę przez maksymalnie 30 miesięcy;</p> <p>Leczenie wspomagające: chory musiał powiadomić ośrodek badawczy o wszelkich nowych lekach, jakie przyjmuje po zapisaniu do badania. Wszystkie leki (w tym zmiany dawek), procedury i istotne terapie nefarmakologiczne (w tym fizjoterapia i transfuzje krwi) podane po włączeniu chorego do badania muszą być zapisane we współistniejących lekach/zabiegach chirurgicznych i medycznych. Każdy lek towarzyszący należy indywidualnie ocenić pod kątem wszystkich kryteriów wykluczenia. W razie wątpliwości badacz powinien skontaktować się ze Doradcą Medycznym Sponsora przed zrandomizowaniem chorego lub zezwoleniem na rozpoczęcie przyjmowania nowego leku. Jeśli chory otrzymuje dalfamprydynę (Ampyra®) jednocześnie z badanym lekiem, powinien, o ile to możliwe, pozostawać na stabilnej dawce przez cały okres leczenia. Opierając się na projekcie z podwójnie ślepą próbą, badacz będzie musiał wziąć pod uwagę potencjał interakcji TER, gdy badany lek jest podawany jednocześnie z niektórymi klasami leków;</p> <p>Interwencja kontrolna: OFA s.c. w dawce 20 mg co 4 tygodnie po dawkach nasycających 20 mg w dniach 1., 7. i 14. przez maksymalnie 30 miesięcy, PLC.</p>					
PUNKTY KOŃCOWE					
<p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie MAIC</p> <ul style="list-style-type: none"> • Potwierdzona progresja niesprawności po 3 miesiącach (CDP 3m); • Potwierdzona progresja niesprawności po 3 miesiącach (CDP 3m) dla rocznego okresu obserwacji; • Potwierdzona progresja niesprawności po 3 miesiącach (CDP 3m) dla 2-letniego okresu obserwacji; • Potwierdzona progresja niesprawności po 6 miesiącach (CDP 6m); • Potwierdzona progresja niesprawności po 6 miesiącach (CDP 6m) dla 2-letniego okresu obserwacji; • Roczny wskaźnik rzutów (ARR); 					

ASCLEPIOS I i II (Hauser 2020)

- Częstość rzutów choroby w trakcie trwania leczenia;
- Ciężkie zdarzenia niepożądane;
- Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia;
- Zdarzenia niepożądane.

Punkty końcowe nie uwzględnione w analizie MAIC

- Potwierdzone zmniejszanie niepełnosprawności po 6 miesiącach;
- Liczba zmian wzmocnionych gadolinem w obrazach T1-zależnych;
- Liczba nowych lub nowopowiększonych zmian w obrazach T2-zależnych w ciągu roku;
- Roczny wskaźnik utraty objętości mózgu;
- Stężenie łańcucha lekkiego neurofilamentu w surowicy w 3. miesiącu i później;
- Zależność pomiędzy stężeniem lekkich łańcuchów neurofilamentów na początku badania a tworzeniem się nowych lub nowopowiększających się zmian w obrazie T2-zależnych lub utratą objętości mózgu.

*kobiety były uważane za kobiety po menopauzie i nie w wieku rozrodczym, jeśli miały 12 miesięcy naturalnego (spontanicznego) braku miesiączki z odpowiednim profilem klinicznym (np. odpowiedni wiek, objawy naczynioruchowe w wywiadzie) lub przeszły chirurgiczne obustronne wycięcie jajnika (z/bez histerektomii), całkowitą histerektomię lub podwiązanie jajowodów co najmniej 6 tygodni przed włączeniem do badania, W przypadku samego wycięcia jajnika, uznaje się kobietę za niezdolną do rozrodu tylko wtedy, gdy stan rozrodczy kobiety został potwierdzony przez kontrolną ocenę poziomu hormonów

**badacz może skonsultować się z ekspertem od chorób zakaźnych, jeśli np. wyniki testu są niejasne lub istnieje podejrzenie, że wyniki testu są fałszywie dodatnie. Jeśli ekspert ds. chorób zakaźnych uzna, że wyniki testu są fałszywie dodatnie i nie mają znaczenia klinicznego, badacz musi udokumentować (w danych źródłowych i jako komentarz w formularzu elektronicznego opisu przypadku), że wyniki testu są uważane za fałszywie dodatnie i może następnie poddać chorego randomizacji

***jeśli badacz podejrzewa fałszywie dodatnie wyniki serologiczne w kierunku zapalenia wątroby, takie jak wzór przeciwciał wskazujący na ostre zapalenie wątroby, ale brak odpowiadającego podwyższenia enzymów wątrobowych i brak oznak lub objawów choroby wątroby, można skonsultować się z ekspertem ds. chorób zakaźnych, Jeśli ekspert ds., chorób zakaźnych nie znajdzie dowodów na ostre lub przewlekłe zapalenie wątroby i uzna wyniki badań serologicznych za fałszywie dodatnie i nieistotne klinicznie, badacz musi udokumentować (w danych źródłowych i jako komentarz w formularzu elektronicznego opisu przypadku), że wyniki serologiczne są uważane za fałszywie pozytywne i może następnie poddać chorego randomizacji

****nie jest wymagany okres wypłukiwania w przypadku wcześniejszego leczenia interferonem-β lub octanem glatirameru

^nie dotyczy, jeśli był używany w wymaganym okresie mycia

^jeśli chory nie spełni jednego lub więcej kryteriów oceny laboratoryjnej (lub innych), w ramach procesu przesiewowego, ocena może zostać powtórzona według uznania badacza, a chory może zostać włączony, jeśli kryteria zostaną spełnione, pod warunkiem, że oceny są zakończone w przedziale czasowym badania przesiewowego lub wstępnych pomiarów

^^brakowało danych dotyczących czasu od wystąpienia objawów dla 1 chorego w grupie TER w badaniu ASCLEPIOS II, W badaniu ASCLEPIOS II dla 1 chorego w każdej grupie brakowało danych dotyczących liczby rzutów w ciągu ostatnich 12–24 miesięcy, Brakowało danych na temat wyniku EDSS dla 1 chorego w grupie TER w obu badaniach, W badaniu ASCLEPIOS I u 11 chorych z grupy OFA i dla 10 chorych z grupy TER w badaniu ASCLEPIOS I i dla 12 chorych z grupy OFA i dla 12 chorych z grupy OFA brakowało danych dotyczących liczby zmian wzmocniających gadolin w MRI i 4 w grupie TER w badaniu ASCLEPIOS II, W badaniu ASCLEPIOS II brakowało danych dotyczących objętości zmian w MRI T2-zależnego dla 4 chorych z grupy OFA i dla 5 z grupy TER oraz dla 8 z grupy OFA i 1 z grupy TER w badaniu ASCLEPIOS II, W badaniu ASCLEPIOS II brakowało danych dotyczących stężenia lekkich łańcuchów neurofilamentów dla 18 chorych z grupy OFA i dla 41 chorych z grupy TER w badaniu ASCLEPIOS I oraz dla 35 chorych z grupy OFA i 42 z grupy TER, Brakowało danych dotyczących znormalizowanej objętości mózgu dla 5 chorych z grupy OFA i dla 8 z grupy TER w badaniu ASCLEPIOS I oraz dla 12 chorych z grupy OFA i 1 chorego z grupy TER w badaniu ASCLEPIOS II

^^^wyjściowy wiek obliczono od daty pierwszego podania badanego leku i roku urodzenia (nie podano dokładnej daty urodzenia ze względu na ochronę danych), Kwalifikacja do udziału w badaniu została oceniona podczas wizyty przesiewowej

#chorego można zaliczyć do wielu kategorii

##w badaniu ASCLEPIOS / rytuksymab otrzymał 1 chory z grupy TER, a okrelizumab - 2 chorych z grupy OFA i 2 chorych z grupy TER

###kategoria obejmuje wszystkie leki, które zostały zarejestrowane przez badacza jako terapia modyfikująca przebieg choroby, ale nie zostały uwzględnione na liście leków

####wyniki w rozszerzonej skali EDSS mieszczą się w zakresie 0-10,0, przy czym wyższe wyniki wskazują na gorszą niepełnosprawność. Wynik wyjściowy zdefiniowano jako wynik uzyskany podczas ostatniej oceny przed podaniem pierwszej dawki badanego leku. Kwalifikowalność oceniano podczas wizyty przesiewowej

7.6.8. Badanie OPTIMUM

OPTIMUM (prezentacja konf. Kappos 2019)
METODYKA
<p>Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe, z grupami równoległymi z aktywną kontrolą, fazy III</p> <p>Opis metody randomizacji: brak;</p> <p>Zaślepienie: podwójne;</p> <p>Opis metody zaślepienia: brak;</p> <p>Opis utraty chorych z badania: łącznie z badania utracono 187 (16,5%) spośród 1133 zrandomizowanych chorych, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> z grupy TER 14 mg utracono łącznie 93 (16,4%) z 566 chorych: 30 (5,3%) chorych z innych powodów, 24 (4,2%) chorych z powodu braku skuteczności leczenia, 16 (2,8%) chorych z powodu wstępnie określonych kryteriów przerwania badania, 14 (2,5%) chorych z powodu zdarzeń niepożądanych/zdarzeń związanych z tolerancją leku, 4 (0,7%) chorych z nieznanymi powodów, 3 (0,5%) chorych z powodu utraty z okresu obserwacji oraz 2 (0,4%) chorych z powodu zgonu; z grupy PON 20 mg utracono łącznie 94 (16,6%) z 565* chorych: 37 (6,5%) chorych z powodu zdarzeń niepożądanych/zdarzeń związanych z tolerancją leku, 26 (4,6%) chorych z innych powodów, 12 (2,1%) chorych z powodu wstępnie określonych kryteriów przerwania badania**, 11 (1,9%) chorych z powodu braku skuteczności leczenia, 6 (1,1%) chorych z nieznanymi powodów oraz 1 (0,2%) chorego z powodu utraty z okresu obserwacji. <p>Skala Jadad: 3/5 (brak opisu metody randomizacji, brak opisu zaślepienia);</p> <p>Wyniki dla populacji ITT: wyniki dotyczące skuteczności przedstawiono dla populacji FAS (ang. <i>Full Analysis Set</i>). Wyniki dla bezpieczeństwa przedstawiono dla populacji SS (ang. <i>Safety Set</i>);</p> <p>Klasyfikacja AOTMI: IIA;</p> <p>Sponsor: SANOFI GENZYME;</p> <p>Liczba ośrodków: 162 ośrodki (w 28 krajach)**;</p> <p>Okres obserwacji: 108 tygodni;</p> <p>Analiza statystyczna: pierwszorzędowy punkt końcowy testowano przy obustronnym współczynniku alfa równym 1%, aby wykazać ostateczne dowody skuteczności. Ogólna strategia testowania w odniesieniu do pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych opierała się na obustronnym współczynniku alfa równym 5% z korektą uwzględniającą różnorodność;</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: <i>superiority</i>.</p>
POPULACJA
<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> wiek wyłącznie 18-55 r.ż.; rozpoznanie RMS wg kryteriów diagnostycznych McDonalda z 2010 roku, z nawrotową postacią choroby tj. rzutowo-remisyjna postać stwardnienia rozsianego (RRMS) i postać wtórnie postępująca stwardnienia rozsianego (SPMS) z nałożeniem rzutów***; aktywna postać choroby 24 mies. przed badaniem przesiewowym; stan niesprawności wg skali EDSS: 0-5,5;

OPTIMUM (prezentacja konf. Kappos 2019)		
<ul style="list-style-type: none"> przynajmniej jedną z następujących cech: ≥ 1 rzutu choroby w czasie ostatniego roku; ≥ 2 rzutów w czasie ostatnich 2 lat lub przynajmniej jedna zmiana oznaczana za pomocą gadolinu wykryta w MRI mózgu podczas badania przesiewowego wykonanego w ciągu 6 miesięcy przed randomizacją***. 		
Kryteria wykluczenia***:		
<ul style="list-style-type: none"> poważne schorzenia lub terapia związana takimi stanami (np. sercowo-naczyniowe, płucne, immunologiczne, wątrobowe, okulistyczne); kobiety karmiące lub w ciąży; przeciwwskazania do MRI lub klinicznie istotne schorzenia medyczne lub chirurgiczne, które zdaniem badacza naraziłyby chorego na ryzyko poprzez udział w badaniu. 		
Dane demograficzne		
Parametr	PON 20 mg	TER 14 mg
Liczba chorych	567	566
Mężczyźni, n (%)	204 (36,0)	194 (34,3)
Wiek, średnia (SD) [lata]	36,7 (8,74)	36,8 (8,74)
Rasa, n (%)	biała	551 (97,2)
Region geograficzny [^] , n (%)	EU + UK	289 (51,0)
	Europa (nie – UE) + Rosja	233 (41,1)
	Ameryka Północna	32 (5,6)
	Pozostałe regiony	13 (2,3)
Wcześniejsza terapia modyfikująca przebieg choroby (DMT) w ciągu 2 lat przed randomizacją (układ warstwowy), n (%)	224 (39,5)	223 (39,4)
Wynik EDSS, średnia (SD)	2,57 (1,17)	2,56 (1,23)
Wynik EDSS (układ warstwowy) $>3,5$, n (%)	94 (16,6)	95 (16,8)
Liczba rzutów w ciągu ostatnich 12 miesięcy przed przystąpieniem do badania, średnia (SD)	1,2 (0,61)	1,3 (0,65)
Czas od pierwszych objawów w czasie randomizacji, średnia (SD) [lata]	7,63 (6,78)	7,65 (6,78)
Liczba zmian wzmacniających gadolin T1-zależnych na początku badania ^{^^} , n (%) [lata]	226 (39,9)	256 (45,2 [#])

OPTIMUM (prezentacja konf. Kappos 2019)		
Wynik FS na początku badania ^{^^^}	31,9 (20,4)	32,8 (19,1)
INTERWENCJA		
Interwencja badana: PON 20 mg, tabletki powlekane, podawane doustnie raz dziennie rano ^{***} ; Leczenie wspomagające: b/d; Interwencja kontrolna: TER 14 mg, tabletki powlekane, podawane doustnie raz dziennie rano ^{***} .		
PUNKTY KOŃCOWE		
Punkty końcowe uwzględnione w analizie MAIC <ul style="list-style-type: none"> • Potwierdzona progresja niesprawności po 3 miesiącach (CDP 3m); • Potwierdzona progresja niesprawności po 3 miesiącach (CDP 3m) dla rocznego okresu obserwacji; • Potwierdzona progresja niesprawności po 3 miesiącach (CDP 3m) dla 2-letniego okresu obserwacji; • Potwierdzona progresja niesprawności po 6 miesiącach (CDP 6m); • Potwierdzona progresja niesprawności po 6 miesiącach (CDP 6m) dla 2-letniego okresu obserwacji; • Roczny wskaźnik rzutów (ARR); • Częstość rzutów choroby w trakcie trwania leczenia; • Ciężkie zdarzenia niepożądane; • Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia; • Zdarzenia niepożądane. Punkty końcowe nie uwzględnione w analizie MAIC <ul style="list-style-type: none"> • Zmiana wyniku FSIQ-RMS od początku badania do 108 tygodnia; • Liczba nowych zmian wzmacniających gadolin do 108 tygodnia; • Liczba nowych lub nowopowiększonych zmian w obrazach T1-zależnych do 108 tygodnia; • Czas do 24-tygodniowej potwierdzonej akumulacji niepełnosprawności; • Czas do 12-tygodniowej potwierdzonej akumulacji niepełnosprawności. 		

*do grupy PON 20 mg zrandomizowano 567 chorych, badaną substancję otrzymało 565 chorych

**żaden chory nie przerwał leczenia z powodu wpływu pierwszej dawki na serce. Przerwanie leczenia PON z powodu wcześniej określonych kryteriów obejmowało: obrzęk płamki, ciąża, limfopenia, nowotwór złośliwy

***dane pochodzą ze strony *Clinical Trials* (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02425644>, data dostępu: 23.10.2020 r.)

^EU – Europa; UE – kraje Unii Europejskiej; UK – Wielka Brytania

^^dane z centralnego czytnika

^^^dane oparte na FSIQ-RMS

#w prezentacji odsetek 45,4

7.6.9. Badane **TENERE**

TENERE (Vermersch 2014)
METODYKA
Badanie randomizowane, wieloośrodkowe, zaślepienie (<i>rater-blinded</i>), z grupami równoległymi, fazy III Opis metody randomizacji: tak, chorzy byli losowo przydzielani w stosunku 1: 1: 1 do grup teryflunomidu (TER) w dawce 7 mg lub 14 mg (podwójnie zaślepieni) lub interferon beta-1a (IFNβ-1a) (badanie otwarte) i poddani stratyfikacji według kraju (Ameryki, Europa Wschodnia, Europa Zachodnia i Afryka) oraz wyjściowego wyniku EDSS ($\leq 3,5$ lub $> 3,5$); Zaślepienie: podwójne (<i>rater-blinded</i>); Opis metody zaślepienia: badający neurolog pozostawał zaślepiony na leczenie i związane z nim zdarzenia niepożądane; Opis utraty chorych z badania: z badania utracono łącznie 72 (22,4%) z 321 zrandomizowanych chorych, w tym:

TENERE (Vermersch 2014)

- z grupy TER 14 mg utracono 22 (19,8%) z 111 chorych: 12 (10,8%) chorych z powodu zdarzeń niepożądanych, po 4 (3,6%) chorych z powodu braku skuteczności leczenia oraz wycofania zgody na udział w badaniu oraz po 1 (0,9%) chorym z powodu utraty z okresu obserwacji i innych powodów;
- z grupy TER 7 mg utracono 20 (18,3%) z 109 chorych: 9 (8,3%) chorych z powodu zdarzeń niepożądanych, 7 (6,4%) chorych z powodu braku skuteczności leczenia, 3 (2,8%) chorych z powodu wycofania zgody na udział w badaniu oraz 1 (0,9%) chorego z powodu utraty z okresu obserwacji;
- z grupy IFNβ-1a* utracono 30 (29,7%) z 101 chorych: 22 (21,8%) chorych z powodu zdarzeń niepożądanych, 4 (4,0%) chorych z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 2 (2,0%) chorych z powodu braku skuteczności leczenia oraz po 1 (1,0%) chorym z powodu niewystarczającego przestrzegania zaleceń oraz innych powodów.

Skala Jadad: 5/5;

Wyniki dla populacji ITT: tak, analizy skuteczności przeprowadzono na populacji ITT, która obejmowała wszystkich zrandomizowanych chorych. Populacja ITT obejmowała 324 chorych (IFNβ-1a N=104, TER 7 mg N=109, TER 14 mg N=111).

Analiza bezpieczeństwa objęła wszystkich zrandomizowanych chorych, którym podano badany lek.

Klasyfikacja AOTMiT: IIA;

Sponsor: Genzyme;

Liczba ośrodków: b/d;

Okres obserwacji: 48 tygodni od zrandomizowania ostatniego chorego;

Analiza statystyczna: Wielkość próby 100 zrandomizowanych chorych na grupę terapeutyczną zapewniła 81% mocy do wykrycia różnicy między TER i IFNβ-1a w punkcie końcowym czas do niepowodzenia, na poziomie istotności $\alpha=0,025$ (określony dla rozważenia wielokrotności). Badanie nie było przystosowane do wykrywania różnic w poszczególnych komponentach pierwszorzędowego punktu końcowego. Przyjęto współczynniki ryzyka 0,4186 dla TER i 0,7440 dla IFNβ-1a, przy czasie rekrutacji ~ 1,5 roku i średnim okresie obserwacji 1,75 roku na chorego. Biorąc pod uwagę wielkość próby, średni okres obserwacji i zakładany ARR 0,4 w ramieniu IFNβ-1a badanie wykryłoby ~ 36% względną redukcję ARR na poziomie istotności 0,05.

Czas do niepowodzenia analizowano za pomocą testu log-rank, z grupą leczoną jako zmienną testową oraz regionem i wartością wyjściową EDSS jako zmiennymi warstwowymi. Uwzględniono wszystkie indywidualne dane z obserwacji do czasu potwierdzonego rzutu lub trwałego przerwania leczenia. Jeśli nie wystąpiły żadne zdarzenia, chorych uznawano za wolnych od niepowodzenia leczenia, a dane były cenzurowane podczas ich ostatniej wizyty. Do oszacowania odsetka niepowodzeń leczenia w tygodniach 24., 48. i 96. zastosowano metodę Kaplana – Meiera. Jeśli lek nie został nigdy otrzymany lub podano go nieprawidłowo, liczyło się to jako niepowodzenie leczenia.

ARR przeanalizowano przy użyciu modelu regresji Poissona z wariancją błędów, w tym całkowitą potwierdzoną liczbą rzutów przed przerwaniem leczenia jako zmienną odpowiedzi oraz grupą leczoną, warstwami EDSS i regionem jako zmiennymi towarzyszącymi. Standaryzowany czas trwania leczenia z transformacją logarymiczną (data ostatniej dawki - data randomizacji + 1)/365,25 włączono jako zmienną offsetową w celu uwzględnienia różnic w ekspozycji. Model mieszaných efektów z powtarzalnymi pomiarami (MMRM), zawierający czynniki leczenia, warstwy EDSS, region, wizyty, interakcje leczenie-wizyta, wartości wyjściowe i interakcje między wizytą a wartościami wyjściowymi zastosowano do analizy zmiany całkowitego wyniku FIS w stosunku do wartości wyjściowej do 48. tygodnia. MMRM wykorzystano również do analizy TSQM w 48. tygodniu (uwzględniono czynniki leczenia, warstwy EDSS, region, wizytę i interakcję między wizytami).

Aby oszacować zgodność przestrzegania leczenia, liczbę podanych przez chorego dawek podzielono przez liczbę dawek zaplanowanych na okres leczenia.

Podejście do testowania hipotezy: *superiority*.

POPULACJA

Kryteria włączenia:

- wiek ≥ 18 r.ż.;
- chorzy spełniający kryteria McDonald'a (z 2005 roku) dla MS;
- nawracający przebieg kliniczny choroby z lub bez progresji;
- wynik EDSS $\leq 5,5$ podczas badania przesiewowego;
- brak rzutów przez 30 dni przed randomizacją.

Kryteria wykluczenia:

- wcześniejsze stosowanie IFNβ-1a, TER lub leflunomidu (podanie podskórne);
- wcześniejsze lub bieżące stosowanie natalizumabu, kladrybiny, mitoksantronu lub innych środków immunosupresyjnych;

TENERE (Vermersch 2014)				
<ul style="list-style-type: none"> • zastosowanie innych interferonów, octanu glatirameru, dożylnych immunoglobulin lub terapii cytokinami w ciągu 3 miesięcy przed badaniem; • kobiety cierpiące na inne istotne choroby ogólnoustrojowe, będące w ciąży i/lub karmiące piersią lub planujące poczęcie; • przyjmowanie steroidów ogólnoustrojowych lub hormonów adrenokortykotropowych w ciągu 2 tygodni przed randomizacją; • przyjmowanie badanych produktów leczniczych w ciągu 6 miesięcy przed badaniem; • znana nadwrażliwość na IFNb-1a lub wcześniejsze przerwanie leczenia IFNb-1a z powodu zdarzeń niepożądanych, nietolerancji lub braku skuteczności; • znaczne upośledzenie czynności szpiku kostnego lub niedokrwistość, nabyty ciężki niedobór odporności, choroba nowotworowa w wywiadzie (z wyjątkiem nowotworów podstawnokomórkowych/płaskonabłonkowych, które mogły zostać wycięte chirurgicznie) lub przetrwała, istotna lub ciężka infekcja; • chorzy z zaburzeniami czynności wątroby lub stałym zwiększeniem aktywności aminotransferazy alaninowej lub aminotransferazy asparaginianowej (potwierdzonym ponownym testem) lub bilirubiny bezpośrednio $>1,5 \times \text{GGN}$; • brak stosowania skutecznych metod antykoncepcji. 				
Dane demograficzne				
Parametr		TER 14 mg	TER 7 mg	INFb-1a
Liczba chorych		111	109	104
Mężczyźni, n (%)		33 (29,7)	39 (35,8)	33 (31,7)
Wiek, średnia (SD) [lata]		36,8 (10,3)	35,2 (9,2)	37,0 (10,6)
Rasa biała, n (%)		111 (100,0)	109 (100,0)	104 (100,0)
Region, n (%)	Europa Wschodnia	41 (36,9)	39 (35,8)	35 (33,7)
	Europa Zachodnia i Afryka**	64 (57,7)	62 (56,9)	62 (59,6)
	Ameryki	6 (5,4)	8 (7,3)	7 (6,7)
Czas od pierwszych objawów MS, średnia (SD) lata		6,6 (7,6)	7,0 (6,9)	7,7 (7,6)
Liczba rzutów w ciągu poprzedniego roku, średnia (SD)		1,4 (0,8)	1,3 (0,8)	1,2 (1,0)
Liczba rzutów w ciągu ostatnich 2 lat, średnia (SD)		1,7 (0,9)	1,7 (0,9)	1,7 (1,1)
Typ MS, n (%)	RRMS	108	109 (100,0)	104 (100,0)
	SPMS	1 (0,9)	0 (0,0)	0 (0,0)
	PRMS	2 (1,8)	0 (0,0)	0 (0,0)
Stosowanie DMT w ciągu	ogólnie	13 (11,7)	23 (21,1)	25 (24,0)
	INFb-1a^	3 (2,7)	6 (5,5)	6 (5,8)
	INFb-1b	5 (4,5)	9 (8,3)	10 (9,6)

TENERE (Vermersch 2014)				
ostatnich 2 lat ^{***} , n (%)	GA	7 (6,3)	10 (9,2)	12 (11,5)
Wyjściowy wynik EDSS, średnia (SD)		2,3 (1,4)	2,0 (1,2)	2,0 (1,2)
Wyjściowy wynik FIS, średnia (SD)		42,5 (37,8)	39,5 (34,8)	34,2 (32,7)
INTERWENCJA				
<p>Interwencja badana: TER 7 mg lub 14 mg podawano w pojedynczej dawce doustnej z posiłkiem lub bez posiłku. Chorzy, którzy przegrali stosowanie TER, przeszli procedurę przyspieszonej eliminacji z zastosowaniem cholestyraminy w ilości 8 g trzy razy na dobę lub węgla aktywowanego w proszku 50 g cztery razy na dobę przez 11 dni;</p> <p>Leczenie wspomagające: b/d;</p> <p>Interwencja kontrolna: IFNb-1a podawano we wstrzyknięciu podskórnym 3 razy w tygodniu, z dostosowaniem dawki z 8,8 µg przez pierwsze 2 tygodnie do 22 µg przez następne 2 tygodnie i 44 µg do zakończenia badania. Jeśli dawka 44 µg nie była tolerowana, zmniejszano ją do 22 µg.</p>				
PUNKTY KOŃCOWE				
<p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie MAIC</p> <ul style="list-style-type: none"> • Roczny wskaźnik rzutów (ARR); • Profil bezpieczeństwa. <p>Punkty końcowe nie uwzględnione w analizie MAIC</p> <ul style="list-style-type: none"> • Czas do nawrotu choroby; • Zmiana wyniku w skali FIS (ang. <i>Fatigue Impact Scale</i>); • Satysfakcja chorych z leczenia na podstawie wyniku kwestionariusza TSQM (ang. <i>Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication</i>). 				

*do grupy IFNb-1a zrandomizowano 104 chorych, 3 chorych nie otrzymało badanej terapii z powodu wycofania zgody na udział w badaniu

**obejmuje jednego chorego z Tunezji

***różnica w stosowaniu DMT w ostatnich 2 latach była istotna między grupami IFNb-1a i TER 14 mg (p=0,018)

^IFNb-1a podawany domięśniowo z wyjątkiem jednego chorego w grupie TER 14 mg i jednego chorego w grupie IFNb-1a (nieokreślony sposób podania)

7.6.10. Badanie TEMSO

TEMSO (O'Connor 2011)

METODYKA

Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, z grupami równoległymi, wieloośrodkowe, fazy III

Opis metody randomizacji: tak, po fazie przesiewowej trwającej do 4 tygodni, kwalifikujących się chorych losowo przydzielono (w stosunku 1: 1: 1) do otrzymywania raz dziennie doustnej dawki placebo (PLC), 7 mg teryflunomidu (TER) lub TER 14 mg przez 108 tygodni. Randomizację stratyfikowano według wyjściowego wyniku EDSS ($\leq 3,5$ lub $>3,5$) i według ośrodka badawczego, z blokiem o wielkości 6;

Zaślepienie: podwójne;

Opis metody zaślepienia: tak, zarówno leczący, jak i badający neurologi nie byli zaślepieni na przypisane leczenie, tylko neurolog prowadzący był świadomy jakichkolwiek skutków ubocznych, które mogły być potencjalnie związane z aktywną terapią.

Co 12 tygodni uczestnicy otrzymywali zestaw zawierający 12-tygodniowy zapas leków. W ramach tego zestawu każdy zapas na 4 tygodnie zawierał blister zawierający 35 tabletek z zabezpieczeniem przed dziećmi. Każdy zestaw leków był oznaczony dwuczęściową odrywaną etykietą zawierającą następujące informacje: nazwa sponsora, numer protokołu projektu i badania, numer zestawu leków, numer referencyjny partii lub opakowania, ilość lub zawartość pojemnika, instrukcje wydawania i ostrzeżenie dotyczące badanego leku, data przydatności do spożycia i warunki przechowywania.

Dodatkowe oświadczenia zostały wydrukowane na etykietce(ach) zgodnie z lokalnymi przepisami. Po wydaniu badanego leku numer ośrodka/chorego został wprowadzony na zamocowanej i odrywanej części etykiety zestawu leku na blistrze. Koordynator badania wprowadził również numer ośrodka/chorego i przewidywaną datę podania obok każdego rzędu tabletek na blistrach, aby pomóc w przestrzeganiu leczenia i rozliczaniu się. Odrywana część wypełnionych etykiet została usunięta i dołączona do formularza opisu przypadku w momencie wydania;

Opis utraty chorych z badania: z badania utracono łącznie 290 (26,7%) z 1086* zrandomizowanych chorych, w tym:

- z grupy TER 14 mg utracono 95 (26,5%) z 358 chorych: 38 (10,6%) chorych z powodu zdarzeń niepożądanych, 26 (7,3%) chorych z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 17 (4,7%) chorych z powodu dostrzegalnego braku skuteczności leczenia, po 5 (1,4%) chorych z powodu naruszenia protokołu oraz innych powodów, po 2 (0,6%) chorych z powodu progresji choroby oraz utraty z okresu obserwacji;
- z grupy TER 7 mg utracono 91 (24,9%) z 365 chorych: 37 (10,1%) chorych z powodu zdarzeń niepożądanych, 32 (8,8%) chorych z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 14 (3,8%) chorych z powodu dostrzegalnego braku skuteczności leczenia, 4 (1,1%) chorych z powodu progresji choroby, po 2 (0,5%) chorych z powodu naruszenia protokołu oraz innych powodów;
- z grupy PLC utracono 104 (28,7%) z 363 chorych: 33 (9,1%) chorych z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 29 (8,0%) chorych z powodu zdarzeń niepożądanych, 24 (6,6%) chorych z powodu dostrzegalnego braku skuteczności leczenia, 11 (3,0%) chorych z powodu progresji choroby, 4 (1,1%) chorych z powodu utraty z okresu obserwacji oraz 3 (0,8%) chorych z powodu naruszenia protokołu.

Skala Jadad: 5/5;

Wyniki dla populacji ITT: tak, wszystkie analizy przeprowadzono w modyfikowanej populacji ITT. Modyfikowana populacja ITT obejmowała chorych, którzy zostali poddani randomizacji i otrzymywali badany lek przez co najmniej 1 dzień.

Populacja bezpieczeństwa składała się ze wszystkich chorych, którzy zostali zrandomizowani i otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku. Chorzy byli analizowani jako leczeni. W przypadku analizy wartości laboratoryjnych uwzględnione zostały tylko osoby, które przystąpiły do danego testu.

Populacja zgodna z protokołem składała się z całej populacji ITT, z wyłączeniem chorych z dużymi odchyleniami protokołu. Populacja zgodna z protokołem zostanie wykorzystana do analizy głównego punktu końcowego dotyczącego skuteczności i kluczowych drugorzędowych punktów końcowych;

Klasyfikacja AOTMiT: IIA;

Sponsor: Sanofi-Aventis;

Liczba ośrodków: ok. 130 ośrodków;

Okres obserwacji: 108 tyg.;

TEMSO (O'Connor 2011)

Analiza statystyczna: próba 360 losowo przydzielonych chorych na grupę była wymagana, aby zapewnić 95% statystyczną moc wykrywania względnego zmniejszenia ryzyka o 25% w ARR po 2 latach, przy założeniu rocznego wskaźnika rzutów 0,74 dla grupy otrzymującej PLC i odchylenia standardowego równego 0,626. Wszystkie analizy wnioskowania przeprowadzono na dwustronnym 5% poziomie istotności.

Podejście do testowania hipotezy: *superiority*.

POPULACJA

Kryteria włączenia**:

- wiek 18-55 r.ż.;
- ambulatoryjni chorzy z MS, wynik skali EDSS $\leq 5,5$;
- chorzy wykazujący nawracający przebieg kliniczny choroby, z progresją lub bez (RRMS, SPMS, PRMS);
- spełnianie kryteriów McDonalda (2001 rok) w rozpoznaniu MS;
- co najmniej 1 rzut w ciągu 1 roku poprzedzającego badanie lub co najmniej 2 rzuty w ciągu 2 lat poprzedzających badanie;
- brak rzutu w ciągu ostatnich 60 dni przed randomizacją;
- chorzy stabilni klinicznie, bez przyjmowania hormonu adrenokortykotropowego lub układowego leczenia steroidami w ciągu 4 tygodni przed randomizacją;
- chorzy, którzy podpisali formularz świadomej zgody i podpisali świadomą zgodę na badanie w kierunku HIV;

Kryteria wykluczenia:

- istotne zaburzenia czynności szpiku kostnego lub znaczna niedokrwistość, leukopenia lub trombocytopenia;
- hematokryt $< 24\%$ i/lub;
- bezwzględna liczba białych krwinek $< 4\ 000$ komórek/mm³ i/lub;
- liczba płytek krwi $< 150\ 000$ komórek/mm³ i/lub;
- bezwzględna liczba neutrofilów $\leq 1\ 500$ komórek/mm³;
- wrodzony lub nabyty ciężki niedobór odporności, choroba nowotworowa w wywiadzie (z wyjątkiem zmian podstawnkomórkowych lub płaskonabłonkowych, które zostały wycięte chirurgicznie bez śladów przerzutów), choroba limfoproliferacyjna lub chorzy, którzy otrzymali napromienianie limfoidalne;
- znana historia czynnej gruźlicy, która nie jest odpowiednio leczona;
- uporczywa, poważna lub ciężka infekcja;
- ciąża***;
- karmienie piersią;
- osoby, które chciałyby mieć dzieci w trakcie trwania badania****.Λ;
- niedozwolone terapie (minimum 4 tygodnie przed randomizacją): fenytoina, warfaryna, tolbutamid, ziele dziurawca lub cholestyramina;
- chorzy nie mogli przyjmować hormonu adrenokortykotropowego ani ogólnoustrojowych kortykosteroidów przez 4 tygodnie przed randomizacją;
- wcześniejsze lub jednoczesne stosowanie kładrybiny, mitoksantronu lub innych środków immunosupresyjnych, takich jak azatiopryna, cyklofosfamid, cyklosporyna, metotreksat lub mykofenolan;
- wcześniejsze stosowanie natalizumabu (Tysabri®);
- stosowanie interferonów lub terapii cytokinami w ciągu ostatnich 4 miesięcy;
- leczenie octanem glatirameru w ciągu ostatnich 6 miesięcy;
- zastosowanie dożylnych immunoglobulin w ciągu ostatnich 6 miesięcy;
- stosowanie jakiegokolwiek badanego leku w ciągu ostatnich 6 miesięcy;
- przeciwwskazania do rezonansu magnetycznego, tj. obecność rozrusznika serca, metalowych implantów w obszarach wysokiego ryzyka (np. sztuczne zastawki serca, tętniak/zaciski naczyniowe), obecność materiału metalicznego (np. odłamek) w obszarach wysokiego ryzyka, znana historia alergii na jakiegokolwiek środek kontrastowy lub historia klaustrofobii, która uniemożliwiłaby zakończenie wszystkich zaplanowanych w protokole MRI (implanty biodrowe nie były przeciwwskazane);
- zaburzenia czynności wątroby lub utrzymujące się podwyższone stężenie aminotransferazy alaninowej, transaminazy glutaminowo-szczawiooctowej w surowicy lub stężenie bilirubiny bezpośredniej $> 1,5 \times \text{GGN}$;
- utrzymujące się zwiększenie aktywności amylazy lub lipazy w surowicy ponad $2 \times \text{GGN}$;
- znana historia aktywnego zapalenia wątroby;

TEMSO (O'Connor 2011)

- hipoproteinemia (np. w przypadku ciężkiej choroby wątroby lub zespołu nerczycowego) z albuminą surowicy <3,0 g/dl;
- znana historia przewlekłej choroby trzustki lub zapalenia trzustki;
- umiarkowane do ciężkich zaburzenia czynności nerek, na co wskazuje stężenie kreatyniny w surowicy >133 μmol/l (lub >1,5 mg/dl);
- wcześniejsze leczenie teryflunomidem lub leflunomidem (ARAVA®);
- prawdopodobieństwo konieczności leczenia w okresie badania lekami niedozwolonymi w protokole badania klinicznego^{^^};
- klinicznie istotna choroba sercowo-naczyniowa, wątrobowy, neurologiczna, endokrynologiczna lub inna poważna choroba ogólnoustrojowa utrudniająca wdrożenie protokołu lub interpretację wyników badania lub narażająca chorego na ryzyko podczas uczestniczenia w badaniu;
- historia nadużywania narkotyków lub alkoholu;
- stan psychiczny uniemożliwiający badanemu zrozumienie natury, zakresu i możliwych konsekwencji badania;
- chorzy, którzy prawdopodobnie nie zastosują się do protokołu (np. brak współpracy, niemożność powrotu na wizyty kontrolne i znane prawdopodobieństwo przerwania badania);
- chorzy będący badaczem lub podbadaczem, asystentem naukowym, farmaceutą, koordynatorem badań, innym personelem lub jego krewnym bezpośrednio zaangażowanym w prowadzenie protokołu;
- chorzy z ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV).

Dane demograficzne

Parametr		TER 14 mg	TER 7 mg	PLC
Liczba chorych		359	366	363
Mężczyźni, n (%)		104 (29,0)	111 (30,3)	88 (24,2)
Wiek, średnia (SD) [lata]		37,8 (8,2)	37,4 (9,0)	38,4 (9,0)
Rasa biała ^{^^^} , n (%)		347 (96,7)	355 (97,0)	356 (98,1)
Region, n (%)	Europa Zachodnia	170 (47,4)	167 (45,6)	167 (46,0)
	Europa Wschodnia	108 (30,1)	116 (31,7)	114 (31,4)
	Ameryki	81 (22,6)	83 (22,7)	82 (22,6)
Czas od pierwszego objawu MS, średnia (SD) [lata]		8,7 (6,7)	8,8 (6,8)	8,6 (7,1)
Rzuty, średnia (SD)	w poprzednim roku	1,3 (0,7)	1,4 (0,7)	1,4 (0,7)
	w ciągu ostatnich 2 lat	2,2 (1,0)	2,3 (1,2)	2,2 (1,0)
Typ MS,	RRMS	333 (92,8)	333 (91,0)	329 (90,6)
	SPMS	12 (3,3)	17 (4,6)	22 (6,1)
	PRMS	14 (3,9)	16 (4,4)	12 (3,3)
Stosowanie terapii modyfikującej przebieg	ogólnie	102 (28,4)	102 (27,9)	90 (24,8)
	INFb-1a	62 (17,3)	74 (20,2)	58 (16,0)
	INFb-1b	27 (7,5)	22 (6,0)	18 (5,0)

TEMSO (O'Connor 2011)				
choroby w ciągu ostatnich 2 lat, n (%)	GA	43 (12,0)	23 (6,3)	36 (9,9)
Wynik EDSS [#] , średnia (SD)		2,67 (1,24)	2,68 (1,34)	2,68 (1,34)
Wynik FIS ^{##} , średnia (SD)		50,3 (35,9)	50,4 (35,6)	53,2 (37,9)
Całkowita objętość zmiany, średnia (SD) [ml]		18,08 (17,49)	20,37 (20,59)	19,34 (18,94)
Zmiany wzmacniające gadolin ^{###}	liczba chorych, n (%)	125 (34,8)	127 (34,7)	137 (37,7)
	liczba zmian na obrazach ważonych T1, średnia (SD)	1,81 (5,17)	1,50 (3,96)	1,66 (3,55)
Objętość zmian hipointensywnych na obrazach ważonych T1, średnia (SD) [ml]		2,91 (3,25)	3,35 (3,96)	3,26 (3,64)
Frakcja mięsista mózgu ^{####} , średnia (SD)		0,76 (0,02)	0,76 (0,02)	0,76 (0,02)
INTERWENCJA				
<p>Interwencja badana: raz dziennie, doustnie TER 14 mg przez 108 tygodni;</p> <p>Leczenie wspomagające: rzuty można leczyć kortykosteroidami, jeśli jest to klinicznie konieczne i zgodnie z oceną badacza. Preferowanym standardowym leczeniem jest sól sodowa bursztynianu metyloprednizolonu 1 g dożylnie, raz dziennie przez 3-5 dni^{%%};</p> <p>Interwencja kontrolna: raz dziennie, doustnie TER 7 mg lub PLC przez 108 tygodni.</p>				
PUNKTY KOŃCOWE				
<p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie MAIC</p> <ul style="list-style-type: none"> • Potwierdzona progresja niesprawności po 3 miesiącach (CDP 3m); • Potwierdzona progresja niesprawności po 3 miesiącach (CDP 3m) dla rocznego okresu obserwacji; • Potwierdzona progresja niesprawności po 3 miesiącach (CDP 3m) dla 2-letniego okresu obserwacji; • Potwierdzona progresja niesprawności po 6 miesiącach (CDP 6m); • Potwierdzona progresja niesprawności po 6 miesiącach (CDP 6m) dla 2-letniego okresu obserwacji. • Roczny wskaźnik rzutów (ARR); • Częstość rzutów choroby w trakcie trwania leczenia; • Profil bezpieczeństwa. <p>Punkty końcowe nie uwzględnione w analizie MAIC</p> <ul style="list-style-type: none"> • Całkowita objętość zmian widocznych w MRI; • Liczba i objętość zmian wzmacniających gadolin w obrazach T1-zależnych; • Liczba nowych lub nowopowiększonych zmian w obrazach T2-zależnych; • Stopień atrofii mózgu; • Zmiana wyniku w skali FIS (ang. <i>Fatigue Impact Scale</i>). 				

*do badania zrandomizowano 1088 chorych, 2 chorych nie było narażonych na działanie badanego leku z powodu naruszenia protokołu

**podczas wizyty przesiewowej przeprowadzono pełną analizę historii medycznej i chirurgicznej, badań przedmiotowych, wyników skali EDSS i testów laboratoryjnych, aby upewnić się, że chory spełnia

kryteria kwalifikacyjne. Ostateczna ocena kwalifikowalności chorego została podjęta podczas wizyty początkowej

***jeśli w trakcie badania kobieta zajdzie w ciążę lub podejmie próbę zajścia w ciążę lub jeśli chory zdecyduje się na spłodzenie dziecka, wówczas musi przerwać podawanie badanego leku i przejść procedurę wymywania. Kobiety nie mogą karmić piersią ani być w ciąży (potwierdzone testem ciążowym w surowicy) w momencie włączenia do badania i muszą wyrazić zgodę na poddanie się testom ciążowym w surowicy przez cały czas trwania badania, podczas każdej 12-tygodniowej wizyty w klinice. Ponadto należy wykonać test ciążowy w przypadku nieoczekiwanego opóźnienia miesiączki

****definicja „kobiet bez potencjału rozrodczego”: kobiety po menopauzie (co najmniej 2 lata od ostatniej miesiączki). Stan pomenopauzalny należy zweryfikować za pomocą testu hormonu folikulotropowego podczas badania przesiewowego (wizyta 1) lub kobiety poddane sterylizacji chirurgicznej (histerektomii, obustronnego wycięcia jajników, obustronnej salpingektomii lub obustronnego podwiązania jajowodów). Kobiety o potencjale rozrodczym: każda kobieta, która doświadczyła pierwszej miesiączki i nie spełnia kryteriów „kobiet bez potencjału rozrodczego”

^kobiety o potencjale rozrodczym i mężczyźni muszą zgodzić się na stosowanie podwójnej metody antykoncepcji. Dopuszczalne metody antykoncepcji są zdefiniowane jako: prawdziwa abstynencja: gdy jest to zgodne z preferowanym i zwykłym stylem życia chorego, okresowa abstynencja (np. kalendarz, owulacja, metody objawowo-termiczne, poowulacyjne) i stosunek przerywany nie są akceptowanymi metodami antykoncepcji). Sterylizacja mężczyzn (z odpowiednią dokumentacją po wazektomii na brak plemników w ejakulacie). Stosowanie prezerwatywy podczas całego badania, zalecane jest dodanie środka plemnikobójczego. Wysoce skuteczne doustne środki antykoncepcyjne, takie jak dwufazowe i trójfazowe doustne środki antykoncepcyjne. Pigułki zawierające tylko progestagen lub „mini-pigułki”, które wykazały niższą skuteczność, nie były akceptowane. Hormony do wstrzykiwań (np. Depo-Provera), implanty hormonalne, plastry przezskórne lub wkładki wewnątrzmaciczne lub systemy wewnątrzmaciczne, które wykazały skuteczność porównywalną do wysokiej skuteczności doustnych środków antykoncepcyjnych, były wystarczające

^^wszystkie zabiegi podejmowane przez badanych w momencie rozpoczęcia badania lub w dowolnym momencie w trakcie badania, jako dodatek do badanego produktu były traktowane jako leczenie wspomagające i musiało być udokumentowane na odpowiednich stronach formularza opisu przypadku. Historia wszystkich wcześniejszych leków musiała być udokumentowana do co najmniej 4 tygodni przed udziałem w badaniu, a historia wcześniejszych terapii MS musiała być udokumentowana dla wcześniejszych 2 lat. Podczas badania należało ograniczyć do minimum leki towarzyszące. Jeśli jednak zostały one uznane za konieczne dla dobrostanu chorego i było mało prawdopodobne, aby kolidowały z badanymi produktami, mogą zostać podane według uznania badacza i zapisane w formularzu opisu przypadku. Leki dozwolone podczas badania, mogły być stosowane zgodnie ze wskazaniami klinicznymi, według uznania lekarza. Należało jednak uważnie monitorować leki o niskim indeksie terapeutycznym, takie jak digoksyna. Należało dołożyć wszelkich starań, aby przestrzegać tego samego schematu dawkowania. Skojarzone stosowanie TER z niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi mogło wiązać się ze zwiększoną częstością występowania nadciśnienia. Ciśnienie krwi należało uważnie monitorować przed leczeniem TER oraz podczas regularnych wizyt podczas podawania badanego leku
^^^brakowało danych dotyczących rasy dla jednej osoby w każdej badanej grupie. Rasa była zgłaszana przez samych chorych

#wyniki EDSS mieszczą się w zakresie 0-10, przy czym wyższe wyniki wskazują na wyższy stopień niepełnosprawności

##wyniki w skali FIS mieszczą się w zakresie 0-160, przy czym wyższe wyniki wskazują na większe zmęczenie

###brakowało danych dotyczących zmian nasilających działanie gadolinu w przypadku 4 chorych z grupy PLC, 6 chorych z grupy TER 7 mg i 4 chorych z grupy TER 14 mg

####frakcję mięszu mózgu obliczono jako odwrotność znormalizowanej objętości płynu mózgowo-rdzeniowego podzielonej na segmenty

%badania MRI nie należy wykonywać przed upływem co najmniej 14 dni od zakończenia kuracji kortykosteroidami

%%w trakcie badania lub przez co najmniej 4 tygodnie przed przystąpieniem do badania nie należy stosować: ogólnoustrojowych kortykosteroidów (z wyjątkiem leczenia ostrej zaostrej MS zgodnie ze specyfikacją protokołu), hormonu adrenokortykotropowego, cholestyraminy, fenytoiny, warfaryny, tolbutamidu, produktów z dziurawca zwyczajnego zawierających hiperforinę w nieznannej zawartości procentowej lub większej niż 1% ekstraktu (wykazano, że duże ilości hiperforyny w ekstrakcie z

dziurawca zwyczajnego indukują enzymy CYP3A4 i potencjalnie zwiększają klirens etyloestradiolu i noretynodronu (tj. doustne środki antykoncepcyjne))

7.6.11. Badanie **TOWER**

TOWER (Confavreux 2014)
METODYKA
<p>Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe, fazy III</p> <p>Opis metody randomizacji: tak, randomizacja była przeprowadzana centralnie, za pośrednictwem interaktywnego systemu rozpoznawania głosu, który generował sekwencję alokacji przy użyciu harmonogramu randomizacji z blokiem permutowanym ze stratyfikacją według miejsca badania i wyjściowego wyniku EDSS ($\leq 3,5$ lub $>3,5$). Interaktywny system rozpoznawania głosu był prowadzony przez niezależną firmę (ClinPhone, Perceptive Informatics, Nottingham, Wielka Brytania) i był przez nią utrzymywany przez cały czas trwania badania, na odpowiedzialność sponsora badania. Po fazie przesiewowej (do 4 tygodni) badacze wykorzystali sekwencję przydziału, aby losowo przypisać kwalifikujących się chorych w stosunku 1: 1: 1 do otrzymywania raz dziennie doustnie placebo (PLC), teryflunomidu (TER) 7 mg lub TER 14 mg, aż do ustalonego punktu czasowego 48 tygodni po losowym przydzieleniu ostatniego chorego;</p> <p>Zaślepienie: podwójne;</p> <p>Opis metody zaślepienia: PLC oraz TER w obu dawkach były identyczne pod względem smaku i wyglądu. Chorzy, osoby podające interwencje i osoby oceniające wyniki były zaślepienie na przydział leczenia;</p> <p>Opis utraty chorych z badania: spośród 1169 chorych poddanych randomizacji 4 (0,3%) chorych nie przyjęło przydzielonego leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • w grupie TER 14 mg 2 (0,5%) z 372 chorych nie otrzymało przydzielonego leczenia; • w grupie TER 7 mg 1 (0,2%) z 408 chorych nie otrzymało przydzielonego leczenia; • w grupie PLC 1 (0,3%) z 389 chorych nie otrzymało przydzielonego leczenia. <p>Łącznie z badania utracono 385 (33,0%) z 1165 chorych, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> • w grupie TER 14 mg utracono 126 (34,1%) z 370 chorych: 58 (15,7%) chorych z powodu zdarzeń niepożądanych, 41 (11,1%) chorych z innego powodu, 20 (5,4%) chorych z powodu braku skuteczności leczenia, 4 (1,1%) chorych z powodu niewystarczającego przestrzegania zaleceń oraz 3 (0,8%) chorych z powodu utraty z okresu obserwacji; • w grupie TER 7 mg utracono 134 (32,9%) z 407 chorych: 54 (13,3%) chorych z powodu zdarzeń niepożądanych, 43 (10,6%) chorych z innego powodu, 30 (7,4%) chorych z powodu braku skuteczności leczenia, 4 (1,0%) chorych z powodu utraty z okresu obserwacji oraz 3 (0,7%) chorych z powodu niewystarczającego przestrzegania zaleceń; • w grupie PLC utracono 125 (32,2%) z 388 chorych: 41 (10,6%) chorych z innego powodu, 37 (9,5%) chorych z powodu braku skuteczności leczenia, 26 (6,7%) z powodu zdarzeń niepożądanych, 15 (3,9%) chorych z powodu niewystarczającego przestrzegania zaleceń oraz 6 (1,5%) chorych z powodu utraty z okresu obserwacji. <p>Skala Jadad: 5/5;</p> <p>Wyniki dla populacji ITT: tak, analizy skuteczności przeprowadzono dla zmodyfikowanej populacji ITT, składającej się ze wszystkich zrandomizowanych chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku lub PLC. Analizy bezpieczeństwa przeprowadzono u wszystkich chorych, którzy zostali poddani randomizacji i byli przyjęli badany lek lub PLC, zgodnie z otrzymanym przydziałem do grup;</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IIA;</p> <p>Sponsor: Genzyme;</p> <p>Liczba ośrodków: 189 ośrodków (w 26 krajach);</p> <p>Okres obserwacji: 48 tygodni;</p> <p>Analiza statystyczna: oszacowano, że 370 chorych losowo przydzielonych do każdej grupy terapeutycznej zapewniłoby 94% możliwości wykrycia 25% redukcji ryzyka względnego w ARR, przy następujących założeniach: ARR dla PLC wynoszący 0,74, liczba rzutów zgodna z rozkładem Poissona z parametrem</p>

TOWER (Confavreux 2014)

nadmiernej dyspersji 1,3, 1,5-letni okres rekrutacji przy liniowym wskaźniku rekrutacji (średni czas trwania narażenia 1,75 lat) i 20% wskaźnik zaprzestania leczenia.

Badanie miało moc 75% do wykrycia 37% redukcji współczynnika ryzyka w czasie do narastania niepełnosprawności przy użyciu testu log-rank. Oszacowanie wielkości próby i mocy obliczono przy założeniu współczynnika ryzyka wynoszącego 0,1783 w grupie PLC i 0,1166 w grupie TER (tj. 30% prawdopodobieństwo akumulacji niepełnosprawności dla chorych otrzymujących PLC do końca 2. lat i 20% dla osób otrzymujących TER). Wielkość próby została również dostosowana do 20% wskaźnika rezygnacji.

Aby uwzględnić liczebność i kontrolować błąd statystyczny typu I, zastosowano procedurę stopniowego testowania w celu porównania TER z PLC, zarówno w odniesieniu do pierwszorzędowych, jak i kluczowych drugorzędowych punktów końcowych w następującej kolejności:

- ARR dla TER najpierw w dawce 14 mg, następnie dla 7 mg TER;
- następnie trwająca 12 tygodni kumulacja niepełnosprawności najpierw dla TER 14 mg, następnie dla 7 mg TER.

Każda hipoteza była testowana tylko wtedy, gdy poprzednia hipoteza została odrzucona na poziomie istotności 5%.

Czas do nagromadzenia się niepełnosprawności lub rzutu porównywano za pomocą testu log-rank z leczeniem jako zmienną testową oraz regionami i wyjściowymi warstwami skali EDSS jako czynnikami stratyfikacji. Uzupełniający model proporcjonalnego hazardu Coxa ze zmiennymi towarzyszącymi dla leczenia, warstwami skali EDSS i regionem przeprowadzono w celu oszacowania współczynników ryzyka. Odsetek chorych wolnych od rzutu lub akumulacji niepełnosprawności oszacowano metodą Kaplana – Meiera.

Wyniki w skali FIS i SF-36 analizowano dwiema metodami. Zmianę od wizyty początkowej do tygodnia 48. analizowano za pomocą modelu mieszanego efektu z powtarzanymi pomiarami z czynnikami dla grupy leczonej, warstw skali EDSS, regionu, wizyty, interakcji leczenie-wizyta, wartości wyjściowej i interakcji między wizytą początkową. Dodatkowa dalsza analiza zmiany od wizyty początkowej do ostatniej wizyty wykorzystwała analizę modelu kowariancji z czynnikami dla grupy leczonej, liczbą wizyt podczas ostatniej wizyty, wyjściowym wynikiem skali EDSS, regionem i wynikiem wyjściowym.

Analizy bezpieczeństwa miały charakter opisowy i opierały się na zgłoszonych zdarzeniach niepożądanych, danych laboratoryjnych, objawach czynności życiowych i elektrokardiografii.

Analizy okresowe

Analiza okresowa oparta na 1096 zrandomizowanych chorych, z 3-miesięcznym okresem obserwacji ostatniego chorego, została przeprowadzona w celu dostarczenia danych dotyczących bezpieczeństwa i opisowego pierwszorzędowego punktu końcowego skuteczności, danych dotyczących ARR do celów regulacyjnych. Analiza miała charakter czysto opisowy i dla skuteczności składała się z oszacowań ARR (CI 95%) w każdej grupie leczonej w populacji objętej analizą okresową oraz we wstępnie zdefiniowanych podgrupach. Nie przeprowadzono żadnych formalnych testów statystycznych, a zatem nie było współczynnika alfa w końcowej analizie badania. Analiza została przeprowadzona przez niezależną grupę statystyczną bez udziału lub wiedzy zespołu badawczego do czasu ostatecznego zablokowania pełnej podstawowej bazy danych badania.

Podejście do testowania hipotezy: *superiority*.

POPULACJA

Kryteria włączenia:

- wiek 18–55 r.ż.;
- nawracające stwardnienie rozsiane spełniające kryteria McDonald'a z 2005 r. w czasie wizyty przesiewowej (z lub bez podstawowej progresji);
- wynik EDSS $\leq 5,5$ podczas wizyty przesiewowej;
- co najmniej jeden rzut w ciągu 12 miesięcy lub co najmniej 2 rzuty w ciągu 24 miesięcy poprzedzających wizytę randomizacyjną oraz brak rzutu 30 dni przed randomizacją;
- świadoma zgoda z podpisem na formularzu (proces podpisania świadomej zgody powinien być zakończony pełnym omówieniem zatwierdzonych terapii dostępnych w przypadku nawrotowych postaci MS, choremu należy zaoferować te terapie, chory musi zdecydować się na przystąpienie do badania zamiast zaakceptować terapię poza badaniem).

TOWER (Confavreux 2014)

Kryteria wykluczenia:

- <18 lat lub ≥56 lat w momencie randomizacji;
- chorzy, którzy nie wyrazili zgody na badanie na obecność wirusa HIV (procesu uzyskania świadomej zgody na badanie w kierunku HIV należy przeprowadzić zgodnie z lokalnymi wytycznymi);
- rzut w ciągu 30 dni przed randomizacją;
- stan psychiczny uniemożliwiający choremu zrozumienie natury, zakresu i możliwych konsekwencji badania;
- chorzy w przypadku których, mało prawdopodobne jest, że zastosują się do protokołu określonego przez badacza (np. brak współpracy, niemożność powrotu na wizyty kontrolne i znane prawdopodobieństwo zakończenia badania);
- klinicznie istotna choroba sercowo-naczyniowa, neurologiczna, endokrynologiczna lub inna poważna choroba ogólnoustrojowa utrudniająca wdrożenie protokołu lub interpretację wyników badania lub narażająca chorego na ryzyko w trakcie uczestniczenia w badaniu;
- chorzy z wrodzonym lub nabytym ciężkim niedoborem odporności, chorobą nowotworową w wywiadzie (z wyjątkiem zmian podstawnokomórkowych lub płaskonabłonkowych, które zostały wycięte chirurgicznie bez śladów przerzutów), chorobą limfoproliferacyjną lub chorzy, którzy otrzymali napromienianie limfoidalne;
- chorzy z ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV);
- znana historia czynnej gruźlicy, która nie jest odpowiednio leczona;
- hipoproteinemia (np. w przypadku ciężkiej choroby wątroby lub zespołu nerczycowego) z albuminą surowicy <3,0 g/dl;
- umiarkowane do ciężkich zaburzenia czynności nerek, na co wskazuje stężenie kreatyniny w surowicy >133 μmol/l (lub >1,5 mg/dl);
- chorzy z istotnymi zaburzeniami czynności szpiku kostnego lub znaczną niedokrwistością, leukopenią lub małopłytkowością:
- hematokryt <24% i/lub;
- bezwzględna liczba białych krwinek <4000 komórek/mm³ (μl) i/lub;
- liczba płytek krwi <150 000 komórek/mm³ (μl) i/lub;
- bezwzględna liczba neutrofilii ≤1,500 komórek/mm³ (μl);
- uporczywa, poważna lub ciężka infekcja;
- zaburzenia czynności wątroby lub utrzymujące się podwyższenie (potwierdzone ponownym testem) transaminazy glutaminowo-pirogronowej (SGPT/ALT) w surowicy, aminotransferazy glutaminowo-szczawiooctowej (SGOT/AST) lub stężenia bilirubiny bezpośredniej większe niż 1,5xGNN;
- znana historia zapalenia wątroby;
- historia nadużywania narkotyków lub alkoholu;
- chory jest badaczem, asystentem naukowym, farmaceutą, koordynatorem badania, innym personelem lub jego krewnym bezpośrednio zaangażowany w prowadzenie protokołu;
- stosowanie hormonu adrenokortykotropowego lub ogólnoustrojowych kortykosteroidów przez 2 tygodnie przed randomizacją;
- wcześniejsze lub jednoczesne stosowanie terapii cytokinowej, octanu glatirameru lub dożylnych immunoglobulin w ciągu 3 miesięcy przed randomizacją;
- wcześniejsze lub jednoczesne stosowanie natalizumabu (Tysabri®);
- wcześniejsze lub jednoczesne stosowanie kladrybiny, mitoksantronu lub innych środków immunosupresyjnych, takich jak azatiopryna, cyklofosfamid, cyklosporyna, metotreksat lub mykofenolan;
- wcześniejsze leczenie teryflunomidem oraz wcześniejsze lub jednoczesne stosowanie leflunomidu (ARAVA®) lub nadwrażliwość na którykolwiek składnik lub substancję pomocniczą badanego produktu;
- kobiety w ciąży lub karmiące piersią*;
- kobiety w wieku rozrodczym lub mężczyźni niestosujący skutecznej metody antykoncepcji opisanej poniżej i/lub kobiety w wieku rozrodczym, które nie chcą lub nie mogą poddać się badaniu w kierunku ciąży**;
- wcześniejsze stosowanie badanego leku w ciągu 6 miesięcy poprzedzających randomizację;

TOWER (Confavreux 2014)				
<ul style="list-style-type: none"> • kryteria wykluczenia związane z teryflunomidem; • wcześniejsze lub jednoczesne stosowanie interferonów w ciągu 3 miesięcy przed randomizacją; • znana historia nadwrażliwości na teryflunomid lub leflunomid; • utrzymujące się podwyższenie (potwierdzone ponownym testem) amylazy lub lipazy w surowicy ponad 2xGGN; • znana historia przewlekłej choroby trzustki lub zapalenia trzustki; • jednoczesne lub wcześniejsze zastosowanie (w ciągu 4 tygodni przed randomizacją) cholestyraminy. 				
Dane demograficzne				
Parametr		TER 14 mg	TER 7 mg	PLC
Liczba chorych		372	408	389
Mężczyźni, n (%)		114 (30,6)	108 (26,5)	116 (29,8)
Wiek, średnia (SD) [lata]		38,2 (9,4)	37,4 (9,4)	38,1 (9,1)
Rasa, n (%)	biała	313 (84,1)	329 (80,6)	318 (81,7)
	azjatycka	49 (13,2)	60 (14,7)	60 (15,4)
	czarna	7 (1,9)	8 (2,0)	7 (1,8)
	inna	3 (0,8)	11 (2,7)	4 (1,0)
Region, n (%)	Europa Zachodnia i Tunezja	120 (32,3)	127 (31,1)	121 (31,1)
	Europa Wschodnia	116 (31,2)	124 (30,4)	117 (30,1)
	Ameryka	81 (21,8)	92 (22,5)	84 (21,6)
	Azja i Australia	55 (14,8)	65 (15,9)	67 (17,2)
Czas od wystąpienia pierwszych objawów MS ^{***} , średnia (SD) [lata]		8,18 (6,73)	8,18 (6,75)	7,64 (6,70)
Czas od ostatniego wystąpienia rzutu ^{***} , średnia (SD) [miesiące]		5,33 (3,32)	5,18 (3,41)	5,29 (3,41)
Rzuty na chorego, średnia (SD)	w ciągu poprzedniego roku [^]	1,4 (0,7)	1,4 (0,7)	1,4 (0,8)
	w ciągu poprzednich 2 lat ^{^^}	2,1 (1,2)	2,1 (1,1)	2,1 (1,1)
Podtyp MS ^{^^} , n (%)	RRMS	366 (98,4)	393 (96,3)	379 (97,4)
	SPMS	2 (0,5)	3 (0,7)	4 (1,0)
	PRMS	2 (0,5)	12 (2,9)	6 (1,5)
Stosowanie leków na	ogólnie	126 (33,9)	123 (30,1)	135 (34,7)
	INFb-1a	64 (17,2)	63 (15,4)	59 (15,2)

TOWER (Confavreux 2014)				
MS w ciągu ostatnich 2 lat, n (%)	GA	37 (9,9)	47 (11,5)	52 (13,4)
	INFb-1b	35 (9,4)	27 (6,6)	38 (9,8)
Całkowity wynik EDSS, średnia (SD)		2,71 (1,35)	2,71 (1,39)	2,69 (1,36)
Wynik FIS, średnia (SD)		55,25 (38,26)	56,16 (38,20)	54,67 (37,89)
INTERWENCJA				
<p>Chorzy przyjęli pierwszą dawkę TER lub PLC w dniu randomizacji lub dzień później. Chorzy, którzy przegrali leczenie badanym lekiem, zostali poddani 11-dniowej procedurze przyspieszonej eliminacji, otrzymując węgiel aktywowany (50 g co 6 godzin) lub cholestyraminę (8 g co 8 godzin).</p> <p>Interwencja badana: raz dziennie, doustnie TER 14 mg lub TER 7 mg przez 48 tygodni;</p> <p>Leczenie wspomagające: b/d;</p> <p>Interwencja kontrolna: PLC przez 48 tygodni.</p>				
PUNKTY KOŃCOWE				
<p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie MAIC</p> <ul style="list-style-type: none"> • Potwierdzona progresja niesprawności po 3 miesiącach (CDP 3m); • Potwierdzona progresja niesprawności po 3 miesiącach (CDP 3m) dla rocznego okresu obserwacji; • Potwierdzona progresja niesprawności po 3 miesiącach (CDP 3m) dla 2-letniego okresu obserwacji; • Potwierdzona progresja niesprawności po 6 miesiącach (CDP 6m); • Potwierdzona progresja niesprawności po 6 miesiącach (CDP 6m) dla 2-letniego okresu obserwacji. • Roczny wskaźnik rzutów (ARR); • Częstość rzutów choroby w trakcie trwania leczenia; • Profil bezpieczeństwa. <p>Punkty końcowe nie uwzględnione w analizie MAIC</p> <ul style="list-style-type: none"> • Czas do pierwszego nawrotu choroby; • Odsetek chorych wolnych od nawrotów choroby; • Odsetek chorych wolnych od akumulacji niepełnosprawności; • Zmiana wyniku w skali FIS (ang. <i>Fatigue Impact Scale</i>); • Zmiana wyniku w skali SF-36 (ang. <i>Short Form-36</i>). 				

*wpływ TER na rozwój płodu u ludzi nie jest znany i na podstawie wyników badań na zwierzętach może być potencjalnie szkodliwy, w związku z tym wszyscy uczestnicy muszą być w pełni poinformowani o tym ryzyku i przedstawić pisemną zgodę, na uniknięcie ciąży podczas udziału w badaniu. Jeśli w trakcie badania kobieta zajdzie w ciążę lub podejmie próbę zajścia w ciążę lub jeśli mężczyzna zdecyduje się na spłodzenie dziecka, wówczas musi ona przerwać podawanie badanego leku i przejść procedurę wymywania/szybkiej eliminacji. Jeśli kobieta jest w ciąży i kontynuuje ciążę, badacz może współpracować ze sponsorem, aby w miarę możliwości uniknąć narażenia na procedury wymywania/szybkiej eliminacji, jeżeli jest to w najlepszym interesie bezpieczeństwa kobiety. Kobiety nie mogą karmić piersią ani być w ciąży (potwierdzenie testem ciążowym w surowicy) w momencie włączenia do badania i muszą wyrazić zgodę na poddanie się testom ciążowym w surowicy przez cały czas trwania badania, podczas każdej 12-tygodniowej wizyty w klinice. Ponadto należy wykonać test ciążowy w przypadku nieoczekiwanego opóźnienia miesiączki

**„kobiety bez potencjału rozrodczego” definiowane są jako: kobiety po menopauzie (co najmniej 2 lata od ostatniej miesiączki). Stan pomenopauzalny należy zweryfikować testem hormonu folikulotropowego (FSH) podczas badania przesiewowego (wizyta 1), lub kobiety poddane sterylizacji chirurgicznej (histerektomia, obustronne wycięcie jajników, obustronna salpingektomia lub obustronne podwiązanie jajowodów). Kobiety o potencjale rozrodczym to te, które doświadczyły pierwszej miesiączki i nie spełniają kryteriów „kobieta bez potencjału rozrodczego”. Kobiety o potencjale rozrodczym i mężczyźni muszą zgodzić się, że podejmą środki w celu zmniejszenia ryzyka reprodukcyjnego, zgadzając się na stosowanie podwójnej metody antykoncepcji. Akceptowalne metody antykoncepcji są zdefiniowane w

tym protokole jako: abstynencja: gdy jest to zgodne z preferowanym i zwykłym stylem życia chorego. (okresowa abstynencja (np. kalendarz, owulacja, metody objawowo-termiczne, poowulacyjne) i stosunek przerywany nie są akceptowanymi metodami antykoncepcji). Sterylizacja mężczyzn (z odpowiednią dokumentacją na brak plemników w ejakulacie po wazektomii). Podczas całego badania prezerwatywa (zalecane jest dodanie środka plemnikobójczego). Wysoce skuteczne doustne środki antykoncepcyjne, takie jak dwufazowe i trójfazowe doustne środki antykoncepcyjne, są uważane za wystarczające. Pigułki zawierające tylko progesteron lub „mini-pigułki”, które wykazały niższą skuteczność, nie będą akceptowane. Hormony do wstrzykiwań (np. Depo-Provera), implanty hormonalne, plastry przezskórne lub wkładki wewnątrzmaciczne lub systemy wewnątrzmaciczne, które wykazały skuteczność porównywalną do wysokiej skuteczności doustnych środków antykoncepcyjnych, są wystarczające

***dane nie dostępne dla jednego chorego w grupie TER 14 mg

^dane nie dostępne dla jednego chorego w grupach PLC i TER 14 mg

^^dane nie dostępne dla dwóch chorych w grupie TER 14 mg

7.7. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów

Tabela 81.

Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
Badania pierwotne			
ab. konf. Gross 2020	metodyka	Materiały konferencyjne. Brak nowych informacji względem publikacji pełnotekstowych	Gross S.A., Minton N., Sheffield J.K. i in., <i>Rate of Confirmed Macular Oedema With Ozanimod in Patients With Relapsing Multiple Sclerosis: Results From the Ozanimod RMS Clinical Development Program.</i> , Virtual presentation at: 6th Congress of the European Academy of Neurology; 23–26 May 2020
ab. konf. RADIANCE A (Cohen 2014)	metodyka	Materiały konferencyjne. Brak nowych informacji względem publikacji pełnotekstowej RADIANCE A (Cohen 2016).	Cohen J., Arnold D.L., Comi G., i in. <i>Phase 2 results of the RADIANCE trial: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of oral RPC1063 in relapsing multiple sclerosis.</i> Multiple Sclerosis Journal, 20: (S1) 497–500, 2014
ab. konf. RADIANCE A (Cohen 2016a)	metodyka	Materiały konferencyjne. Brak nowych informacji względem publikacji pełnotekstowej RADIANCE A (Cohen 2019a).	Cohen J.A., Selmaj K., Arnold D.L., i in. <i>Efficacy and safety of ozanimod from the 2-year blinded extension of RADIANCE: a randomized, double-blind, placebo-controlled Phase 2 trial in relapsing multiple sclerosis.</i> Multiple

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
			Sclerosis Journal, 22: (S3) 400–705, 2016
ab. konf. RADIANCE A (Cohen 2017)	metodyka	Materiały konferencyjne. Brak nowych informacji względem publikacji pełnotekstowej RADIANCE A (Cohen 2019a).	Cohen J., Selmaj K., Arnold D., i in., <i>Efficacy and Safety of Ozanimod: Results From the 2-Year Blinded Extension of RADIANCE, a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 2 Trial in Relapsing Multiple Sclerosis (S24.008)</i> , Neurology, 2017
ab. konf. RADIANCE A (Comi 2015)	metodyka	Materiały konferencyjne. Brak nowych informacji względem publikacji pełnotekstowej RADIANCE A (Cohen 2016).	Comi G., Cohen J., Arnold D., i in., <i>Efficacy Results of the Phase 2 Portion of the RADIANCE Trial: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial of Oral RPC1063 in Adults with Relapsing Multiple Sclerosis (P7.198)</i> , Neurology 84.14 Supplement, 2015
ab. konf. RADIANCE A (Comi 2017a)	metodyka	Materiały konferencyjne. Brak nowych informacji względem publikacji pełnotekstowej RADIANCE A (Cohen 2019a).	Comi G., Kappos L., Hartung H.-P., i in., <i>Cardiac safety of ozanimod in a QT/QTc trial and a phase 2 trial in RMS</i> , Multiple Sclerosis Journal, 23: (S3) 85–426., Poster Session 1, 23(S3), 2017
ab. konf. RADIANCE A (Comi 2017b)	metodyka	Materiały konferencyjne. Brak nowych informacji względem publikacji pełnotekstowej RADIANCE A (Cohen 2019a).	Comi G., Kappos L., Hartung H.-P., i in., <i>Cardiac profile of ozanimod: Overview of pharmacologic and clinical trial data</i> , European Journal of Neurology, 24 (Suppl. 1), 445–678, 2017
ab. konf. RADIANCE A (Frohna 2016)	metodyka	Materiały konferencyjne. Zbiorcza analiza wyników badania RADIANCE A i TOUCHSTONE (badanie dla WZJG).	Frohna P., Olson A., Cravets M., i in., <i>Clinical Safety of the Novel, Selective S1P Receptor Modulator, Ozanimod, from Phase 2 Trials in Relapsing Multiple Sclerosis (RADIANCE) and Moderate to Severe Ulcerative Colitis (TOUCHSTONE) (P2.092)</i> , Neurology 86 (16 Supplement), 2016
ab. konf. RADIANCE A (Selmaj 2015)	metodyka	Materiały konferencyjne. Brak nowych informacji	Selmaj K., Arnold D., Comi G., i in., <i>Safety and</i>

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
		względem publikacji pełnotekstowej RADIANCE A (Cohen 2016).	<i>Tolerability Results of the Phase 2 Portion of the RADIANCE Trial: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial of Oral RPC1063 in Relapsing Multiple Sclerosis (P7.199)</i> , Neurology, 84 (14 Supplement), 2015
ab. konf. RADIANCE A (Selmaj 2016)	metodyka	Materiały konferencyjne. Brak nowych informacji względem publikacji pełnotekstowej RADIANCE A (Cohen 2019a).	Selmaj K., Cohen J., Arnold D., i in., <i>Results from the 48-Week Blinded Extension of RADIANCE: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 2 Trial of Oral Ozanimod in Relapsing Multiple Sclerosis (P3.023)</i> , Neurology, 86 (16 Supplement), 2016
ab. konf. RADIANCE A (Southworth 2017)	metodyka	Materiały konferencyjne. Zależność między wyjściowymi poziomami witaminy D w surowicy i liczbą wzmocnień Gd+.	Southworth H., Aranda R., Frohna P., i in., <i>Lower baseline levels of vitamin D are associated with a higher risk of new lesion development in patients with relapsing multiple sclerosis</i> , Multiple Sclerosis Journal, 23: (S3) 85–426., Poster Session 1, 23(S3), 2017
ab. konf. RADIANCE B (Cohen 2017)	metodyka	Materiały konferencyjne. Brak nowych informacji względem publikacji pełnotekstowej RADIANCE B (Cohen 2019b).	Cohen J.A., Comi G., Selmaj K.W., i in., <i>Ozanimod vs interferon β-1a: clinical and MRI results of RADIANCE part B - A 2-year Phase 3 trial in relapsing multiple sclerosis</i> , Multiple Sclerosis Journal, 23: (S3) 976–1023., Late Breaking News Abstracts 23(S3), 2017
ab. konf. RADIANCE B (Cohen 2018)	metodyka	Materiały konferencyjne. Brak nowych informacji względem publikacji pełnotekstowej RADIANCE B (Cohen 2019b).	Cohen J., Comi G., Selmaj K., i in., <i>Clinical and Magnetic Resonance Imaging Results From RADIANCE Part B, a Multicenter, Randomized, Double-Blind, Phase 3 Trial of Ozanimod Versus Intramuscular Interferon β-1a in Relapsing Multiple Sclerosis (RMS) (P3.410)</i> , Neurology, 90 (15 Supplement), 2018

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
ab. konf. RADIANCE B (Hartung 2018)	metodyka	Materiały konferencyjne. Brak nowych informacji względem publikacji pełnotekstowej RADIANCE B (Cohen 2019b).	Hartung H.-P., Cohen J.A., Comi G., i in., <i>Efficacy of Ozanimod versus Interferon beta-1a by DMT treatment experience and EDSS categorisation from a multicenter, randomised, double-blind, phase-3 study of relapsing Multiple Sclerosis</i> , European Journal of Neurology, 25 (Suppl. 2), 16–89, 2018
ab. konf. RADIANCE B (Jeffery 2019)	metodyka	Materiały konferencyjne. Analiza <i>post hoc</i> wyników RADIANCE B.	Jeffery D., Schippling S., Gass A., i in., <i>Ozanimod Efficacy in RMS by Baseline Thalamic Volume Quartile: A Post Hoc Exploratory Analysis of Phase 3 RADIANCE</i> , Presented at the 35th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS), Stockholm, Sweden, 2019
ab. konf. RADIANCE B (Schippling 2019)	metodyka	Materiały konferencyjne. Analiza <i>post hoc</i> wyników RADIANCE B.	Schippling S., Cree B.A.C., Montalban X., i in., <i>Gray Matter Volume Loss Is Increased in Younger Patients With Relapsing Multiple Sclerosis but Minimized by Ozanimod: Experience From the Ozanimod Phase 3 Program</i> , Presented at the 2019 American Academy of Neurology Annual Meeting, Philadelphia, Pennsylvania, 2019
ab. konf. Selmaj 2020	metodyka	Materiały konferencyjne. Brak nowych informacji względem ab. konf. DAYBREAK (Selmaj 2020)	Selmaj K.W., Steinman L., Comi G. i in., <i>Long-term Efficacy of Ozanimod in Relapsing Multiple Sclerosis in DAYBREAK: An Open-Label Extension of the Phase 3 SUNBEAM and RADIANCE Trials.</i> , EPR3091 Virtual presentation at: 6th Congress of the European Academy of Neurology; 23–26 May 2020
ab. konf. SUNBEAM (Comi 2017)	metodyka	Materiały konferencyjne. Brak nowych informacji względem publikacji	Comi G., Kappos L., Selmaj K.W., i in., <i>Ozanimod demonstrates</i>

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
		pełnotekstowej <i>SUNBEAM (Comi 2019).</i>	<i>efficacy and safety in a phase 3 trial of relapsing multiple sclerosis (SUNBEAM), Multiple Sclerosis Journal, 23: (S3) 8–84., Oral Presentations 23(S3), 2017</i>
<i>ab. konf. SUNBEAM (Comi 2018a)</i>	metodyka	Materiały konferencyjne. Brak nowych informacji względem publikacji pełnotekstowej <i>SUNBEAM (Comi 2019).</i>	Comi G., Arnold D., Cree B., i in., <i>Ozanimod Demonstrates Efficacy and Safety in a Multicenter, Randomized, Double-Blind, Double-Dummy, Active-Controlled Phase 3 Trial of Relapsing Multiple Sclerosis (SUNBEAM) (P3.396).</i> , <i>Neurology</i> , 90 (15 Supplement), 2018
<i>ab. konf. SUNBEAM (Comi 2018b)</i>	metodyka	Materiały konferencyjne. Brak nowych informacji względem publikacji pełnotekstowej <i>SUNBEAM (Comi 2019).</i>	Comi G., Arnold D.L., Cree B.A.C., i in., <i>Ozanimod Demonstrates Efficacy and Safety in a Phase 3 Trial of Relapsing Multiple Sclerosis (SUNBEAM)</i> , <i>Multiple Sclerosis Journal</i> , 24: (S1) 11–117, <i>ACTRIMS 24(S1)</i> , 2018
<i>ab. konf. SUNBEAM (DeLuca 2018)</i>	metodyka	Materiały konferencyjne. Brak nowych informacji względem publikacji pełnotekstowej <i>SUNBEAM (Comi 2019).</i>	DeLuca J., Huang D., Cohen J.A., i in., <i>Ozanimod-Treated Patients Exhibited Improvements in Cognitive Processing Speed in the Phase 3 SUNBEAM Trial of Relapsing Multiple Sclerosis (RMS)</i> , Presented at the 34th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS), Berlin, Germany, 2018
<i>ab. konf. SUNBEAM (DeLuca 2019a)</i>	metodyka	Materiały konferencyjne. Brak nowych informacji względem publikacji pełnotekstowej <i>SUNBEAM (Comi 2019).</i>	DeLuca T.J., Cohen J.A., Cree B.A.C. i in., <i>Sustained Improvement in Cognitive Processing Speed in Multiple Sclerosis Patients Completing 18 Months of Ozanimod Treatment: Results From the Phase 3 SUNBEAM Trial.</i> , <i>Multiple Sclerosis Journal</i> 2019; 25: (78) NP12–NP32.,

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
			Poster presentations 25(8)
<i>ab. konf. SUNBEAM (DeLuca 2019b)</i>	metodyka	Materiały konferencyjne. Brak nowych informacji względem publikacji pełnotekstowej <i>SUNBEAM (Comi 2019)</i> .	DeLuca J., Huang D., Cohen J.A., i in., <i>Assessment of Cognitive Processing Speed in the Phase 3 Sunbeam Trial Demonstrates Sustained Improvement in Ozanimod Treated Patients</i> , 2019
<i>ab. konf. SUNBEAM (Schippling 2019)</i>	metodyka	Materiały konferencyjne. Analiza <i>post hoc</i> wyłącznie wyników <i>SUNBEAM</i> .	Schippling S., DeLuca J., Silva D., i in., <i>Effect of Ozanimod on the Relationship Between Changes in Cognition and Grey Matter Volume in RMS: A Post Hoc Exploratory Analysis of the Phase 3 SUNBEAM Trial</i> , Presented at the 35th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS), Stockholm, Sweden 2019
<i>ab. konf. SUNBEAM I RADIANCE B (Arnold 2017)</i>	metodyka	Materiały konferencyjne. Brak nowych informacji względem publikacji pełnotekstowej <i>RADIANCE B (Cohen 2019b)</i> i <i>SUNBEAM (Comi 2019)</i> .	Arnold D.L., Cohen J.A., Comi G., i in., <i>Ozanimod demonstrates reservation of brain volume at 1 and 2 years in two Phase 3 trials of relapsing multiple sclerosis (SUNBEAM and RADIANCE)</i> , Multiple Sclerosis Journal, 23: (S3) 976–1023, Late Breaking News Abstracts 23(S3), 2017
<i>ab. konf. SUNBEAM I RADIANCE B (Arnold 2019)</i>	metodyka	Materiały konferencyjne. Brak nowych informacji względem publikacji pełnotekstowej <i>SUNBEAM (Comi 2019)</i> i <i>RADIANCE B (Cohen 2019b)</i> .	Arnold D.L., Cohen J.A., Cree B.A.C., i in., <i>Reduced brain volume loss in relapsing Multiple sclerosis with ozanimod versus interferon Beta-1a in two phase 3 trials (SUNBEAM and RADIANCE)</i> , European Journal of Neurology, 26 (Suppl. 1), 16–111, 2019
<i>ab. konf. SUNBEAM I RADIANCE B (Comi 2018a)</i>	metodyka	Materiały konferencyjne. Analiza <i>post hoc</i> wyników <i>SUNBEAM</i> i <i>RADIANCE B</i> .	Comi G., Kappos L., Cree B.A.C., i in., <i>Impact of Ozanimod on Early and Advanced Relapsing Multiple Sclerosis: Annualised Relapse Rate and MRI Endpoints From 2 Randomised,</i>

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
			<i>Multicentre, Double-Blind, Phase 3 Studies (SUNBEAM and RADIANCE)</i> , Presented at the 34th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS), Berlin, Germany, 2018
<i>ab. konf. SUNBEAM I RADIANCE B (Comi 2018b)</i>	metodyka	Materiały konferencyjne. Analiza <i>post hoc</i> wyników SUNBEAM i RADIANCE B.	Comi G., Kappos L., Hartung H-P., i in., <i>Ozanimod Reduces Rates of Annualised Relapse Requiring Steroids or Hospitalisation Versus Interferon β-1a: Pooled Results From 2 Multicentre, Randomised, Double-Blind, Phase 3 Studies in Relapsing Multiple Sclerosis (SUNBEAM and RADIANCE)</i> , Presented at the 34th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS), Berlin, Germany, 2018
<i>ab. konf. SUNBEAM I RADIANCE B (Cree 2017a)</i>	metodyka	Materiały konferencyjne. Brak nowych informacji względem publikacji pełnotekstowej SUNBEAM (Comi 2019) i RADIANCE B (Cohen 2019b).	Cree B.A.C., Cohen J.A., Selmaj K., i in., <i>The RADIANCE and SUNBEAM phase 3 studies of ozanimod in relapsing multiple sclerosis: study design and baseline characteristics</i> , Multiple Sclerosis Journal, 23: (S1) 2–90, ACTRIMS 23(S1), 2017
<i>ab. konf. SUNBEAM I RADIANCE B (Cree 2017b)</i>	metodyka	Materiały konferencyjne. Brak nowych informacji względem publikacji pełnotekstowej RADIANCE B (Cohen 2019b) i SUNBEAM (Comi 2019).	Cree B., Selmaj K., Kopicko J., i in., <i>The RADIANCE and SUNBEAM phase 3 studies of ozanimod in relapsing multiple sclerosis: study design and baseline characteristics (P6.344)</i> , Neurology, 88 (16 Supplement), 2017
<i>ab. konf. SUNBEAM I RADIANCE B (Cree 2018a)</i>	metodyka	Materiały konferencyjne. Brak nowych informacji względem publikacji pełnotekstowej RADIANCE B (Cohen	Cree B.A.C, Comi G., Mendzelevski B. i in., <i>Cardiac Safety Profile of Ozanimod in Pooled Phase 3 Studies in Relapsing Multiple Sclerosis (SUNBEAM and</i>

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
		2019b) i SUNBEAM (Comi 2019).	RADIANCE). 34th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS); October 10–12, 2018
ab. konf. SUNBEAM I RADIANCE B (Cree 2018b)	metodyka	Materiały konferencyjne. Brak nowych informacji względem publikacji pełnotekstowej RADIANCE B (Cohen 2019b) i SUNBEAM (Comi 2019).	Cree B.A.C., Bar-Or A., Comi G., i in., <i>Safety of Ozanimod Versus Interferon β-1a in Two Multicenter, Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Active-Controlled, Double-Dummy, Phase 3 Studies-in Relapsing Multiple Sclerosis (SUNBEAM and RADIANCE Part B) (S36.006)</i> , Multiple Sclerosis Journal, 24: (S1) 11–117, 2018
ab. konf. SUNBEAM I RADIANCE B (Gross 2018)	metodyka	Materiały konferencyjne. Brak nowych informacji względem publikacji pełnotekstowej RADIANCE B (Cohen 2019b) i SUNBEAM (Comi 2019).	Gross S.A., Skolnick B.E., Minton N., i in., <i>Incidence of Confirmed Macular Oedema in the Phase 3 Program of Ozanimod in Relapsing Multiple Sclerosis</i> , Presented at the 34th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS), Berlin, Germany, 2018
ab. konf. SUNBEAM I RADIANCE B (Harris 2019)	metodyka	Materiały konferencyjne. PK dotyczące występowanie łańcucha lekkiego neurofilamentów.	Harris S., Comi G., Cree B.A.C., i in., <i>Effect of Ozanimod on Neurofilament Light Chain Level in Relapsing Multiple Sclerosis: Pooled Results From Phase 2 and Phase 3 Trials.</i> , Presented at: 35th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS), Stockholm, Sweden, 2019
ab. konf. SUNBEAM I RADIANCE B (Hartung 2019)	metodyka	Materiały konferencyjne. Analiza <i>post hoc</i> wyników SUNBEAM i RADIANCE B.	Hartung H.-P., Cree B.A.C., Selmaj K.W., i in., <i>Serious or opportunistic infections in phase 3 studies of ozanimod</i> , European Journal of Neurology, 26 (Suppl. 1), 347–551, ePoster Sessions 495, 2019

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
ab. konf. SUNBEAM I RADIANCE B (Kappos 2018)	metodyka	Materiały konferencyjne. Brak nowych informacji względem publikacji pełnotekstowej RADIANCE B (Cohen 2019b) i SUNBEAM (Comi 2019).	Kappos L., Selmaj K., Bar-Or A., i in., <i>Efficacy of Ozanimod Versus Interferon β-1a by Prior Treatment and Baseline Disability in Two Multicenter, Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Active-Controlled, Double-Dummy Phase 3 Studies in Relapsing Multiple Sclerosis (SUNBEAM and RADIANCE Part B) (S36.005)</i> , Neurology, 90, 2018
ab. konf. RADIANCE A (Cohen 2016b)	metodyka	Materiały konferencyjne. Brak nowych informacji względem publikacji pełnotekstowej RADIANCE A (Cohen 2016).	Cohen J.A., Selmaj K., Arnold D.L., i in., <i>Results of the 48-Week Blinded Extension of RADIANCE: A Randomized, Placebo-controlled Phase 2 Trial of Oral Ozanimod in Relapsing Multiple Sclerosis</i> , (LB158), 2016
Harris 2020	komparator	Badanie fazy I przeprowadzone w celu scharakteryzowania fenotypu podgrup leukocytów u chorych z RMS leczonych ozanimodem przy użyciu cytometrii przepływowej, jak i epigenetycznego liczenia komórek.	Harris, S., Tran, J. Q., Southworth, H I in. (2020). <i>Effect of the sphingosine-1-phosphate receptor modulator ozanimod on leukocyte subtypes in relapsing MS</i> . Neurology-Neuroimmunology Neuroinflammation, 7(5), 2020
prezentacja konf. SUNBEAM i RADIANCE B (Penner 2020)	metodyka	Materiały konferencyjne. Analiza <i>post hoc</i> wyników SUNBEAM i RADIANCE B.	Penner I.-K., DeLuca J., Silva D., i in., <i>How Multiple Sclerosis Disease Characteristics Correspond to Cognitive Impairment Status at Baseline: A Post Hoc Analysis of the Ozanimod RADIANCE and SUNBEAM Phase 3 Trials Using PASAT and SDMT Assessments</i> , EPR3080 Virtual Presentation at: the 6th Congress of the European Academy of Neurology, 2020
RADIANCE A (Cohen 2016)	komparator	Publikacja do badania RADIANCE A, porównującego skuteczność i bezpieczeństwo ozanimodu względem PLC, które nie było komparatorem	Cohen J.A., Arnold D.L., Comi G., i in., <i>Safety and efficacy of the selective sphingosine 1-phosphate receptor modulator ozanimod in relapsing multiple sclerosis (RADIANCE)</i> :

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
		w przygotowanym raporcie. Okres obserwacji wyniósł 24 tyg.	<i>a randomised, placebo-controlled, phase 2 trial, Lancet Neurol, 15(4): 373-81, 2016</i>
Badania wtórne			
<i>Faissner 2018</i>	metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Faissner S., Gold R., <i>Oral Therapies for Multiple Sclerosis</i> , Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine, 2018
<i>ab. konf. Seemayer 2016</i>	metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Seemayer C., Bosset S., Vaclavkova A., i in., <i>Concept Of Selective Sphingosine-1-Phosphate Receptor 1 (S1p1r) Modulation In Autoimmune Diseases</i> , 10th European Lupus Meeting, 2016
<i>Chaudhry 2017</i>	metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Chaudhry B.Z., Cohen J.A., Conway D.S., <i>Sphingosine 1-Phosphate Receptor Modulators for the Treatment of Multiple Sclerosis</i> , Neurotherapeutics, 14: 859–873, 2017
<i>poster konf.. Kumar 2019</i>	metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Kumar J., Tencer T., Swallow E., i in., <i>Number-Needed-To-Treat Analysis And Risk-Benefit Assessment Of Ozanimod Compared With First-Line Disease-Modifying Therapies For Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis</i> , Presented at: 35th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS); 11-13, Stockholm, Sweden, 2019
<i>Rasche 2018</i>	metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Rasche L., Friedemann P., <i>Ozanimod for the treatment of relapsing remitting multiple sclerosis</i> , Informa UK Limited, trading as Taylor & Francis Group, 2018
<i>Subei 2015</i>	metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Subei A.M., Cohen J.A., <i>Sphingosine 1-Phosphate Receptor Modulators in Multiple Sclerosis</i> , CNS Drugs., 29(7): 565–575, 2015

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
Swallow 2020	komparator	Porównanie ozanimodu względem fingolimodu niebędącego komparatorem w niniejszej analizie.	Swallow E., Patterson-Lomba O., Yin L., i in., <i>Comparative safety and efficacy of ozanimod versus fingolimod for relapsing multiple sclerosis</i> , J. Comp. Eff. Res., 2020

7.8. Skale oceny jakości badań

Tabela 82.
Kryteria Cook

Kryteria Cook	Tak/Nie
Sprecyzowane pytanie badawcze:	
Przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania:	
Predefiniowane kryteria włączania i wykluczania dla badań klinicznych:	
Krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy:	
Ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badań:	
Podsumowanie (ocena systematyczności przeglądu, konieczne spełnienie co najmniej 4 spośród 5 wskazanych powyżej kryteriów)	

Tabela 83.
Skala AMSTAR 2

Domena		Publikacja	
		Domena krytyczna	Odpowiedź
1.	Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia zostały opracowane zgodnie ze schematem PICO?		Tak Nie
2.	Czy wyraźnie zaznaczono, że metodyka przeglądu została opracowana przed jego przeprowadzeniem i uzasadniono znaczące odstępstwa od protokołu?	TAK	Tak Częściowo tak Nie
3.	Czy autorzy przeglądu uzasadniają wybór metodyki badań uwzględnianych podczas selekcji publikacji?		Tak Nie
4.	Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury?	TAK	Tak Częściowo tak Nie
5.	Czy selekcja publikacji była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?		Tak Nie
6.	Czy ekstrakcja danych była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?		Tak Nie
7.	Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z powodami ich wykluczenia?	TAK	Tak Częściowo tak Nie
8.	Czy przedstawiono szczegółową (zgodną ze schematem PICO) charakterystykę badań włączonych?		Tak Częściowo tak Nie
9.	Czy ryzyko związane z błędem systematycznym (ang. <i>risk of bias</i>) oceniono za pomocą właściwej metody indywidualnie dla każdego włączonego badania?	TAK	Tak Częściowo tak Nie

Domena		Publikacja	
		Domena krytyczna	Odpowiedź
10.	Czy przedstawiono dane na temat źródła finansowania każdego z włączonych badań?		Tak Częściowo tak Nie
11.	Czy metody zastosowane do kumulacji danych z badań były odpowiednie? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)	TAK	Tak Nie
12.	Czy oceniono potencjalny wpływ ryzyka związanego z błędem systematycznym poszczególnych badań na wyniki metaanalizy lub innego rodzaju syntezy danych? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)		Tak Nie
13.	Czy na etapie formułowania wniosków / dyskusji uwzględniono potencjalne ryzyko związane z błędem systematycznym w odniesieniu do włączonych badań?	TAK	Tak Nie
14.	Czy przedstawiono wyjaśnienie (wraz z dyskusją) możliwej heterogeniczności wyników przeglądu?		Tak Nie
15.	Czy poddano ocenie błąd publikacji (ang. <i>publication bias</i>) oraz przeanalizowano jego prawdopodobny wpływ na wyniki? (dotyczy przeglądów systematycznych z ilościową syntezą danych)	TAK	Tak Nie
16.	Czy przedstawiono dane na temat konfliktu interesów, włącznie ze źródłem finansowania przeglądu?		Tak Nie
Jakość przeglądu systematycznego		wysoka / umiarkowana / niska / bardzo niska	

przeгляд o wysokiej jakości – brak negatywnych odpowiedzi lub jedna negatywna w domenie uznanej za nie krytyczną: przegląd systematyczny zapewnia dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań

przeгляд o umiarkowanej jakości – więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanych za nie krytyczne (liczne negatywne odpowiedzi w tych domenach mogą obniżyć jakość przeglądu – w takim przypadku należy rozważyć obniżenie oceny jego jakości do niskiej): przegląd systematyczny może zapewniać dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań

przeгляд o niskiej jakości – jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach nie krytycznych – przegląd systematyczny może nie zapewniać dostatecznie dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań

przeгляд o bardzo niskiej jakości – więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach nie krytycznych – nie należy traktować przeglądu systematycznego jako dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań

Tabela 84.
Ocena jakości danych wg skali Jadad

Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja 1/0
Czy badanie opisano jako randomizowane?		
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?		

Czy podano informacje o utracie chorych z badania?		
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę?		
Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i właściwą metodę?		
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?		
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?		
SUMA PUNKTÓW		

Tabela 85.
Ocena jakości danych wg skali NICE

Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja 1/0
1. Czy badanie było prowadzone w więcej niż jednym ośrodku?		
2. Czy hipoteza badawcza/cel badania jest jasno opisany?		
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów są sprecyzowane?		
4. Czy zostały jasno zdefiniowane punkty końcowe?		
5. Czy dane były poprawnie analizowane?		
6. Czy w opisie badania znajduje się stwierdzenie, że pacjenci byli włączani kolejno?		
7. Czy opisano jasno wyniki badania?		
8. Czy wyniki przedstawiono w podziale na podgrupy pacjentów (np. wg stopnia zaawansowania choroby, charakterystyk pacjentów, innych czynników)?		
SUMA PUNKTÓW		

Tabela 86.
Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych – wersja dla badań kliniczno-kontrolnych

SKALA OCENY JAKOŚCI BADAŃ NEWCASTLE-OTTAWA – BADAŃ KLINICZNO-KONTROLNE			
Uwaga: badanie może otrzymać najwyżej jedną gwiazdkę za każdy numerowany element skali w kategoriach "Dobór próby" i "Ekspozycja". W kategorii „Porównywalność” można przyznać najwyżej dwie gwiazdki.			
Pytanie	Odpowiedź	Suma	
Dobór próby			
1) Czy kryteria włączenia do badania zostały prawidłowo zdefiniowane?	a) tak, poprzez niezależną walidację	* (max. ****)
	b) tak, np. poprzez łączenie zapisów lub na podstawie spontanicznych zgłoszeń chorych		
	c) brak opisu		
2) Reprezentatywność populacji badanej	a) seria kolejnych przypadków lub seria przypadków w oczywisty sposób reprezentatywna	*	
	b) możliwy błąd selekcji chorych lub reprezentatywność niemożliwa do określenia		
3) Dobór chorych do grupy kontrolnej	a) z tego samego środowiska co grupa badana	*	
	b) chorzy ze szpitala		
	c) brak opisu		
4) Definicja grupy kontrolnej	a) brak choroby (punktu końcowego) w wywiadzie	*	
	b) brak opisu		

Porównywalność			
1) Porównywalność grupy badanej i kontrolnej na podstawie planu badania lub analizy	a) w badaniu uwzględniono _____ (proszę wybrać najbardziej istotny czynnik)	* (max. **)
	b) w badaniu uwzględniono dodatkowy czynnik (to kryterium można zmodyfikować tak, aby dotyczyło innego istotnego czynnika)	*	
Ekspozycja			
1) Stwierdzenie ekspozycji	a) dane pewne (np. dokumentacja zabiegu chirurgicznego)	* (max. ***)
	b) ustrukturyzowany wywiad z zaślepieniem przypisania do grupy badanej lub kontrolnej	*	
	c) ustrukturyzowany wywiad bez zaślepienia przypisania do grupy badanej lub kontrolnej		
	d) raportowane przez chorego w formie pisemnej lub wyłącznie dokumentacja medyczna		
	e) brak opisu		
2) Czy stosowano tę samą metodę stwierdzenia ekspozycji w grupie badanej i kontrolnej?	a) tak	* (max. ***)
	b) nie		
3) Odsetek chorych z brakiem odpowiedzi	a) jednakowy w grupie badanej i kontrolnej	* (max. ***)
	b) opis pacjentów z brakiem odpowiedzi		
	c) różny w grupie badanej i kontrolnej, bez oznaczenia		

Tabela 87.

Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych – wersja dla badań kohortowych

SKALA OCENY JAKOŚCI BADAŃ NEWCASTLE-OTTAWA – BADAŃ KAHORTOWE			
Uwaga: badanie może otrzymać najwyżej jedną gwiazdkę za każdy numerowany element skali w kategoriach "Dobór próby" i "Punkt końcowy". W kategorii „Porównywalność” można przyznać najwyżej dwie gwiazdki.			
Pytanie	Odpowiedź	Suma	
Dobór próby			
1) Reprezentatywność kohorty narażonej	a) w pełni reprezentatywna w odniesieniu do przeciętnego ____ (proszę wpisać) w danej społeczności	* (max. ****)
	b) w pewnym stopniu reprezentatywna w odniesieniu do przeciętnego ____ w danej społeczności	*	
	c) określona grupa użytkowników (np. pielęgniarki, wolontariusze)		
	d) nie określono metody doboru kohorty		
2) Dobór kohorty bez narażenia	a) z tego samego środowiska co narażona kohorta	* (max. ****)
	b) z innego środowiska (z innej populacji)		
	c) nie określono metody doboru kohorty bez narażenia		
3) Stwierdzenie narażenia	a) dane pewne (np. dokumentacja zabiegu chirurgicznego)	* (max. ****)
	b) ustrukturyzowany wywiad	*	
	c) raportowane przez chorego w formie pisemnej		
	d) nie określono		
	a) tak	*	

SKALA OCENY JAKOŚCI BADAŃ NEWCASTLE-OTTAWA – BADANIA KOHORTOWE			
Uwaga: badanie może otrzymać najwyżej jedną gwiazdkę za każdy numerowany element skali w kategoriach "Dobór próby" i "Punkt końcowy". W kategorii „Porównywalność” można przyznać najwyżej dwie gwiazdki.			
Pytanie	Odpowiedź		Suma
4) Wykazano, że badany punkt końcowy nie występował na początku badania?	b) nie		
Porównywalność			
1) Porównywalność kohort na podstawie planu badania lub analizy	a) w badaniu uwzględniono _____ (proszę wybrać najbardziej istotny czynnik)	* (max. **)
	b) w badaniu uwzględniono dodatkowy czynnik (to kryterium można zmodyfikować tak, aby dotyczyło innego istotnego czynnika)	*	
Punkt końcowy			
1) Ocena wystąpienia punktu końcowego	a) niezależna ocena z zaślepieniem	* (max. ***)
	b) łączenie zapisów	*	
	c) raportowane przez chorego		
	d) nie określono		
2) Czy okres obserwacji był odpowiednio długi, aby wystąpił punkt końcowy?	a) tak (proszę wybrać odpowiedni okres obserwacji dla badanego punktu końcowego)	*	
	b) nie		
3) Poprawność obserwacji kohort	a) pełna obserwacja – znane losy wszystkich chorych	*	
	b) małe prawdopodobieństwo błędu systematycznego na skutek utraty chorych z okresu obserwacji – niewielka liczba utraconych chorych - > ____ % ukończyło obserwację (proszę wybrać odpowiedni odsetek) lub odniesiono się losów chorych utraconych	*	
	c) < ____% ukończyło obserwację (proszę wybrać odpowiedni odsetek) i brak odniesienia do losów chorych utraconych		
	d) nie określono		

Tabela 88.
Ocena ryzyka błędu systematycznego według zaleceń Cochrane

Domena	Zakres oceny (informacje, które powinny znaleźć się w analizowanym badaniu)	Ocena ryzyka
Błąd systematyczny wynikający z selekcji (ang. <i>selection bias</i>)		
Losowy przydział do grup (ang. <i>random sequence generation</i>)	Opis metody generowania sekwencji alokacji przedstawiony w sposób wystarczająco szczegółowy, aby umożliwić ocenę, czy przydział do grup był właściwy (grupy były porównywalne)	<ul style="list-style-type: none"> • Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Ryzyko niejasne
Utajnienie kodu randomizacji (ang. <i>allocation concealment</i>)	Opis metody zastosowanej do ukrycia kolejności przydziału chorych do grup przedstawiony w sposób wystarczająco szczegółowy, aby ustalić, czy przydział można było przewidzieć z wyprzedzeniem lub w trakcie przydzielania chorych.	<ul style="list-style-type: none"> • Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Ryzyko niejasne
Błąd systematyczny związany ze znajomością interwencji (ang. <i>performance bias</i>)		
Zaślepienie uczestników badania oraz badaczy. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Opis wszystkich działań, jeżeli jakiegokolwiek podjęto, w celu zaślepienia uczestników badania oraz badaczy. Jakakolwiek informacja związana z tym, czy zamierzone działania związane z zaślepieniem były skuteczne.	<ul style="list-style-type: none"> • Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Ryzyko niejasne
Błąd systematyczny związany z oceną punktów końcowych (ang. <i>detection bias</i>)		
Zaślepienie oceny wyników badania. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Opis wszystkich działań zastosowanych w celu zaślepienia badaczy oceniających wyniki badania. Jakakolwiek informacja związana z tym, czy zamierzone działania związane z zaślepieniem były skuteczne.	<ul style="list-style-type: none"> • Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Ryzyko niejasne
Błąd systematyczny związany z wykluczeniem (dyskwalifikacją) (ang. <i>attrition bias</i>)		
Niepełne dane na temat wyników (np. brak informacji o tym, że wszyscy chorzy ukończyli badanie). Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Opis wyników dla każdego punktu końcowego, zawierający informację o utracie i wykluczeniu chorych z analizy. Stwierdzenie czy utrata i wykluczenie chorych było raportowane (liczba chorych w każdej z grup w porównaniu do całkowitej liczby chorych zrandomizowanych do grup)	<ul style="list-style-type: none"> • Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Ryzyko niejasne
Błąd systematyczny związany z raportowaniem (ang. <i>reporting bias</i>)		
Wybiórcze raportowanie	Stwierdzenie jak analizowana była możliwość wybiórczego przedstawiania punktów końcowych (wyników) przez autorów badania i ich wnioski.	<ul style="list-style-type: none"> • Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Ryzyko niejasne
Inne rodzaje błędów (ang. <i>other bias</i>)		

Domena	Zakres oceny (informacje, które powinny znaleźć się w analizowanym badaniu)	Ocena ryzyka
Inne źródła błędów	<p>Wskazanie innych ważnych kwestii związanych z błędem systematycznym, które nie zostały zawarte w ramach żadnej innej z domen.</p> <p>Jeżeli zostały one wskazane w protokole przeglądu, wyjaśnienia powinny zostać przedstawione dla każdego z nich.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Ryzyko niejasne

Tabela 89.
Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii¹

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją ² , w tym pragmatyczna próba kliniczna z randomizacją
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji ³
	IID	Badanie jednoramienne
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne)
Badanie opisowe	IVA	Seria przypadków - badanie pretest/posttest ⁴
	IVB	Seria przypadków - badanie posttest ⁵
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów
	IVD	Opis przypadku
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty panelów ekspertów

¹ Modyfikacja własna na podstawie: *Undertaking systemic reviews of research on effectiveness: CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews*. CRD report #4, University of York, York 1996;

² Kontrolowana próba kliniczna z randomizacją, ang. *randomised controlled trial*, RCT;

³ Kontrolowana próba kliniczna;

⁴ Badanie typu pretest/posttest – badanie opisowe ze zbieraniem danych przed zastosowaniem ocenianego postępowania i po nim;

7.10. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań

Tabela 92.
Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań

Check-lista zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
1.	Przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie: <ul style="list-style-type: none"> • charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodną z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym; • charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowaną technologią; • parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań; • metodyki badań 	Tak: 3
2.	Wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria odnośnie do charakterystyki populacji i technologii medycznej	Tak: 3.6.1
3.	Porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną	Tak: 3.10, 3.11
4.	Wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	Tak: 3.6.2
5.	Opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Tak: 7.2, 7.3
6.	Opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu	Tak: 3.6
7.	Charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:	
7.1	Opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości / równoważności / niemniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej	Tak: 7.6
7.2	Kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	Tak: 7.6
7.3	Opisu procedury przypisania osób badanych do technologii	Tak: 7.6
7.4	Charakterystyki grupy osób badanych	Tak: 7.6
7.5	Charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane	Tak: 7.6

Check-lista zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
7.6	Wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu	Tak: 3.6.2.1
7.7	Informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem	Tak: 7.6
7.8	Wskazania źródeł finansowania badania	Tak: 7.6
8.	Zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej	Tak: 3.10, 3.11, 3.12, 3.13, 3.14, 3.15, 3.17, 3.18
9.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenie wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (ang. Europejska Agencja Leków), FDA (Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków)	Tak: 1.1.1

8. Spis tabel

Tabela 1. Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji	22
Tabela 2. Charakterystyka badań włączonych do analizy	30
Tabela 3. Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy	37
Tabela 4. Ocena ryzyka błędu systematycznego badań wg zaleceń Cochrane cz. 1.....	49
Tabela 5. Ocena ryzyka błędu systematycznego badań wg zaleceń Cochrane cz. 2.....	51
Tabela 6. Ocena ryzyka błędu systematycznego badań wg zaleceń Cochrane cz. 3.....	54
Tabela 7. Ocena ryzyka błędu systematycznego badań wg zaleceń Cochrane cz. 4.....	55
Tabela 8. Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje.....	60
Tabela 9. Roczny wskaźnik rzutów (ARR)*	66
Tabela 10. Liczba nowych lub nowopowiększonych ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych*	71
Tabela 11. Liczba ognisk demielinizacyjnych widocznych po wzmocnieniu Gd*	75
Tabela 12. Potwierdzona progresja niesprawności po 3 miesiącach	78
Tabela 13. Potwierdzona progresja niepełnosprawności po 6 miesiącach.....	79
Tabela 14. Średnia zmiana objętości mózgu	80
Tabela 15. Mediana zmiany objętości mózgu	80
Tabela 16. Zmiana objętości istoty szarej kory mózgu.....	81
Tabela 17. Mediana zmiany objętości istoty szarej kory mózgu.....	81
Tabela 18. Zmiana objętości wzgórza	82

Tabela 19. Mediana zmiany objętości wzgórza.....	82
Tabela 20. Odsetek chorych bez ognisk demielinizacyjnych*	83
Tabela 21. Zmiana wyniku w punktacji MSFC	84
Tabela 22. Zmiana wyniku MSFC z pomiarem LCLA funkcji wzroku	84
Tabela 23. Zmiana punktacji w skali SDMT Z.....	85
Tabela 24. Zmiana w kwestionariuszu MSQOL-54*	85
Tabela 25. Częstość występowania zgonów zaistniałych w trakcie leczenia	87
Tabela 26. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia*	89
Tabela 27. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia prowadzących do przerwania leczenia*	100
Tabela 28. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia ^{#,##}	106
Tabela 29. Częstość występowania TEAE będących przedmiotem szczególnego zainteresowania*	111
Tabela 30. Częstość występowania 3-miesięcznej potwierdzonej progresji niesprawności	114
Tabela 31. Częstość występowania 3-miesięcznej potwierdzonej progresji niesprawności	115
Tabela 32. Częstość występowania 3-miesięcznej potwierdzonej progresji niesprawności	115
Tabela 33. Częstość występowania 6-miesięcznej potwierdzonej progresji niesprawności	116
Tabela 34. Częstość występowania 6-miesięcznej potwierdzonej progresji niesprawności	116
Tabela 35. Roczny wskaźnik rzutów (ARR).....	117
Tabela 36. Częstość rzutów choroby w trakcie trwania leczenia.....	118
Tabela 37. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych.....	119

Tabela 38. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia	120
Tabela 39. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych	121
Tabela 40. Częstość występowania 3-miesięcznej potwierdzonej progresji niesprawności	123
Tabela 41. Częstość występowania 3-miesięcznej potwierdzonej progresji niesprawności	124
Tabela 42. Częstość występowania 3-miesięcznej potwierdzonej progresji niesprawności	124
Tabela 43. Częstość występowania 3-miesięcznej potwierdzonej progresji niesprawności	125
Tabela 44. Częstość występowania 6-miesięcznej potwierdzonej progresji niesprawności	126
Tabela 45. Częstość występowania 6-miesięcznej potwierdzonej progresji niesprawności	126
Tabela 46. Częstość występowania 6-miesięcznej potwierdzonej progresji niesprawności	127
Tabela 47. Roczny wskaźnik rzutów (ARR)	127
Tabela 48. Częstość rzutów choroby w trakcie trwania leczenia	128
Tabela 49. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych	130
Tabela 50. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia	130
Tabela 51. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych	131
Tabela 52. Liczba ognisk demielinizacyjnych widocznych po wzmocnieniu Gd+	132
Tabela 53. Liczba nowych lub nowopowiększonych ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych	133
Tabela 54. Roczny wskaźnik rzutów (ARR)*	133
Tabela 55. Częstość występowania zgonów**	135
Tabela 56. Częstość występowania działań niepożądanych	136

Tabela 57. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia.....	136
Tabela 58. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia	137
Tabela 59. Roczny wskaźnik rzutów (ARR).....	140
Tabela 60. Odsetek chorych wolnych od rzutów choroby	141
Tabela 61. Odsetek chorych z 3- i 6-miesięczną potwierdzoną progresją niepełnosprawności*	142
Tabela 62. Liczba nowych lub nowopowiększonych ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych	143
Tabela 63. Liczba ognisk demielinizacyjnych widocznych po wzmocnieniu Gd+	144
Tabela 64. Zmiana wyniku SDMT względem wartości początkowych.....	145
Tabela 65. Częstość występowania istotnej klinicznie zmiany wyniku SDMT względem wartości początkowych	147
Tabela 66. Częstość występowania zgonów	149
Tabela 67. Częstość występowania działań niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia	149
Tabela 68. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia.....	150
Tabela 69. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych.....	152
Tabela 70. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia prowadzących do przerwania leczenia.....	154
Tabela 71. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia	154
Tabela 72. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych	160

Tabela 73. Częstość występowania nowotworów złośliwych	164
Tabela 74. Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych ozanimodem.....	177
Tabela 75. Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych ozanimodem.....	188
Tabela 76. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne dla ozanimodu w populacji docelowej.....	202
Tabela 77. Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań	205
Tabela 78. Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych	205
Tabela 79. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonego do analizy	207
Tabela 80. Ocena jakości przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2.....	209
Tabela 81. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów.....	256
Tabela 82. Kryteria Cook.....	266
Tabela 83. Skala AMSTAR 2.....	266
Tabela 84. Ocena jakości danych wg skali Jadad.....	267
Tabela 85. Ocena jakości danych wg skali NICE.....	268
Tabela 86. Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych – wersja dla badań kliniczno-kontrolnych.....	268
Tabela 87. Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych – wersja dla badań kohortowych.....	269
Tabela 88. Ocena ryzyka błędu systematycznego według zaleceń Cochrane	271
Tabela 89. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii ¹	272

Tabela 90. Wzór tabeli do ekstrakcji danych dychotomicznych.....	273
Tabela 91. Wzór tabeli do ekstrakcji danych ciągłych.....	273
Tabela 92. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z <i>Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań</i>	274

9. Spis rysunków

Rysunek 1. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji.....26

10. Bibliografia

Odwołanie	Opis bibliograficzny
Andravizou 2019	Andravizou A., Dardiotis E., Artemiadis A., i in., <i>Brain atrophy in multiple sclerosis: mechanisms, clinical relevance and treatment options</i> , Autoimmun Highlights, 10:7, 2019
Analiza problemu decyzyjnego	Analiza problemu decyzyjnego, <i>Zeposia® (ozanimod) w leczeniu stwardnienia rozsianego – analiza problemu decyzyjnego</i> , MAHTA, Warszawa 2020
Bermel 2006	Bermel R., Bakshi R., <i>The measurement and clinical relevance of brain atrophy In multiple sclerosis</i> , Lancet Neurol, 5: 158-170, 2006
Berardi 2019	Berardi A., Siddiqui M.K., Treharne C., i in., <i>Estimating the comparative efficacy of cladribine tablets versus alternative disease modifying treatments in active relapsing-remitting multiple sclerosis: adjusting for patient characteristics using meta-regression and matching-adjusted indirect treatment comparison approaches</i> . Curr. Med. Res. Opin. 35(8): 1371–1378, 2019
CADTH CDR 2016	The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, <i>Common Drug Review, Daclizumab (Zinbryta)</i> , 2017
ChPL Zeposia®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Zeposia®, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zeposia-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 10.11.2020 r.)
Cook 1997	Cook D. J., Mulrow C.D., Haynes R.B., <i>Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions</i> , Ann Intern Med., 126(5):376-80, 1997
Coyle 2018	Coyle P.K., Shang S., Xiao Z. i in. <i>Matching-adjusted comparisons demonstrate better clinical outcomes with SC peginterferon beta-1a every two weeks than with SC interferon beta-1a three times per week. Multiple sclerosis and related disorders</i> , 22, 134-138, 2018
CTCAE 2017	Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 5.0 Published: November 27, 2017
Czajka 2015	Czajka N., https://docplayer.pl/5592104-Epidemiologia-stwardnienia-rozsianego.html (data dostępu: 28.09.2020 r.)
Diels 2020	Diels J., Thilakarathne P., Cameron C. i in. <i>Adjusted treatment COMPARisons between guselkumab and ustekinumab for treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis: the COMPASS analysis</i> . British Journal of Dermatology, 183(2): 276-284, 2020
EMA 2020	European Medicines Agency, <i>Assessment report Zeposia</i> , 2020
Fischer 1999	Fischer J.S., Rudick R.A., Cutter G.R., i in., <i>The Multiple Sclerosis Functional Composite measure (MSFC): an integrated approach to MS clinical outcome assessment</i> , Multiple Sclerosis, 5, 244-250, 1999
Fox 2017	Fox RJ, Cutter G, Chan A et al. <i>Comparative effectiveness using a matching-adjusted indirect comparison between delayed-release dimethyl fumarate and fingolimod for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis</i> . Curr Med Res Opin. 33(2):175-183, 2017
Gajofatto 2013	Gajofatto A., Calabrese M., Benedetti M.D., Monaco S., <i>Clinical MRI, and CSF Markers of Disability Progression i Multiple Sclerosis</i> , Disease Markers, 35 (6): 687-699, 2013
Geurts 2012	Geurts J.J.G., Calabrese M., Fisher E., Rudick R.A., <i>Measurement and clinical effect of grey matter pathology in multiple sclerosis</i> , Lancet Neurol, 11: 1082–92, 2012
Higgins 2019	Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, i in. (editors). <i>Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.0 (updated July 2019)</i> . Cochrane, 2019. www.training.cochrane.org/handbook . (data dostępu: 10.11.2020 r.)

Odwołanie	Opis bibliograficzny
Jadad 1996	Jadad A.R., Moore R.A., Carroll D. i in., <i>Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary?</i> , Control of Clinical Trials, 17: 1-12, 1996
Jani 2005	Jani A.B., Kao J., Heimann R. i in. <i>Hormone therapy and radiotherapy for early prostate cancer: A utility-adjusted number needed to treat (NNT) analysis</i> . Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys, 61(3): 687-694, 2005
Jani 2004	Jani A.B., Myrianthopoulos L. Vijayakumar S. <i>The application of number needed to treat (NNT) to clinical problems in radiotherapy</i> . Cancer investigation, 22 (2): 262-270, 2004
Jaracz 2010	Jaracz K., Pawlak M., Górna K., <i>Quality of life and social support in patients with multiple sclerosis</i> , Neurologia i Neurochirurgia Polska, 44, 4: 358–365, 2010
Jongen 2017	Jongen P.J., <i>Health-Related Quality of Life in Patients with Multiple Sclerosis: Impact of Disease-Modifying Drugs</i> , CNS Drugs, 2017
Lavery 2014	Lavery A., Verhey L., Waldman A., <i>Outcome Measures in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: Capturing Disability and Disease Progression in Clinical Trials</i> , Multiple Sclerosis International, Article ID 262350, 13 pages, 2014
Minagar 2013	Minagar A., Barnett M.H., Benedict R.H.B., <i>The thalamus and multiple sclerosis Modern views on pathologic, imaging, and clinical aspects</i> , Neurology, 80:210–219, 2013
Moher 2009	Moher D., Liberati A., Tetzlaff J., Altman D.G., <i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement</i> , PLoS Med 2009, 6 (7), http://journals.plos.org/plosmedicine/article/file?id=10.1371/journal.pmed.1000097&type=printable (data dostępu: 10.11.2020 r.)
PRISMA	Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, i in.: Preferred reporting items for systematic reviews and meta--analyses: the PRISMA statement. Ann Intern Med., 151: 264–269, 2009
RECIST	RECIST, Perceptive Informatics, Version Recist 1.1. Update: Criteria Comparison Tools, http://www.irrecist.com/recist/recist-comparative/01.html (data dostępu: 10.11.2020 r.)
Rozporządzenie w sprawie minimalnych wymagań	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
Shea 2017	Shea B.J., Reeves B.C., Wells G.A., i in., <i>AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both</i> , BMJ, 358:j4008, 2017
Skala NICE	Quality assessment for Case series, Formularz NICE, https://www.nice.org.uk/guidance/cg3/documents/appendix-4-quality-of-case-series-form2 (data dostępu: 10.11.2020 r.)
TİFTİKÇİÖĞLU 2018	TİFTİKÇİÖĞLU B.I., <i>Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC): Scoring Instructions</i> , Arch Neuropsychiatry, 55: (Supplement 1): S46–S48, 2018
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Dz.U. 2011 Nr 122 Poz. 696
Wells 2000	Wells G.A., Shea B., O'Connell D. i in., <i>The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses</i> , 2000 http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/nosgen.pdf (data dostępu: 10.11.2020 r.)

Odwołanie	Opis bibliograficzny
Wytuczne AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Wytuczne oceny technologii medycznych (HTA)</i> , Warszawa 2016
Badania włączone do analizy	
<i>poster konf. Tencer 2019</i>	Tencer T., Snedecor S.J., Nicoloso D. i in., <i>Systematic Literature Review and Network Meta-Analysis of Ozanimod Compared With Other Treatments in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis.</i> , Presented at: 35th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS); Stockholm, Sweden, 11-13 September 2019
<i>Derfuss 2020</i>	Derfuss T., Mehling M., Papadopoulou A. i in., <i>Advances in oral immunomodulating therapies in relapsing multiple sclerosis.</i> , <i>Lancet Neurol.</i> , 19(4): 336-347, 2020
<i>Sun 2020</i>	Sun Y., Yang Y., Wang Z. i in., <i>Ozanimod for Treatment of Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis in Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials</i> , <i>Frontiers in Pharmacology</i> , (11): 1791, 2020
<i>ab. konf. DAYBREAK (DeLuca 2020)</i>	DeLuca J., Cohen J.A., Cree B.A.C., i in., <i>Effects of Ozanimod on Information Processing Speed: Findings From the Phase 3 SUNBEAM and DAYBREAK Extension Trials</i> , <i>American Academy of Neurology</i> , 2020
<i>ab. konf. DAYBREAK (Hartung 2020a)</i>	Hartung H.-P., Cree B.A.C., Selmaj K.W., i in., <i>Low Rate of Infections With Long-term Use of Ozanimod in Relapsing Multiple Sclerosis Trials</i> , <i>American Academy of Neurology</i> , 2020
<i>ab. konf. DAYBREAK (Hartung 2020b)</i>	Hartung H.-P., Cree B.A.C., Selmaj K.W., i in., <i>Malignancy Rates With Long-term Use of Ozanimod in Relapsing Multiple Sclerosis Trials</i> , <i>European Academy of Neurology Annual Meeting</i> , 2020
<i>ab. konf. DAYBREAK (Selmaj 2020)</i>	Selmaj K.W., Steinman L., Comi G. i in., <i>Long-term safety and efficacy of ozanimod in relapsing multiple sclerosis in DAYBREAK: an open-label extension study of ozanimod phase 1-3 trials.</i> MSVirtual2020: 8th Joint ACTRIMS-ECTRIMS Meeting, 2020
<i>ab. konf. DAYBREAK (Steinman 2019a)</i>	Steinman L., Comi G., Bar-Or A. i in., <i>Long-Term Safety and Efficacy of Ozanimod in Relapsing Multiple Sclerosis: Results From the DAYBREAK Open-Label Extension Study.</i> , Presented at the 35th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS); Stockholm, Sweden, 11-13 September 2019
<i>ab. konf. DAYBREAK (Steinman 2019b)</i>	Steinman L., Comi G., Cree B.A.C. i in., <i>Ozanimod Efficacy in Relapsing Multiple Sclerosis Supported by Open-Label, Long-Term Extension of Two Phase 3 Trials.</i> , Presented at the 2019 American Academy of Neurology Annual Meeting; Philadelphia, Pennsylvania, May 4-10, 2019
<i>ab. konf. MAIC 1 (Cohan 2020a)</i>	Cohan S., Kumar J., Arndorfer S., i in., <i>Comparative Effectiveness of Ozanimod Versus Dimethyl Fumarate: Results of a Matching-Adjusted Indirect Comparison</i> , MSVirtual2020: 8th Joint ACTRIMS-ECTRIMS Meeting, 2020
<i>ab. konf. MAIC 2B (Cohan 2020b)</i>	Cohan S., Kumar J., Arndorfer S., i in., <i>COMPARATIVE EFFICACY AND SAFETY OF OZANIMOD VERSUS TERIFLUNOMIDE FOR RELAPSING-REMITTING MULTIPLE SCLEROSIS: A MATCHING-ADJUSTED INDIRECT COMPARISON</i> , MSVirtual2020: 8th Joint ACTRIMS-ECTRIMS Meeting, 2020
<i>MAIC 1 (Cohan 2021)</i>	Cohan S., Kumar J., Arndorfer S., i in., <i>Comparative Efficacy and Safety of Ozanimod and Dimethyl Fumarate for Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis Using Matching-Adjusted Indirect Comparison</i> , <i>CNS drugs</i> , 1-10., 2021
<i>RADIANCE A (Cohen 2019a)</i>	Cohen J.A., Comi G., Arnold D.L. i in., <i>Efficacy and safety of ozanimod in multiple sclerosis: Dose-blinded extension of a randomized phase II study.</i> , <i>Multiple Sclerosis Journal</i> , Vol. 25(9): 1255-1262, 2019
<i>RADIANCE B (Cohen 2019b)</i>	Cohen J.A., Comi G., Selmaj K.W. i in., <i>Safety and efficacy of ozanimod versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis (RADIANCE): a multicentre, randomised, 24-month, phase 3 trial.</i> , <i>Lancet Neurol.</i> , 18(11): 1021-1033, 2019

Odwołanie	Opis bibliograficzny
SUNBEAM (Comi 2019)	Comi G., Kappos L., Selmaj K.W. i in., <i>Safety and efficacy of ozanimod versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis (SUNBEAM): a multicentre, randomised, minimum 12-month, phase 3 trial.</i> , Lancet Neurol, 18: 1009–20, 2019
Badania włączone do analizy MAIC	
APEX (Saida 2019)	Saida T., Yamamura T., Kondo T. i in., <i>A randomized placebo-controlled trial of delayed-release dimethyl fumarate in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis from East Asia and other countries</i> , BMC Neurology (2019) 19: 5 https://doi.org/10.1186/s12883-018-1220-3
ASCLEPIOS I i II (Hauser 2020)	Hauser S.L., Bar-Or A., Cohen J.A. i in., <i>Ofatumumab versus Teriflunomide in Multiple Sclerosis</i> , N Engl J Med, 383: 546-57, 2020
CONFIRM (Fox 2012)	Fox R.J., Miller D.H., Phillips J.T. i in., <i>Placebo-Controlled Phase 3 Study of Oral G-12 or Glatiramer in Multiple Sclerosis</i> , N Engl J Med., 367(12): 1087-97, 2012
DEFINE (Gold 2012)	Gold R., Kappos L., Arnold D.L. i in. <i>Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis</i> , N Engl J Med, 367: 1098-107, 2012
OPTIMUM (Kappos 2019)	Kappos L., Burcklen M., Freedman M.S., i in., <i>Efficacy and safety of ponesimod compared to teriflunomide in patients with relapsing multiple sclerosis: results of the randomized, active-controlled, double-blind, parallel-group phase 3 OPTIMUM study</i> , Multiple Sclerosis Journal, 25: (S2) 3–130, 2019
TENERE (Vermersch 2014)	Vermersch P., Czlonkowska A., Grimaldi L.M.E i in., <i>Teriflunomide versus subcutaneous interferon beta-1a in patients with relapsing multiple sclerosis: a randomised, controlled phase 3 trial</i> , Multiple Sclerosis Journal, 20(6): 705–716, 2014
TESMO (O'Connor 2011)	O'Connor P., Wolinsky J.S., Confavreux C. i in., <i>Randomized Trial of Oral Teriflunomide for Relapsing Multiple Sclerosis</i> , N Engl J Med, 365: 1293-303, 2011
TOWER (Confavreux 2014)	Confavreux C., O'Connor P., Comi G. i in., <i>Oral teriflunomide for patients with relapsing multiple sclerosis (TOWER): a randomised, double-blind, placebocontrolled, phase 3 trial</i> , Lancet Neurol, 13: 247-56, 2014
Dodatkowa ocena bezpieczeństwa	
FDA 2020	Food and Drug Administration, <i>Zeposia® (ozanimod) label</i> , 2020 https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/209899s000lbl.pdf (data dostępu 10.11.2020 r.)
Swallow 2020	Swallow E., Patterson-Lomba O., Yin L., i in., <i>Comparative safety and efficacy of ozanimod versus fingolimod for relapsing multiple sclerosis</i> , J. Comp. Eff. Res., 2020