

MAHTA



IGNORANTIA NOCET

Aubagio[®] (teryflunomid) w I linii leczenia dorosłych chorych z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego (RRMS)

Analiza Problemu Decyzyjnego z Analizą Klinikzną
Wersja 1.1

Wykonawca:
MAHTA Sp. z o.o.
ul. Rejtana 17/5
02 - 516 Warszawa
Tel. 22 542 41 54
E-mail: biuro@mahta.pl

Przygotowano dla:
Sanofi-Aventis Sp. z o.o.

Warszawa, 17 września 2014 r.

Osoby do kontaktu:

Cezary Pruszko

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

Michał Jachimowicz

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

MAHTA Sp. z o.o.

Warszawa 02-516
ul. Tadeusza Rejtana 17

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

Autorzy	Wykonywane zadania
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ☛ Koncepcja analizy; ☛ Kontrola jakości; ☛ Kontrola obliczeń; ☛ Kontrola merytoryczna.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ☛ Analiza systemu refundacji; ☛ Tworzenie strategii wyszukiwania; ☛ Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań; ☛ Ocena krytyczna badań włączonych do analizy; ☛ Opis ograniczeń i dyskusji; ☛ Opracowywanie wyników i wniosków.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ☛ Opis problemu zdrowotnego; ☛ Opis wytycznych i rekomendacji; ☛ Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań; ☛ Ocena krytyczna badań włączonych do analizy; ☛ Opis wyboru komparatorów; ☛ Opracowywanie wyników i wniosków.

Zgodnie z procedurami firmy MAHTA Sp. z o.o. raport został poddany wewnętrznej kontroli jakości, korekcie językowej oraz kontroli merytorycznej przez [Redacted]

Konflikt interesów:

Raport wykonano na zlecenie firmy Sanofi-Aventis Sp. z o.o., która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	8
Streszczenie	12
1. Cel analizy.....	16
2. Metodyka.....	16
3. Problem zdrowotny – stwardnienie rozlane	18
3.1. Populacja docelowa	18
3.2. Definicja	18
3.3. Klasyfikacja.....	19
3.4. Epidemiologia	19
3.5. Etiologia i patogenezę	23
3.6. Czynniki ryzyka	23
3.7. Objawy kliniczne	24
3.7.1. Skale oceny nasilenia objawów choroby	25
3.8. Rozpoznanie	29
3.8.1. Kryteria rozpoznania	31
3.9. Rokowanie i czynniki rokownicze	33
3.10. Leczenie	34
3.10.1. Zagraniczne wytyczne kliniczne dotyczące leczenia RRMS	35
3.10.2. Zagraniczne rekomendacje dotyczące finansowania leków stosowanych w leczeniu RRMS.....	47

3.10.3. Polskie zalecenia kliniczne dotyczące leczenia RRMS	51
3.10.4. Polskie rekomendacje dotyczące finansowania leków stosowanych w leczeniu MS	53
3.10.5. Aktualna praktyka kliniczna w Polsce	58
4. Interwencja – teryflunomid	65
4.1. Działanie leku.....	65
4.2. Zarejestrowane wskazanie	65
4.3. Dawkowanie i sposób przyjmowania	65
5. Przedstawienie potencjalnych komparatorów (technologii opcjonalnych).....	66
6. Uzasadnienie wyboru komparatorów.....	67
6.1. Interferon beta-1a.....	68
6.1.1. Działanie leku.....	69
6.1.2. Zarejestrowane wskazanie	70
6.1.3. Dawkowanie i sposób przyjmowania	70
6.2. Interferon beta-1b.....	71
6.2.1. Działanie leku.....	71
6.2.2. Dawkowanie i sposób przyjmowania	72
6.3. Octan glatirameru.....	73
6.3.1. Działanie leku.....	73
6.3.2. Zarejestrowane wskazanie	73
6.3.3. Dawkowanie i sposób przyjmowania	74
7. Analiza systemu refundacji	74

7.1. Sposób finansowania komparatorów.....	74
7.2. Sposób finansowania teryflunomidu.....	76
8. Przegląd systematyczny	77
8.1. Źródła danych	77
8.2. Selekcja odnalezionych badań.....	77
8.3. I etap przeglądu – opracowania wtórne.....	78
8.3.1. Strategia wyszukiwania.....	78
8.3.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań.....	78
8.3.3. Badania włączone.....	79
8.4. II etap przeglądu – badania pierwotne.....	82
8.4.1. Strategia wyszukiwania.....	82
8.4.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań.....	83
8.4.3. Badania włączone.....	85
8.5. Ocena jakości badań.....	89
8.6. Analiza statystyczna.....	89
8.7. Charakterystyka włączonych opracowań wtórnych – przeglądów systematycznych.....	92
8.8. Włączone badania pierwotne	98
8.8.1. Charakterystyka włączonych badań pierwotnych	98
8.8.2. Punkty końcowe	103
8.9. Ocena skuteczności teryflunomidu w porównaniu z interferonem beta-1a.....	113
8.9.1. Jakość życia.....	115

8.9.2. Niepowodzenie leczenia.....	116
8.9.3. Rzuty stwardnienia rozсіяnego.....	118
8.10. Ocena skuteczności teryflunomidu na podstawie pojedynczych ramion z badań randomizowanych	120
8.10.1. Jakość życia.....	120
8.10.2. Rzuty stwardnienia rozсіяnego.....	123
8.10.3. Ocena niepełnosprawności	128
8.10.4. Zmiany w obrazie MRI.....	130
8.11. Podsumowanie oceny skuteczności	136
8.12. Ocena bezpieczeństwa teryflunomidu w porównaniu z interferonem beta-1a.....	140
8.12.1. Zgony.....	142
8.12.2. Ciężkie zdarzenia niepożądane.....	142
8.12.3. Zdarzenia niepożądane.....	146
8.13. Ocena bezpieczeństwa teryflunomidu na podstawie pojedynczych ramion z badań randomizowanych	162
8.13.1. Zgony.....	162
8.13.2. Ciężkie zdarzenia niepożądane.....	163
8.13.3. Zdarzenia niepożądane.....	176
8.14. Podsumowanie oceny bezpieczeństwa	189
8.15. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa	194
8.15.1. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w Charakterystyce Produktu Leczniczego Aubagio®	194
8.15.2. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w dokumencie wydanym przez FDA	198

8.15.3. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w PBRER/PSUR dla produktu Aubagio®	199
8.15.4. Podsumowanie dodatkowej oceny bezpieczeństwa	201
9. Ograniczenia	202
10. Podsumowanie i wnioski końcowe	203
11. Dyskusja	205
12. Załączniki	208
12.1. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne	208
12.2. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	210
12.3. Strategia wyszukiwania w bazach głównych	212
12.4. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych	213
12.5. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy	214
12.6. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów	230
12.7. Skale oceny jakości badań	232
13. Spis tabel	235
14. Spis rysunków	245
15. Bibliografia	246

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
AAN	ang. <i>American Academy of Neurology</i> – Amerykańska Akademia Neurologii
ab	ang. <i>abstract</i> – streszczenie
ABN	ang. <i>Association of British Neurologists</i> – Brytyjskie Towarzystwo Neurologów
ALAT	ang. <i>alanine transaminase</i> – aminotrasferaza alaninowa
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych w Polsce
ARR	ang. <i>annual relapse rate</i> – roczna częstość rzutów
AspAT	ang. <i>aspartate aminotransferase</i> – aminotransferaza asparaginianowa
ATC	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
CADTH	ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> – kanadyjska agencja oceny technologii medycznych
CD4+	ang. <i>cluster of differentiation 4</i> – antygen różnicowania komórkowego 4
CD8+	ang. <i>cluster of differentiation 8</i> – antygen różnicowania komórkowego 8
CDEC	ang. <i>Canadian Drug Expert Committee</i> – kanadyjski komitet ekspertów ds. leków
CDMS	ang. <i>clinically definite multiple sclerosis</i> – klinicznie pewne stwardnienie rozlane
CEM-Cat	fr. <i>Centre d'esclerosi múltiple de Catalunya</i> – Centrum leczenia stwardnienia rozlanego w Katalonii
CENTRAL	ang. <i>The Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> – baza z publikacjami badań randomizowanych z grupą kontrolną w ramach The Cochrane Library
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CIS	ang. <i>clinically isolated syndrome</i> – odosobniony zespół objawów neurologicznych występujących na początku choroby, który może przybierać postać pojedynczego objawu (jednoogniskowy) lub kilku objawów jednocześnie (wielogniskowy)
CRD	ang. <i>Centre for Reviews and Dissemination</i> – Centrum Przeglądów i Rozpowszechniania brytyjskiej służby zdrowia
EDSS	ang. <i>Expanded Disability Status Scale</i> – rozszerzona skala niewydolności ruchowej
EFNS	ang. <i>European Federation of Neurological Societies</i> – Europejska Federacja Towarzystw Neurologicznych
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków
EMSP	ang. <i>European Multiple Sclerosis Platform</i> – Europejska Platforma Stwardnienia Rozlanego
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
FIS	ang. <i>fatigue impact scale</i> – skala oddziaływania zmęczenia
GCP	ang. <i>good clinical practice</i> – dobra praktyka kliniczna
Gd	gadolin
GGN	górna granica normy
GGT	gammaglutamylotransferaza
GLA	octan glatirameru

Skrót	Rozwinięcie
GRADE	ang. <i>The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i> – system służący do oceny jakości danych i klasyfikacji siły zaleceń
HAS	fr. <i>Haute Autorité de Santé</i> – francuska agencja oceny technologii medycznych
HIV	ang. <i>human immunodeficiency virus</i> – ludzki wirus niedoboru odporności
HR	ang. <i>hazard ratio</i> – hazard względny
i.m.	łac. <i>intramusculare</i> – domięśniowo
i.v.	łac. <i>in venam</i> – dożylnie
ICD-10	ang. <i>International Classification of Diseases</i> – Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób
IFN	interferon
IgG	ang. <i>immunoglobulin G</i> – immunoglobulina G
IS	istotność statystyczna
ITT	ang. <i>intention-to-treat</i> – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem
j.m.	jednostki międzynarodowe
kw	ang. <i>key word</i> – słowo kluczowe
MD	ang. <i>mean difference</i> – różnica średnich
MedDRA	ang. <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> – system służący do klasyfikacji zdarzeń/działań niepożądanych wg kategorii zaburzeń (układów i narządów)
MeSH	ang. <i>Medical Subject Headings</i> – system metadanych, którego celem jest indeksowanie artykułów medycznych i książek o tej tematyce
MMRM	ang. <i>mixed model repeated measures</i> – model efektów mieszanych wielokrotnych pomiarów
MRI	ang. <i>magnetic resonance imaging</i> – rezonans magnetyczny
MS	ang. <i>multiple sclerosis</i> – stwardnienie rozlane
MSIF	ang. <i>Multiple Sclerosis International Federation</i> – Międzynarodowa Federacja Towarzystw Stwardnienia Rozlanego
MZ	Ministerstwo Zdrowia
n	liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie
N	liczba chorych w grupie
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NHS	ang. <i>National Health Service</i> – Brytyjska Narodowa Służba Zdrowia
NHSCB	ang. <i>National Health Service Commissioning Board</i> – Panel Komisyjny Brytyjskiej Narodowej Służby Zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii
NMSS	ang. <i>National Multiple Sclerosis Society</i> – Narodowe Towarzystwo Stwardnienia Rozlanego
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

Skrót	Rozwinięcie
OR	ang. <i>odds ratio</i> – iloraz szans
ot	ang. <i>original title</i> – tytuł oryginalny
p.o.	łac. <i>per os</i> – doustnie
PBAC	ang. <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> – australijska agencja oceny technologii medycznych
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
pkt	punkt
PLC	placebo
PMR	płyn mózgowo-rdzeniowy
PPMS	ang. <i>primary progressive multiple sclerosis</i> – pierwotnie postępująca postać stwardnienia rozlanego
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses</i> – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz
PRMS	ang. <i>progressive relapsing multiple sclerosis</i> – postępująco-nawracająca postać stwardnienia rozlanego
PSUR/PBRER	ang. <i>Periodic Safety Update Report/Periodic Benefit Risk Evaluation Report</i> – okresowa ocena bezpieczeństwa/okresowy raport dotyczący oceny stosunku korzyści do ryzyka
PTSR	Polskie Towarzystwo Stwardnienia Rozlanego
PZNW	pozagałkowe zapalenie nerwu wzrokowego
RCT	ang. <i>randomized controlled trial</i> – randomizowane badanie kliniczne
RD	ang. <i>risk difference</i> – różnica ryzyka
RR	ang. <i>relative risk</i> – ryzyko względne
RRMS	ang. <i>relapsing-remitting multiple sclerosis</i> – rzutowo-remisyjna postać stwardnienia rozlanego
s.c.	łac. <i>sub cutem</i> – podskórnie
SD	ang. <i>standard deviation</i> – odchylenie standardowe
SF-36	ang. <i>Short Form Health Survey</i> – kwestionariusz oceny stanu zdrowia
SMC	ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i> – Szkockie Konsorcjum ds. Leków
SPMS	ang. <i>secondary progressive multiple sclerosis</i> – wtórnie postępująca postać stwardnienia rozlanego
TER	teryflunomid
ti	ang. <i>title</i> – tytuł
tn	ang. <i>trade name</i> – nazwa handlowa
TSH	ang. <i>thyroid-stimulating hormone</i> – hormon tyreotropowy
TSQM	ang. <i>Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication</i> – kwestionariusz służący do oceny satysfakcji z leczenia
UC	układ czynnościowy
URPLWMPB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Skrót	Rozwinięcie
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> – Światowa Organizacja Zdrowia
WPW	wzrokowe potencjały wywołane

Streszczenie

Zgodnie z *Rozporządzeniem 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 (dalej nazywanym *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*), w ramach analizy klinicznej dla leku Aubagio® (teryflunomid) stosowanego w leczeniu dorosłych chorych z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozlanego wykonano porównawczą analizę skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną.*

METODYKA

W ramach analizy klinicznej przedstawiono problem zdrowotny oraz określono praktykę kliniczną leczenia chorych z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozlanego na podstawie zagranicznych i polskich wytycznych, rekomendacji oraz programu lekowego. Następnie dokonano wyboru komparatorów dla teryflunomidu oraz wykonano przegląd systematyczny. Przegląd został przeprowadzony zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM), stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 5.1.0.

WYBÓR KOMPparatorÓW I WYNIK PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO

Komparatorem dla teryflunomidu są wymienione poniżej substancje czynne stosowane w praktyce klinicznej w Polsce w I linii leczenia chorych z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozlanego, finansowane w ramach *Programu lekowego – Leczenie stwardnienia rozlanego*:

- ⊗ interferon beta-1a;
- ⊗ interferon beta-1b;
- ⊗ octan glatirameru.

Odnaleziono 5 opracowań wtórnych (przeeglądów systematycznych, metaanaliz) spełniających kryteria włączenia do analizy, jednak zdecydowano o przeprowadzeniu kolejnego etapu przeszukiwania badań pierwotnych, ponieważ istniało znaczne prawdopodobieństwo, że włączone przeglądy nie uwzględniają najnowszych danych. Do analizy klinicznej włączono jedno badanie randomizowane porównujące teryflunomid z wybranym komparatorem (interferon beta-1a) wraz z dodatkową publikacją EMA¹ z 2013 roku dla tego badania oraz 3 badania randomizowane (łącznie 8 publikacji) porównujące teryflunomid z placebo (w analizie przedstawiono wyniki dla pojedynczych ramion, tj. dla chorych stosujących teryflunomid w dawce 14 mg). Ponadto włączono trzy publikacje do dodatkowej oceny bezpieczeństwa (*Charakterystykę Produktu Leczniczego Aubagio®*; dokument wydany przez FDA² w 2012 roku oraz PBRER/PSUR³ dla teryflunomidu z 2014 roku).

Teryflunomid vs interferon beta-1a

Skuteczność kliniczna

Skuteczność teryflunomidu została oceniona na podstawie porównania z interferonem beta-1a (badanie *TENERE*) oraz na podstawie pojedynczych ramion z badań randomizowanych porównujących teryflunomid z placebo (badania *TOWER*, *TEMPO* i *O'Connor 2006*).

Teryflunomid wykazał zbliżoną skuteczność (brak istotnych statystycznie różnic) w porównaniu z interferonem beta-1a w odniesieniu do odsetka chorych, u których wystąpiły niepowodzenie leczenia lub rzuty stwardnienia rozlanego oraz rocznej częstością rzutów w czasie maks. 115 miesięcy. Nie odnotowano także różnic w odniesieniu do skumulowanego prawdopodobieństwa wystąpienia niepowodzenia leczenia w czasie maks. 96 tyg. Istotną statystycznie różnicę na korzyść teryflunomidu odnotowano jedynie w przypadku oceny satysfakcji z leczenia na podstawie kwestionariusza TSQM⁴ w dwóch kategoriach (zdarzenia niepożądane oraz wygoda stosowania) w czasie 48 tyg. W przypadku pozostałych wyników odnoszących się do jakości życia w tym samym okresie obserwacji

¹ ang. *European Medicines Agency* – Europejska Agencja Leków

² ang. *Food and Drug Administration* – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków

³ ang. *Periodic Safety Update Report/Periodic Benefit Risk Evaluation Report* – okresowa ocena bezpieczeństwa/okresowy raport dotyczący oceny stosunku korzyści do ryzyka

⁴ ang. *Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication* – kwestionariusz służący do oceny satysfakcji z leczenia

(tj. zmiany wyniku w skali FIS⁵, efektywności oraz zadowolenia ogólnego na podstawie kwestionariusza TSQM) nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic.

Bezpieczeństwo

Teryflunomid w porównaniu z interferonem beta-1a cechuje się zbliżonym profilem bezpieczeństwa. W żadnej z grup nie odnotowano wystąpienia zgonu. W odniesieniu do ciężkich zdarzeń niepożądanych⁶ nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami. Teryflunomid wykazał istotnie statystycznie lepszy profil bezpieczeństwa w przypadku spadku liczby limfocytów ogółem i w 2. stopniu nasilenia, zaburzeń układu nerwowego ogółem, zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania ogółem, objawów grypopodobnych, nieprawidłowości w badaniach diagnostycznych ogółem, wzrostu aktywności ALAT⁷ (ogółem oraz w zakresie >1- ≤3 xGGN⁸). Teryflunomid częściej niż interferon beta-1a powodował natomiast biegunkę, zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (w tym przerzedzenie włosów) oraz zaburzenia układu rozrodczego i piersi ogółem. Podsumowując, profil bezpieczeństwa teryflunomidu można uznać za akceptowalny.

Teryflunomid (pojedyncze ramiona z RCT)

Ocena skuteczności

Na podstawie danych z pojedynczych ramion z badań randomizowanych potwierdzono skuteczność teryflunomidu m.in. w odniesieniu do poprawy jakości życia, stałego narastania niepełnosprawności, częstości występowania rzutów oraz zmian w obrazie MRI⁹. Skuteczność leku została potwierdzona także w kilkuletnim okresie obserwacji (powyżej 8 lat).

Ocena bezpieczeństwa

Profil bezpieczeństwa teryflunomidu oceniany na podstawie pojedynczych ramion z badań randomizowanych nie różnił się znacząco od wyników z badania porównującego teryflunomid z interferonem beta-1a. W kilkuletnim okresie obserwacji (ponad 8 lat) zdarzenia niepożądane wystąpiły u wszystkich chorych, jednak kategorie zaburzeń nie

⁵ ang. *fatigue impact scale* – skala oddziaływania zmęczenia

⁶ zdarzenie niepożądane definiowano każde zdarzenie, które nie jest definitywnie związane z leczeniem (czyli zdarzenia prawdopodobnie, możliwe lub mało prawdopodobnie związane z leczeniem a także zdarzenia w oczywisty sposób niezwiązane z leczeniem)

⁷ ang. *alanine transaminase* – aminotrasferaza alaninowa

⁸ górna granica normy

⁹ ang. *magnetic resonance imaging* – rezonans magnetyczny

różniły się znacznie od tych raportowanych w krótszych okresach. W badaniach odnotowano pojedyncze zgony, jednak częstość ich występowania nie przekroczyła 0,5% w okresie obserwacji wynoszącym maksymalnie 292 tygodnie. W ponad 8-letnim okresie obserwacji odnotowano 1 zgon (1,5% chorych).

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

W dokumentach włączonych do dodatkowej oceny bezpieczeństwa najczęściej raportowano zaburzenia takie jak: wzrost aktywności ALAT, łysienie, biegunkę, grypę, nudności oraz parestezje. Dane te są zgodne z danymi uzyskanymi na podstawie włączonego do analizy badania dla porównania teryflunomidu z interferonem beta-1a oraz pojedynczych ramion z badań randomizowanych.

WNIOSKI

W ocenie analityków siłę interwencji teryflunomidu należy ocenić jako wysoką. Ocena istotności klinicznej możliwa była jedynie na podstawie zmiany wyniku w skali EDSS¹⁰. Zgodnie z wynikami dla tego punktu końcowego nie odnotowano istotnej klinicznie progresji choroby w przypadku trwającego ponad 8 lat okresu obserwacji, co świadczy o wysokiej skuteczności teryflunomidu.

Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, iż zasadnym jest stosowanie teryflunomidu w praktyce klinicznej i należy go uznać za alternatywną dla interferonu beta-1a metodę leczenia RRMS¹¹, przy czym istotny jest fakt, że teryflunomid ma wygodniejszą formę podania w porównaniu z interferonem beta-1a, tj. stosowany jest w postaci tabletek doustnych.

¹⁰ ang. *Expanded Disability Status Scale* – rozszerzona skala niewydolności ruchowej

¹¹ ang. *relapsing-remitting multiple sclerosis* – rzutowo-remisyjna postać stwardnienia rozsianego

1. Cel analizy

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* celem analizy klinicznej dla leku Aubagio® (teryflunomid) stosowanego w leczeniu dorosłych chorych z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego jest wykonanie porównawczej analizy skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z co najmniej jedną 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 MZ 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;
- * opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania;
- * 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. wnioskowanej technologii;
 - parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań;
 - metodyki badań;
- * wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych odnośnie opiniowanej technologii medycznej w populacji uwzględnionej we wniosku refundacyjnym.

Przegląd systematyczny wykonany w ramach analizy klinicznej przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM) [1], stanowiącymi załącznik

do Zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 5.1.0.

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ 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/nie mniejszej 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 złożenie wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (ang. *European Medicines Agency* – Europejska Agencja Leków), FDA (ang. *Food and Drug Administration* – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków).

3. Problem zdrowotny – stwardnienie rozsiane

3.1. Populacja docelowa

Populację docelową dla teryflunomidu (TER) stanowią dorośli chorzy z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego.

3.2. Definicja

Stwardnienie rozsiane (MS, ang. *multiple sclerosis*) jest przewlekłą chorobą demielinizacyjną w patologii ludzkiej, której etiologia nie została w pełni poznana [43]. W klasyfikacji ICD-10¹² choroba ta jest oznaczana kodem G.35.

Przebieg choroby jest zróżnicowany. Postępuje ona stosunkowo łagodnie u około 25% chorych [42].

Rzutek choroby nazywa się wystąpienie nowego objawu lub nasilenie objawu już istniejącego, trwające co najmniej 24 godziny i powodujące pogorszenie stanu neurologicznego o co najmniej 1 punkt w rozszerzonej skali niewydolności ruchowej (EDSS, ang. *Expanded Disability Status Scale*). Objaw, który pojawił się w trakcie rzutu może całkowicie ustąpić, jednak często poprawa jest tylko częściowa, a konsekwencją rzutu pozostaje pewien ubytek neurologiczny. Najczęściej kolejne rzuty prowadzą do narastania niesprawności chorych na stwardnienie rozsiane [43].

¹² ang. *International Classification of Diseases* – Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób

Pierwszy odosobniony zespół objawów neurologicznych będący zwiastunem choroby i występujący na bardzo wczesnym etapie choroby określa się jako CIS (ang. *clinically isolated syndrome*). Może on przybierać postać pojedynczego objawu (jednoogniskowy) lub kilku objawów jednocześnie (wielogniskowy) [43].

3.3. Klasyfikacja

Wyróżnia się zasadniczo cztery podstawowe postacie MS:

- ⊗ rzutowo-remisyjna (inne nazwy to także: nawracająco-zwalniająca, remitująco-zwalniająca, nawracająco-ustępująca, rzutowo-zwalniająca, rzutowo-ustępująca);
- ⊗ wtórnice postępująca;
- ⊗ pierwotnie postępująca;
- ⊗ postępująco-nawracająca (także: postępująca z nakładającymi się rzutami) [73, 24].

Najczęściej występuje przebieg **rzutowo-remisyjny** (RRMS, ang. *relapsing-remitting multiple sclerosis*), który dotyczy około 80% osób w początkowej fazie choroby. Postać ta charakteryzuje się występowaniem rzutów, czyli nowych objawów neurologicznych lub zaostrzeń już istniejących. Między rzutami objawy ustępują całkowicie lub pozostają w mniej nasilonej formie. Postać **pierwotnie postępująca** (PPMS, ang. *primary progressive multiple sclerosis*), w której objawy neurologiczne narastają w sposób ciągły, występuje wśród około 20% chorych, najczęściej wśród tych, u których MS rozpoznano w starszym wieku [24].

U 95% chorych na postać RRMS po kilku latach trwania choroby rozwija się postać **wtórnice postępująca** (SPMS, ang. *secondary progressive multiple sclerosis*) charakteryzująca się stopniowym i stałym pogarszaniem stanu neurologicznego. Jako czwarty rodzaj przebiegu choroby wymienia się **postępująco-nawracający** (PRMS, ang. *progressive relapsing multiple sclerosis*), w którym od początku występuje stopniowe pogarszanie się sprawności chorego z nakładającymi się zaostrzeniami, które mogą ustąpić całkowicie lub tylko częściowo [24].

3.4. Epidemiologia

W Polsce nie prowadzi się wiarygodnego (oficjalnego) krajowego rejestru chorych na MS, jednak dane te można odnaleźć w raporcie Międzynarodowej Federacji Towarzystw Stwardnienia Rozlanego (MSIF, ang. *Multiple Sclerosis International Federation*), w którym rejestrowane są dane dla chorobowości i zachorowalności na MS w różnych krajach Europy [41].

Pierwsze objawy choroby występują zazwyczaj między 20. a 40 r.ż., a rzadko pojawiają się przed 15 r.ż. [5, 51]. Na tej podstawie można zatem wnioskować, że dane dla liczby chorych na MS dotyczą w dużej mierze dorosłych chorych.

Dane dotyczące chorobowości na MS w Polsce, w zależności od przyjętego źródła, są zróżnicowane.

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

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

3.5. Etiologia i patogeneza

Istotę choroby stanowi przewlekły proces zapalno-demielinizacyjny ośrodkowego układu nerwowego prowadzący do powstawania ognisk demielinizacyjnych (inaczej zwanych blaszkami lub plakami) [42].

Przypuszczalnie przyczynami rozwoju MS są przetrwałe infekcje powolnymi lub utajonymi wirusami, które przy istnieniu genetycznie uwarunkowanej lub nabytej względnej niewydolności immunologicznej prowadzić mogą do wyzwolenia autoantygenów wpływających na rozwój autoimmunologicznego procesu chorobowego [4].

Dodatkowo jako czynniki sprzyjające rozwojowi MS podaje się:

- ⊗ podwyższone poziomy przeciwciał immunoglobuliny G (IgG, ang. *immunoglobulin G*) w płynie mózgowo-rdzeniowym (PMR);
- ⊗ zaburzenia liczby limfocytów T;
- ⊗ mielinolizę enzymatyczną;
- ⊗ różnice w allotypach układu zgodności tkankowej (ang. *Human Leukocyte Antigens* – ludzki antygen zgodności tkankowej) komórek układu odpornościowego [2].

Objawami komórkowej odpowiedzi limfocytów T (CD4+ potem CD8+, ang. *cluster of differentiation* – antygen różnicowania komórkowego), a także odpowiedzi limfocytów B oraz makrofagów są destrukcja komórek oligodendrogleju i okołonaczyniowe zmiany zapalne zlokalizowane głównie w substancji białej rdzenia kręgowego i nerwów wzrokowych. Uszkodzenia w postaci zmiennie rozrzuconych ognisk w śródmózgowiu, moście i mózdku doprowadzają do zróżnicowanych zespołów objawów klinicznych [4].

W wyzwalaniu nieprawidłowej odpowiedzi immunologicznej mają znaczenie geny wrażliwości i odporności na MS powiązane z genami głównego układu zgodności tkankowej [73].

Zwiększona częstość występowania choroby u członków rodzin zdaje się potwierdzać teorię o jej podłożu genetycznym. Przemawia za tym fakt związany z współwystępowaniem MS u 25% bliźniąt jednojajowych i u 3-5% bliźniąt dwujajowych [73].

3.6. Czynniki ryzyka

Na rozwój stwardnienia rozsianego wpływają czynniki genetyczne, immunopatologiczne i środowiskowe, będące w sposób złożony ze sobą powiązane [28].

Częstość występowania tej choroby jest związana z rejonem występowania. Wzrasta ona wraz ze zwiększaniem się szerokości geograficznej, a obniża się przy zbliżaniu do równika [28]. Przedstawiciele rasy kaukaskiej są grupą etniczną najbardziej narażoną na rozwój MS, natomiast najmniejsze ryzyko wystąpienia objawów choroby notuje się wśród mieszkańców Dalekiego Wschodu i przedstawiciele rasy czarnej [8]. Najwięcej przypadków choroby obserwuje się w strefach klimatu chłodnego, umiarkowanego, morskiego i przejściowego. Wykazano związek występowania stwardnienia rozlanego z niską temperaturą i wysoką wilgotnością zimą. Rozważa się związek warunków klimatycznych z podatnością na zakażenia i ich wpływem na system odpornościowy. Wykazano również związek zwiększonego ryzyka zachorowania ze zmniejszonym nasłonecznieniem [28].

Stwardnienie rozlane znacznie częściej dotyka kobiet niż mężczyzn. Z analiz MSIF z 2008 roku wynika, iż częstość występowania MS wśród kobiet jest 2 razy większa niż wśród mężczyzn [41].

Pierwsze objawy MS występują z reguły w okresie pomiędzy 20. a 40. rokiem życia. Tylko u nielicznych obserwuje się rozwój choroby przed 15. i po 55. roku życia [21, 22, 24, 32, 51].

3.7. Objawy kliniczne

Objawy MS są zróżnicowane, a ich postać kliniczna zależy w dużej mierze od lokalizacji zmian patologicznych.

Do najczęściej wymienianych przez PTSR objawów MS należą:

- ⊗ męczliwość, czyli nieprzewidywalne lub nieadekwatne do wysiłku uczucie zmęczenia;
- ⊗ spastyczność, czyli wzmożone napięcie mięśni (skurcze i sztywność mięśni mające znaczący wpływ na pogorszenie motoryki chorego) [84].

Zakres objawów stwardnienia rozlanego obejmuje dodatkowo:

- ⊗ niedowłady piramidowe;
- ⊗ zaburzenia widzenia;
- ⊗ zaburzenia czucia (mrowienie);
- ⊗ zaburzenia koordynacji (opisywane często jako uczucie chwiejności);
- ⊗ zaburzenia kontroli mięśni zwieraczy [73, 24, 37].

Często obserwowanym objawem towarzyszącym chorobie jest także pozagałkowe zapalenie nerwu wzrokowego (PZNV). Jest ono zwykle pierwszym objawem choroby, ale może też

rozwinąć się w czasie jej trwania. Charakterystyczny dla PZNW jest częściowy lub całkowity zanik widzenia bądź niewyraźne widzenie w jednym oku – co ma odzwierciedlenie w jednej z opisanych niżej skal funkcjonalności. Zaburzenia widzenia mające charakter jednostronny często połączone są z bólem pozagałkowym [7].

W 90% przypadków objawy ustępują samoistnie po 2 tygodniach, rzadko utrzymując się dłużej. Ostre zmiany widzenia wywołane PZNW zwykle nie utrwalają się. W większości przypadków PZNW ustępuje ze śladem w postaci zaburzeń widzenia kolorów, widzeniem przyciemnionym itp.

W obrazie rezonansu magnetycznego (MRI, ang. *magnetic resonance imaging*) – T1 lub T2-zależnym – obserwuje się także zmiany ogniskowe oraz postępujący zanik mózgu i rdzenia kręgowego. W wielu badaniach wykazano, że stopień zaniku mózgu u chorych na MS wynosi od 0,6% do 1,0% w ciągu roku i jest istotnie większy niż w populacji ogólnej (0,1–0,3%). Przyczyny zaniku mózgu u chorych na MS zdają się mieć wieloczynnikowy charakter obejmujący uszkodzenie i utratę aksonów, znaczne uszkodzenie mieliny lub zwyrodnienie typu Wallera (zmiana neuropatologiczna, występująca w wyniku przerwania ciągłości włókna nerwowego, odcięta część aksonu ulega degeneracji) [39].

3.7.1. Skale oceny nasilenia objawów choroby

Rozszerzona skala niewydolności ruchowej Kurtzkego jest skalą najszerszej rozpowszechnioną i rutynowo stosowaną do oceny niesprawności i postępu choroby. Jest ona powiązana ze skalą funkcjonalności układów czynnościowych (UC) [25].

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółową jej charakterystykę.

Tabela 3.
Rozszerzona skala niewydolności ruchowej – skala Kurtzkego

Stopień	Charakterystyka chorego
0	Prawidłowy stan neurologiczny (wszystkie stopnie 0. w skali UC)
1.0	Bez upośledzenia czynności, minimalne objawy w jednym punkcie UC
1.5	Bez upośledzenia czynności, minimalne objawy w więcej niż jednym punkcie UC
2.0	Minimalne upośledzenie czynności w jednym UC (jeden UC o stopniu 2., pozostałe 0. lub 1.)
2.5	Minimalne upośledzenie czynności w dwóch UC (dwa UC o stopniu 2., pozostałe 0. lub 1.)
3.0	Chory chodzący samodzielnie bez ograniczeń, ale z umiarkowanym upośledzeniem czynności w jednym UC (jeden UC o stopniu 3., inne 0. lub 1.) albo łagodnym upośledzeniem czynności w trzech lub czterech UC (trzy/cztery UC o stopniu 2., pozostałe 0. lub 1.)

Stopień	Charakterystyka chorego
3.5	Chory chodzący samodzielnie bez ograniczeń, ale z umiarkowanym upośledzeniem czynności w jednym UC (jeden UC o stopniu 3.) i jeden lub dwa UC o stopniu 2./dwa UC o stopniu 3./pięć UC o stopniu 2. (pozostałe 0. lub 1.)
4.0	Chory chodzący samodzielnie oraz samoobsługujący się powyżej 12 godz. dziennie, pomimo stosunkowo ciężkiego upośledzenia czynności na który składa się zwykle jeden UC o stopniu 4. (pozostałe 0. lub 1.). Zdolny do przejścia 500 m bez pomocy lub odpoczynku
4.5	Chory chodzący samodzielnie, aktywny przez większość dnia, mogący jednak wymagać minimalnej pomocy, charakteryzujący się stosunkowo ciężkim upośledzeniem czynności, na który składa się zwykle jeden UC o stopniu 4. (pozostałe 0. lub 1.). Zdolny do przejścia 300 m bez pomocy lub odpoczynku.
5.0	Zdolny do przejścia bez pomocy lub odpoczynku około 200 m. Niewydolność ruchowa wystarczająco ciężka, aby upośledzić całkowicie codzienne czynności; zwykle jeden UC o stopniu 5., pozostałe 0. lub 1. albo kombinacje niższych stopni zwykle przekraczające wartość 4.
5.5	Zdolny do przejścia bez pomocy lub odpoczynku około 100 m. Niewydolność ruchowa wystarczająco ciężka, aby uniemożliwić całkowicie codzienne czynności
6.0	Stosowane okresowo lub jednostronne wspomaganie (laska, kula) konieczne do przejścia około 100 metrów z odpoczynkiem lub bez niego, zwykle punktacja jest kombinacją co najmniej dwóch UC o stopniu 3.
6.5	Stałe obustronne wspomaganie (laska, kula) konieczne do przejścia 20 m bez odpoczynku (zwykle odpowiednia punktacja jest kombinacją przynajmniej dwóch UC o stopniu 3.)
7.0	Niezdolny do przejścia ponad 5 metrów, nawet z pomocą, poruszający się głównie na wózku, porusza kołami wózka i przemieszcza się przy jego pomocy samodzielnie, przebywa w wózku ponad 12 godz. dziennie (zwykle odpowiednia punktacja jest kombinacją z więcej niż jednym UC o stopniu 4., bardzo rzadko jedynie czynność układu piramidowego 5.)
7.5	Niezdolny do przejścia więcej niż kilka kroków, porusza się na wózku, może wymagać pomocy przy przemieszczaniu się, porusza kołami wózka samodzielnie, ale nie może przebywać w standardowym wózku przez cały dzień (zwykle odpowiednia punktacja jest kombinacją z więcej niż jednym UC o stopniu 4.). Zachowanych wiele czynności samoobsługi, zazwyczaj efektywnie używa kończyn górnych (zwykle odpowiednia punktacja jest kombinacją stopnia 4. w kilku układach)
8.0	Przebywający głównie w łóżku, wożony w wózku inwalidzkim, w znacznym stopniu efektywnie używa kończyn górnych do samoobsługi (zwykle odpowiednia punktacja jest kombinacją stopnia 4. w kilku układach)
8.5	Przebywający jedynie w łóżku przez większość dnia. Potrafi efektywnie wykonywać niektóre czynności jedną lub obydwoma kończynami górnymi. Zachowane są niektóre czynności samoobsługi (zwykle odpowiednia punktacja jest kombinacją stopnia 4. w kilku układach)
9.0	Chory leżący, bezradny, posiadający zdolność porozumiewania się i samodzielnego jedzenia (zwykle punktacja jest kombinacją najczęściej stopni 4. w kilku układach)
9.5	Chory leżący całkowicie bezradny, nie może efektywnie porozumiewać się ani samodzielnie jeść/połykać (zwykle odpowiednia punktacja jest kombinacją prawie wyłącznie stopni 4.)
10.0	Zgon z powodu stwardnienia rozsianego

Źródło: opracowanie na podstawie Narodowego Programu Leczenia chorych ze stwardnieniem rozsianym na lata 2006-2008 [25]

Ocena niesprawności określana jest w zakresie 8 układów czynnościowych: piramidowego, mózdzku, pnia mózgu, czuciowego, jelit i pęcherza moczowego, wzroku, mózgu i innych. Wynik tej oceny warunkuje prawidłową ocenę chorego w skali EDSS.

Tabela 4.
Skale funkcjonalności układów czynnościowych (UC)

Stopień	Skala funkcjonalna
Funkcja narządu wzroku d/D [m] (d/D [stopa])*	
0	Prawidłowa
1	Mroczek centralny z ostrością wzroku (skorygowaną) lepszą niż 6/9 (20/30)
2	Gorsze oko z maksymalną ostrością wzroku (skorygowaną) od 6/9 (20/30) do 6/12 (20/59)
3	Gorsze oko z maksymalną ostrością wzroku (skorygowaną) od 6/18 (20/60) do 6/24(20/99)
4	Gorsze oko z maksymalną ostrością wzroku (skorygowaną) od 6/36 (20/100) do 6/60 (20/200) albo stopień 3 z maksymalną ostrością wzroku lepszego oka 6/18 (20/60) lub mniejszą
5	Gorsze oko z maksymalną ostrością wzroku (skorygowaną) 6/60 (20/200) albo stopień 4. z maksymalną ostrością wzroku lepszego oka 6/18 (20/60) lub mniejszą
6	Stopień 5. z maksymalną ostrością wzroku lepszego oka 6/18 (20/60) lub mniejszą
Funkcja pnia mózgu	
0	Prawidłowa
1	Minimalne objawy
2	Umiarkowany oczopląs lub inne łagodne upośledzenie czynności
3	Ciężki oczopląs, wyraźne osłabienie zewnętrznych mięśni gałki ocznej lub umiarkowane upośledzenie czynności innych nerwów czaszkowych
4	Wyraźna dyzartria lub inne wyraźne upośledzenie czynności
5	Niezdolność do połykania i mówienia
Funkcja układu piramidowego	
0	Prawidłowa
1	Nieprawidłowa; objawy bez upośledzenia czynności
2	Minimalne upośledzenie czynności
3	Łagodna lub umiarkowana parapareza lub hemipareza
4	Wyraźna parapareza lub hemipareza
5	Paraplegia, hemiplegia lub tetrapareza

Stopień	Skala funkcjonalna
6	Tetraplegia
Funkcja mózdzku	
0.	Prawidłowa
1.	Nieprawidłowa; objawy bez upośledzenia czynności
2.	Łagodna ataksja
3.	Umiarkowana ataksja tułowia lub kończyn
4.	Ciężka ataksja tułowia lub kończyn
5.	Niezdolność do wykonywania skoordynowanych ruchów z powodu ataksji
Funkcje układu czuciowego	
0.	Prawidłowa
1.	Obniżenie czucia wibracji tylko na jednej kończynie lub dwóch kończynach
2.	Łagodne obniżenie czucia dotyku, bólu lub ułożenia i/lub umiarkowane obniżenie czucia wibracji na jednej kończynie lub dwóch kończynach
3.	Umiarkowane obniżenie czucia dotyku, bólu lub ułożenia i/lub utrata czucia wibracji na jednej kończynie lub dwóch kończynach; łagodne obniżenie czucia dotyku lub bólu i/lub umiarkowane obniżenie wszystkich rodzajów czucia głębokiego na trzech lub czterech kończynach
4.	Wyraźne obniżenie czucia dotyku lub bólu lub utrata czucia głębokiego, osobno lub w skojarzeniu na jednej kończynie lub dwóch kończynach; lub umiarkowane obniżenie czucia dotyku lub bólu i/lub ciężkie obniżenie czucia głębokiego na więcej niż dwóch kończynach
5.	Istotna utrata czucia na jednej kończynie lub dwóch kończynach lub umiarkowane obniżenie czucia dotyku lub bólu i/lub utrata czucia głębokiego na większości powierzchni ciała poniżej głowy
6.	Istotna utrata czucia poniżej głowy
Funkcja jelita grubego i pęcherza moczowego	
0.	Prawidłowa
1.	Łagodne trudności trzymania moczu, nagłe parcie i/lub zaparcie
2.	Umiarkowane trudności trzymania moczu i/lub nagłe parcie i/lub ciężkie zaparcie
3.	Częste nietrzymanie moczu lub okresowo cewnikowanie
4.	Potrzeba stałego cewnikowania
5.	Utrata funkcji pęcherza moczowego lub jelita grubego
Funkcje psychiczne	
0.	Prawidłowe

Stopień	Skala funkcjonalna
1.	Zmiany nastroju
2.	Łagodne obniżenie funkcji umysłowych, zmęczenie niewielkiego stopnia
3.	Umiarkowane obniżenie funkcji umysłowych, zmęczenie umiarkowanego lub znacznego stopnia
4.	Wyraźne obniżenie funkcji umysłowych
5.	Demencja

*d/D, d oznacza odległość w metrach, z jakiej chory jest w stanie przeczytać najmniejszy rząd liter podczas badania wzroku, który osoba zdrowa jest w stanie przeczytać w odległości D; wartość w nawiasie oznacza tę samą odległość mierzoną w stopach, np. 6/9 (20/30) oznacza, że chory jest w stanie przeczytać najmniejszy rząd liter podczas badania wzroku w odległości 6 metrów (20 stóp), który osoba zdrowa odczyta w odległości 9 metrów (30 stóp);

Źródło: opracowanie na podstawie Narodowego Programu Leczenia chorych ze stwardnieniem rozсіяnym na lata 2006-2008 [25]

Dodatkowo stosowane są również:

- ☉ skala oceny niewydolności ruchowej (ang. *The EDMUS Grading Scale*);
- ☉ skala oceny funkcji poznawczych;
- ☉ ilościowe oceny stopnia rozwoju choroby w obrazie MRI;
- ☉ skale oceny jakości życia chorych na MS (ang. *Multiple Sclerosis Quality of Life*) [22].

3.8. Rozpoznanie

Ze względu na fakt, że nie istnieje żaden test, którego wynik w niepodważalny sposób wskazywałby na rozpoznanie MS, diagnostyka głównie polega na ocenie zespołu zgromadzonych danych klinicznych (wywiad) oraz wyników badań dodatkowych:

- ☉ badanie MRI – największe znaczenie wśród badań dodatkowych. Zmiany uwidocznione za pomocą tej metody mogą jednak okazać się nieliczne i niewystarczające do potwierdzenia rozpoznania lub mogą być mało specyficzne, szczególnie u chorych w starszym wieku, u których istnieje znaczne prawdopodobieństwo uwidocznienia zmian naczyniowych [74];
- ☉ badanie płynu mózgowo-rdzeniowego – w przypadku mało specyficznych zmian wykazanych w obrazie MRI lub w przypadku, kiedy obraz kliniczny jest nietypowy, zalecane jest badanie PMR, mogącego wskazać na zapalno-immunologiczny charakter obserwowanych zmian. Przez pozytywny wynik PMR należy rozumieć obecność oligoklonalnych immunoglobulin i/lub podwyższony wskaźnik IgG.

Oligoklonalne immunoglobuliny należy wykrywać metodą ogniskowania izoelektrycznego [74];

- ✦ badanie wzrokowych potencjałów wywołanych (WPW) – ma na celu uwidocznienie dodatkowego ogniska uszkodzenia w obrębie drogi wzrokowej. Pozytywny wynik WPW wskazuje na obecność opóźnionej, lecz dobrze zachowanej fali potencjału wzrokowego. Uważa się, że inne potencjały wywołane mają niewielką wartość w przypadku rozpoznania MS [74].

W obrazie MRI, po podaniu kontrastu na obrazach T1-zależnych, wzmacniają się zmiany wskazujące na obecność procesu zapalnego. Wzmocnienie po podaniu kontrastu utrzymuje się średnio od 4 do 6 tygodni. Bardzo rzadko trwa ono powyżej 3 miesięcy. Zarówno liczba zmian wzmacniających się, jak i sposób wzmacniania, są indywidualne dla każdego chorego. Różny jest także sposób wzmacniania, najczęściej zmiany ulegają całkowitemu, jednolitemu wzmocnieniu. Obserwuje się także zmiany, które wzmacniają się jedynie na obrzeżach w tzw. sposób obrączkowy. W takich przypadkach należy uwzględnić inne rozpoznanie, na przykład neuroinfekcje, proces nowotworowy bądź adrenoleukodystrofię. Od 65% do 80% zmian wzmacniających się po podaniu kontrastu (zwłaszcza w sposób obrączkowy) ma hipointensywny charakter na obrazach T1-zależnych. Zmiany te określane są jako *black holes* i histopatologicznie odpowiadają miejscom znacznej destrukcji tkanki mózgowej. Lepiej niż zmiany hiperintensywne na obrazach PD/T2-zależnych korelują ze stopniem niesprawności chorych ocenianym w skali EDSS [39].

Do postawienia pewnego rozpoznania, na podstawie obecności jednego rzutu z objawami klinicznymi wskazującymi na obecność jednego ogniska demielinizacyjnego, niezbędne jest wykazanie rozproszenia zmian w przestrzeni oraz w czasie [37]. Rozsianiem w przestrzeni określa się zjawisko, w którym w związku z istnieniem wielu ognisk demielinizacji u chorych, można się spodziewać wielu zróżnicowanych objawów ze strony układu nerwowego. Definiowane są one jako obecność co najmniej 1 ogniska demielinizacji na obrazach T2-zależnych w co najmniej 2 z 4 lokalizacji anatomicznych typowych dla stwardnienia rozsianego:

- ✦ przylegające do kory mózgowej;
- ✦ okołokomorowe;
- ✦ podnamiotowe;
- ✦ w rdzeniu kręgowym.

Nie liczy się ognisk, powodujących deficyt neurologiczny, umiejscowionych w pniu mózgu i rdzeniu kręgowym [3, 30].

Rozsianie w czasie odnosi się do wykazania jednoczesnej obecności bezobjawowego wzmacniającego się ogniska oraz ogniska niewzmacniającego się w dowolnym czasie po rzucie lub stwierdzenie nowego ogniska w następnym badaniu. Kryteria czasowego rozsiania zmian są spełnione, jeśli spełniony jest jeden z następujących warunków:

- ⊗ co najmniej 1 nieme klinicznie ognisko demielinizacji wykazujące wzmocnienie kontrastowe oraz co najmniej 1 ognisko bez wzmocnienia kontrastowego bez względu na czas wykonania badania MRI

albo

- ⊗ nowe ognisko demielinizacji na obrazie T2-zależnym i/lub nowe ognisko wykazujące wzmocnienie kontrastowe, nieobecne w referencyjnym obrazie MRI bez względu na czas jego wykonania [3, 30].

Dodatkowo w ramach rozpoznania MS stosuje się zasadę braku „lepszego wytłumaczenia” (ang. *no better explanation*). W związku z tym wymagana jest dokładna diagnostyka różnicowa, szczególnie istotna w przypadku, gdy badanie MRI nie wykaże zmian typowych dla MS.

3.8.1. Kryteria rozpoznania

Kryteria rozpoznania MS Schumachera, zostały wprowadzone w 1965 r. i opierały się jedynie o dane kliniczne, dlatego mają obecnie tylko charakter historyczny [36]. W 1983 r. wprowadzono kryteria Posera [23], odnoszące się poza danymi klinicznymi do badań dodatkowych. Wyróżniały one pojęcia klinicznie pewnego MS, laboratoryjnie popartego pewnego MS, klinicznie prawdopodobnego oraz laboratoryjnie popartego prawdopodobnego MS. Kryteria Posera obowiązywały w okresie ostatnich kilkunastu lat i spotykały się z krytyką ze względu na wysoki stopień skomplikowania oraz pewne wady (przykładowo: nieuwzględnienie w kryteriach postaci pierwotnie przewlekłej postępującej choroby) [74].

Obecnie obowiązującymi kryteriami diagnostycznymi są kryteria opracowane przez zespół pod kierownictwem McDonalda [23]. Pierwotne kryteria McDonalda z 2001 roku zawierają listę chorób, które należy uwzględnić w czasie diagnostyki różnicowej. Wśród nich wymieniono m.in.: choroby naczyniowe mózgu, np.: udar o podłożu zespołu antyfosfolipidowego, ostry toczeń układowy, chorobę Takayasu, kiłę oponowo-naczyniową czy rozwarstwienie tętnicy szyjnej. Choroby zakaźne jak borelioza, zespoły

paraneoplastyczne (szczególnie z ataksją mózdkową), czy jednofazowe choroby demielinizacyjne, np.: ostre rozsiane zapalenie mózgu i rdzenia, zespół Devica czy ostre poprzeczne zapalenie rdzenia [52].

Obecnie obowiązującymi kryteriami diagnostycznymi są zrewidowane kryteria McDonalda (w modyfikacji Polmana) z 2010 roku. Publikacja nowej wersji kryteriów McDonalda potwierdza ważność pierwotnych kryteriów z 2001 roku oraz ich aktualizacji z 2005 roku. Zaleca jednak stosowanie najnowszych kryteriów uwzględniających dane uzyskane przez międzynarodową grupę badawczą (ang. *Magnetic Resonance Imaging in Multiple Sclerosis*) [52].

Jeśli kryteria czysto kliniczne nie są spełnione (obserwowane są: dwa rzuty choroby, lecz tylko jedno ognisko uszkodzenia lub jeden rzut choroby i co najmniej jedno ognisko uszkodzenia), konieczne jest spełnienie dodatkowych wymagań. Nowy element w zaproponowanych kryteriach stanowi wprowadzenie definicji zmian rozsiańszych w przestrzeni oraz w czasie w obrazowaniu MRI (opisanych wcześniej) [74].

W poniżej tabeli przedstawiono kryteria diagnostyczne MS według McDonalda w modyfikacji Polmana z 2010 roku (Tabela 5).

Tabela 5.
Kryteria diagnostyczne MS wg McDonalda w modyfikacji Polmana z 2010 roku

Rzuty choroby	Liczba ognisk demielinizacyjnych	Dodatkowe wymagania
Co najmniej 2	Co najmniej 2 klinicznie udowodnione lub 1 klinicznie udowodnione wraz z jednym rzutem w wywiadzie	Brak
Co najmniej 2	1 klinicznie udowodnione	Zmiany w obrazie MRI rozsiane w przestrzeni lub kolejny rzut o innym umiejscowieniu.
1	Co najmniej 2 klinicznie udowodnione	Zmiany w obrazie MRI rozsiane w czasie lub drugi rzut choroby.
1*	1 klinicznie udowodnione*	Zmiany w obrazie MRI rozsiane w przestrzeni lub kolejny rzut o innym umiejscowieniu oraz zmiany w obrazie MRI rozsiane w czasie lub drugi rzut choroby.

Rzuty choroby	Liczba ognisk demielinizacyjnych	Dodatkowe wymagania
	Postępujące objawy neurologiczne wskazujące na MS	<p>Progresja choroby trwająca rok (oceniona prospektywnie lub retrospektywnie) oraz 2 z 3 następujących kryteriów:</p> <ul style="list-style-type: none"> * zmiany w obrazie MRI rozsiane w przestrzeni: co najmniej 1 ognisko mózgowe na obrazach T2-zależnych w lokalizacjach anatomicznych typowych dla stwardnienia rozlanego (przylegające do kory mózgowej, okołokomorowe, podnamiotowe); * zmiany w obrazie MRI rozsiane w przestrzeni: co najmniej 2 ogniska rdzeniowe na obrazach T2-zależnych; * pozytywny wynik badania PMR (obecność oligoklonalnych immunoglobulin i/lub podwyższony wskaźnik IgG, wykryte metodą ogniskowania izoelektrycznego).

*objawy wskazujące na zespół klinicznie izolowany;
Źródło: opracowanie własne [30, 52]

W oparciu o przedstawione kryteria możliwe jest rozpoznanie:

- stwardnienia rozlanego – w przypadku spełnienia powyższych kryteriów oraz braku lepszego wytłumaczenia zaobserwowanych objawów;
- prawdopodobnego stwardnienia rozlanego – w przypadku spełnienia części powyższych kryteriów;
- braku stwardnienia rozlanego – w przypadku pojawienia się nowego rozpoznania tłumaczącego zaobserwowane objawy [30].

3.9. Rokowanie i czynniki rokownicze

Dotychczas nie udało się jednoznacznie określić czynników rokowniczych w przebiegu MS. Przyjmuje się jednak, że cięższy przebieg choroby spodziewany jest u mężczyzn, w przypadkach późniejszego początku choroby, u osób, u których wskaźnik rzutów w pierwszych 2-5 latach choroby jest wysoki, a badanie MRI uwidacznia nasilone zmiany demielinizacyjne. Narastanie niepełnosprawności jest również szybsze u chorych z pierwotnie postępującą postacią MS oraz prawdopodobnie u chorych, u których pierwsze objawy były związane z uszkodzeniem układu piramidowego, mózdzku lub pnia mózgu [24].

Czynniki determinujące rokowanie przedstawiono także schematycznie w poniższej tabeli (Tabela 6).

Tabela 6.
Czynniki rokownicze w przebiegu MS

Czynnik	Względnie dobre rokowanie	Względnie złe rokowanie
Płeć	kobiety	mężczyźni

Czynnik	Względnie dobre rokowanie	Względnie złe rokowanie
Wiek zachorowania	wczesny (poniżej 25 lat)	późny (powyżej 40 lat)
Pierwsze objawy	czuciowe	ruchowe
Przebieg kliniczny	rzutowy	przewlekłe postępujący
Częstość rzutów przez pierwsze 2 lata choroby	mała	duża

Zródło: opracowanie własne [73, 43]

W 10-30% przypadków choroba ma przebieg łagodny. Wskazuje na to utrzymywanie się wyniku EDSS $\leq 3,0$ po 10 latach trwania choroby [43].

Stwardnienie rozсіяne nie wpływa w istotnym stopniu na długość życia obciążonego nim chorego [11].

3.10. Leczenie

Terapia przyczynowa MS nie jest znana, dlatego też wyleczenie choroby nie jest możliwe. Leczenie MS obejmuje:

- ⊛ leczenie objawowe, które ma na celu złagodzenie objawów choroby;
- ⊛ leczenie rzutów choroby, które na celu ma złagodzenie ich następstw;
- ⊛ leczenie modyfikujące naturalny przebieg choroby [40, 43].

Główne objawy MS, które podlegają leczeniu objawowemu, to: spastyczność, drżenie i ataksja, osłabienie mięśni, ból, zaburzenia oddawania moczu, zaparcie i zaburzenia funkcji seksualnych, zaburzenia psychiczne [40].

W leczeniu rzutów choroby stosowane są glikokortykosteroidy. Nie istnieje jeden przyjęty schemat terapii, chociaż najczęściej stosuje się: metyloprednizolon podawany dożylnie (i.v., łac. *in venam*) w dawce 0,5-1 g/dobę przez 5 dni. W przypadku rzutów o łagodniejszym nasileniu podaje się doustnie (p.o., łac. *per os*) prednizon w dawce 60 mg/dobę przez 10 dni, zmniejszając dawkę o 10 mg co 3-5 dni lub metyloprednizolon w mniejszej dawce (4 mg metyloprednizolonu odpowiada 5 mg prednizonu) [43].

Zastosowanie leczenia modyfikującego przebieg choroby powinno być decyzją lekarza neurologa, który specjalizuje się w leczeniu MS. W ramach leczenia tego typu stosowane są:

- ⊛ **interferon beta-1a, interferon beta-1b oraz octan glatirameru (GLA);**
- ⊛ **natalizumab** oraz **fingolimod**, w przypadku braku odpowiedzi na leczenie standardowe lub w bardzo aktywnej postaci MS od początku trwania choroby;

- * **mitoksantron, cyklofosfamid, metotreksat, azatiopryna** – leki immunosupresyjne [40, 43].

W poniższych podrozdziałach szczegółowo przedstawiono opis zasad leczenia MS na podstawie wytycznych klinicznych oraz rekomendacji dotyczących finansowania. Opisy ograniczono do zaleceń dotyczących I linii leczenia ogólnej populacji chorych na MS lub chorych na RRMS.

3.10.1. Zagraniczne wytyczne kliniczne dotyczące leczenia RRMS

W wyniku przeszukiwania baz medycznych i stron internetowych odnaleziono 9 dokumentów opublikowanych przez zagraniczne organizacje, opisujące aktualne standardy postępowania w terapii chorych na MS ogółem (bez względu na przebieg choroby) lub chorych na RRMS.

W przypadku gdy omawiany dokument dotyczył różnych przebiegów MS, przedstawiono jedynie informacje dotyczące RRMS (z wyłączeniem informacji dotyczących leczenia szybko rozwijającej się/bardzo aktywnej postaci RRMS), natomiast jeśli dokument dotyczył I oraz kolejnych linii leczenia, przedstawiono jedynie informacje dotyczące I linii leczenia. Dodatkowo przedstawiono informacje dotyczące leczenia epizodów zaostrzeń.

Odnaleziono następujące dokumenty:

- * Wytyczne *National Health Service Commissioning Board* (NHSCB, Panel Komisyjny Brytyjskiej Narodowej Służby Zdrowia) z 2014 roku dotyczące leczenia MS [80];
- * Wytyczne *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH, kanadyjska agencja oceny technologii medycznych) z 2013 roku dotyczące leczenia RRMS [64];
- * Wytyczne *Centre d'esclerosi múltiple de Catalunya* (CEM-Cat, Centrum leczenia stwardnienia rozsianego w Katalonii) z 2011 roku dotyczące leczenia CIS i RRMS [6];
- * Wytyczne *European Federation of Neurological Societies* (EFNS, Europejska Federacja Towarzystw Neurologicznych) z 2011 roku dotyczące leczenia ostrych nawrotów MS [88];
- * Wytyczne *Association of British Neurologists* (ABN, Brytyjskie Towarzystwo Neurologów) z roku 2009 dotyczące leczenia modyfikującego przebieg RRMS [62];
- * Wytyczne *European Multiple Sclerosis Platform* (EMSP, Europejska Platforma Stwardnienia Rozsianego) z 2008 roku dotyczące leczenia MS [65];

- * Wytyczne *National Multiple Sclerosis Society* (NMSS, Narodowe Towarzystwo Stwardnienia Rozsianego) z roku 2007 dotyczące leczenia MS [75];
- * Wytyczne *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE, agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii) z 2003 roku dotyczące leczenia RRMS [79];
- * Wytyczne *American Academy of Neurology* (AAN, Amerykańska Akademia Neurologii) z 2002 roku dotyczące leczenia RRMS [61].

W wytycznych NHSCB z 2014 roku wskazano na zasadność leczenia RRMS za pomocą IFN beta oraz GLA w przypadku dorosłych chorych, którzy doświadczyli co najmniej 2 rzutów choroby w ciągu ostatnich 2 lat przed rozpoczęciem terapii oraz ze stanem sprawności wyrażającym się możliwością przejścia minimum 10 metrów w przypadku terapii IFN beta oraz minimum 100 metrów w przypadku terapii GLA. W wytycznych NHSCB szczegółowo omówiono kryteria kwalifikujące do danej terapii oraz kryteria, na podstawie których zalecane jest przerwanie terapii. Ponadto w wytycznych przedstawiono zalecenia stosowania natalizumabu w leczeniu szybko rozwijającej się postaci RRMS oraz fingolimodu w bardzo aktywnej postaci RRMS, jednakże nie opisano ich szczegółowo, ponieważ leczenie tych postaci choroby nie było przedmiotem niniejszej analizy.

Zgodnie z zaleceniami CADTH z 2013 roku rekomendowaną terapią z wyboru u chorych na RRMS jest GLA oraz IFN beta-1b. W leczeniu chorych na RRMS terapia skojarzona nie jest zalecana.

Również w przypadku wytycznych CEM-Cat z 2011 r. w leczeniu MS (CIS i RRMS) w I linii leczenia zalecane jest stosowanie IFN beta-1a i beta-1b oraz GLA.

Według wytycznych EFNS z 2011 r., w przypadku wystąpienia ostrego rzutu choroby zalecane jest stosowanie glikokortykosteroidów (metyloprednizolon p.o. lub i.v. w dawce 500 mg przez 5 kolejnych dni). Podanie metyloprednizolonu i.v. w dawce 1000 mg przez 3 dni należy rozważyć w ostrym zapaleniu nerwu wzrokowego oraz jako alternatywną formę terapii. Natomiast w przypadku braku reakcji chorego na leczenie dopuszcza się podanie tego samego leku w dawce nie większej niż 2000 mg przez 5 kolejnych dni. Według EFNS nie istnieją wystarczające dowody kliniczne potwierdzające skuteczność terapii alternatywnych, niemniej jednak w przypadku chorych z ciężkim nawrotem choroby, u których leczenie metyloprednizolonem jest nieskuteczne zaleca się zastosowanie plazmaferezy.

Zgodnie z wytycznymi ABN z 2009 roku zaleca się stosowanie leczenia modyfikującego przebieg choroby w warunkach ambulatoryjnych pod opieką lekarza neurologa, lekarza specjalisty w leczeniu MS, u chorych powyżej 18 roku życia. W przypadku RRMS, gdy chorzy doświadczyli co najmniej 2 rzutów choroby w ciągu ostatnich 2 lat przed przystąpieniem do leczenia zalecane jest stosowanie IFN beta lub GLA. W szczególnych przypadkach, po rozważeniu stosunku korzyści do ryzyka wynikających z leczenia wymienionym lekami, można zastosować IFN beta lub GLA u chorych, u których wystąpił 1 rzut choroby w ciągu ostatnich 2 lat, a wyniki badania MRI wskazują na aktywność choroby oraz u chorych z aktywną CIS od 12 miesięcy, u których wyniki badania MRI wskazują na wysokie ryzyko rozwinięcia choroby, a także u chorych poniżej 18 roku życia.

W wydanych w 2008 roku przez EMSP wytycznych zaleca się w przypadku chorych na MS stosowanie terapii z zastosowaniem IFN beta. W sytuacji podejrzanego niepowodzenia terapii wytyczne zalecają określenie poziomu przeciwciał neutralizujących. Terapia z zastosowaniem IFN beta powinna zostać przerwana i należy rozpocząć inny rodzaj terapii w przypadku wystąpienia wysokiego miana przeciwciał neutralizujących w co najmniej dwóch pomiarach. Ponieważ dotychczas nie określono optymalnego czasu trwania immunoterapii, zaleca się kontynuację leczenia z zastosowaniem leków immunomodulujących oraz regularne kontrole neurologiczne, o ile efekt terapeutyczny leczenia nadal wydaje się wiarygodny oraz nie występują obniżające jakość życia chorego zdarzenia niepożądane o ciężkim nasileniu.

Zgodnie z wytycznymi NMSS z 2007 roku w ramach terapii MS rekomendowane jest stosowanie następujących leków: GLA, IFN beta-1a podawany dożylnie oraz podskórnie (s.c., łac. *sub cutem*), IFN beta-1b, mitoksantron, natalizumab. Rozpoczęcie leczenia IFN beta lub GLA powinno być rozważone jak najszybciej, po jednoznacznym rozpoznaniu MS o przebiegu aktywnym, rzutowym, a także w przypadku chorych, u których wystąpił tylko jeden rzut choroby, ale ryzyko rozwoju MS jest wysokie. U chorych, u których nie wystąpiła prawidłowa odpowiedź na leczenie bądź nie tolerują oni innego rodzaju leczenia MS zalecane jest podanie natalizumabu. Leczenie mitoksantronem należy natomiast rozważyć w przypadku wybranych chorych, u których dochodzi do progresji choroby lub chorych na wtórnie postępującą postać MS, u których dochodzi do progresji choroby (bez względu na to, czy rzuty choroby się pojawiają czy nie). Zalecane jest kontynuowanie terapii przez czas nieokreślony, o ile nie wystąpi wyraźny brak korzyści z leczenia, nie pojawią się niemożliwe do zaakceptowania zdarzenia niepożądane lub nie będą dostępne inne, skuteczniejsze terapie. Zmiana leczenia może nastąpić tylko w przypadku istnienia medycznych przesłanek.

Żadna z terapii MS nie jest rekomendowana u kobiet starających się o dziecko, będących w ciąży lub karmiących piersią.

W wytycznych NICE z 2003 r. dotyczących postępowania w przypadku epizodów zaostrzeń choroby zalecane jest stosowanie kortykosteroidów (metyloprednizolon i.v. lub p.o.).

Autorzy wytycznych AAN z 2002 r. zalecają stosowanie glikokortykosteroidów u chorych z epizodami zaostrzeń choroby, ponieważ po ich zastosowaniu istnieje możliwość odniesienia krótkotrwałych korzyści w szybkości poprawy funkcjonalności. IFN beta zalecany jest u chorych na MS lub CIS z wysokim ryzykiem rozwinięcia MS, gdyż redukuje częstość występowania rzutów choroby. Leczenie IFN beta należy rozważyć także u chorych z wysokim ryzykiem rozwinięcia się klinicznie pewnego stwardnienia rozsianego (CDMS, ang. *clinically definite multiple sclerosis*) lub u chorych na RRMS lub SPMS, którzy wciąż doświadczają nawrotów choroby. Zaleca się również podawanie GLA w ramach terapii RRMS, ponieważ redukuje on częstość występowania rzutów choroby. Podawanie GLA należy rozważyć u wszystkich chorych na RRMS. Wskazano również, że kładrybina redukuje liczbę ognisk demielinizacyjnych oznaczanych gadolinem (Gd) u chorych na MS o nawracającym przebiegu. W przypadku pozostałych leków uzyskane dowody naukowe są niewystarczające do wnioskowania o ich użyteczności w leczeniu RRMS.

Podsumowując w I linii leczenia RRMS w większości wytycznych zalecane są:

- ⊗ interferon beta-1a i 1b;
- ⊗ octan glatirameru.

W poniższej tabeli szczegółowo omówiono zagraniczne wytyczne kliniczne.

Tabela 7.

Podsumowanie zagranicznych wytycznych dotyczących leczenia stwardnienia rozsianego (leczenie I linii lub leczenie epizodów zaostrzeń)

Organizacja i rok wydania wytycznych	Opis terapii	Poziom rekomendacji/ siła dowodu
<p>NHSCB 2014 [80]</p>	<p>Leczenie IFN beta oraz GLA należy rozpocząć pod kontrolą lekarza neurologa z ośrodka zajmującego się leczeniem MS.</p> <p>Chorego należy zapoznać z kryteriami przerwania leczenia. Chory powinien wyrazić zgodę na leczenie przed rozpoczęciem terapii.</p> <p>IFN beta w rzutowo-remisyjnej postaci choroby</p> <p>Kryteria kwalifikacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⁴¹ co najmniej 2 klinicznie definiowane rzuty choroby w czasie ostatnich 2 lat; ⁴² zdolność do przejścia co najmniej 10 m; ⁴³ kobiety niestające się dzieckiem i niebędące w ciąży; ⁴⁴ wiek powyżej 18 lat; ⁴⁵ brak przeciwwskazań do zastosowania leczenia. <p>Kryteria przerwania leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⁴⁶ brak korzystnych zmian w częstotliwości występujących rzutów choroby w czasie 6 mies. fazy wstępnej terapii; ⁴⁷ złe tolerowane działania niepożądane; ⁴⁸ ciąża, karmienie piersią i próby poczęcia; ⁴⁹ rozwój niezdolności do chodzenia utrzymującej się co najmniej 6 mies. spowodowanej rozwojem MS; ⁵⁰ potwierdzona postać SPMS z widocznym wzrostem stopnia niepełnosprawności w czasie co najmniej 6 mies. 	<p>b/d</p> <p>b/d</p> <p>b/d</p>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Opis terapii	Poziom rekomendacji/ siła dowodu
	<p>Ocena glatirameru w rzutowo-remisyjnej postaci choroby</p> <p>Kryteria kwalifikacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> ¹⁰ co najmniej 2 klinicznie definiowane rzuty choroby w czasie ostatnich 2 lat; ¹¹ zdolność do samodzielnego przejścia co najmniej 100 m; ¹² kobiety niestające się o dziecko i niebędące w ciąży; ¹³ wiek powyżej 18 lat; ¹⁴ brak przeciwwskazań do zastosowania leczenia. <p>Kryteria przerwania leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ¹⁵ brak korzystnych zmian w częstości i uciążliwości występujących rzutów w czasie 6 mies. fazy wstępnej terapii; ¹⁶ źle tolerowane działania niepożądane spowodowane podawaniem leku; ¹⁷ ciąża, karmienie piersią i próby poronienia; ¹⁸ rozwój niezdolności do chodzenia utrzymującej się co najmniej 6 mies. spowodowanej rozwojem MS; ¹⁹ potwierdzona postać SPMS z widocznym wzrostem stopnia niepełnosprawności w czasie powyżej 6 miesięcy. 	b/d
<p>CADTH 2013 [64]</p>	<p>GLA lub IFN beta-1b stanowią wstępną farmakoterapię z wyboru u chorych na RRMS. Chorzy na RRMS, którzy nie wykazują odpowiedzi lub mają przeciwwskazania do leczenia z udziałem GLA jako leczenia początkowego, powinni być leczeni IFN beta-1b. W przypadku chorych na RRMS niewykazujących odpowiedzi lub mających przeciwwskazania do leczenia z udziałem IFN beta-1b jako leczenia początkowego, należy zastosować leczenie GLA. Terapia skojarzona w leczeniu chorych RRMS nie powinna być stosowana.</p>	b/d
<p>CEM-Cat 2011 [6]</p>	<p>I linia leczenia – leczenie modyfikujące przebieg choroby (dla CIS i RRMS):</p> <ul style="list-style-type: none"> ¹⁰ IFN beta-1b s.c.: 250 µg (mikrogram) co drugi dzień; ¹¹ IFN beta-1a domięśniowo (i.m., fac. <i>intramusculaire</i>): 30 µg/tydzień; ¹² IFN beta-1a s.c.: 22 lub 44 µg trzy razy w tygodniu; ¹³ GLA s.c.: 20 mg/dobę; ¹⁴ fingolimod p.o.: 0,5 mg/dobę w nawracających formach MS (w USA zarejestrowany w I linii, w Europie w II linii leczenia). <p>W przypadku wystąpienia ostrych rzutów choroby zaleca się stosowanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ¹⁵ kortykosteroidów – metyloprednizolon p.o. lub i.v. 500 mg/dzień przez 5 kolejnych dni. 	b/d
<p>EFNS 2011 [86]</p>	<p>U chorych z otrym zapaleniem nerwu wzrokowego zaleca się leczenie metyloprednizolonem i.v. 1000 mg/dzień przez 3 kolejne dni (z doustnym zwiększaniem dawki).</p>	A* B**

Organizacja i rok wydania wytycznych	Opis terapii	Poziom rekomendacji/ siła dowodu
<p>ABN 2009 [62]</p>	<p>Stosowanie metyloprednizolonu i.v. 1000 mg/dzień przez 3 kolejne dni może być rozważane jako opcja alternatywna leczenia.</p> <p>U chorych, u których nie zaobserwowano efektów stosowania metyloprednizolonu można rozważyć terapię w maksymalnej dawce 2000 mg podawanej przez 5 kolejnych dni.</p> <p>W przypadku ciężkich rzutów choroby oraz niepowodzenia leczenia metyloprednizolonem rozważa się zastosowanie plazmoferezy.</p> <p>Nie zaleca się stosowania terapii alternatywnych w leczeniu ostrych rzutów choroby z uwagi na niewystarczające dowody naukowe.</p> <p>Leczenie modyfikujące przebieg choroby powinno być rozpoczęte i kontrolowane przez lekarza neurologa, najlepiej specjalistę od leczenia MS.</p> <p>Zalecane leczenie <u>modyfikujące przebieg choroby</u> dla chorych powyżej 18 roku życia leczonych ambulatoryjnie (z wynikiem EDSS nie większym niż 6,5).</p> <p>Leczenie nie jest zalecane u kobiet w ciąży.</p> <p>Rzutowo-remisyjny przebieg choroby (chorzy doświadczyl co najmniej 2 rzutów choroby w czasie ostatnich 2 lat) – zalecany jest IFN beta lub GLA.</p> <p>Terapia wymienionymi substancjami może być rozważona (po uprzednim przedyskutowaniu stosunku korzyści do ryzyka) także u:</p> <ul style="list-style-type: none"> ^a chorych z aktywną chorobą CIS od 12 miesięcy, u których wyniki badania MRI wskazują na wysokie prawdopodobieństwo rozwinięcia się MS; ^b chorych z jednego rzutem choroby w ostatnich 2 latach, przy wynikach badania MRI wskazujących na ciągłą aktywność choroby; ^c chorych poniżej 18 r.ż. z RRMS. 	<p>b/d</p> <p>C***</p> <p>B**</p> <p>b/d</p> <p>b/d</p>
<p>EWSP 2008 [65]</p>	<p>Zalecenia dotyczące IFN beta:</p> <p>Nie podjęto dotychczas decyzji, czy w przypadku leczenia IFN beta początkowo należy stosować wysoką częstotliwość dawkowania.</p> <p>W przypadku podejrzanego niepowodzenia terapii zaleca się określenie poziomu przeciwciał neutralizujących. W przypadku wystąpienia wysokiego miana przeciwciał neutralizujących w co najmniej dwóch pomiarach (według standardów laboratorium), terapia z zastosowaniem IFN beta powinna zostać przerwana i należy rozpocząć inny rodzaj terapii.</p> <p>W przypadku klinicznie potwierzonego niepowodzenia leczenia, czekanie na wynik powtórnego testu poziomu przeciwciał neutralizujących nie jest konieczne, by podjąć decyzję o zmianie rodzaju leczenia.</p> <p>Nie ma obecnie żadnych dostępnych i sprawdzonych metod, które skutecznie i na stałe zmniejszają poziom przeciwciał neutralizujących.</p> <p>Zalecenia dotyczące czasu trwania terapii:</p> <p>Dotychczas nie określono optymalnego czasu trwania immunoterapii. Zaleca się kontynuowanie leczenia z zastosowaniem leków immunomodulujących oraz odbywanie regularnych kontroli neurologicznych, pod warunkiem, że efekt terapeutyczny leczenia nadal wydaje się wiarygodny (np. występuje wyraźna redukcja liczby rzutów choroby i stopnia nasilenia rzutów w porównaniu do fazy przed rozpoczęciem terapii lub redukcja narastania choroby) oraz gdy nie występują obniżające jakość życia choroby zdarzenia niepożądane</p>	<p>b/d</p>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Opis terapii	Poziom rekomendacji/ siła dowodu
	<p>o ciężkim nasileniu.</p> <p>W ramach terapii MS rekomendowane są wymienione poniżej leki modyfikujące przebieg choroby:</p> <ul style="list-style-type: none"> ® GLA; ® IFN beta-1a (podawany i.v. oraz s.c.); ® IFN beta-1b; ® mitoksantron; ® natalizumab. <p>Z uwagi na fakt, że decyzja dotycząca rodzaju stosowanego leczenia jest trudna i wymaga dokładnej analizy, powinna ona być podjęta przez lekarza neurologa.</p> <p>Rozpoczęcie leczenia IFN beta lub GLA powinno być rozważone jak najszybciej, po jednoznacznym rozpoznaniu MS o przebiegu aktywnym, rzutowym, a także powinno ono być rozważone w przypadku chorych, u których wystąpił tylko jeden rzut choroby, ale ryzyko rozwoju MS jest wysokie.</p> <p>Natalizumab jest zalecany u chorych, u których nie wystąpiła prawidłowa odpowiedź na leczenie bądź nie tolerują oni innego rodzaju leczenia MS.</p> <p>Leczenie mitoksantronem powinno być rozważone w przypadku wybranych chorych, u których dochodzi do progresji choroby lub chorych na wtórnie postępującą postać MS, u których dochodzi do progresji choroby, bez względu na to, czy rzuty choroby się pojawiają czy nie. Dostęp chorych do leków nie powinien być ograniczony ze względu na częstość rzutów, wiek lub poziom niepełnosprawności.</p> <p>Nie należy przerywać leczenia, w czasie gdy ubezpieczyciel ocenia zasadność pokrycia kosztów dalszej terapii, ponieważ stwarza to dla chorych zwiększone ryzyko nawrotu aktywności choroby.</p> <p>Kontynuowanie terapii powinno trwać przez czas nieokreślony, o ile nie wystąpi wyraźny brak korzyści z leczenia, nie pojawią się niemożliwe do zaakceptowania zdarzenia niepożądane lub nie będą dostępne inne, skuteczniejsze terapie.</p> <p>Leki zatwierdzone przez FDA w terapii MS, powinny być finansowane ze środków publicznych (tj. przez płatnika trzeciej strony), by umożliwić lekarzom i chorym wybór najkorzystniejszej terapii indywidualnej. W przeciwnym wypadku byłoby to nieetyczne i dyskryminujące.</p> <p>Zmiana leczenia może nastąpić tylko w przypadku istnienia medycznych przesłanek.</p> <p>Żadna z terapii MS nie została zatwierdzona w przypadku kobiet starających się o dziecko, będących w ciąży lub karmiących piersią.</p> <p>W przypadku epizodów zaostreżeń zalecane jest podawanie:</p>	b/d
NICE 2003 [79]	<p>Wysokiej dawce: metyprednizolon i.v. 500 mg – 1 g/dzień, między 3. a 5. dniem lub metyprednizolon p.o. 500 mg – 2 g, między 3. a 5. dniem.</p>	n/d
		A ^a

Organizacja i rok wydania wytycznych	Opis terapii	Poziom rekomendacji/ siła dowodu
	Kortykosteroidy należy podawać nie częściej niż 3 razy w roku, przez okres nie dłuższy niż 3 tyg.	D ^{AA}
	Interwencje wpływające na postęp choroby:	n/d
	Chorzy na RRMS, którzy spełniają kryteria opracowane przez Stowarzyszenie Brytyjskich Neurologów, kwalifikują się do leczenia, przy czym należy wykorzystać instrument podziału ryzyka opracowany przez <i>Health Service Circular 2002/04</i> .	Hs.c. ^{AAA}
	Chorych na MS należy poinformować, że kwas linolowy 17-23 g/dobę może zmniejszyć postęp niepełnosprawności.	A ^A
	Opcje terapeutyczne wymienione poniżej, rekomendowane przez NICE do stosowania tylko w szczególnych okolicznościach, tj.: ¹ po rozważeniu ryzyka zastosowania, ² jako zastosowanie w badaniach klinicznych, ³ jako zastosowanie przez ekspertów ze szczególną kontrolą działań niepożądanych.	D ^{AA}
	W czasie epizodów zaostrzeń podaje się następujące leki: ⁴ azatiopryna; ⁵ mitoksantron; ⁶ immunoglobuliny i.v.; ⁷ plazmafereza (wymiana osocza); ⁸ metyloprednizolon w wysokiej dawce, co 4 miesiące, przez krótki okres (1-9 dni).	A ^A
	Z uwagi na brak doniesień naukowych świadczących o skuteczności, nie jest zalecane stosowanie: ⁹ cyklofosfamid; ¹⁰ leków przeciwwirusowych; ¹¹ kładrybiny; ¹² długookresowej terapii kortykosteroidami; ¹³ terapii tlenem hiperbarycznym; ¹⁴ linomidu; ¹⁵ napromieniania całego ciała; ¹⁶ zasadowego białka mieliny.	A ^A
	Immunizacja zalecana jest w przypadku wysokiego ryzyka progresji choroby wywołanego infekcjami grypopodobnymi.	Poziom C ^{***}
AAN 2002 [61]	Glikokortykosteroidy: u chorych z zaostrzonymi epizodami możliwe jest odniesienie krótkotrwałych korzyści w szybkości poprawy	Poziom A [*]

Organizacja i rok wydania wytycznych	Opis terapii	Poziom rekomendacji/ siła dowodu
	funkcjonalności.	
	Nie wydaje się, aby krótkotrwałe stosowanie glikokortykosteroidów mogło przynieść długoterminowe efekty.	Poziom B**
	Nie istnieją wiarygodne dowody, że droga podawania i dawka glikokortykosteroidów mają znaczenie dla korzyści klinicznych, przynajmniej w dawkach, które zbadano.	Poziom C***
	Regularna terapia pulsacyjna glikokortykosteroidami może być użyteczna w długoterminowej terapii chorych na RRMS.	Poziom C***
	IFN beta: redukuje częstość rzutów u chorych na MS lub CIS z wysokim ryzykiem <u>rozwinienia MS</u> .	Poziom A*
	U chorych na MS IFN beta wpływa korzystnie na nasilenie objawów choroby ocenianych za pomocą MRI, takich jak: zmiany ogniskowe w obrazach T2-zależnych MRI, prawdopodobnie spowalnia także narastanie niepełnosprawności.	Poziom B**
	U chorych z wysokim ryzykiem rozwoju CDMS lub u chorych na RRMS lub SPMS, którzy wciąż doświadczają nawrotów choroby, należy rozważyć leczenie IFN beta.	Poziom A*
	Istnieje prawdopodobieństwo, że niektórzy chorzy na MS (np. chorzy z dużą liczbą rzutów lub chorzy we wczesnym stadium MS) są lepszymi kandydatami do opisanej terapii IFN beta, jednak obecnie brak wystarczających dowodów potwierdzających tę tezę.	Poziom U#
	Istnieje prawdopodobieństwo, że krzywa zależności odpowiedzi od dawki ma wpływ na leczenie MS IFN beta.	Poziom B**
	Droga podawania IFN beta nie ma klinicznego znaczenia przynajmniej w odniesieniu do skuteczności działania.	Poziom B**
	Profil bezpieczeństwa różni się w zależności od drogi podawania IFN beta. Nie ma znanej klinicznej różnicy między IFN beta, chociaż nie przeprowadzono dotąd badań w tym zakresie.	Poziom U#
	Terapia IFN beta wiąże się z produkcją przeciwciał neutralizujących.	Poziom A*
	Tempo produkcji przeciwciał neutralizujących prawdopodobnie jest mniejsze w terapii IFN beta-1a niż IFN beta-1b.	Poziom B**
	Efektywność biologiczna przeciwciał neutralizujących jest niepewna, chociaż ich obecność może wiązać się ze zmniejszeniem skuteczności klinicznej terapii IFN beta.	Poziom C***
	Różnica immunogenności IFN podawanego s.c. oraz i.m. nie jest znana.	Poziom U#
	Użyteczność kliniczna pomiaru przeciwciał neutralizujących w terapii IFN beta jest niepewna.	Poziom U#
	Octan glatirameru: redukuje częstość rzutów u chorych na <u>RRMS</u> .	Poziom A*

Organizacja i rok wydania wytycznych	Opis terapii	Poziom rekomendacji/ siła dowodu
	Wykazano korzystne zmiany w obrazach MRI odzwierciedlających nasilenie choroby, tj. zmiany w obrazach T2-zależnych. Octan glatirameru prawdopodobnie trwale spowalnia narastanie niepełnosprawności u chorych na RRMS.	Poziom C***
	Octan glatirameru należy wziąć pod uwagę w leczeniu wszystkich chorych na RRMS.	Poziom A*
	Azatiopryna: zmniejsza częstość występowania rzutów MS.	Poziom C***
	Nie wykazano skuteczności w redukcji progresji niesprawności.	Poziom U#
	Kladyrybina: redukuje liczbę ognisk demielinizacyjnych oznaczanych gadolinem u chorych na MS o nawracającym przebiegu.	Poziom A*
	Kladyrybina nie modyfikuje przebiegu choroby (nie redukuje częstości rzutów i nie spowalnia progresji choroby).	Poziom C***
	Mitoksantron: prawdopodobnie zmniejsza częstość rzutów u chorych na MS o przebiegu nawracającym.	Poziom B**
	Potencjalna toksyczność mitoksantronu może przeważać korzyści kliniczne już na początku terapii.	b/d
	Może mieć korzystny wpływ na progresję choroby MS, chociaż korzyści kliniczne nie zostały jeszcze ustalone.	Poziom C***
	Dożylna immunoglobulina: możliwe, że zmniejsza częstość rzutów u chorych na RRMS.	Poziom C***
	Obecne dowody wskazują, że immunoglobulina i.v. jest mało skuteczna w odniesieniu do spowolnienia progresji choroby.	Poziom C***
	Plazmaferza: może być pomocna w leczeniu ciężkich i ostrych epizodów demielinizacji wcześniej pethosprawnych chorych.	Poziom C***
	Sulfasalazyna: terapia sulfasalazyną nie dostarcza korzyści terapeutycznych w leczeniu MS.	Poziom B**

*Skuteczna, nieskuteczna lub szkodliwa dla danego stanu w określonej populacji. Wymaga uwzględnienia co najmniej jednego przekonującego badania klasy I (prospektywne, RCT¹³, z zamaskowaną oceną wyniku, w reprezentatywnej populacji) lub co najmniej dwóch zgodnych, przekonujących badań klasy II (prospektywne, kohortowe, z zamaskowaną oceną wyniku, w reprezentatywnej populacji) lub badanie randomizowane o jakości niższej niż w klasie I);
 **Prawdopodobnie skuteczna, nieskuteczna lub szkodliwa dla danego stanu w określonej populacji. Wymaga uwzględnienia co najmniej jednego przekonującego badania klasy II lub co najmniej trzech zgodnych badań klasy III (wszystkie inne badania kontrolowane (także badania nad naturalnym przebiegiem choroby oraz badania, w których chorzy sami dla siebie stanowią kontrolę), w reprezentatywnej populacji, gdzie ocena wyniku nie jest zależna od terapii chorego);

¹³ ang. randomized controlled trials – randomizowane badanie kliniczne

***Możliwie skuteczna, nieskuteczna lub szkodliwa dla danego stanu w określonej populacji. Wymaga co najmniej dwóch przekonujących i zgodnych badań klasy III;

#Niepełne lub sprzeczne dane. Biorąc pod uwagę obecny stan wiedzy, terapia jest niesprawdzona.

[^]Bezpośrednio na podstawie dowodów kategorii I (dowody z metaanalizy RCT; dowody z co najmniej jednego randomizowanego badania);

^{^^}Bezpośrednio na podstawie dowodów kategorii IV (dowody z raportów lub opinii komisji eksperckich i/lub doświadczenia klinicznego uznanych autorytetów) lub dowodów ekstrapolowanych z rekomendacji kategorii I, II (dowody z co najmniej jednego kontrolowanego badania bez randomizacji; dowody z co najmniej jednego quasi eksperymentalnego badania) lub III (dowody z nieeksperymentalnych badań opisowych, takich jak badania porównawcze, badania korelacji i kliniczno-kontrolne);

^{^^^}Okólniki służby zdrowia (ang. *Health Service Circular*) to formalne komunikaty wydawane przede wszystkim do kadry kierowniczej Brytyjskiej Narodowej Służby Zdrowia (NHS, ang. *National Health Service*), które zawierają zazwyczaj wymóg znacznego lub pilnego działania w sprawach istotnych dla polityki społecznej i zdrowia. Niektóre wydawane są wspólnie z lokalnymi władzami.

Źródło: opracowanie własne [6, 61, 62, 64, 65, 75, 79, 80, 88]

3.10.2. Zagraniczne rekomendacje dotyczące finansowania leków stosowanych w leczeniu RRMS

W ramach niniejszego rozdziału przedstawiono rekomendacje dotyczące finansowania leków stosowanych w populacji docelowej w I linii leczenia, tj. teryflunomidu, IFN beta oraz GLA. Wyłączono rekomendacje dotyczące szybko rozwijającej się/bardzo aktywnej postaci RRMS (bez względu na linię leczenia).

W wyniku przeszukiwania baz informacji medycznej i stron internetowych odnaleziono 15 dokumentów opublikowanych przez zagraniczne organizacje, opisujących aktualne rekomendacje dotyczące finansowania leków stosowanych w leczeniu dorosłych chorych na RRMS oraz ogólnej populacji chorych na MS:

1) rekomendacje dotyczące teryflunomidu (Aubagio®):

- ⊗ Rekomendacja *Haute Autorite de Santé* (HAS, francuska agencja oceny technologii medycznych) z roku 2014 [66];
- ⊗ Rekomendacja *Canadian Drug Expert Committee* (CDEC, kanadyjski komitet ekspertów ds. leków) z roku 2014 [63];
- ⊗ Rekomendacja NICE z roku 2014 [77];
- ⊗ Rekomendacja *Scottish Medicines Consortium* (SMC, Szkockie Konsorcjum ds. Leków) z roku 2014 [87];
- ⊗ Rekomendacja *The Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC, australijska agencja oceny technologii medycznych) z roku 2013 [83].

2) rekomendacje dotyczące IFN beta-1b (Betaferon®, Extavia®):

- ⊗ Rekomendacja HAS z roku 2014 [67, 68];
- ⊗ Rekomendacja PBAC z roku 2007 [82];
- ⊗ Rekomendacja SMC z 2007 roku [86].

3) rekomendacje dotyczące IFN beta-1a:

- ⊗ Rekomendacja HAS z 2012 roku [71];

- ⊗ Rekomendacja HAS z 2010 roku [69]¹⁴;
- ⊗ Rekomendacja SMC z 2003 roku [85].

4) rekomendacje dotyczące octanu glatirameru:

- ⊗ Rekomendacja HAS z 2011 roku [72];
- ⊗ Rekomendacja HAS z 2010 roku [70]¹⁵.

5) rekomendacja dotycząca IFN beta (ogółem) oraz octanu glatirameru:

- ⊗ Rekomendacja NICE z roku 2002 [76].

Teryflunomid uzyskał w roku 2014 dwie pozytywne rekomendacje wydane przez NICE i SMC oraz pozytywną opinię wydaną przez HAS we wskazaniu leczenie chorych na RRMS jako alternatywy dla leczenia z udziałem IFN beta lub GLA. Warunkiem wydania pozytywnych rekomendacji było niestosowanie teryflunomidu w przypadku chorych na wysoce aktywną postać MS. Natomiast CDEC w roku 2014 wydał rekomendację negatywną, uzasadniając swoją decyzję porównaniem kosztów terapii teryflunomidem i interferonem beta 1b oraz octanem glatirameru, uznając leczenie teryflunomidem jako leczenie równie skuteczne, aczkolwiek wiążące się z wyższymi kosztami. W roku 2013, po ponownym złożeniu wniosku o wydanie rekomendacji, teryflunomid uzyskał pozytywną rekomendację PBAC.

IFN beta-1b we wskazaniu leczenie chorych z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego, uzyskał jedną pozytywną rekomendację wydaną przez HAS w 2014 roku, jednakże tylko u chorych, u których wystąpiły 2 rzuty choroby w ciągu ostatnich dwóch lat. Rekomendacja wydana została dla dwóch leków, w których interferon beta-1b stanowi substancję czynną i są one rekomendowane w tym samym wskazaniu (Betaferon®, Extavia®). Organizacje PBAC oraz SMC w roku 2007 oraz NICE w 2002 roku wydały natomiast negatywne rekomendacje odpowiednio dla IFN beta-1b oraz IFN beta w leczeniu chorych na MS. Powodem wydania negatywnych rekomendacji był brak wystarczających dowodów potwierdzających efektywność kliniczną i opłacalność refundacji ocenianych interwencji.

IFN beta-1a, uzyskał pozytywną opinię HAS w 2012 i w 2010 roku oraz SMC w 2003 roku w leczeniu populacji docelowej. Natomiast NICE w 2002 roku wydał dla tego leku negatywną

¹⁴ HAS 2010a

¹⁵ HAS 2010b

rekomendację z powodu braku wystarczających dowodów potwierdzających skuteczność kliniczną i opłacalność refundacji.

W przypadku octanu glatirameru, w 2002 roku NICE wydał negatywną rekomendację, po czym HAS w 2010 oraz 2011 roku pozytywnie rekomendował finansowanie tego leku.

Tabela 8.
Podsumowanie zagranicznych rekomendacji dotyczących leczenia chorych z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego

Organizacja i rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Rekomendacja
Teryflunomid (Aubagio®)		
GDEC 2014 [63]	Negatywna	CDEC wydał negatywną rekomendację dla teryflunomidu we wskazaniu leczenie rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego. Jednocześnie zaznaczono, iż obniżenie ceny może skutkować wydaniem pozytywnej opinii w tym zakresie.
HAS 2014 [66]	Pozytywna	HAS wydał opinię, w której wskazano na brak przekonujących badań porównawczych dla teryflunomidu względem leczenia aktywnego w populacji dorosłych chorych z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego. Podkreślono jednak obecność korzyści wynikających ze stosowania doustnej formy podania teryflunomidu jako alternatywy dla octanu glatirameru oraz IFN beta podawanych drogą dożylną.
NICE 2014 [77]	Pozytywna	Teryflunomid jest rekomendowany we wskazaniu: leczenie dorosłych chorych na aktywną rzutowo-remisyjną postać stwardnienia rozsianego (definiowaną jako wystąpienie dwóch istotnych klinicznie rzutów choroby w ciągu ostatnich dwóch lat). Warunkiem wydania pozytywnej rekomendacji jest obniżenie ceny leku oraz niestosowanie teryflunomidu w przypadku chorych z bardzo aktywną postacią stwardnienia rozsianego lub postacią szybko rozwijającą się o ciężkim nasileniu.
SMC 2014 [87]	Pozytywna	NHS Scotland zarekomendował stosowanie teryflunomidu we wskazaniu: leczenie dorosłych chorych z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego do ograniczonego stosowania (tj. jako alternatywy dla IFN beta lub octanu glatirameru). Teryflunomid nie powinien być stosowany w przypadku chorych na stwardnienie rozsiane o postaci wysoce aktywnej.
PBAC 2013 [83]	Pozytywna	PBAC zaleca teryflunomid jako leczenie wstępne i dalsze rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego (RRMS) u pacjentów ambulatoryjnych, którzy spełniają określone kryteria, na podstawie minimalizacji kosztów.
Interferon beta-1b (Betaferon®, Extavia®)		
HAS 2014 [67, 68]	Pozytywna	HAS rekomenduje utrzymanie IFN beta-1b na liście leków refundowanych w poniższych wskazaniach: <ul style="list-style-type: none"> • leczenie chorych z pojedynczym ogniskiem demielinizacji z czynnym stanem zapalnym, jeżeli jest on na tyle poważny, aby uzasadnione było leczenie podawanymi dożylnie kortykosteroidami oraz pod warunkiem, że odmienne rozpoznanie zostało wykluczone, a także jeśli istnieje duże ryzyko rozwoju CDMS; • leczenie chorych z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego, którzy doświadczyli co najmniej 2 rzutów choroby w czasie ostatnich 2 lat; • leczenie chorych na aktywną wtórnie postępującą postać stwardnienia rozsianego, potwierdzoną występowaniem rzutów choroby.

Organizacja i rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Rekomendacja
PBAC 2007 [82]	Negatywna	PBAC nie zarekomendował włączenia IFN beta-1b do wykazu leków refundowanych u chorych na stwardnienie rozsiane, z rozpoznaniem za pomocą kryteriów McDonalda. Stwierdzono brak wystarczających dowodów, które potwierdziłyby efektywność kliniczną i opłacalność refundacji interferonu beta-1b.
SMC 2007 [86]	Negatywna	W leczeniu chorych ze stwierdzonym: <ul style="list-style-type: none"> * 1 ogniskiem demielinizacyjnym; * aktywnym procesem zapalnym uzasadniającym użycie kortykosteroidów; * wysokim ryzykiem rozwoju CDSM. Stwierdzono brak wystarczających dowodów, potwierdzających wieloletnią efektywność kliniczną i opłacalność refundacji interferonu beta-1b.
Interferon beta-1a		
HAS 2012 [71]	Pozytywna	IFN beta-1a jest rekomendowany w leczeniu chorych z pojedynczym ogniskiem demielinizacyjnym występującym wraz z czynnym stanem zapalnym przy wykluczeniu odmiennego rozpoznania oraz jeśli istnieje duże ryzyko rozwoju CDMS, również u osób chorych na RRMS definiowanego jako co najmniej 2 rzuty choroby w czasie ostatnich 2 lat. Preparat Rebif® dopuszczony do wpisania na listę leków refundowanych.
HAS 2010a [69]	Pozytywna	IFN beta-1a jest rekomendowany w leczeniu chorych na stwardnienie rozsiane, populacja docelowa została określona w badaniach klinicznych – chorzy, którzy doświadczyli co najmniej 2 rzutów choroby w czasie ostatnich 3 lat bez widocznej progresji choroby między rzutami.
SMC 2003 [85]	Pozytywna	Interferon beta-1a zalecany jest w leczeniu wybranych chorych na RRMS w ramach świadczenia gwarantowanego opracowanego w oparciu o umowy pomiędzy producentem a krajowym organem wykonawczym.
Octan glatirameru		
HAS 2011 [72]	Pozytywna	Octan glatirameru jest rekomendowany w leczeniu chorych, którzy doświadczyli co najmniej jednego epizodu klinicznego i u których ryzyko rozwoju choroby jest wysokie.
HAS 2010b [70]	Pozytywna	Octan glatirameru jest rekomendowany w leczeniu chorych z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego, którzy doświadczyli co najmniej 2 napadów zaburzeń neurologicznych w czasie 2 dwóch lat w leczeniu ambulatoryjnym.
Interferon beta (ogółem) oraz octan glatirameru		
NICE 2002 [76]	Negatywna	Zarówno IFN beta, jak i octan glatirameru nie jest rekomendowany w leczeniu chorych na stwardnienie rozsiane w ramach NHS w Walii i Anglii. Brak jest zasadności dla wydania pozytywnej rekomendacji dla leczenia IFN beta lub octanem glatirameru ze względu na niewystarczające korzyści kliniczne oraz wysoki koszt leczenia.

Źródło: opracowanie własne na podstawie [63, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 76, 77, 82, 83, 85, 86, 87]

3.10.3. Polskie zalecenia kliniczne dotyczące leczenia RRMS

Nie odnaleziono aktualnych polskich wytycznych dotyczących leczenia stwardnienia rozsianego. Odnaleziono natomiast dokument opracowany przez zespół ekspertów pod kierownictwem prof. Jacka Losy „Stwardnienie rozsiane – schematy postępowania diagnostyczno-terapeutycznego” z 2010 r. [73], przedstawiający aktualne standardy postępowania w terapii MS. Dokument ten zawiera opis opcji terapeutycznych stosowanych w leczeniu RRMS oraz ogólne zalecenia dotyczące stosowania terapii w MS. W dokumencie nie uwzględniono linii leczenia.

W leczeniu ostrych rzutów choroby zalecane są:

- * kortykosteroidy i.v.: metyloprednizolon – 500-1 000 mg/dobę przez 3-7 dni we wlewie kroplowym. Dodatkowo leczenie można uzupełnić prednizonem p.o. w dawce początkowej 60 mg/dobę przez kilka tygodni przy stopniowym zmniejszaniu dawki;
- * kortykosteroidy p.o. (w łagodniejszych przypadkach): prednizon względnie metyloprednizolon.

W przypadku pozagałkowego zapalenia nerwu wzrokowego podawanie metyloprednizolonu i.v. charakteryzuje się wyraźną przewagą nad formą podania tego leku p.o.

W leczeniu modyfikującym przebieg RRMS zaleca się podawanie następujących substancji aktywnych:

- * interferon beta-1b;
- * interferon beta-1a;
- * octan glatirameru.

Zaleca się również, aby w trakcie leczenia immunomodulującego oceniać efekty kliniczne terapii takie jak: częstość występowania rzutów, progresja choroby (określana jako postęp deficytu neurologicznego) oraz wpływ leczenia na wyniki obrazowania MRI.

W przypadku niskiej skuteczności terapeutycznej leków zalecane jest, aby:

- * zwiększyć dopuszczalną dawkę leku (w przypadku interferonów), tylko jeśli leczenie rozpoczęto od niższej dawki;
- * zmienić rodzaj stosowanej interwencji (interferon na octan glatirameru lub odwrotnie);
- * zastosować leczenie natalizumabem.

Według informacji zawartej w dokumencie wskazaniem do stosowania natalizumabu jest:

-
- * nieskuteczność terapii interferonem beta (chorzy leczeni, u których wystąpił co najmniej 1 rzut choroby oraz wykazujący w badaniu MRI przynajmniej 9 ognisk T2 lub przynajmniej 1 ognisko wzmacniające gadoliną);
 - * postać choroby o wysokiej aktywności (2 lub więcej ciężkich rzutów choroby oraz 1 lub więcej ognisk w obrazie MRI wzmacniających się gadoliną lub istotny wzrost obszaru ognisk T2 w porównaniu z badaniem poprzednim).

Ponadto w dokumencie zawarte zostały wskazania opcji terapeutycznych stosowanych w leczeniu objawów typowych dla MS, tj. spastyczność, zmęczenie, ból związany z chorobą oraz dysfunkcje pęcherza moczowego. Substancje czynne stosowane w przypadku każdego z tych objawów zostały przedstawione w poniższej tabeli.

Tabela 9.
Leczenie objawowe oznak MS

Objaw	Zakres leczenia
Spastyczność	<p><u>Leczenie farmakologiczne:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> * baklofen; * tizanidyna; * pochodne benzodiazepiny (klonazepam, relanium). <p><u>Metody interwencyjne (tylko w ciężkich przypadkach):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> * miejscowe podanie toksyny botulinowej; * blokada fenolowa lub alkoholowa nerwów obwodowych. <p><u>Fizjoterapia.</u></p>
Dysfunkcja pęcherza moczowego	<p>1) Nadmierna aktywność wypieracza pęcherza: leki przeciwcholinergiczne (oksybutynina).</p> <p>2) Zatrzymanie moczu:</p> <ul style="list-style-type: none"> * leki parasympatykomimetyczne (neostygmina, pilokarpina); * cewnikowanie pęcherza. <p>3) Nokturia: desmopresyna.</p>
Zmęczenie	<p>1) Amantadyna;</p> <p>2) Modafinil;</p> <p>3) Selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny.</p>
Ból związany z MS	<ul style="list-style-type: none"> * Ostry: <ul style="list-style-type: none"> karbamazepina; benzodiazepiny; gabapentyna. * Przewlekły: <ul style="list-style-type: none"> amitryptylina; karbamazepina.

Źródło: opracowanie własne na podstawie [73]

3.10.4. Polskie rekomendacje dotyczące finansowania leków stosowanych w leczeniu MS

W wyniku przeszukiwania baz medycznych i stron internetowych odnaleziono 8 dokumentów dotyczących finansowania leków w leczeniu MS:

Octan glatirameru:

- * Rekomendacja Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w Polsce (AOTM) nr 117/2014 z dnia 5 maja 2014 roku [56];
- * Rekomendacja Prezesa AOTM nr 39/2012 z dnia 13 sierpnia 2012 roku [53];

Interferon beta-1a:

- * Rekomendacja Prezesa AOTM nr 167/2014 z dnia 7 lipca 2014 roku [58];
- * Rekomendacja Prezesa AOTM nr 116/2014 z dnia 5 maja 2014 roku [55].

Interferon beta-1b:

- ⊕ Rekomendacja Prezesa AOTM nr 172/2014 z dnia 21 lipca 2014 roku [59];
- ⊗ Rekomendacja Prezesa AOTM nr 147/2014 z dnia 9 czerwca 2014 roku [57].

Octan glatirameru, interferon beta-1a, interferon beta-1b:

- ⊗ Rekomendacja Prezesa AOTM nr 71/2011 z dnia 26 września 2011 roku [54];
- ⊗ Stanowisko Rady Konsultacyjnej AOTM nr 86/2011 z dnia 26 września 2011 roku [60].

W odnalezionych dokumentach wydanych przez AOTM obecnie rekomendowanymi lekami w terapii chorych na MS jest octan glatirameru, interferon beta-1a oraz interferon beta-1b.

Zgodnie z dokumentami wydanymi w roku 2014, wszystkie z wymienionych powyżej leków rekomendowane są do objęcia finansowaniem w ramach obecnie istniejącego Programu lekowego: *Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)* we wskazaniu leczenia chorych z rzutowo-remisyjną postacią choroby. Prezes Agencji rekomenduje wydawanie ich chorym w ramach istniejącej grupy limitowej bezpłatnie oraz bez ograniczenia czasowego pod warunkiem skuteczności terapii.

Z uwagi na wydłużenie czasu refundowanego leczenia w ramach obecnie funkcjonującego Programu lekowego *Leczenie stwardnienia rozsianego* powyżej 60 miesięcy ww. lekami, rekomendacje wydane dla produktów leczniczych z wyjątkiem leku Betaferon® zostały wydane pod warunkiem zapewnienia korzystniejszych warunków zakupu leków dla świadczeniodawców, ze względu na znaczny wzrost wydatków płatnika publicznego po podjęciu decyzji o zniesieniu ograniczenia czasu trwania terapii do 5 lat.

W 2012 roku zrekomendowana została zmiana sposobu finansowania octanu glatirameru na finansowanie w ramach obecnie funkcjonującego Programu lekowego *Leczenie stwardnienia rozsianego* zamiast finansowania w ramach Programu lekowego *Leczenie stwardnienia rozsianego octanem glatirameru*.

W 2011 roku Rada Konsultacyjna AOTM wydała stanowisko w sprawie zasadności zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie stwardnienia rozsianego” jako świadczenia gwarantowanego. W dokumencie tym podtrzymano pozytywne opinie odnośnie stosowania interferonu beta-1a, interferonu beta-1b oraz octanu glatirameru w terapii chorych na MS wydane w latach 2007 i 2008. Zaproponowano również zmiany w *Programie lekowym* mające na celu likwidację błędów poprzez zniesienie punktacji faworyzującej młodszych chorych, dopuszczenie do leczenia chorych poniżej 16 roku życia (obniżenie wieku kwalifikującego do leczenia w programie o 4 lata) oraz wydłużenie maksymalnego czasu leczenia z 3 do 5 lat. Równocześnie Prezes AOTM uznał za zasadne zakwalifikowanie

świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie stwardnienia rozsianego”, do wykazu świadczeń gwarantowanych z zakresu terapeutycznych programów zdrowotnych regulowanych przez rozporządzenia MZ z dnia 30 sierpnia 2009 roku w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu programów zdrowotnych. Pozytywnie zarekomendował również proponowane zmiany w dotychczasowych zapisach programu zdrowotnego.

Obecnie (*Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 22 sierpnia 2014 roku, aktualne na dzień 1 września 2014 roku* [26]) interferon beta-1b, interferon beta-1a oraz octan glatirameru objęte są finansowaniem w ramach Programu lekowego: *Leczenia stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)*.

Nie odnaleziono rekomendacji dotyczących innych leków stosowanych w I linii leczenia stwardnienia rozsianego.

Szczegółowe zestawienie odnalezionych rekomendacji znajduje się w poniższej tabeli.

Tabela 10.
Polskie rekomendacje dotycząca leków immunomodulujących stosowanych w leczeniu MS

Organizacja i rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Rekomendacje
Octan glatirameru		
Prezes AOTM 2014 [56]	Pozytywna	<ul style="list-style-type: none"> * rekomendowany do objęcia refundacją octanu glatirameru (Copaxone®) we wskazaniu: leczenie chorych na stwardnienie rozsiane w postaci rzutowo-remisyjnej w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)”, powyżej przewidzianych treścią aktualnego programu 60 miesięcy. * skuteczność stosowania leku w okresie kilkuletnim została potwierdzona w badaniach klinicznych i terapia tym preparatem spowalnia postęp choroby i niepełnosprawności chorych; * w opinii Prezesa wnioskodawca powinien zapewnić korzystniejsze warunki zakupu leku dla świadczeniodawców, ze względu na brak efektywności kosztowej ocenianej terapii oraz znaczny wzrost wydatków płatnika publicznego po podjęciu decyzji o zniesieniu ograniczenia czasu trwania terapii do 5 lat.
Prezes AOTM 2012 [53]	Pozytywna	<ul style="list-style-type: none"> * rekomendowany do objęcia finansowaniem w ramach obecnie funkcjonującego Programu lekowego <i>Leczenie stwardnienia rozsianego</i>, zamiast w ramach Programu lekowego <i>Leczenie stwardnienia rozsianego octanem glatirameru</i>; * efektywność kliniczną i profil bezpieczeństwa oceniono podobnie do innych leków refundowanych w tym wskazaniu przy znacznie niższych kosztach.
Interferon beta-1a		
Prezes AOTM 2014 [58]	Pozytywna	<ul style="list-style-type: none"> * rekomendowane jest objęcie refundacją produktu leczniczego Rebif (interferon beta-1a) we wskazaniu: leczenie chorych z postacią MS przebiegającą z rzutami, w ramach programu lekowego „leczenie stwardnienia rozsianego ICD-10 G35)” w ramach istniejącej grupy limitowej bezpłatnie w okresie dłuższym niż 60 miesięcy, pod warunkiem potwierdzenia w każdym przypadku, że terapia jest skuteczna i bezpieczna, w oparciu o powszechnie przyjęte kryteria kliniczne; * Prezes uważa zaproponowany instrument podziału ryzyka za niewystarczający dla zapewnienia efektywności kosztowej terapii, w związku z czym wnioskodawca powinien zapewnić korzystniejsze warunki zakupu leku dla świadczeniobiorców; * wprowadzenie wnioskowanej zmiany do programu lekowego polegającej na wydłużeniu terapii ponad 60 miesięcy, nie może się wiązać z zaostreniem kryteriów włączenia chorych do programu.
Prezes AOTM 2014 [55]	Pozytywna	<ul style="list-style-type: none"> * rekomendowane jest objęcie refundacją produktu leczniczego Avonex (interferon beta-1a), w prowadzeniu leczenia immunomodulującego powyżej 60 miesięcy w ramach programu lekowego „leczenie stwardnienia rozsianego ICD-10 G35)” z kategorią odpłatności: bezpłatnie, w ramach istniejącej grupy limitowej; * zastosowanie wnioskowanej technologii jest terapią I-ego wyboru w leczeniu RRMS. Leczenie immunomodulujące powinno zostać rozpoczęte jak najszybciej oraz kontynuowane do czasu gdy jest ono skuteczne. Wcześniejsze przerwanie terapii powoduje szybki nawrót choroby oraz pogorszenie się stanu u ponad 70% chorych; * w opinii Prezesa wnioskodawca powinien zapewnić korzystniejsze warunki zakupu leku dla świadczeniodawców, ze względu na znaczny wzrost wydatków płatnika publicznego po podjęciu decyzji o zniesieniu ograniczenia czasu trwania terapii do 5 lat.

Organizacja i rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Rekomendacje
Interferon beta-1b		
Prezes AOTM 2014 [59]	Pozytywna	<ul style="list-style-type: none"> ♣ rekomendowane jest objęcie refundacją produktu leczniczego Extavia (interferon beta-1b) w ramach istniejącej grupy limitowej 1024.5, w programie lekowym „leczenie stwardnienia rozsianego ICD-10 G35)”, ze zmianą w zakresie usunięcia ograniczenia czasu leczenia do 60 miesięcy; ♣ zastosowanie wnioskowanej technologii jest terapią I-ego wyboru w leczeniu RRMS zaś dotychczas obowiązujące administracyjne ograniczenia czasowe nie mają uzasadnienia klinicznego; ♣ Prezes zwraca uwagę na konieczność przedstawienia przez podmiot odpowiedzialny instrumentu podziału ryzyka, zapewniającego efektywność kosztową terapii.
Prezes AOTM 2014 [57]	Pozytywna	<ul style="list-style-type: none"> ♣ rekomendowane jest objęcie refundacją produktu leczniczego Betaferon (interferon beta-1b) w ramach wnioskowanego programu lekowego „leczenie stwardnienia rozsianego ICD-10 G35)” i wydawanie go chorym w ramach istniejącej grupy limitowej bezpłatnie w ramach tego programu powyżej 60. miesiąca terapii we wskazaniu: u chorych z ustępująco-nawracającą postacią stwardnienia rozsianego, u których w ciągu ostatnich dwóch lat wystąpiły przynajmniej dwa rzuty choroby; ♣ długoterminowa terapia IFN beta-1b w MS opóźnia progresję choroby do postaci wtórnie postępującej, może zmniejszać średnią częstość rzutów oraz spowalnia postępowanie stopnia niepełnosprawności.
Octan glatirameru, Interferon beta-1a, Interferon beta-1b		
Prezes AOTM 2011 [54]	Pozytywna	<ul style="list-style-type: none"> ♣ rekomendowane jest zakwalifikowane świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie stwardnienia rozsianego”, jako świadczenia gwarantowanego z zakresu terapeutycznych programów zdrowotnych regulowanych przez rozporządzenie MZ z dnia 30 sierpnia 2009 roku w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu programów zdrowotnych w zakresie oraz przy warunkach realizacji zaproponowanych w załączniku do przedmiotowego zleczenia; ♣ na podstawie dostępnych badań można wnioskować, że leki stosowane w terapii stwardnienia rozsianego w ramach przedmiotowego programu (interferon beta-1a, interferon beta-1b, octan glatirameru) są skuteczne oraz stosunkowo bezpieczne; ♣ proponowane zmiany w dotychczasowych zapisach programu lekowego obejmują: zniesienie punktowego systemu kryteriów kwalifikacji do leczenia w programie, wydłużenie czasu leczenia w programie z 3 do 5 lat oraz obniżenie wieku kwalifikującego do leczenia w programie o 4 lata (kwalifikacja chorych od 12 roku życia).
Rada Konsultacyjna AOTM 2011 [60]	Pozytywna	<ul style="list-style-type: none"> ♣ Rada Konsultacyjna uważa za zasadne zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie stwardnienia rozsianego” w zakresie oraz przy warunkach realizacji zaproponowanych w załączniku do zleczenia, jako świadczenia gwarantowanego z zakresu terapeutycznych programów zdrowotnych; ♣ w ramach proponowanego Programu leczniczego prowadzone będą terapie stosowane w aktualnie działającym programie, pozytywnie zaopiniowane przez Radę w 2007 i 2008 roku (interferon beta-1a, interferon beta-1b, octan glatirameru); ♣ zmiany w programie obejmują zniesienie punktowego systemu kryteriów kwalifikacji do leczenia w programie, dopuszczenie do leczenia chorych poniżej 16 roku życia oraz wydłużenie maksymalnego czasu leczenia do 5 lat.

Zródło: opracowanie własne na podstawie [53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60]

3.10.5. Aktualna praktyka kliniczna w Polsce

W Polsce leczenie immunomodulujące chorych na RRMS oparte jest przede wszystkim na *Programie lekowym leczenia stwardnienia rozсіяnego*, w ramach którego stosuje się IFN beta oraz GLA. Program ten dotyczy leczenia stosowanego w I linii, z kolei w odniesieniu do leczenia II linii funkcjonuje obecnie Program lekowy *Leczenie stwardnienia rozсіяnego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozсіяnego*, w ramach którego chorzy są leczeni fingolimodem oraz natalizumabem.

Ze względu na fakt, że terapia II linii nie stanowi przedmiotu niniejszego opracowania, w opisie aktualnej praktyki klinicznej ograniczono się do informacji odnoszących się do leków stosowanych w I linii leczenia.

Do programu kwalifikowani są chorzy w wieku od 12 roku życia z rozpoznaną na podstawie kryteriów McDonald'a oraz obrazowania MRI, przed kontrastem i po kontraście, rzutową postacią stwardnienia rozсіяnego. W przypadku rozpoznania postaci rzutowej MS, kolejnym kryterium jest wystąpienie minimum 1 rzutu klinicznego albo co najmniej 1 nowego ogniska GD+ (oznaczonego gadoliną), w okresie 12 miesięcy przed kwalifikacją. Ponadto chorzy muszą uzyskać co najmniej 10 punktów w systemie kwalifikacji, który został szczegółowo opisany w tabeli poniżej (punkt 3, Tabela 11).

Dla osób dorosłych należna dawka IFN beta-1a wynosi 44 µg s.c. lub 30 µg i.m. W zależności od stopnia tolerancji podawany jest on 1 raz lub 3 razy w tygodniu. Dawka IFN beta-1b wynosi 250 µg s.c. co 2 dni. U dzieci i młodzieży o masie ciała poniżej 30 kg dawka początkowa IFN beta wynosi ¼ dawki należnej dla osoby dorosłej w chwili rozpoczęcia leczenia i zwiększana jest, aby po miesiącu osiągnąć dawkę należną, tj. ½ dawki należnej osoby dorosłej. U dzieci i młodzieży o masie ciała powyżej 30 kg dawka początkowa IFN beta wynosi ½ dawki należnej osoby dorosłej w chwili rozpoczęcia leczenia i zwiększana jest, aby po miesiącu osiągnąć dawkę należną osoby dorosłej.

Octan glatirameru podawany jest w dawce 20 mg s.c., 1 raz na dobę, zarówno u dzieci od 12 r.ż., jak i u dorosłych.

Zgodnie z Programem leczenie powinno być stosowane tak długo jak osiągnana jest skuteczność kliniczna oraz nie wystąpią kryteria wyłączenia. Po 12 miesiącach trwania leczenia dokonuje się oceny jego skuteczności i może być ono przedłużone o każde kolejne 12 miesięcy u chorych niespełniających kryteriów wyłączenia i kryteriów nieskuteczności (opisane w tabeli poniżej).

Szczegółowe kryteria kwalifikacji chorych, sposób podawania poszczególnych substancji oraz badania diagnostyczne wykonywane w ramach programu przedstawia poniższa tabela.

Tabela 11.
Program lekowy – leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)

SWIADCZENIOWIORY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>1. Kryteria kwalifikacji</p> <p>1.1 Leczenia interferonem beta:</p> <ol style="list-style-type: none"> wiek od 12 roku życia; rozpoznanie postaci rzutowej stwardnienia rozsianego oparte na kryteriach diagnostycznych McDonald (2010); łącznie z badaniami rezonansem magnetycznym, przed i po podaniu kontrastu; w przypadku rozpoznania postaci rzutowej stwardnienia rozsianego, wystąpienie minimum 1 rzutu klinicznego albo co najmniej 1 nowe ognisko GD+ w okresie 12 miesięcy przed kwalifikacją; uzyskanie co najmniej 10 punktów według punktowego systemu kwalifikacji określonego w ust. 3; pisemna deklaracja współpracy przy realizacji programu ze strony pielęgniarki. <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p> <p>1.2 Leczenia octanem glatirameru:</p> <ol style="list-style-type: none"> wiek od 12 roku życia; rozpoznanie postaci rzutowej stwardnienia rozsianego oparte na kryteriach diagnostycznych McDonald (2010); łącznie z badaniami rezonansem magnetycznym, przed i po podaniu kontrastu; w przypadku rozpoznania postaci rzutowej stwardnienia rozsianego, wystąpienie minimum 1 rzutu klinicznego albo co najmniej 1 nowe ognisko GD+ w okresie 12 miesięcy przed kwalifikacją; uzyskanie co najmniej 10 punktów według punktowego systemu kwalifikacji określonego w ust. 3; pisemna deklaracja współpracy przy realizacji programu ze strony 	<p>1. Dawkowanie interferonu beta</p> <p>1.1. Dawkowanie u osób dorosłych:</p> <p>Dawka należna wynosi w przypadku:</p> <ol style="list-style-type: none"> interferonu beta 1b: 250 µg podskórnym co drugi dzień; interferonu beta 1a: 44 µg podskórnym - w zależności od tolerancji 3 razy w tygodniu lub 30 µg domięśniowo - w zależności od tolerancji raz w tygodniu. <p>Dawkowanie zależy od Charakterystyki Produktu Leczniczego.</p> <p>1.2. Dawkowanie u dzieci i młodzieży:</p> <ol style="list-style-type: none"> u dzieci i młodzieży o ciężarze ciała poniżej 30 kg leczenie należy rozpocząć od 1/4 dawki należnej dla osoby dorosłej; dawkę należną dla dzieci i młodzieży o ciężarze ciała poniżej 30 kg (1/2 dawki należnej dla osoby dorosłej) należy osiągnąć po miesiącu leczenia; u dzieci i młodzieży o ciężarze ciała powyżej 30 kg leczenie należy rozpocząć od 1/2 dawki należnej dla osoby dorosłej; dawkę należną równą dawce dla osoby dorosłej należy osiągnąć po miesiącu leczenia. <p>2. Dawkowanie octanu glatirameru u dzieci od 12 r.ż. oraz u dorosłych:</p> <p>Zalecane dawkowanie wynosi 20 mg octanu glatirameru we wstrzyknięciu podskórnym, raz na dobę.</p>	<p>1. Badania przy kwalifikacji:</p> <ol style="list-style-type: none"> badania biochemiczne w tym oceniające funkcję nerek, wątroby, tarczycy; badanie ogólne moczu; morfologia krwi z rozmazem; rezonans magnetyczny przed i po kontraście; rezonans magnetyczny wykonuje się w okresie kwalifikacji do programu. Jeżeli leczenie nie zostanie rozpoczęte do 60 dni od jego wykonania to badanie powtarza się tuż przed zastosowaniem pierwszej dawki leku; wzorkowe potencjały wywołane (WPNV), jeśli wymagane podczas ustalania rozpoznania; w przypadkach wątpliwych diagnostycznie wskazane badanie białka oligoklonalnego IgG w płynie mózgowo-rdzeniowym. <p>2. Monitorowanie leczenia:</p> <ol style="list-style-type: none"> badania laboratoryjne, o których mowa w ust. 1 wykonywane są: <ol style="list-style-type: none"> u dorosłych: przez pierwsze 6 miesięcy leczenia, kontrola co 3 miesiące, następnie co 6 miesięcy, z wyjątkiem morfologii i parametrów wątrobowych, które wykonuje się co 3 miesiące; u dzieci i młodzieży: kontrola co miesiąc przez pierwsze 3 miesiące, następnie co 3 miesiące; rezonans magnetyczny przed i po podaniu kontrastu - po każdym 12 miesiącach leczenia; badania oceniające skuteczność leczenia i

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>pielęgniarki.</p> <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p> <p>1.3. Do programu włączeni są również pacjenci, bez konieczności ponownej kwalifikacji, którzy zostali z niego wyłączeni od 1 stycznia 2014 r. ze względu na wpływ maksymalnego sześćdziesięciomiesięcznego okresu leczenia immunomodulującego lekami zawartymi w przedmiotowym programie i spełniający w momencie wyłączenia kryteria przedłużenia leczenia.</p> <p>1.4. Dopuszcza się zamiany leków pierwszej linii w przypadku wystąpienia objawów niepożądanych lub częściowej nieskuteczności terapii definiowanej jako wystąpienie jednego z kryteriów wymienionych w punkcie 5.1.</p> <p>2. Kryteria uniemożliwiające włączenie do programu:</p> <p>2.1 Przeciwwskazania do stosowania interferonów beta (wystąpienie przynajmniej jednego z poniższych przeciwwskazań):</p> <ul style="list-style-type: none"> a) nadwrażliwość na interferon beta; b) pierwotnie lub wtórnie postępująca postać choroby; c) zdekompensowana niewydolność wątroby (enzymy wątrobowe 2 razy lub więcej powyżej normy); d) zaburzenia czynności tarczycy (bez eutyreozy); e) depresja nie poddająca się leczeniu; f) próby samobójcze; f) padaczka z wyłączeniem napadów, które u dzieci i młodzieży wystąpiły w czasie rzutu stwardnienia rozsianego; g) wystąpienie leukopenii (poniżej 3 000/μl); h) istotna klinicznie niedokrwistość; i) ciąża; j) inne przeciwwskazania wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego. <p>2.2. Przeciwwskazania do stosowania octanu glatirameru</p>		<p>umożliwiającej kontynuację leczenia w programie wykonującej się każdorazowo po 12 miesiącach leczenia.</p> <p>3. Monitorowanie programu:</p> <ul style="list-style-type: none"> 1) gromadzenie w dokumentacji medycznej chorych, danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia; 2) uzupełnienie danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia; 3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rzeczniczych do NFZ; informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia.

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOWIORY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>(wystąpienie przynajmniej jednego z poniższych przeciwwskazań):</p> <p>a) nadwrażliwość na octan glatirameru lub mannitol;</p> <p>b) pierwotnie lub wtórnie postępująca postać choroby;</p> <p>c) ciąża;</p> <p>d) inne przeciwwskazania wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego.</p> <p>3. Punktowy system kwalifikacji do leczenia stwardnienia rozsianego interferonem beta i octanem glatirameru:</p> <p>1) czas trwania choroby:</p> <ul style="list-style-type: none"> 0 - 3 lat - 6 pkt 3 - 6 lat - 4 pkt powyżej 6 - 2 pkt <p>2) liczba rzutów choroby w ostatnim roku:</p> <ul style="list-style-type: none"> 3 i więcej - 5 pkt 1-2 rzuty - 4 pkt brak rzutów w trakcie leczenia immunomodulacyjnego (w ostatnim roku) - 3 pkt brak rzutów - 1 pkt <p>3) stan neurologiczny w okresie międzyrzutowym (przy rozpoczęciu leczenia):</p> <ul style="list-style-type: none"> EDSS 0-2 – 6 pkt EDSS 2,5-4 – 5 pkt EDSS 4,5-5 – 2 pkt <p>4. Kryteria wyłączenia</p> <p>4.1. Leczenie interferonem beta:</p> <ul style="list-style-type: none"> 1) nadwrażliwość na interferon beta - ostre reakcje nadwrażliwości (wstrząs anafilaktyczny, skurcz oskrzeli, pokrzywka); 2) przejście w postać wtórnie postępującą- pogorszenie w skali EDSS o 1 pkt w ciągu 12 miesięcy nie związane z aktywnością rzutową; 3) stan kliniczny chorego oceniany w trakcie badania kontrolnego w skali EDSS powyżej 4,5 (w trakcie remisji); 		

ŚWIADCZENIOBIÓRCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>4) ciąża;</p> <p>5) zdekompensowana niewydolność wątroby (enzymy wątrobowe 5 razy lub więcej powyżej normy potwierdzone badaniami kontrolnym i utrzymujące się pomimo modyfikacji leczenia);</p> <p>6) zaburzenia czynności tarczycy (bez eutyreozy);</p> <p>7) istotne klinicznie zmiany skórne;</p> <p>8) zmiana parametrów krwi w następującym zakresie:</p> <p>a) stężenie hemoglobiny poniżej 9 g/dl,</p> <p>b) leukopenia poniżej 3000/μl,</p> <p>c) limfopenia poniżej 1000/μl,</p> <p>d) trombocytopenia poniżej 75000/μl</p> <p>- potwierdzone badaniami kontrolnym i utrzymujące się pomimo modyfikacji leczenia;</p> <p>9) depresja niepoddająca się leczeniu;</p> <p>10) padaczka, z wyłączeniem napadów występujących u dzieci i młodzieży jako objaw rzutu stwardnienia rozsianego;</p> <p>11) pojawienie się innych przeciwwskazań wymienionych w Charakterystyce Produktu Leczniczego.</p> <p>4.2 Leczenie octanem glatirameru:</p> <p>1) nadwrażliwość na octan glatirameru lub mannitol;</p> <p>2) przejście w postać wtórnie postępującą – pogorszenie w skali EDSS o 1 pkt w ciągu 12 miesięcy nie związane z aktywnością rzutową;</p> <p>3) stan kliniczny chorego oceniany w trakcie badania kontrolnego w skali EDSS powyżej 4,5 (w trakcie remisji);</p> <p>4) istotne klinicznie zmiany skórne;</p> <p>5) ciąża;</p> <p>6) pojawienie się innych przeciwwskazań wymienionych w Charakterystyce Produktu Leczniczego.</p> <p>5. Określenie czasu leczenia w programie</p>			

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOWOŚĆ	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>5.1. Po 12 miesiącach trwania leczenia dokonuje się oceny skuteczności leczenia. Za brak skuteczności wymagający zmiany leczenia przyjmuje się wystąpienie obu poniższych sytuacji:</p> <p>1) liczba i ciężkość rzutów:</p> <p>a) 2 lub więcej rzutów umiarkowanych (wzrost EDSS o 1 do 2 pkt. w zakresie jednego lub dwóch układów funkcjonalnych lub o 1 pkt w czterech lub większej liczbie układów funkcjonalnych) lub</p> <p>b) 1 ciężki rzut po pierwszych 6 miesiącach (wzrost w EDSS większy niż w definicji rzutu umiarkowanego tj. powyżej 2 pkt.) oraz</p> <p>2) zmiany w badaniu rezonansu magnetycznego, gdy stwierdza się jedno z poniższych:</p> <p>a) więcej niż jedna nowa zmiana Gd (+);</p> <p>b) więcej niż dwie nowe zmiany w sekwencji T2.</p> <p>5.2. Kryteria kontynuacji leczenia:</p> <p>1) terapia interferonem beta lub octanem glatirameru może być przedłużona o każde kolejne 12 miesięcy u pacjentów niespełniających kryteriów wyłączenia zgodnie z pkt. 4 i kryteriów nieskuteczności pkt. 5.1;</p> <p>2) leczenie powinno być stosowane tak długo jak osiągnąta jest skuteczność kliniczna oraz nie wystąpią kryteria wyłączenia;</p> <p>3) po ukończeniu 18 r.ż. nie ma konieczności ponownej kwalifikacji pacjenta do programu po przeniesieniu leczenia do ośrodka dla dorosłych.</p>		

Źródło: opracowanie własne [26]

4. Interwencja – teryflunomid

Produkt leczniczy Aubagio® (teryflunomid) został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej 26 sierpnia 2013 roku. Podmiotem odpowiedzialnym jest firma Sanofi-Aventis Groupe, Francja. Aubagio® dostępny jest w postaci tabletek powlekanych w dawce 14 mg [12, 17]

Według klasyfikacji anatomiczno-terapeutyczno-chemicznej (ATC) teryflunomid należy do grupy farmakoterapeutycznej: selektywne leki immunosupresyjne, kod ATC: L04AA31 [12].

4.1. Działanie leku

Teryflunomid jest środkiem immunomodulującym o właściwościach przeciwzapalnych, który w sposób wybiórczy i odwracalny hamuje aktywność dehydrogenazy dihydroorotanowej, enzymu potrzebnego do syntezy pirymidyny *de novo*. W efekcie teryflunomid zmniejsza proliferację podzielonych komórek, które do ekspansji potrzebują syntezy pirymidyny *de novo*. Dokładny mechanizm terapeutycznego działania teryflunomidu w leczeniu MS nie jest do końca wyjaśniony, ale może on obejmować redukcję liczby limfocytów [12].

4.2. Zarejestrowane wskazanie

Produkt Aubagio® jest wskazany w leczeniu dorosłych chorych na stwardnienie rozsiane o przebiegu rzutowo-ustępującym [12].

4.3. Dawkowanie i sposób przyjmowania

Leczenie należy rozpocząć i prowadzić pod nadzorem lekarza z doświadczeniem w terapii stwardnienia rozsianego [12].

Dawkowanie

Zalecana dawka teryflunomidu to 14 mg raz na dobę. Tabletki powlekane są przeznaczone do podawania doustnego. Tabletki należy połykać w całości, popijając wodą. Teryflunomid można przyjmować niezależnie od posiłków [12].

Chorzy w podeszłym wieku

W związku z brakiem wystarczającej ilości danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności, teryflunomid należy stosować z ostrożnością u chorych w wieku 65 lat i starszych [12].

Zaburzenia czynności nerek

Nie jest konieczne dostosowanie dawki w przypadku niedializowanych chorych z łagodnymi, umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. Natomiast u dializowanych chorych z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek teryflunomid jest przeciwwskazany [12].

Zaburzenia czynności wątroby

Nie jest konieczne dostosowywanie dawki w przypadku chorych z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby, natomiast u chorych z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby teryflunomid jest przeciwwskazany [12].

5. Przedstawienie potencjalnych komparatorów (technologii opcjonalnych)

Stosowane obecnie leczenie stwardnienia rozlanego zidentyfikowano na podstawie analizy zagranicznych i polskich wytycznych i rekomendacji, a także na podstawie *Programu lekowego leczenia stwardnienia rozlanego*.

Celem leczenia MS jest zahamowanie rozwoju choroby przez eliminację powstawania nowych ognisk choroby (pomiędzy rzutami) oraz zmniejszenie częstotliwości występowania rzutów.

W odnalezionych wytycznych zagranicznych dotyczących leczenia RRMS rekomendowane jest stosowanie IFN beta-1a, IFN beta-1b i octanu glatirameru jako I linii leczenia. Dodatkowo w postaci szybko rozwijającej (co najmniej 2 rzuty choroby w ciągu ostatniego roku) zaleca się stosowanie natalizumabu. Fingolimod natomiast powinien być podany w nawracających formach MS.

We wskazaniu: leczenie chorych na RRMS odszukano pozytywne i negatywne rekomendacje zagraniczne wydane dla IFN beta-1a i IFN beta-1b oraz GLA.

Nie odnaleziono żadnych aktualnych wytycznych leczenia MS w Polsce, jednak w publikacji „*Stwardnienie rozlane – schematy postępowania diagnostyczno-terapeutycznego*” opracowanej przez zespół ekspertów pod przewodnictwem profesora Jacka Losy, kierownika

Zakładu Neuroimmunologii Klinicznej Katedry Neurologii Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu, w leczeniu modyfikującym przebieg RRMS zaleca się stosowanie IFN beta-1a, IFN beta-1b oraz GLA.

W odnalezionych dokumentach wydanych przez Prezesa AOTM w 2014 roku obecnie rekomendowanymi lekami w terapii chorych na MS jest octan glatirameru, interferon beta-1a oraz interferon beta-1b. Wszystkie z wymienionych leków rekomendowane są do objęcia finansowaniem w ramach obecnie istniejącego Programu lekowego: *leczenie stwardnienia rozlanego (ICD-10 G35)* we wskazaniu: leczenie chorych z rzutowo-remisyjną postacią choroby. Prezes Agencji rekomenduje wydawanie ich chorym w ramach istniejącej grupy limitowej bezpłatnie oraz bez ograniczenia czasowego pod warunkiem skuteczności terapii.

Aktualna praktyka kliniczna leczenia RRMS przedstawiona jest w ramach *Programu lekowego leczenia stwardnienia rozlanego (ICD-10 G 35)*, w ramach którego dostępne są: IFN beta-1a, IFN beta-1b oraz GLA [26].

W ramach tego programu finansowane jest leczenie chorych w wieku co najmniej 12 lat, z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozlanego rozpoznaną, na podstawie kryteriów diagnostycznych McDonald'a i badań MRI, przed kontrastem i po kontraście oraz uzyskanie co najmniej 10 pkt. według punktowego systemu kwalifikacji, oceniającego czas trwania choroby, postać choroby, liczbę rzutów w ostatnim roku oraz stan neurologiczny w okresie międzyrzutowym. Dodatkowo, w przypadku rozpoznania postaci rzutowej SM, kolejnym kryterium jest wystąpienie minimum 1 rzutu klinicznego albo co najmniej 1 nowego ogniska GD+, w okresie 12 miesięcy przed kwalifikacją

Na podstawie przedstawionej powyżej analizy stwierdzono, że w zdefiniowanej populacji docelowej (dorośli chorzy z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozlanego) aktualną praktykę kliniczną w Polsce stanowią:

- ⊗ **interferon beta-1a;**
- ⊗ **interferon beta-1b;**
- ⊗ **octan glatirameru.**

6. Uzasadnienie wyboru komparatorów

AOTM zaleca, by ocenianą interwencję porównywać z tzw. istniejącą praktyką. Taki sposób postępowania ma na celu wskazanie technologii medycznej, która może zostać zastąpiona przez ocenianą interwencję.

Zgodnie z treścią *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań* [34] oraz z wymogami ustawowymi określonymi w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwszy *Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* (Dz. U. Nr 122, poz. 696) [50] w ramach analizy klinicznej należy wykonać porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, kiedy nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

W związku z powyższym, w przypadku odnalezienia dowodów naukowych umożliwiających porównanie bezpośrednie z co najmniej jednym z wybranych komparatorów nie zostanie przeprowadzone porównanie pośrednie z pozostałymi komparatorami. Natomiast w przypadku braku danych bezpośrednich zostanie podjęta próba przeprowadzenia porównania pośredniego metodą Butchera z co najmniej jednym z potencjalnych komparatorów.

Na podstawie przedstawionej w powyższym rozdziale analizy stwierdzono, że potencjalnymi komparatorami dla teryflunomidu w zdefiniowanej populacji docelowej (dorośli chorzy z rzułowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego), aktualną praktykę kliniczną w I linii stanowią:

- ⊗ **interferon beta-1a;**
- ⊗ **interferon beta-1b;**
- ⊗ **octan glatirameru.**

6.1. Interferon beta-1a

Interferon beta-1a jest substancją czynną dostępną na polskim rynku pod dwoma nazwami handlowymi:

- ⊗ Avonex® (podmiot odpowiedzialny: Biogen Idec Limited) dostępny jest w postaci proszku (o barwie białej do złamanej bieli) z rozpuszczalnikiem (woda do wstrzykiwań) do sporządzania roztworu do wstrzykiwań. Każda fiolka zawiera 30 µg (6 mln j.m.¹⁶) interferonu beta-1a. Po rozpuszczeniu w rozpuszczalniku fiolka zawiera

¹⁶ jednostki międzynarodowe

1,0 ml roztworu. Stężenie interferonu beta-1a wynosi 30 µg/ml. Avonex® dostępny jest również w postaci ampułko-strzykawki oraz wstrzykiwacza półautomatycznego. W obu tych postaciach stężenie interferonu beta-1a wynosi 30 µg/0,5 ml [13];

- * Rebif® (podmiot odpowiedzialny: Merck Serono Europe Limited) dostępny jest w ampułkostrzykawkach, we wkładzie oraz wstrzykiwaczu półautomatycznym. Rebif® występuje w dawkach 22 µg (6 mln j.m.) i 44 µg (12 mln j.m.) w 1 ml roztworu oraz w zestawach startowych zawierających interferon beta-1a w dawce 8,8 µg (2,4 mln j.m.) i w dawce 22 µg [16].

Według klasyfikacji ATC interferon beta-1a należy do grupy farmakoterapeutycznej: leki immunostymulujące, interferony, o kodzie: L03 AB07 [13, 16].

Produkt leczniczy Avonex® został dopuszczony do obrotu na terenie Rzeczypospolitej Polskiej 13 marca 1997 r., natomiast produkt leczniczy Rebif® 4 maja 1998 r. [13, 16].

6.1.1. Działanie leku

Interferony należą do grupy białek wytwarzanych przez komórki eukariotyczne w odpowiedzi na zakażenie wirusowe lub działanie innych czynników biologicznych. Interferony są cytokinami pośredniczącymi w aktywności przeciwwirusowej, antyproliferacyjnej i immunomodulacyjnej. Interferon beta wytwarzany jest przez różne rodzaje komórek, między innymi przez fibroblasty i makrofagi. Interferon beta-1a ma taką samą sekwencję aminokwasów jak endogenny ludzki interferon beta, przez co ulega glikozylacji, tak samo jak naturalne białko [13, 16].

Lek wykazuje działanie biologiczne poprzez wiązanie się ze specyficznymi receptorami na powierzchni ludzkich komórek. Wiązanie to daje początek złożonej kaskadzie reakcji wewnątrzkomórkowych, które prowadzą do ekspresji wielu produktów i markerów genowych takich jak: główny kompleks zgodności tkankowej klasy I, białko Mx, syntetaza 2' / 5'-oligoadenyłowana, β2-mikroglobulina i neopteryna. Po domięśniowym podaniu pojedynczej dawki interferonu beta-1a, zwiększone stężenia tych czynników utrzymują się w surowicy przez co najmniej cztery dni do jednego tygodnia [13].

Dokładny mechanizm działania interferonu beta w stwardnieniu nie został jednak w dalszym ciągu szczegółowo zbadany [13, 16].

6.1.2. Zarejestrowane wskazanie

Avonex® ma następujące wskazania do stosowania:

- * u chorych z rozpoznaną nawracającą postacią stwardnienia rozlanego określonego w badaniach klinicznych jako co najmniej dwa zaostrzenia choroby (nawroty) w czasie ostatnich trzech lat bez oznak postępu choroby między nawrotami; (Avonex® spowalnia postęp niesprawności i zmniejsza częstość nawrotów);
- * u chorych, u których wystąpił pojedynczy przypadek demielinizacji z czynnym procesem zapalnym, którego ciężkość kwalifikuje do leczenia podawanymi dożylnie kortykosteroidami, jeśli alternatywne rozpoznanie zostało wykluczone, i jeśli istnieje duże ryzyko rozwoju klinicznie zdefiniowanego stwardnienia rozlanego.

Produkt należy odstawić u chorych, u których rozwinie się postępujące MS [13].

Rebif® wskazany jest w leczeniu postaci stwardnienia rozlanego przebiegającej z rzutami. W badaniach klinicznych oznacza to wystąpienie co najmniej 2 rzutów zaburzeń neurologicznych w czasie ostatnich dwóch lat. Nie udowodniono skuteczności produktu u chorych z wtórnie postępującą postacią stwardnienia rozlanego przebiegającą bez rzutów [16].

6.1.3. Dawkowanie i sposób przyjmowania

Leczenie interferonem beta-1a należy rozpoczynać pod nadzorem lekarza doświadczonego w terapii MS.

W leczeniu nawrotowego stwardnienia rozlanego zalecana dawka produktu Avonex® wynosi 30 µg (1 ml roztworu) raz w tygodniu we wstrzyknięciu domięśniowym [13].

Natomiast produkt leczniczy Rebif® dostępny jest w trzech dawkach: 8,8 µg, 22 µg i 44 µg. Dla chorych rozpoczynających leczenie dostępne są produkty Rebif® 8,8 µg i Rebif® 22 µg w opakowaniu zawierającym dawkę wymaganą dla chorego podczas pierwszego miesiąca terapii. Zalecana dawka produktu Rebif® wynosi 44 µg podawana we wstrzyknięciu podskórnym 3 razy w tygodniu, z kolei dawka 22 µg zalecana jest u chorych nietolerujących wyższych dawek interferonu [16].

W początkowym leczeniu interferonem beta dawkę należy stopniowo zwiększać w celu umożliwienia rozwoju tachyfilaksji i zmniejszenia w ten sposób działań niepożądanych [13, 16].

Premedykacja: w celu zmniejszenia objawów grypopodobnych związanych ze stosowaniem interferonu beta zaleca się podanie przeciwwgorączkowego leku przeciwbólowego przed wykonaniem wstrzyknięcia i dodatkowo 24 godziny po każdym wstrzyknięciu [13, 16].

6.2. Interferon beta-1b

Interferon beta-1b jest substancją czynną występująca na polskim rynku pod dwoma nazwami handlowymi:

- Betaferon® (podmiot odpowiedzialny: Bayer Pharma AG) dostępny jest w postaci proszku (sterylny, barwy białej lub zbliżonej do białej) z rozpuszczalnikiem (chlorek sodu, woda do wstrzykiwań) do sporządzania roztworu do wstrzykiwań w fiolce. Każda fiolka zawiera 300 µg (9,6 mln j.m.) rekombinowanego interferonu beta-1b, a w 1 ml przygotowanego roztworu znajduje się 250 µg (8 mln j.m.) rekombinowanego interferonu beta-1b [14].
- * Extavia® (podmiot odpowiedzialny: Novartis Europharm Limited) dostępny jest w postaci proszku (barwy białej lub zbliżonej do białej) z rozpuszczalnikiem (chlorek sodu, woda do wstrzykiwań) do sporządzania roztworu do wstrzykiwań w fiolkach. Każda fiolka zawiera 300 µg (9,6 mln j.m.) rekombinowanego interferonu beta-1b, a w 1 ml przygotowanego roztworu znajduje się 250 µg (8 mln j.m.) rekombinowanego interferonu beta-1b [15].

Według klasyfikacji ATC interferon beta-1b należy do grupy farmakoterapeutycznej: leki immunostymulujące, interferony o kodzie ATC: L03 AB 08 [15].

Produkt leczniczy Betaferon® został dopuszczony do obrotu na terenie Rzeczypospolitej Polskiej 30 listopada 1995 r., natomiast produkt leczniczy Extavia® 20 maja 2008 r. [14, 15].

6.2.1. Działanie leku

Interferony należą do rodziny cytokin, naturalnie występujących białek. Interferon beta-1b wykazuje zarówno właściwości przeciwwirusowe, jak i właściwości regulujące układ immunologiczny. Mechanizm działania interferonu beta-1b w stwardnieniu rozsianym nie został całkowicie wyjaśniony. Wiadomo jednak, że zdolność interferonu beta-1b do modyfikowania odpowiedzi biologicznej jest związana z jego oddziaływaniem ze specyficznymi receptorami znajdującymi się na powierzchni komórek ludzkich. Wiązanie się interferonu beta-1b z tymi receptorami indukuje ekspresję produktów wielu genów, które są mediatorami działań biologicznych interferonu beta-1b. Ponadto interferon beta-1b zmniejsza

powinowactwo receptorów do wiązania się z interferonem gamma oraz przyspiesza internalizację i degradację receptorów interferonu gamma. Interferon beta-1b nasila także hamujące działanie obwodowych komórek jednojądrowych krwi [14, 15].

Zarejestrowane wskazanie

Interferon beta-1b wskazany jest w leczeniu chorych:

- * z pojedynczym ogniskiem demielinizacji z czynnym procesem zapalnym, który jest wystarczająco zaostrozony i uzasadnia leczenie poprzez dożylną podanie kortykosteroidów, jeśli wykluczono alternatywne rozpoznania, i jeśli u chorych występuje duże ryzyko rozwoju jawnego klinicznie stwardnienia rozlanego;
- * z ustępująco-nawracającą postacią stwardnienia rozlanego, u których w ciągu ostatnich dwóch lat wystąpiły co najmniej dwa rzuty choroby;
- * z wtórnie postępującą postacią stwardnienia rozlanego w czynnym stadium choroby potwierdzonym rzutami [14, 15].

6.2.2. Dawkowanie i sposób przyjmowania

Leczenie interferonem beta-1b należy rozpoczynać pod nadzorem lekarza doświadczonego w terapii MS.

Zalecana dawka interferonu beta-1b wynosi 250 µg (8,0 mln j.m.) tj. 1 ml przygotowanego roztworu, podawana podskórną co drugi dzień. W początkowym okresie leczenia zwykle zaleca się stopniowe zwiększanie dawki. Podawanie interferonu beta-1b należy rozpocząć od dawki 62,5 µg (0,25 ml) podskórną co drugi dzień, powoli zwiększając dawkę do 250 µg (1,0 ml) co drugi dzień. Okres zwiększania dawki można odpowiednio dostosować w przypadku wystąpienia jakiegokolwiek istotnego działania niepożądanego. W celu uzyskania właściwej skuteczności należy osiągnąć dawkę 250 µg (1,0 ml) podawaną co drugi dzień [14, 15].

Nie zaleca się leczenia chorych z ustępująco-nawracającą postacią stwardnienia rozlanego, u których w czasie ostatnich 2 lat wystąpiły mniej niż 2 rzuty choroby lub chorych z wtórnie postępującą postacią stwardnienia rozlanego, u których w czasie ostatnich 2 lat nie wystąpiło czynne stadium choroby [14, 15].

6.3. Octan glatirameru

Substancją czynną produktu leczniczego Copaxone® (podmiot odpowiedzialny: Teva Pharmaceuticals Limited) jest octan glatirameru. Dostępny jest on w ampułkostrzykawkach w postaci roztworu do wstrzykiwań. 1 ml tego roztworu zawiera 20 mg octanu glatirameru, co odpowiada 18 mg glatirameru w postaci zasady [35].

Według klasyfikacji ATC octan glatirameru należy do grupy farmakoterapeutycznej: inne cytokiny i produkty immunomodulujące, o kodzie: L03 AX13 [35].

Produkt leczniczy Copaxone® został dopuszczony do obrotu na terenie Rzeczypospolitej Polskiej 12 grudnia 2006 r. [35].

6.3.1. Działanie leku

Mechanizm działania octanu glatirameru u chorych na stwardnienie rozlane nie został dokładnie poznany. Uważa się, że produkt ten działa poprzez modyfikację procesów odpornościowych. Po podaniu octanu glatirameru dochodzi do pobudzenia swoistych supresorowych komórek T i ich pobudzenia w tkankach obwodowych [35].

6.3.2. Zarejestrowane wskazanie

Octanu glatirameru wskazany jest do zmniejszenia częstości występowania rzutów choroby u chorych leczonych ambulatoryjnie z nawracającą postacią stwardnienia rozlanego, charakteryzującą się wystąpieniem co najmniej dwóch napadów zaburzeń neurologicznych w okresie poprzedzających dwóch lat [35].

Octanu glatirameru nie należy stosować u chorych z chorobą pierwotnie lub wtórnie postępującą [35].

6.3.3. Dawkowanie i sposób przyjmowania

Zalecana dawka octanu glatirameru u dorosłych chorych wynosi 20 mg (jedna ampułkostrzykawka) raz na dobę, we wstrzyknięciu podskórnym. Miejsce wstrzyknięcia należy codziennie zmieniać, aby zmniejszyć prawdopodobieństwa miejscowego podrażnienia. Samodzielne wstrzyknięcia przez chorego zaleca się wykonywać w brzuch, ramiona, biodra lub uda [35].

7. Analiza systemu refundacji

7.1. Sposób finansowania komparatorów

Interferon beta-1a, interferon beta-1b oraz octan glatirameru wydawane są bezpłatnie w ramach *Programu lekowego leczenia stwardnienia rozsianego*, regulowanego *Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 22 sierpnia 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2014 r.* [26]. Leki te finansowane są w leczeniu chorych z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego.

W poniższej tabeli (Tabela 12) przedstawiono produkty lecznicze zawierające substancje czynne wybrane jako potencjalne komparatory, które dostępne są w ramach wyżej wspomnianego *Programu lekowego* wraz informacją o grupie limitowej, urzędową ceną zbytu, ceną hurtową brutto, wysokością limitu finansowania i poziomem odpłatności.

Tabela 12.

Ceny preparatów interferonu beta-1a, interferonu beta-1b oraz octanu glatirameru dostępnych w ramach Programu Lekowego

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Poziom odpłatności
IFN beta-1a	Avonex, roztwór do wstrzykiwań, 30 mcg/0,5 ml	4 amp.-strz. (+ 4 igły)	1024.41, Interferonium beta 1a a 30 mcg	3402,00	3572,10	3572,10	
	Avonex, roztwór do wstrzykiwań, 30 mcg/0,5 ml	4 wstrz.	1024.41, Interferonium beta 1a a 30 mcg	3402,00	3572,10	3572,10	
	Rebif 44, roztwór do wstrzykiwań, 44 mcg/0,5 ml	4 wkł. a 1,5 ml	1024.43, Interferonium beta 1a a 44 mcg	4084,37	4288,59	4288,59	Bezpłatnie
	Rebif 44, roztwór do wstrzykiwań, 44 mcg/0,5 ml	12 amp.-strz. a 0,5 ml	1024.43, Interferonium beta 1a a 44 mcg	4004,99	4205,24	4205,24	
IFN beta 1b	Betaferon, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 250 mcg/ml	15 zest.	1024.5, Interferonium beta 1b	3057,48	3210,35	3210,35	
	Extavia, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 250 mcg/ml	15 fioł. a 3 ml i 15 amp.-strz. a 1,2 ml rozpuszczalnika	1024.5, Interferonium beta 1b	2862,00	3005,10	3005,10	Bezpłatnie
Octan glatirameru	Copaxone, roztwór do wstrzykiwań, 20 mg/ml	28 amp.-strz. (4 blist. a 7 amp.-strz. a 1 ml)	1061.0, Glatirameri acetat	3780,00	3969,00	3969,00	

Źródło: opracowanie własne [26]

7.2. Sposób finansowania teryflunomidu

Teryflunomid nie znajduje się w *Wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2014 r.*, regulowanym *Obwieszczeniem MZ w sprawie wykazu leków refundowanych* [26].

[REDACTED]

[REDACTED]

8. Przegląd systematyczny

8.1. Źródła danych

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

- Medline (przez Pubmed),
- Embase (przez Ovid),
- The Cochrane Library¹⁷.

Dodatkowo w celu odnalezienia innych raportów oceny technologii medycznej oraz przeglądów systematycznych (opracowania wtórne) przeszukiwano bazę *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD – Centrum Przeglądów i Rozpowszechniania brytyjskiej służby zdrowia).

Ponadto, szukano doniesień naukowych w rejestrze badań klinicznych: *National Institutes of Health*.

W celu wykonania pełnej oceny bezpieczeństwa teryflunomidu przeszukano dodatkowo publikacje urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne: EMA, FDA oraz URPLW MiPB.

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

8.2. 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 8.3.2 i 8.4.2.

¹⁷ nie przeszukiwano baz organizacji specjalizujących się w stwardnieniu rozsianym (np. *American Academy of Neurology, European Committee for Research and Treatment in Multiple Sclerosis*), ponieważ w ramach analizy nie włączano abstraktów konferencyjnych

8.3. I etap przeglądu – opracowania wtórne

8.3.1. Strategia wyszukiwania

Zastosowano strategię wyszukiwania, zawierającą terminy odnoszące się do populacji docelowej (rzutowo-remisyjna postać stwardnienia rozsianego) oraz interwencji badanej (teryflunomid). 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.

Aby ograniczyć liczbę trafień, a tym samym zwiększyć swoistość strategii wyszukiwania, w bazie Embase zastosowano następujące deskryptory: ti – tytuł, ot – tytuł oryginalny, ab – abstrakt, tn – nazwa handlowa, kw – słowa kluczowe (w odniesieniu do zapytań dotyczących interwencji zastosowano także deskryptor tn – nazwa handlowa). W pozostałych bazach wyszukiwanie zostało przeprowadzone we wszystkich polach. W bazie CRD wyszukiwanie prowadzono z użyciem nazw substancji czynnej oraz handlowej teryflunomidu, w celu zapewnienia jego czułości.

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie opracowań wtórnych, tj. przeglądów systematycznych z metaanalizami lub bez nich, dla teryflunomidu w leczeniu chorych z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego.

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 12.3. Natomiast strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukiwania wybranych baz dodatkowych, przedstawiono wraz z wynikami w załączniku 12.4.

8.3.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

Do analizy klinicznej zostały włączane opracowania wtórne (przeglądy systematyczne¹⁸ z metaanalizami lub bez nich) spełniające kryterium populacji i interwencji (zgodnie

¹⁸ przeglądy spełniające kryteria Cook [9]. Konieczne spełnienie co najmniej 4 spośród 5 kryteriów: sprecyzowane pytanie badawcze, przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania, predefiniowane kryteria włączania i wykluczania dla badań klinicznych, krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy, poprawna ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badań;

z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań [34]), które zostało ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

Kryteria włączenia badań:

- ⊗ **populacja:** dorośli chorzy z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego;
- ⊗ **interwencja:** teryflunomid w dawce zgodnej z zalecaną w *Charakterystyce Produktu Leczniczego Aubagio®* (14 mg raz na dobę w podaniu doustnym);
- ⊗ **metodyka:** opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z metaanalizami lub bez nich) publikacje w językach: polskim, angielskim, niemieckim, francuskim.

Kryteria wykluczenia badań:

- ⊗ **populacja:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, np. chorzy na stwardnienie rozsiane o przebiegu pierwotnie postępującym;
- ⊗ **interwencja:** inna niż wyżej wymieniona;
- ⊗ **metodyka:** opracowania poglądowe, przeglądy niesystematyczne.

8.3.3. Badania włączone

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library¹⁹) odnaleziono 459 publikacje w formie tytułów i abstraktów.

Dodatkowo przeszukano bazę *Centre for Reviews and Dissemination*, w której odnaleziono w sumie 7 publikacji.

W wyniku wykonanego przeglądu systematycznego odnaleziono 5 przeglądów systematycznych (*Hutchinson 2014* [92], *Wingerchuk 2014* [93], *Brunetti 2013* [89], *Hadjigeorgiou 2013* [90] i *He 2012* [91]) spełniających kryterium populacji i interwencji podane w rozdziale 8.3.2. (zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*). Wyniki odnalezionych przeglądów systematycznych oraz ich ocena krytyczna zostały przedstawione w rozdziale 8.7. Mimo że w analizie klinicznej analizowano wyniki z przeglądów systematycznych spełniających kryteria populacji i interwencji, zdecydowano o przeprowadzeniu kolejnego etapu przeszukiwania badań pierwotnych, gdyż

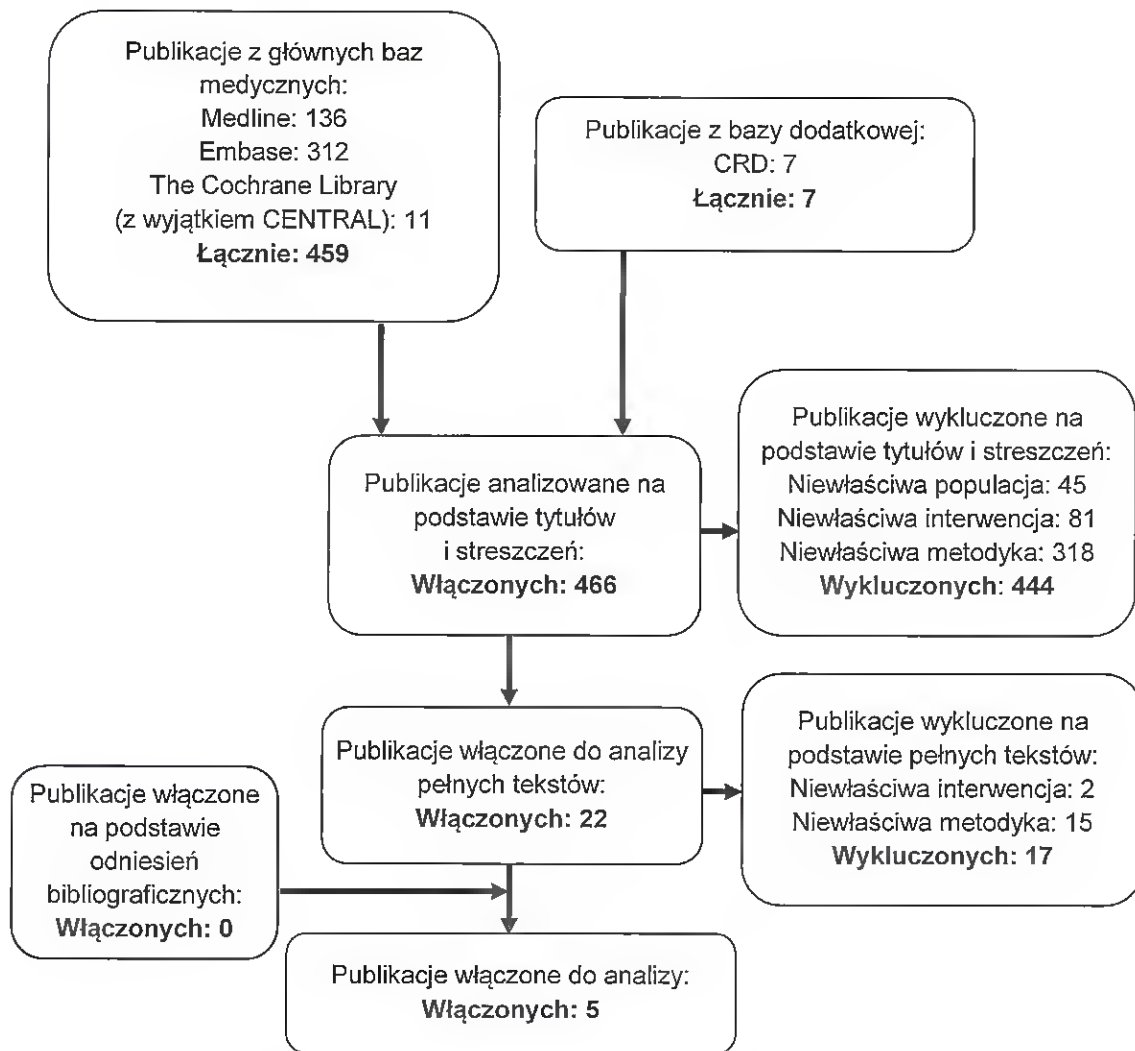
¹⁹ uwzględniono publikacje z zakładki: *Cochrane Reviews, Other Reviews, Technology Assessments*;

przeszukiwanie baz w ramach włączonych przeglądów zostało zakończone najpóźniej w sierpniu 2013 roku, w związku z czym istnieje duże prawdopodobieństwo, że nie uwzględniają one nowszych danych.

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, nadiagramie PRISMA²⁰ (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 12.6.

²⁰ ang. *Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses* – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz;

Rysunek 1.
Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych do przeglądu systematycznego – I etap



Źródło: opracowanie własne na podstawie wzoru diagramu PRISMA [31]

8.4. II etap przeglądu – badania pierwotne

8.4.1. Strategia wyszukiwania

W II etapie wyszukiwania zastosowano w bazach głównych tę samą strategię wyszukiwania jak w etapie I (dokonano analizy tych samych abstraktów, przy czym zastosowano odrębne kryteria włączenia i wykluczenia, które zostały przedstawione w rozdziale 8.4.2). Szczegółowy jej opis przedstawiono w rozdziale 8.2.

Na stronach EMA, FDA oraz URPLWMIIPB zastosowano także czułą strategię, wykorzystując nazwy substancji czynnej oraz handlowej teryflunomidu.

W rejestrze badań klinicznych szukano badań zakończonych i nieopublikowanych, niezakończonych oraz planowanych dla teryflunomidu w leczeniu chorych z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozсіяnego w porównaniu z wybranymi komparatorami oraz badań jednoramiennych dla teryflunomidu, dlatego zastosowano zapytanie odnoszące się tylko do tego leku.

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie badań pierwotnych porównujących bezpośrednio skuteczność i bezpieczeństwo teryflunomidu z wybranymi komparatorami bądź badań jednoramiennych (lub pojedynczych ramion z RCT) oceniających teryflunomid oraz badań pierwotnych umożliwiających pośrednie porównanie teryflunomidu z wybranymi komparatorami, w przypadku jeśli nie odnaleziono badań do porównań bezpośrednich dla żadnego z nich.

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

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 12.3. Natomiast strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukiwania wybranych baz dodatkowych przedstawiono wraz z wynikami w załączniku 12.4.

8.4.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

Do analizy klinicznej zostały włączane badania spełniające kryteria zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study design* - populacja, interwencja, komparatory, punkty końcowe, metodyka), które zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

Kryteria włączenia badań:

- ⊕ **populacja:** dorośli chorzy z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego;
- ⊕ **interwencja:** teryflunomid w dawce zgodnej z zalecaną w *Charakterystyce Produktu Leczniczego Aubagio®* (14 mg raz na dobę w podaniu doustnym);
- ⊕ **komparator:**
 - interferon beta-1a w dawce 44 µg, podawany podskórnie lub w dawce 30 µg podawany domięśniowo w zależności od tolerancji raz lub 3 razy w tygodniu (dawkowanie zależy od ChPL);
 - interferon beta-1b w dawce 0,25 mg, podawany podskórnie co drugi dzień;
 - octan glatirameru w dawce 20 mg we wstrzyknięciu podskórnym, raz na dobę;
 - dowolny, na podstawie którego będzie można wykonać porównanie pośrednie, w przypadku braku możliwości wykonania porównania bezpośredniego z żadnym z wybranych komparatorów lub dowolny w przypadku badań randomizowanych, z których możliwe jest wykorzystanie wyników dla teryflunomidu z pojedynczych ramion;
 - brak w przypadku badań jednoramiennych;
- ⊕ **punkty końcowe:** podczas selekcji badań na podstawie abstraktów i pełnych tekstów nie stosowano żadnych ograniczeń do punktów końcowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa;
- ⊕ **metodyka:** badania pierwotne: badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa), badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa), badania jednoramienne

ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa teryflunomidu²¹), pojedyncze ramiona z badań randomizowanych, publikacje w językach: polskim, angielskim, niemieckim, francuskim, badania opublikowane w postaci pełnotekstowej.

Kryteria wykluczenia badań:

- ⊗ **populacja:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, np. chorzy na stwardnienie rozsiane o przebiegu pierwotnie postępującym;
- ⊗ **interwencja:** inna niż wyżej wymieniona;
- ⊗ **komparator:** niezgodne z założonymi w kryteriach włączenia;
- ⊗ **punkty końcowe:** nie dotyczy²²;
- ⊗ **metodyka:** przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania poglądowe, publikacje w językach innych niż polski, angielski, niemiecki, francuski.

Powyższe kryteria są zgodne z zapisami *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań* dotyczącymi wyszukiwania publikacji w bazach głównych, natomiast zgodnie z Wytocznymi AOTM, w celu odnalezienia dodatkowych informacji dotyczących bezpieczeństwa należy przeszukać bazy dodatkowe.

W celu identyfikacji publikacji do dodatkowej oceny bezpieczeństwa, z uwagi na założony cel wyszukiwania, nie definiowano kryteriów włączenia/wykluczenia dla komparatora. Poszukiwano bowiem publikacji dotyczących oceny bezpieczeństwa stosowania teryflunomidu, a wybrane komparatory na tym etapie analizy nie stanowiły przedmiotu oceny. Kryteria zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

Kryteria włączenia publikacji odnalezionych w bazach dodatkowych uwzględnianych w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa:

- ⊗ **populacja:** dorośli chorzy z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego;

²¹ do analizy nie włączano badań jednoramiennych dla komparatora

²² Punkty końcowe nie stanowiły kryterium wykluczenia badań na poziomie abstraktów ani pełnych tekstów, jeśli w badaniach oceniano zarówno istotne dla oceny skuteczności i bezpieczeństwa punkty końcowe, jak i mniej istotne punkty końcowe (np. farmakokinetyka i farmakokinetyka) w analizie uwzględniano jedynie te istotne dla oceny skuteczności i bezpieczeństwa

- ⊗ **interwencja:** teryflunomid w dawce zgodnej z zalecaną w *Charakterystyce Produktu Leczniczego Aubagio®* (14 mg raz na dobę w podaniu doustnym);
- ⊗ **punkty końcowe:** profil bezpieczeństwa;
- ⊗ **metodyka:** publikacje dotyczące dodatkowej oceny bezpieczeństwa analizowanej interwencji, publikacje w językach: polskim, angielskim, niemieckim, francuskim, opracowania opublikowane w postaci pełnotekstowej.

Kryteria wykluczenia publikacji odnalezionych w bazach dodatkowych uwzględnianych w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa:

- ⊗ **populacja:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, np. chorzy na stwardnienie rozsiane o przebiegu pierwotnie postępującym;
- ⊗ **interwencja:** inna niż wyżej wymieniona;
- ⊗ **punkty końcowe:** punkty końcowe dotyczące skuteczności oraz punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki itp.;
- ⊗ **metodyka:** inna niż wyżej wymieniona.

8.4.3. Badania włączone

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 475 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

Dodatkowo przeszukano:

- ⊗ stronę internetową EMA, w której odnaleziono 264 publikacje;
- ⊗ stronę internetową FDA, w której odnaleziono 17 publikacji;
- ⊗ stronę internetową URPLW MiPB, w której nie odnaleziono publikacji.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 13 publikacji.

Włączono jedno badanie eksperymentalne porównujące bezpośrednio teryflunomid z jednym z wybranych komparatorów (tj. IFN beta-1a):

- * badanie *TENERE* (publikacja *Vermersch 2013*) [102].

Dodatkowo włączono jedną publikację (*EMA 2013* [96]) na podstawie odniesień bibliograficznych, w której przedstawiono dodatkowe dane dla badania *TENERE* (publikacja *Vermersch 2013* [102]).

Ponadto odnaleziono 3 badania randomizowane (łącznie 8 publikacji) porównujące TER z placebo (PLC), z których do analizy skuteczności i bezpieczeństwa interwencji wykorzystano pojedyncze ramiona (tj. grupy chorych stosujących TER 14 mg):

- ⊗ badanie *TOWER* (publikacja *Confavreux 2014* [95], *Miller 2014* [97]);
- ⊗ badanie *TEMSE* (publikacje *O'Connor 2013* [100], *Wolinsky 2013* [103], *Miller 2012* [98], *O'Connor 2011* [101]);
- * badanie *O'Connor 2006* [99] wraz z publikacją *Confavreux 2012* [94].

Nie odnaleziono dodatkowych danych dotyczących efektywności praktycznej analizowanej interwencji.

W wyniku przeszukania publikacji na stronach FDA, EMA i URPLWMIPB odnaleziono 2 publikacje spełniające kryteria włączenia do przeglądu systematycznego oraz dodatkowych danych dotyczących profili bezpieczeństwa teryflunomidu:

- ⊗ *Charakterystyka Produktu Leczniczego Aubagio®* [104];
- ⊗ dokument wydany przez FDA w 2012 roku [105];

Dodatkowo od Zamawiającego otrzymano dodatkową publikację do dodatkowej oceny bezpieczeństwa, tj. *Periodic Benefit-Risk Evaluation Report/Periodic Safety Update Report (PBRER/PSUR 2014)*²³ [106]

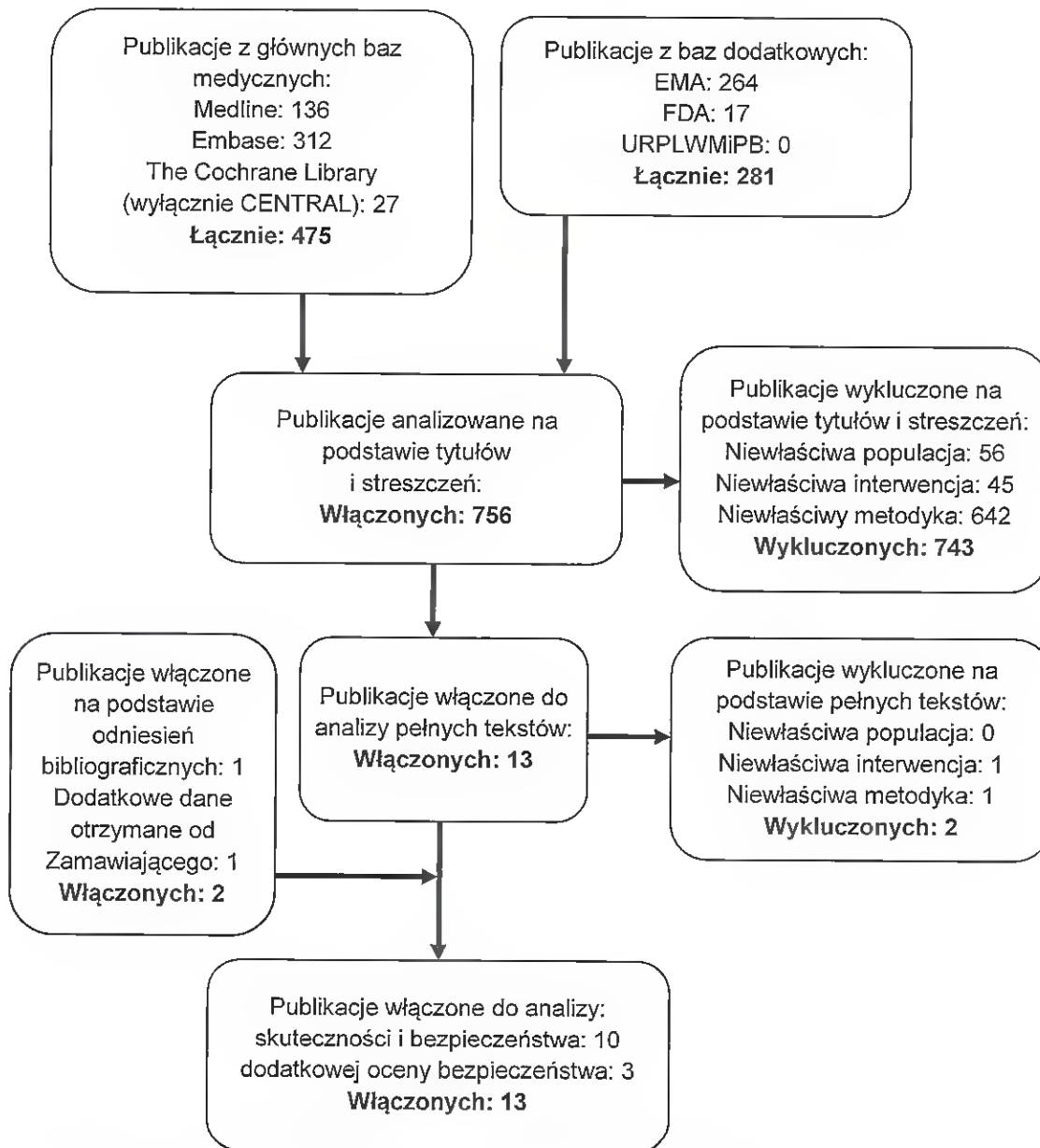
Ponadto w trakcie przeszukiwania rejestru badań klinicznych odnaleziono 5 publikacji opisujących badania kliniczne, w tym 3 trwające, lecz nierekrutujące chorych oraz 2 trwające w fazie rekrutacji. Badania zestawiono w tabeli znajdującej się w załączniku 12.1.

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA (Rysunek 2). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik

²³ ang. *Periodic Safety Update Report/Periodic Benefit Risk Evaluation Report* – okresowa ocena bezpieczeństwa/okresowy raport dotyczący oceny stosunku korzyści do ryzyka

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 12.6.

Rysunek 2.
Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych do przeglądu systematycznego – II etap



Źródło: opracowanie własne na podstawie wzoru diagramu PRISMA [31]

8.5. Ocena jakości badań

Przeglądy systematyczne oceniono pod kątem spełniania kryteriów Cook [9]. W załączniku 12.7 (Tabela 100) przedstawiono opis kryteriów.

Badania eksperymentalne z grupą kontrolną oceniono w skali Jadad [20]. W załączniku 12.7 przedstawiono wzór skali (Tabela 101).

Dodatkowo, wpływ jakości badań na wyniki poszczególnych punktów końcowych oceniono w skali GRADE²⁴ [18] (Tabela 102, załącznik 12.7).

8.6. Analiza statystyczna

Skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania teryflunomidu oraz IFN beta-1a porównano wykorzystując programy RevMan 5.2 oraz Microsoft Excel 2007. Dla wyników o charakterze dychotomicznym (np. liczba chorych, u których wystąpiło niepowodzenie leczenia) obliczano 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. 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. ocena satysfakcji z leczenia na postawie kwestionariusza TSQM²⁵) wykorzystywano wskaźnik różnicy średnich (**MD**, ang. *mean difference*) oraz 95% przedział ufności. W analizie przedstawiono również wyniki dla hazardu względnego (**HR**, ang. *hazard ratio*)²⁶ w przypadku, gdy zostały one podane w badaniach.

Parametr **NNT** (ang. *number needed-to-treat* – liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego) obliczano, gdy parametr RD był istotny statystycznie (IS). W przypadku wyników niekorzystnych dla ocenianej interwencji zamiast

²⁴ ang. *The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* – system służący do oceny jakości danych i klasyfikacji siły zaleceń;

²⁵ ang. *Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication* – kwestionariusz służący do oceny satysfakcji z leczenia

²⁶ interpretacyjnie parametr HR jest zbliżony do parametru ryzyka względnego. Hazard względny stosuje się przede wszystkim do danych uciętych, tj. takich, dla których nie posiada się wszystkich obserwacji (np. wyznaczenie ryzyka wystąpienia progresji choroby podczas, gdy w chwili zakończenia badania progresja choroby nie wystąpiła u wszystkich chorych).

NNT interpretowano wyniki z wykorzystaniem parametru **NNH** (ang. *number needed-to-harm* – liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego). 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).

Błąd standardowy różnicy średnich obliczano jako pierwiastek z sumy kwadratów błędów standardowych poszczególnych średnich. 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 5.2 odczytywano bezpośrednio z badań. W przypadku, gdy autorzy zamiast odchylenia standardowego podawali błąd standardowy, zakres bądź przedział ufności 95%, odchylenie standardowe obliczano na podstawie powyższych danych zakładając, że zmienna losowa ma rozkład normalny. Błędy standardowe mnożono przez pierwiastek z liczby chorych, natomiast zakresy dzielono przez 4, a przedziały ufności 95% dzielono przez 3,92 i mnożono przez pierwiastek z liczby chorych.

Poniżej przedstawiono podsumowanie opisanych wskaźników i ich interpretację.

Tabela 13.
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 ²⁷	Dla wyników o charakterze dychotomicznym	Prawdopodobieństwo wystąpienia określonego punktu końcowego w grupie badanej jako procent prawdopodobieństwa w grupie kontrolnej
HR	Nieobliczany, podany w badaniu	Interpretacja zbliżona do RR, parametr określa część ryzyka podstawowego pozostałą po interwencji

²⁷ ryzyko względne – ang. *relative risk*

Parametr	Kiedy liczony	Interpretacja
MD	Dla wyników o charakterze ciągłym	Miara bezwzględna, wyrażająca różnicę wartości przeciętnych (średnich) w analizowanych grupach
Peto 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

Źródło: opracowanie własne

8.7. Charakterystyka włączonych opracowań wtórnych – przeglądów systematycznych

Odnaleziono 5 przeglądów systematycznych spełniających kryteria włączenia do analizy: populacji i interwencji podane w rozdziale 8.3.2. (zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*). Włączone do analizy przeglądy systematyczne to: *Hutchinson 2014*, *Wingerchuk 2014*, *Brunetti 2013*, *Hadjigeorgiou 2013*, i *He 2012*.

Odnalezione przeglądy spełniają co najmniej 4 kryteria systematyczności według Cook. W ramach analizy nie odnoszono się do wniosków z przeglądów dotyczących grup chorych leczonych teryflunomidem w dawce 7 mg. Opracowania dotyczą porównań TER vs PLC lub TER vs IFN beta, a dodatkowo w ramach dwóch przeglądów przeprowadzono metaanalizy sieciowe, w których porównywano TER z innymi lekami stosowanymi w terapii MS.

Zgodnie z wnioskami przeglądów systematycznych, TER w porównaniu z PLC istotnie statystycznie redukuje narastanie niepełnosprawności, zmniejsza roczną częstość rzutów (ARR, ang. *annual relapse rate*) (różnica nie była istotna statystycznie w badaniu II fazy, ale ARR pozostawała na niskim poziomie w grupie TER przez cały okres badania) oraz korzystnie wpływa na zmiany w obrazie MRI (m.in. zwiększa redukcję zmiany w liczbie w liczbie hipointensywnych ognisk w obrazach T1-zależnych względem wartości początkowych). Ponadto w grupie leczonej TER odnotowano istotnie statystycznie wyższy odsetek chorych wolnych od rzutów niż w grupie PLC.

Na podstawie wyników przeglądów systematycznych można stwierdzić, że TER jest lekiem dobrze tolerowanym. W opracowaniach najczęściej wymieniane zdarzenia niepożądane występujące u chorych stosujących TER to wzrost aktywności transaminaz, limfopenia, nadciśnienie tętnicze krwi, biegunka, nudności, łysienie, parestezje, grypa oraz ból głowy.

W przeglądzie *Wingerchuk 2014* nie odnotowano różnic w skuteczności dla porównania z IFN beta-1a. Z kolei w przeglądzie *Brunetti 2013* podano, że ocena istotności statystycznej ARR nie była możliwa, jednak wyniki są zbliżone dla obu grup. Natomiast odsetek chorych, u których wystąpiło niepowodzenie terapii, definiowane jako pierwsze wystąpienie potwierdzonego rzutu lub trwałe przerwanie leczenia, w grupie TER był niższy niż w grupie IFN beta.

W porównaniu z innymi lekami w przypadku większości punktów końcowych, w tym liczby chorych wolnych od rzutów choroby, nie odnotowano istotnych statystycznie różnic.

W porównaniu do fingolimodu i IFN beta-1a w dawkach 30 i 22 µg, w grupie chorych przyjmujących TER liczba chorych wolnych od narastania niepełnosprawności była większa, lecz różnica nie była istotna statystycznie. Różnica między grupami w odniesieniu do odsetka chorych, u których wystąpiło narastanie niepełnosprawności była istotna statystycznie jedynie dla porównania z IFN beta-1a w dawce 44 µg oraz GLA na niekorzyść TER.

W porównaniu z IFN beta-1a w dawce 30 µg, natalizumabem oraz fingolimodem nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do bezpieczeństwa.

Ponadto w ramach przeglądu *Hutchinson 2014* wykonano porównanie pośrednie z lekiem BG-12. Lek ten istotnie statystycznie zmniejsza ARR w porównaniu z TER. W odniesieniu do stałego narastania niepełnosprawności nie odnotowano istotnych statystycznie zmian. W porównaniu do BG-12, GLA, IFN beta-1a i 1b, fingolimodu i natalizumabu, roczna częstość występowania reakcji w miejscu podania, objawów grypopochodnych, depresji, leukopenii, zakażeń dolnych dróg oddechowych, bólu brzucha i uderzeń gorąca była mniejsza w grupach przyjmujących TER. Rzadziej występowały także ból głowy i zmęczenie w grupach stosujących TER niż w przypadku grup przyjmujących IFN i natalizumab (w przypadku bólu głowy także w grupie stosującej fingolimod). Z kolei biegunka oraz wzrost aktywności ALAT występowały częściej w grupach stosujących TER niż w grupach stosujących BG-12, GLA, IFN beta-1a i 1b, fingolimod i natalizumab. Natomiast zmęczenie i grypa, pojawiały się z porównywalną częstością w grupach stosujących BG-12, GLA lub fingolimod i w grupie przyjmującej TER.

Szczegółową charakterystykę wszystkich włączonych przeglądów systematycznych i wnioski autorów przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 14.
Charakterystyka oraz wnioski z przeglądów systematycznych oceniających teryflunomid u chorych na stwardnienie rozsiane

Przeгляд systematyczny	Włączone badania	Wnioski*
<p><i>Hutchinson 2014</i></p>	<p>W ramach przeglądu systematycznego przeprowadzono metaanalizę sieciową leczenia mieszanego, do której włączono 27 badań RCT, w tym 2 badania dla porównania TER vs PLC przeprowadzone na chorych na RRMS. Przeszukane bazy danych (data ostatniego wyszukiwania): Medline, Embase oraz the Cochrane Library (15 listopada 2012).</p>	<p>Roczna częstość rzutów</p> <p>⊛ Wykazano, że w grupach stosujących BG-12 ARR była istotnie statystycznie niższa niż w grupie przyjmującej TER.</p> <p>Stale narastanie niepełnosprawności</p> <p>⊛ Stosowanie BG-12 wiązało się z mniejszą częstością występowania stalego narastania niepełnosprawności w porównaniu do TER, jednak wynik ten nie był istotny statystycznie.</p> <p>Profil bezpieczeństwa</p> <p>⊛ W porównaniu do BG-12, GLA, IFN beta-1a i 1b, fingolimodu i natalizumabu, roczna częstość występowania reakcji w miejscu podania, objawów grypopodobnych, depresji, leukopenii, zakażeń dolnych dróg oddechowych, bólu brzucha i uderzeń gorąca była mniejsza w grupach przyjmujących TER.</p> <p>⊛ Ból głowy i zmęczenie w grupach stosujących TER pojawiały się w ciągu roku rzadziej niż w przypadku grup przyjmujących IFN i natalizumab (w przypadku bólu głowy także w grupie stosującej fingolimod).</p> <p>⊛ W grupach stosujących BG-12, GLA, IFN beta-1a i 1b, fingolimod i natalizumab roczna częstość występowania biegunki oraz wzrostu aktywności ALAT była mniejsza niż w przypadku TER.</p> <p>⊛ Zmęczenie i grypa, pojawiały się z porównywalną częstością w grupach stosujących BG-12, GLA lub fingolimod i w grupie przyjmującej TER.</p>
<p><i>Wingerchuk 2014</i></p>	<p>Nie podano dokładnej liczby badań, jednak w przeglądzie analizowane są 2 opublikowane badania przeprowadzone na chorych na RRMS dla porównania TER vs PLC. W przeglądzie omawiane jest także jedno nieopublikowane badanie dla porównania TER vs IFN beta-1a.</p>	<p>Stale narastanie niepełnosprawności</p> <p>⊛ TER istotnie statystycznie redukuje narastanie niepełnosprawności oraz zmniejsza częstość rzutów w porównaniu do PLC.</p> <p>⊛ TER nie wykazał istotnej statystycznie różnicy w porównaniu z IFN beta-1a.</p> <p>Profil bezpieczeństwa</p> <p>⊛ TER jest zwykle dobrze tolerowany, do najczęstszych zdarzeń niepożądanych zalicza się limfopenię, wzrost aktywności transaminaz (na podstawie dowodów uzyskanych dla leflunomidu można wnioskować, że istnieje ryzyko wystąpienia ciężkiej hepatotoksyczności)²⁸, nadciśnienie tętnicze krwi, nudności, biegunka, neuropatia obwodowa, ostra niewydolność nerek oraz łysienie.</p>

²⁸ Stosowanie zalecanej dawki teryflunomidu i leflunomidu powoduje osiągnięcie podobnego stężenia teryflunomidu w osoczu, w związku z tym teryflunomid również może wiązać się z ryzykiem hepatotoksyczności [105].

Przegląd systematyczny	Włączone badania	Wnioski*
<p>Przeszukane bazy danych (data ostatniego wyszukiwania): Medline, PubMed, Embase, Cochrane Database of Systematic Reviews oraz CENTRAL (31 sierpnia 2013)</p> <p>Włączono 6 badań przeprowadzonych na chorych na RRMS i SPMS (chorzy na SPMS stanowili niewielki odsetek), w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> * 1 badanie dla porównania TER vs IFN beta; * 3 badania dla porównania TER vs PLC; * 1 badanie dla porównania TER+GLA vs PLC+GLA; * 1 badanie dla porównania TER+IFN beta vs PLC+IFN beta. <p>Pozostałe włączone publikacje są badaniami oceniającymi farmakokinetykę TER lub opracowaniami poglądowymi.</p> <p>Przeszukane bazy danych (data ostatniego wyszukiwania): PubMed/Medline, Web of Science, International Pharmaceutical Abstracts, Academic Search Premier, Science Citation Index oraz krajowy rejestr badań klinicznych (6 maja 2013).</p>	<p>Ocena skuteczności i bezpieczeństwa TER na podstawie badania II fazy (TER vs PLC)</p> <p>Zmiany w obrazie MRI</p> <ul style="list-style-type: none"> * TER wykazał istotną statystycznie przewagę w skuteczności ocenianej za pomocą obrazów MRI w porównaniu z PLC. <p>Roczna częstość rzutów</p> <ul style="list-style-type: none"> * W grupie TER ARR była mniejsza niż w grupie PLC, jednak różnica między grupami nie była istotna statystycznie. W fazie przedłużonej badania potwierdzono trwały odpowiedź na leczenie. ARR pozostała niska w grupie stosującej TER. <p>Profil bezpieczeństwa</p> <ul style="list-style-type: none"> * W obu grupach odnotowano podobne działania niepożądane. Zapalenie nosogardzieli, łysienie, nudności, wzrost aktywności ALT, parestezje, ból pleców, ból kończyn, biegunkę, ból stawów raportowano częściej u chorych leczonych TER. <p>Ocena skuteczności i bezpieczeństwa TER na podstawie badań III fazy (TER vs PLC)</p> <p>Zmiany w obrazie MRI</p> <ul style="list-style-type: none"> * TER wykazał istotną statystycznie przewagę w skuteczności ocenianej za pomocą obrazów MRI w porównaniu z PLC. <p>Roczna częstość rzutów</p> <ul style="list-style-type: none"> * W grupie TER ARR była mniejsza niż w grupie PLC, a różnica między grupami była istotna statystycznie. <p>Chorzy wolni od rzutów</p> <ul style="list-style-type: none"> * W grupie TER odsetek chorych wolnych od rzutów był istotnie statystycznie wyższy niż w grupie PLC. <p>Narastanie niepełnosprawności</p> <ul style="list-style-type: none"> * TER wykazał istotną statystycznie redukcję w narastaniu niepełnosprawności ocenianą za pomocą skali EDSS w porównaniu z PLC. <p>Skuteczność TER została potwierdzona także w fazie przedłużonej badania.</p> <p>Profil bezpieczeństwa</p> <ul style="list-style-type: none"> * W obu grupach raportowano podobne zdarzenia niepożądane u zbliżonego odsetka chorych. Najczęściej raportowano wzrost aktywności ALT i gammaglutamylotransferazy (GGT), łysienie, zapalenie oskrzeli, biegunkę, grype, nudności, 	

Przeгляд systematyczny	Włączone badania	Wnioski*
<p><i>Hadjigeorgiou 2013</i></p>	<p>W ramach przeglądu wykonano metaanalizę sieciową, do której włączono 48 badań, w tym 1 badanie dla porównania TER vs PLC, przeprowadzone na chorych na RRMS i SPMS (chorzy na SPMS stanowili niewielki odsetek. Przeszukane bazy danych (data ostatniego wyszukiwania): PubMed i CENTRAL (12 listopada 2012)</p>	<p>ból głowy, parestezje, zapalenie zatok, ból nadbrzusza. Łysienie, nudności, wzrost aktywności ALT i białąkę odnotowano u nieznacznie większego odsetka chorych leczonych TER.</p> <p>Ocena skuteczności i bezpieczeństwa TER na podstawie badania III fazy (TER vs IFN)*</p> <p>Roczna częstość rzutów</p> <p>* Ocena istotności statystycznej ARR nie była możliwa, jednak wyniki są zbliżone dla obu grup.</p> <p>Niepowodzenie terapii</p> <p>* W grupie TER odsetek chorych, u których wystąpiło niepowodzenie terapii, definiowane jako pierwsze wystąpienie potwierdzonego rzutu lub trwale przerwanie leczenia, był niższy niż w grupie IFN beta.</p> <p>Chorzy wolni od rzutów choroby:</p> <p>* W porównaniu do fingolimodu i IFN beta-1a w dawce 30 µg, w grupie chorych przyjmujących TER liczba chorych wolnych od rzutów choroby była większa, lecz różnica między grupami nie była istotna statystycznie.</p> <p>* Większą liczbę chorych wolnych od rzutów choroby obserwowano w przypadku grup stosujących GLA, mitoksantron, natalizumab, IFN beta-1a w dawkach 22 i 44 µg oraz IFN beta-1b niż w grupie stosującej TER.</p> <p>Chorzy wolni od narastania niepełnosprawności:</p> <p>* W porównaniu do fingolimodu i IFN beta-1a w dawkach 30 i 22 µg, w grupie chorych przyjmujących TER liczba chorych wolnych od narastania niepełnosprawności była większa, lecz nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami.</p> <p>* Większą liczbę chorych wolnych od narastania niepełnosprawności obserwowano w przypadku grup stosujących GLA, mitoksantron, natalizumab, IFN beta-1a w dawce 44 µg oraz IFN beta-1b niż w grupie stosującej TER, lecz różnica między grupami na niekorzyść TER była istotna statystycznie jedynie dla porównania z GLA oraz z IFN beta-1a w dawce 44 µg.</p> <p>Profil bezpieczeństwa:</p> <p>* W grupie stosującej TER odnotowano mniejszą częstość występowania zdarzeń niepożądanych w porównaniu do grupy przyjmującej IFN beta-1a w dawce 30 µg, lecz różnica między grupami nie była istotna statystycznie.</p> <p>* W przypadku porównania częstości występowania zdarzeń niepożądanych, w grupach stosujących natalizumab oraz fingolimod, odnotowano mniejszą częstość ich występowania niż w grupie stosującej TER, lecz różnica między grupami nie była istotna statystycznie.</p>
<p><i>He 2012</i></p>	<p>Włączono 2 badania przeprowadzone na chorych na RRMS, PRMS i SPMS (chorzy na SPMS i PRMS stanowili niewielki odsetek), w tym:</p> <p>* 1 badanie dla porównania</p>	<p>Ocena skuteczności i bezpieczeństwa TER na podstawie badania III fazy (TER vs PLC):</p> <p>Roczna częstość rzutów</p> <p>* W grupie stosującej TER ARR była mniejsza niż w grupie PLC, a różnica między grupami była istotna statystycznie.</p> <p>Stale narastanie niepełnosprawności (estymowane)</p> <p>* W grupie stosującej TER stale narastanie niepełnosprawności (estymowane) obserwowano w czasie ≥ 12 tygodni</p>

Przegląd systematyczny	Włączone badania	Wnioski*
<p>TER vs PLC; 1 badanie dla porównania TER+IFN beta vs PLC+ IFN beta.</p> <p>Przeszukane bazy danych (data ostatniego wyszukiwania): the Cochrane Multiple Sclerosis and Rare Diseases of the Central Nervous System Group Specialised Register (27 czerwca 2012). Przeszukanie referencji w odnalezionych badaniach (od 2004 do czerwca 2012).</p>	<p>u mniejszego odsetka chorych w porównaniu z PLC, a różnica między grupami była istotna statystycznie.</p> <p>Zmiany w obrazie MRI</p> <p>Stosowanie TER wiązało się z istotnie statystycznie mniejszą liczbą ognisk oznaczonych gadolinem w obrazach T1-zależnych w porównaniu do PLC;</p> <p>Istotnie statystycznie większą redukcję zmiany w liczbie hipointensywnych ognisk w obrazach T1-zależnych względem wartości początkowych odnotowano w grupie chorych przyjmujących TER.</p> <p>Profil bezpieczeństwa</p> <p>Częstość występowania zdarzeń niepożądanych oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych była zbliżona w grupach stosujących PLC i TER.</p> <p>Spośród zdarzeń niepożądanych raportowanych u co najmniej 10% chorych w grupie stosującej TER w porównaniu do chorych przyjmujących PLC rzadziej obserwowano zapalenie nosogardzieli, ból pleców, ból rak i nóg. Zdarzenia takie jak: ból głowy, biegunka, zmęczenie, wzrost aktywności ALAT, nudności, przeczyszczenie włosów, grypa, zakażenie dróg moczowych pojawiały się rzadziej w przypadku chorych stosujących PLC. Nie odnotowano zgonów w żadnej z grup.</p> <p>Wzrost aktywności ALAT ($\geq 1x$ powyżej GGN²⁹) występował się częściej w przypadku grupy TER, natomiast wzrost aktywności ALAT ($\geq 3x$ powyżej GGN) pojawiał się również często w obu grupach.</p> <p>Spadek liczby neutrofilów i limfocytów był nieznacznie większy w grupie TER w porównaniu z grupą PLC.</p> <p>W żadnej z grup nie odnotowano przypadków ciężkich infekcji oportunistycznych, a częstość występowania ciężkich infekcji była zbliżona między grupami.</p> <p>Występowanie nowotworów złośliwych (raka piersi, raka tarczycy i raka szyjki macicy) raportowano znacznie częściej w przypadku chorych przyjmujących PLC niż w grupie chorych otrzymujących TER.</p> <p>Zdarzenia niepożądane związane z podwyższeniem ciśnienia krwi oraz reakcjami nadwrażliwości skóry pojawiały się rzadziej u chorych stosujących PLC. W przypadku żadnego z chorych wzrost ciśnienia nie doprowadził do przerwania leczenia.</p>	<p>Przegląd z informacją zamieszczoną w przeglądzie, ocena istotności statystycznej nie była możliwa ze względu na nieopublikowane dane;</p> <p>Źródło: opracowanie własne</p>

²⁹ górna granica normy

8.8. Włączone badania pierwotne

8.8.1. Charakterystyka włączonych badań pierwotnych

Do analizy włączono jedno badanie randomizowane – *TENERE*, pojedynczo zaślepienie oceniające skuteczność i bezpieczeństwo TER w dawce 14 mg w porównaniu z IFN beta-1a oraz trzy badania (*TOWER*, *TEMSSO*, *O'Connor 2006*) randomizowane podwójnie zaślepienie (badanie *TOWER* było potrójnie zaślepienie), w których porównywano teryflunomid z placebo, w związku z czym analizowano z nich tylko jedno ramię (tj. grupę chorych stosujących TER w dawce 14 mg)³⁰.

Podejście do testowanej hipotezy badawczej we wszystkich badaniach miało na celu wykazanie przewagi interwencji badanej nad kontrolną (*superiority*). Badania zostały zaklasyfikowane do kategorii IIA wg klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii. Wiarygodność publikacji oceniono za pomocą skali Jadad. Najniższą ocenę (tj. 3 punkty na 5) otrzymało badanie *TENERE*, a najwyższą ocenę (tj. 5/5) badanie *TOWER*. Pozostałe dwa badania otrzymały ocenę 4/5 w skali Jadad.

Badania *TENERE* oraz *TOWER* trwały do 48 tygodni od randomizacji ostatniego chorego, przy czym część wyników estymowano na dłuższe okresy obserwacji (odpowiednio maks. 96 tyg. i maks. 132 tygodnie). W badaniu *TENERE* maksymalny okres leczenia wynosił 115 tygodni. Badanie *TEMSSO* trwało 108 tygodni, natomiast jego faza rozszerzona trwała do 292 tyg. Z kolei w badaniu *O'Connor 2006* okres obserwacji wynosił 36 tygodni, a czas trwania leczenia dla całego badania (badanie podstawowe i faza przedłużona) wynosił maksymalnie 8,5 roku.

We wszystkich badaniach uczestniczyli dorośli chorzy na RRMS. Do badań włączano także chorych na SPMS i PRMS, jednak odsetek tych chorych był nieznaczny (1-12%).

Liczebność populacji w badaniach włączonych była stosunkowo wysoka. W badaniu *TOWER* oraz *TEMSSO* liczebność grup była bardzo zbliżona (odpowiednio 372 i 359 chorych). W badaniu *TENERE* do każdej z grup włączono ponad 100 chorych. Najmniej liczna była grupa z badania *O'Connor 2006* (ok. 60 chorych).

³⁰ placebo nie stanowi komparatora w analizie, jednak zgodnie z kryteriami włączenia możliwe było włączenie pojedynczych ramion z badań RCT, bez względu na stosowany w tych badaniach komparator

Teryflunomid we wszystkich włączonych badaniach podawany był doustnie w dawce 14 mg. W badaniu *TENERE* w grupie kontrolnej stosowano podskórnie IFN beta-1a w maksymalnej dawce 44 µg.

Włączone do analizy badania były zbliżone pod względem metodyki i populacji. W grupach badanych stosowano taką samą interwencję. Liczebność grup była zbliżona we wszystkich badaniach. Największe różnice odnotowano w okresach obserwacji.

Wstępną charakterystykę badań włączonych przedstawiono w poniższej tabeli, natomiast szczegółową charakterystykę każdego z badań zamieszczono w Załączniku (rozdział 12.5).

Tabela 15.
Charakterystyka badań włączonych do analizy

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja (TER 14 mg)	Komparator (IFN beta-1a)*
TER vs IFN beta-1a							
	Randomizowane, pojedynczo zaslepione; IIA; <i>superiority</i>	Jadęd: 3/5	Badanie zakończyło się 48 tyg. od chwili zrandomizowania ostatniego chorego, maks. okres leczenia wynosił ok. 115 tyg., mediana leczenia wynosiła 60, 1 tyg. i 64,2 tyg., odpowiednio dla IFN beta-1a i TER.	Dorośli chorzy na RRMS (do badania włączono także chorych na SPMS i PRMS, jednak odsetek tych chorych był niewielki)	Grupa badana: N=111 Grupa kontrolna: N=104	TER 14 mg p.o. podawany w postaci pojedynczej dawki. Dozwolone było podanie TER niezależnie od posiłków. Procedura eliminacji (wyplukiwania): Chorzy, którzy przerwali stosowanie TER zostali poddani przyspieszonej procedurze oczyszczającej przy użyciu cholestyraminy w dawce 8 g 3 razy dziennie lub proszku zawierającego węgiel aktywowany. Proszek ten podawano w dawce 50 g 4 razy dziennie przez 11 dni.	IFN beta-1a s.c. 3/tyg. Początkowa dawka podawana przez pierwsze 2 tyg. IFN beta-1a 8,8 µg. Przez kolejne 2 tyg. chorzy otrzymywali IFN beta-1a 22 µg. Ostatecznie dawkę zwiększono do 44 µg i taką dawkę podawano do chwili zakończenia badania. Jeśli dawka ta nie była tolerowana przez chorego, redukowano ją do 22 µg.

TENERE

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja (TER 14 mg)	Komparator (IFN beta-1a)*
TOLEW	Randomizowane, zaślepienie, IIA; <i>superiority</i>	Jadad: 5/5	Zakres czasu leczenia wynosił 48 tyg. (maksymalnie estymowany na 132 tyg. dla części punktów końcowych). Badanie zostało zakończone w 48 tyg. od randomizacji ostatniego chorego. Mediana czasu trwania leczenia z zastosowaniem TER wynosiła 588 (351-765) dni.	Dorośli chorzy na RRMS (włączono także chorych na SPMS i PRMS, jednak odsetek tych chorych był niewielki).	Grupa badana: N=372	Interwencja badana: TER 14 mg p.o. podawany w postaci pojedynczej dawki. Procedura eliminacji (wyplukiwania): Chorzy, którzy przegrali stosowanie TER zostali poddani przyspieszonej, trwającej 11 dni, procedurze oczyszczającej przy użyciu węgla aktywowanego (w dawce 50 g co 6 godz.) lub cholestyraminy (w dawce 8 g co 8 godz.).	
TEM50	Randomizowane, podwójnie zaślepienie; IIA; <i>superiority</i>	Jadad: 4/5	108 tyg. (faza rozszerzona trwała do 292 tyg.). Mediana czasu trwania leczenia TER w dawce 14 mg wynosiła 762 dni.	Dorośli chorzy na RRMS (włączono także chorych na SPMS i PRMS, jednak odsetek tych chorych był niewielki).	Grupa badana: N=359 Grupa badana (faza przedłużona) N=250	Interwencja badana: TER 14 mg p.o. podawany w postaci pojedynczej dawki doustnej przez 108 tyg. Po zakończeniu badania podstawowego, chorzy zakwalifikowani do fazy przedłużonej, otrzymywali TER 14 mg p.o. w postaci pojedynczej dawki. Procedura eliminacji (wyplukiwania): Chorzy, którzy przegrali stosowanie TER zostali poddani 11-dniowej procedurze oczyszczającej przy użyciu węgla aktywowanego lub cholestyraminy. Leczenie wspomagające: W przypadku podejrzenia lub potwierdzenia wystąpienia rzutu choroby chorzy, zgodnie z decyzją badacza, mogli otrzymać kortykosteroidy i.v. Zalecane było podanie raz dziennie przez 3-5 dni metyloprednizolonu sodu bursztynianu 1 g.	

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja (TER 14 mg)	Komparator (IFN beta-1a)*
O'Connor 1008	Randomizowane, podwójnie zaslepione; IIA; superiority	Jadad: 4/5	Okres obserwacji w badaniu podstawowym wynosił 36 tyg., natomiast mediana czasu trwania leczenia dla całego badania (badanie podstawowe i faza przedłużona) wynosiła 7,1 lat (zakres: 0,05; 8,5 roku).	Dorośli chorzy na RRMS (włączono także chorych na SPMS, jednak odsetek tych chorych był niewielki).	Badanie podstawowe: Grupa badana N=57 Faza rozszerzona: Ocena skuteczności N=40 Ocena bezpieczeństwa: N=66*	Interwencja badana: TER w dawce 14 mg. W celu szybszego osiągnięcia stanu równowagi stężenia leku w pierwszym tygodniu leczenia chorzy otrzymywali TER w postaci podwójnej dawki (dwie tabletki/dobę), a następnie przez pozostałe 35 tyg. TER był podawany w postaci pojedynczej dawki p.o. Po zakończeniu badania podstawowego chorzy zakwalifikowani do fazy przedłużonej otrzymywali TER 14 mg p.o. w postaci pojedynczej dawki.	

* dotyczy jedynie badania TENERE;

** uwzględniono także chorych, którzy w badaniu podstawowym stosowali placebo, a w fazie rozszerzonej badania teryflunomid

Źródło: opracowanie własne

8.8.2. Punkty końcowe

W analizie oceniano wszystkie punkty końcowe, które mają znaczenie w leczeniu chorych z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozlanego.

Na podstawie badania *TENERE* analizowano punkty końcowe odnoszące się do:

- jakości życia;
- niepowodzenia leczenia;
rzutów stwardnienia rozlanego;
profilu bezpieczeństwa.

Analiza punktów końcowych na podstawie pojedynczych ramion z badań randomizowanych stanowiła uzupełnienie wyników pochodzących z badania *TENERE*. Na podstawie tych badań analizowano punkty końcowe odnoszące się do³¹:

- jakości życia;
rzutów stwardnienia rozlanego;
oceny niepełnosprawności;
zmian w obrazie MRI;
profilu bezpieczeństwa.

W poniższych tabelach przedstawiono szczegółowe zestawienie analizowanych punktów końcowych w badaniu *TENERE* oraz w badaniach randomizowanych, z których wykorzystano pojedyncze ramiona, tj. *TOWER*, *TEMPO* oraz *O'Connor 2006* (Tabela 16) oraz ich definicje, sposoby analizy, interpretację i określenie istotności klinicznej (Tabela 17).

³¹ Wyniki z pojedynczych ramion RCT dla TER starano się zestawić z możliwie najbardziej zbliżonymi okresami obserwacji pochodzącymi z badania *TENERE* (porównanie teryflunomidu z interferonem beta-1a), wyniki oceniane przed upływem 36 tygodnia w badaniach, z których wykorzystano pojedyncze ramiona, nie zostały uwzględnione w analizie.

Tabela 16.
Punkty końcowe oceniane w badaniach włączonych do analizy

Punkt końcowy	Okres obserwacji ³²			O'Connor 2006
	TENERE	TOWER	TEMISO	
Ocena skuteczności				
Jakość życia				
Ocena zmięczenia chorego na podstawie zmiany wyniku w skali FIS względem wartości początkowych	48 tyg.	48 tyg. i 84 tyg.	108 tyg.	NIE
Ocena satysfakcji z leczenia na podstawie kwestionariusza TSQM	48 tyg.	NIE	NIE	NIE
Jakość życia na podstawie kwestionariusza SF-36 ³³	NIE	48 tyg. i 84 tyg.	NIE	NIE
Liczba chorych hospitalizowanych z powodu wystąpienia rzutu	NIE	NIE	108 tyg.	NIE
Liczba nocy spędzonych w szpitalu z powodu rzutu przypadająca na chorego	NIE	NIE	108 tyg.	NIE
Skorygowana roczna liczba nocy spędzonych w szpitalu z powodu rzutu przypadająca na chorego	NIE	48 tyg.	NIE	NIE
Skorygowana roczna częstość hospitalizacji	NIE	NIE	108 tyg.	NIE
Skorygowana roczna częstość hospitalizacji z powodu rzutu (iub. zdarzeń niepożądanych)	NIE	48 tyg.	NIE	NIE
Skorygowana roczna częstość wizyt w ratunkowej placówce medycznej	NIE	NIE	108 tyg.	NIE
Niepowodzenie leczenia				
Skumulowane prawdopodobieństwo wystąpienia niepowodzenia leczenia	24, 48 oraz 96 tyg.	NIE	NIE	NIE
Liczba chorych, u których wystąpiło niepowodzenie leczenia	maks. 115 tyg.	NIE	NIE	NIE

³² NIE – jeśli nie oceniano punktu końcowego

³³ ang. *Short Form Health Survey* – kwestionariusz oceny stanu zdrowia

Punkt końcowy	Okres obserwacji ³²			O'Connor 2006
	TENERE	TOWER	TEMISO	
Rzuty stwardnienia rozsianego				
Liczba chorych z potwierdzonymi rzutami stwardnienia rozsianego	maks. 115 tyg.	NIE	NIE	372 tyg.
Liczba chorych z co najmniej 1 rzutem	NIE	NIE	NIE	372 tyg.
Liczba chorych z 1 rzutem	NIE	NIE	108 tyg.	372 tyg.
Liczba chorych z 2 rzutami	NIE	NIE	108 tyg.	372 tyg.
Liczba chorych z 3 rzutami	NIE	NIE	108 tyg.	372 tyg.
Liczba chorych z co najmniej 4 rzutami	NIE	NIE	108 tyg.	372 tyg.
Liczba chorych wolnych od rzutów stwardnienia rozsianego	NIE	48 tyg.	108 i maks. 227 tyg.	36 tyg.
Liczba chorych, u których nie wystąpił rzut z następstwami potwierdzonymi zmianą w skali EDSS/UC – 30 dni po wystąpieniu rzutu	NIE	NIE	108 tyg.	NIE
Liczba chorych, u których nie wystąpił rzut z następstwami potwierdzonymi przez badacza – na koniec rzutu	NIE	NIE	108 tyg.	NIE
Liczba chorych, u których nie wystąpił rzut prowadzący do hospitalizacji	NIE	NIE	108 tyg.	NIE
Liczba chorych, u których nie wystąpił rzut wymagający dożylnego stosowania kortykosteroidów	NIE	NIE	108 tyg.	NIE
Liczba chorych z rzutami stwardnienia rozsianego wymagającymi stosowania steroidów	NIE	NIE	NIE	36 tyg.
Roczna częstość rzutów	NIE	NIE	NIE	36 i 372 tyg.
Skorygowany roczna częstość rzutów	maks. 115 tyg.	84 tyg.	108 i maks. 227 tyg.	NIE
Rzuty z następstwami potwierdzonymi zmianą w skali EDSS/UC	NIE	48 tyg.	108 tyg.	NIE
Rzuty z następstwami potwierdzonymi zmianą w skali EDSS/UC – 30 dni po wystąpieniu rzutu	NIE	48 tyg.	108 tyg.	NIE

Punkt końcowy	Okres obserwacji ³²		
	TENERE	TOWER	TEMISO
Rzuty z następstwami potwierdzonymi zmianą w skali EDSS/UC – 60 dni po wystąpieniu rzutu		48 tyg.	108 tyg.
Rzuty z następstwami potwierdzonymi zmianą w skali EDSS/UC – 90 dni po wystąpieniu rzutu		48 tyg.	108 tyg.
Rzuty z następstwami potwierdzonymi zmianą w skali EDSS/UC – 120 dni po wystąpieniu rzutu		48 tyg.	108 tyg.
Rzuty z następstwami potwierdzonymi zmianą w skali EDSS/UC – 150 dni po wystąpieniu rzutu		48 tyg.	108 tyg.
Rzuty z następstwami potwierdzonymi zmianą w skali EDSS/UC – 180 dni po wystąpieniu rzutu		48 tyg.	108 tyg.
Rzuty z następstwami potwierdzonymi przez badacza		48 tyg.	108 tyg.
Rzuty prowadzące do hospitalizacji		48 tyg.	108 tyg.
Rzuty wymagające dożylnego stosowania kortykosteroidów		48 tyg.	108 tyg.
Rzuty o ciężkim nasileniu		48 tyg.	NIE
Rzuty o łagodnym nasileniu w ocenie badacza w chwili wystąpienia rzutu	NIE	NIE	108 tyg.
Rzuty o umiarkowanym/ciężkim nasileniu w ocenie badacza w chwili wystąpienia rzutu	NIE	NIE	108 tyg.
Czas do wystąpienia pierwszego rzutu stwardnienia rozsianego	NIE	48 tyg.	NIE
Ocena niepełnosprawności			
Liczba chorych, u których odnotowano wzrost wyniku w skali EDSS	NIE	NIE	NIE
Zmiana wyniku w skali EDSS	NIE	48 tyg.	NIE
Liczba chorych, u których wystąpiło stałe narastanie niepełnosprawności przez okres ≥12 tyg.	NIE	132 tyg.	108 i maks. 227 tyg.
Liczba chorych, u których nie wystąpiło stałe narastanie niepełnosprawności	NIE	48 tyg.	108 tyg.
O'Connor 2006			

Punkt końcowy	Okres obserwacji ³²		
	TENERE	TOWER	TEMISO
Zmiany w obrazie MRI			
Procentowa zmiana objętości ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych MRI	NIE	NIE	NIE
Zmiana całkowitej objętości ognisk demielinizacyjnych	NIE	NIE	36 tyg.
Zmiana objętości komponentów hipointensywnych ognisk demielinizacyjnych w obrazach T1-zależnych	NIE	48 i 108 tyg.	NIE
Zmiana objętości ściślego komponentu hiperintensywnych ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych	NIE	48 i 108 tyg.	NIE
Zmiana objętości ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych MRI	NIE	48 i 108 tyg.	NIE
Zmiana skumulowanej liczby oznaczonych gadolinem	NIE	NIE	372 tyg.
Zmiana skumulowanej liczby pojedynczych ognisk aktywnych	NIE	48 i 108 tyg.	NIE
Zmiana wyniku dla objętości tkanki oznaczonej gadolinem, całkowitej objętości ognisk, objętości ognisk hipointensywnych w obrazach T1-zależnych oraz znormalizowanej objętości płynu mózgowo-rdzeniowego przy zastosowaniu metody Z-transformacji	NIE	48 i 108 tyg.	NIE
Całkowita liczba pojedynczych aktywnych ognisk demielinizacyjnych	NIE	NIE	36 tyg.
Łączna liczba pojedynczych aktywnych ognisk demielinizacyjnych przedstawione w obrazach T1 i T2-zależnych MRI/obraz	NIE	NIE	36 tyg.
Liczba nowych lub powiększających się ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych MRI/obraz	NIE	NIE	36 tyg.
Liczba nowych ognisk oraz ognisk na nowo powiększających się	NIE	NIE	372 tyg.
Liczba powiększających się ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych MRI	NIE	NIE	372 tyg.
Liczba nowych ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych MRI	NIE	NIE	372 tyg.
Liczba pojedynczych ognisk aktywnych w obrazach MRI/obraz	NIE	NIE	108 tyg.
	NIE	NIE	NIE

Punkt końcowy	Okres obserwacji ³²			O'Connor 2006
	TENERE	TOWER	TEMISO	
Liczba ognisk demielinizacyjnych z nową aktywnością w obrazach T2-zależnych MRI	NIE	NIE	NIE	372 tyg.
Liczba ognisk demielinizacyjnych oznaczonych gadolinem w obrazach T1-zależnych MRI/obraz	NIE	NIE	NIE	36 tyg.
Liczba ognisk demielinizacyjnych oznaczonych gadolinem w obrazach T1-zależnych MRI (wartość estymowana)/obraz	NIE	NIE	108 tyg.	NIE
Liczba ognisk demielinizacyjnych oznaczonych gadolinem w obrazach T2-zależnych MRI	NIE	NIE	NIE	372 tyg.
Liczba chorych z pojedynczymi aktywnymi ogniskami demielinizacyjnymi w obrazach T1 i T2-zależnych MRI	NIE	NIE	NIE	36 tyg.
Liczba chorych z ogniskami demielinizacyjnymi oznaczonymi gadolinem w obrazach T1-zależnych MRI	NIE	NIE	NIE	36 tyg.
Liczba chorych z nowymi lub powiększającymi się ogniskami demielinizacyjnymi w obrazach T2-zależnych MRI	NIE	NIE	NIE	36 tyg.
Brak obecności ognisk oznaczonych gadolinem w obrazach T1-zależnych	NIE	NIE	108 tyg.	NIE
Zmiana wskaźnika objętości mózgu w obrazach T1-zależnych	NIE	NIE	108 tyg.	NIE
Zmiana objętości mózgu w obrazie MRI	NIE	NIE	NIE	372 tyg.
Procentowa zmiana objętości mózgu w obrazie MRI	NIE	NIE	NIE	372 tyg.
Zmiana objętości istoty białej	NIE	NIE	48 i 108 tyg.	NIE
Ocena bezpieczeństwa				
Profil bezpieczeństwa	maks. 115 tyg.	48 tyg.	108 i 292 tyg.	36 i 372 tyg.

Zródło: opracowanie własne

Tabela 17.

Definicje, sposoby analizy, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy na podstawie badań **TENERE, TOWER, TEMSO oraz O'Connor 2006**

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Wystąpienie rzutu choroby	TENERE	<p>Pojawienie się nowego objawu klinicznego lub kliniczne pogorszenie wcześniejszego objawu (który wcześniej był stabilny przez co najmniej 30 dni) utrzymujące się co najmniej 24 godz. bez wystąpienia gorączki. Potwierdzenie rzutu choroby obejmowało wzrost o 1 pkt w dwóch UC, wzrost o 2 pkt w jednym UC (oprócz jęłit/pęcherza lub mózgu) lub wzrost o co najmniej 0,5 pkt w skali EDSS w porównaniu z wcześniejszym stabilnym wynikiem.</p>	Wystąpienie rzutu świadczy o progresji choroby.	Nie odnaleziono danych o istotności klinicznej.
	TOWER			
	TEMSO			
Wystąpienie rzutu z następstwami	O'Connor 2006	<p>Pojawienie się nowego objawu klinicznego lub kliniczne pogorszenie wcześniejszego objawu (który wcześniej był stabilny przez co najmniej 30 dni) utrzymujące się co najmniej 48 godz. bez wystąpienia gorączki wraz z właściwymi towarzyszącymi zmianami potwierdzonymi badaniami neurologicznymi.</p>	Wystąpienie rzutu świadczy o progresji choroby.	Nie odnaleziono danych o istotności klinicznej.
	TEMSO	<p>Obiektywnie potwierdzone zmianą w skali EDSS/UC. Potwierdzony rzut choroby obejmował wzrost o 1 pkt w dwóch UC, wzrost o 2 pkt w jednym UC (oprócz jęłit/pęcherza lub mózgu) lub wzrost o co najmniej 0,5 pkt w skali EDSS w porównaniu z ostatnim uzyskanym wynikiem przed wystąpieniem rzutu. Ocena dokonywana była 30 dni po wystąpieniu rzutu. Ze względu na fakt, że następstwa rzutu mogą utrzymywać się ponad 30 dni, oceny dokonywano także po co najmniej 60, 90, 120, 150 i 180 dniach po wystąpieniu rzutu. Jeżeli wystąpiły dwa rzuty, między którymi nie wykonano oceny w skali EDSS/UC, pierwszy rzut wykluczano z analizy.</p> <p>Subiektywnie potwierdzone przez badacza. Rzuty skutkujące niepełną poprawą stanu neurologicznego pod koniec wystąpienia rzutu w ocenie neurologa za pomocą Karty Obserwacji Klinicznej, w której stan oceniano jako poprawa z następstwami (w tym o zwiększonym nasileniu, trwające lub nieznanne) bądź bez następstw. Badacze nie stosowali się do innych zaleceń w ocenie poprawy stanu chorego oraz obecności następstw.</p>		
Nasilenie rzutu	TEMSO	Subiektywnie oceniane przez badacza jako łagodne, umiarkowane i ciężkie.	Im mniejsze nasilenie rzutu, tym skuteczniejsze leczenie.	Nie odnaleziono danych o istotności klinicznej.
Korzystanie z opieki	TEMSO	Do oceny tego punktu końcowego zaliczono potwierdzone rzuty prowadzące do	Im rzadsze	Nie odnaleziono

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
zrutowość		hospitalizacji lub wymagające dożylnego stosowania kortykosteroidów, długość hospitalizacji z powodu potwierdzonego rzutu, łączną liczbę hospitalizacji, pobytu w ratunkowych placówkach medycznych (pobyt w placówce bez przyjęcia do szpitala).	korzystanie z opieki zdrowotnej, tym skuteczniejsze leczenie.	danych o istotności klinicznej.
Roczna częstość rzutów	TENERE	Liczba potwierdzonych rzutów w czasie leczenia podzielona na pacjentolata.	Niższy wynik świadczy o wyższej skuteczności leczenia.	Nie odnaleziono danych o istotności klinicznej.
	TOWER			
	TEMPO			
Całkowita objętość ognisk	TEMPO	Całkowita objętość hipointensywnych ognisk w obrazach T1-zależnych oraz hiperintensywnych ognisk w obrazach T2-zależnych.	Im mniejsza całkowita objętość ognisk, tym skuteczniejsze leczenie.	Nie odnaleziono danych o istotności klinicznej.
Wskaźnik objętości miazgu do objętości mózgu	TEMPO	Wskaźnik objętości miazgu do objętości mózgu obliczony jako odwrotność podzielonej znormalizowanej objętości płynu mózgowo-rdzeniowego.	Im mniejsza zmiana, tym skuteczniejsze leczenie.	Nie odnaleziono danych o istotności klinicznej.
Objętość mózgu	O'Connor 2006	Objętość mózgu oceniano na podstawie wskaźnika objętości miazgu do objętości mózgu (uzyskanego przez odjęcie objętości płynu mózgowo-rdzeniowego od objętości rdzenia oraz normalizację do całej objętości rdzenia).	Im mniejsza zmiana, tym skuteczniejsze leczenie.	Nie odnaleziono danych o istotności klinicznej.
	TOWER			
	TENERE			
Wynik w skali FIS ³⁴	TEMPO	Skala, zgodnie z którą chory ocenił stopień zmęczenia. Zakres skali: 0-160.	Wyższy wynik wskazuje na zwiększenie stopnia zmęczenia.	Nie odnaleziono danych o istotności klinicznej.
	TENERE			
Ocena na podstawie kwestionariusza TSQM ³⁵	TENERE	Kwestionariusz (wersja 1.4), zgodnie z którym oceniano satysfakcję z leczenia w poszczególnych kategoriach, tj. efektywność, zdarzenia niepożądane, wygoda stosowania, zadowolenie ogólne. Zakres kwestionariusza: zdecydowanie niezadowolony – zdecydowanie zadowolony.	Większa satysfakcja z leczenia w grupie badanej oznacza jej przewagę.	Nie odnaleziono danych o istotności klinicznej.
	TEMPO			

³⁴ ang. *fatigue impact scale* – skala oddziaływania zmęczenia;

³⁵ ang. *Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication* – kwestionariusz służący do oceny satysfakcji z leczenia

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Zmiana wyniku sumarycznej oceny zdrowia fizycznego i psychicznego na podstawie kwestionariusza SF-36	TOWER	<p>Kwestionariusz SF-36 (ang. <i>Short Form Health Survey</i>) jest przeznaczony do subiektywnej indywidualnej samooceny stanu zdrowia. Składa się z 11 pytań zawierających 36 stwierdzeń, które pozwalają na ocenę 8 wskaźników jakości życia: funkcjonowanie fizyczne, ograniczenie w pełnieniu ról z powodu zdrowia psychicznego, dolegliwości bólowe, ogólne poczucie zdrowia, vitalność, funkcjonowanie społeczne, ograniczenie w pełnieniu ról wynikające z problemów emocjonalnych oraz poczucie zdrowia psychicznego. Wskaźnik jakości życia jest sumą punktów oceny wszystkich 8 poszczególnych dziedzin i umożliwia ogólną ocenę stanu zdrowia. Wskaźniki można sumować w dwie podskale: fizyczną oraz psychiczną [44].</p> <p>Odpowiedzi chorego zostały przemianowane na 10 punktowe skale od 0 do 100 reprezentujące jakość życia i odpowiadające 8 obszarom analizowanym w kwestionariuszu oraz ogółem dla oceny jakości życia fizycznego ogółem i psychicznego ogółem.</p>	Im wyższa uzyskana liczba punktów, tym lepsza jakość życia	Nie odnaleziono danych o istotności klinicznej.
Stale narastanie niepełnosprawności	TOWER TEMPO O'Connor 2006	<p>Wzrost o co najmniej 1 pkt w skali EDSS lub o co najmniej 0,5 pkt u chorych z początkowym wynikiem w skali EDSS większym niż 5,5 pkt, utrzymujący się co najmniej 12 tyg.</p>	Wyższy wynik wskazuje na narastanie niepełnosprawności.	Istotna progresja niepełnosprawności określana jako zmiana wyniku w skali EDSS o co najmniej 1,0 pkt, stabilna przez 2 kolejne testy w odstępie 6 mies. [27].
Liczba pojedynczych ognisk	TEMPO	Liczba ognisk oznaczonych gadolinem w obrazach T1-zależnych lub nowych bądź powiększających się ognisk w obrazach T2-zależnych (bez podwójnego liczenia).	Im mniejsza liczba ognisk, tym skuteczniejsze leczenie.	Nie odnaleziono danych o istotności klinicznej.
Profil bezpieczeństwa	TOWER	<p>Nasilenie zdarzeń niepożądanych oceniano jako:</p> <ul style="list-style-type: none"> ^a łagodne (nieprowadzące do zmiany codziennych czynności i/lub niewymagające leczenia objawowego); ^b umiarkowane (utrudniające wykonywanie codziennych czynności i/lub wymagające leczenia objawowego); ^c ciężkie (uniemożliwiające wykonywanie codziennych czynności i wymagające leczenia objawowego). <p>Ciężkie zdarzenia niepożądane definiowano jako zdarzenia prowadzące do zgonu</p>	Mniejsza liczba zdarzeń wskazuje na większe bezpieczeństwo leczenia.	Nie odnaleziono danych o istotności klinicznej.

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istożność kliniczna
		<p>ból hospitalizacji lub jej przedłużenia, zagrażające życiu, skutkujące trwałą lub znaczną niepełnosprawnością lub uszczerbkiem na zdrowiu, będące wadą wrodzoną lub uszkodzeniem płodu bądź stanowiące istotne zdarzenie pod względem medycznym.</p>		

Źródło: opracowanie własne

8.9. Ocena skuteczności teryflunomidu w porównaniu z interferonem beta-1a

Skuteczność teryflunomidu w porównaniu z interferonem beta-1a została przeprowadzona na podstawie badania randomizowanego *TENERE* (publikacja *Vermersch 2013*) oraz publikacji *EMA 2013*, w której odnaleziono uzupełniające dane do tego badania.

Na podstawie badania *TENERE* (publikacje *EMA 2013* oraz *Vermersch 2013*) oceniano następujące punkty końcowe:

- ⊗ ocena zmęczenia chorego na podstawie zmiany wyniku w skali FIS względem wartości początkowych w czasie 48 tyg.;
- ⊗ ocena satysfakcji z leczenia na podstawie kwestionariusza TSQM w czasie 48 tyg.;
- ⊗ skumulowane prawdopodobieństwo wystąpienia niepowodzenia leczenia w czasie 24, 48 oraz 96 tyg.;
- ⊗ liczba chorych, u których wystąpiło niepowodzenia leczenia w czasie maks. 115 tyg.;
- ⊗ liczba chorych z potwierdzonymi rzutami stwardnienia rozsianego w czasie maks. 115 tyg.;
- ⊗ skorygowany roczny wskaźnik częstości występowania potwierdzonych rzutów stwardnienia rozsianego w czasie maks. 115 tyg.

Maksymalny okres leczenia w badaniu *TENERE* (publikacja *Vermersch 2013*) wynosił 115 tyg., z kolei mediana leczenia wynosiła 64,2 tyg. w grupie TER oraz 60,1 tyg. w grupie IFN beta-1a. Dla części punktów końcowych wyniki raportowano dla okresu obserwacji wynoszącego 48 tygodni.

Dla dychotomicznych punktów końcowych obliczano parametr OR i RD, a gdy parametr RD był istotny statystycznie również NNT lub NNH. Dla zmiennych ciągłych obliczano różnicę średnich (MD). W analizie przedstawiono również wyniki dla HR w przypadku, gdy zostały one podane w badaniach. Każdy z parametrów przedstawiano z 95% przedziałem ufności.

W analizie nie odnotowano istotnych statystycznie dychotomicznych punktów końcowych dotyczących skuteczności, w związku z tym nie przedstawiono interpretacji dla istotnych statystycznie punktów końcowych.

W przypadku negatywnych punktów końcowych (np. liczba chorych z potwierdzonymi rzutami stwardnienia rozsianego) wartość parametru OR wynosząca poniżej 1 i przedział ufności niezawierający 1 wskazuje na przewagę grupy badanej.

Przykładowo, dla punktu końcowego liczba chorych z potwierdzonymi rzutami stwardnienia rozsianego parametr OR wyniósł 1,68 (95% CI: 0,84; 3,36) oznacza to, że szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie leczonej teryflunomidem jest 1,68 razy większa niż w grupie kontrolnej, jednak na podstawie przedziałów ufności można stwierdzić, że różnica ta nie jest istotna statystycznie.

Z kolei wartość parametru RD wynosiła 0,08 (95% CI: -0,02; 0,19), co oznacza, że prawdopodobieństwo wystąpienia ocenianego punktu końcowego było o 8% większe w grupie leczonej teryflunomidem niż w grupie kontrolnej. Zgodnie z wartościami przedziałów ufności, różnica ta jednak nie jest istotna statystycznie, w związku z czym nie oceniano parametru NNH.

Z kolei w przypadku parametru HR, tj. skumulowane prawdopodobieństwo wystąpienia niepowodzenia leczenia dla okresu obserwacji wynoszącego 96 tyg., jego wartość wyniosła 0,86 (95% CI: 0,56; 1,31) co oznacza, że podanie chorym teryflunomidu zmniejsza ryzyko wystąpienia niepowodzenia leczenia o 14% w porównaniu z zastosowaniem interferonu. Wartość HR poniżej 1 świadczy o przewadze grupy badanej, jednak na podstawie przedziału ufności zawierającego 1 nie można wnioskować o istotnej statystycznie różnicy między grupami.

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 0. 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.

Szczegółowy opis sposobu interpretacji parametrów MD, HR, OR, RD, NNT i NNH zamieszczono w rozdziale 8.6.

Wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

8.9.1. Jakość życia

8.9.1.1. Wynik w skali FIS

W badaniu *TENERE* (publikacja *Vermersch 2013*) dla okresu obserwacji wynoszącego 48 tygodni nie odnotowano istotnych różnic między grupami w ocenie zmęczenia chorego na podstawie zmiany wyniku w skali FIS w porównaniu z wartościami początkowymi.

Szczegółowe wyniki zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 18.

Ocena zmęczenia chorego na podstawie zmiany wyniku w skali FIS względem wartości początkowych na podstawie badania *TENERE* (publikacja *Vermersch 2013*)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Okres obserwacji	TER		IFN beta-1a		MD (95% CI)	IS
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
<i>TENERE</i> (<i>Vermersch 2013</i>)	Ocena zmęczenia chorego na podstawie zmiany wyniku w skali FIS*	48 tyg.	4,10 (31,92)	111	9,10 (32,74)	104	-5,00 (-13,65; 3,65)	NIE

*analiza według modelu efektów mieszanych wielokrotnych pomiarów (MMRM, ang. *mixed-effects model for repeated measures*); metoda najmniejszych kwadratów, porównanie względem wartości początkowych

Źródło: opracowanie własne

8.9.1.2. Ocena satysfakcji z leczenia

Na podstawie kwestionariusza TSQM w badaniu *TENERE* (publikacja *Vermersch 2013*) oceniano satysfakcję chorych z leczenia w ramach 4 kategorii, tj. efektywności leczenia, zdarzeń niepożądanych, wygody stosowania oraz ogólnego zadowolenia w czasie 48 tygodni. Wyższy wynik wskazywał na większą satysfakcję z leczenia.

W przypadku zdarzeń niepożądanych oraz wygody stosowania odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść TER w porównaniu z IFN beta-1a. W ocenie analityków wyniki te mogą świadczyć o stosunkowo dużej sile interwencji. Dla pozostałych dwóch kategorii nie odnotowano różnic znamiennej statystycznie, jednak wyższe wyniki obserwowano w grupach stosujących TER.

Szczegółowe zestawienie wyników znajduje się w poniższej tabeli.

Tabela 19.
**Ocena satysfakcji z leczenia na podstawie kwestionariusza TSQM na podstawie badania
 TENERE (publikacja Vermersch 2013)**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Okres obserwacji	TER		IFN beta-1a		MD (95% CI)	IS
			Średnia (SD)*	N	Średnia (SD)*	N		
TENERE (Vermersch 2013)	Efektywność	48 tyg.	63,13 (28,97)	111	59,30 (30,29)	104	3,83 (-4,10; 11,76)	NIE
	Zdarzenia niepożądane		93,15 (24,65)	111	71,38 (25,50)	104	21,77 (15,06; 28,48)	TAK
	Wygoda stosowania		89,85 (20,86)	111	61,90 (21,52)	104	27,95 (22,28; 33,62)	TAK
	Zadowolenie ogólne		68,82 (29,29)	111	60,98 (29,98)	104	7,84 (-0,09; 15,77)	NIE**

*analiza MMRM, metoda najmniejszych kwadratów;

 **w badaniu podano, że wynik dla porównania TER vs IFN był istotny statystycznie ($p=0,02$), różnica może wynikać z zastosowanej metody analizy statystycznej

Źródło: opracowanie własne

8.9.2. Niepowodzenie leczenia

8.9.2.1. Prawdopodobieństwo wystąpienia niepowodzenia leczenia

Skumulowane prawdopodobieństwo wystąpienia niepowodzenia leczenia oceniano w 3 okresach obserwacji. W przypadku dwóch okresów obserwacji (tj. 24 tyg. i 48 tyg.) ocena istotności nie była jednak możliwa, natomiast po 96 tygodniach nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy między grupami. Należy jednak podkreślić, że dla każdego z okresów obserwacji skumulowane prawdopodobieństwo było niższe w grupie TER w porównaniu z grupą IFN beta-1a.

Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 20.
Skumulowane prawdopodobieństwo wystąpienia niepowodzenia leczenia na podstawie badania TENERE (publikacja Vermersch 2013)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Okres obserwacji	TER		IFN beta-1a		HR (95% CI)	IS
			Skumulowane prawdopodobieństwo (95% CI)*	N	Skumulowane prawdopodobieństwo (95% CI)*	N		
TENERE (Vermersch 2013)	Skumulowane prawdopodobieństwo wystąpienia niepowodzenia leczenia**	24 tyg.	0,24 (0,16; 0,32)	111	0,30 (0,21; 0,39)	104	b/d	b/d
		48 tyg.	0,33 (0,25; 0,42)	111	0,37 (0,27; 0,46)	104	b/d	b/d
		96 tyg.	0,41 (0,31; 0,51)	111	0,44 (0,34; 0,54)	104	0,86 (0,56; 1,31)	NIE

* estymacja metodą Kaplana-Meiera, przeprowadzona dla estymowanych okresów obserwacji;

**w suplemencie do badania TENERE (publikacja Vermersch 2013) zaprezentowano dodatkowo wyniki skorygowane o niepotwierdzone rzuty stwardnienia rozsianego oraz wyniki skorygowane o rzuty stwardnienia rozsianego, które zaobserwowano po zakończeniu leczenia. Wyniki te nie zostały przedstawione w analizie, ponieważ są one zbędne z uwagi na nieskorygowane o dodatkowe czynniki. Nie różnią się także pod względem istotności statystycznej.

Źródło: opracowanie własne

8.9.2.2. Występowanie niepowodzenia leczenia

W przypadku częstości występowania niepowodzenia leczenia nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami, jednak należy podkreślić, że w grupie TER niepowodzenie leczenia raportowano rzadziej niż w grupie IFN beta-1a. Niepowodzenie leczenia definiowano jako obecność rzutu bądź trwałe przerwanie leczenia.

Szczegółowe zestawienie wyników przedstawiono poniżej.

Tabela 21.

Liczba chorych, u których wystąpiło niepowodzenie leczenia na podstawie badania *TENERE* (publikacja *Vermersch 2013*)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Okres obserwacji	TER		IFN beta-1a		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
<i>TENERE</i> (<i>Vermersch 2013</i>)**	Niepowodzenie leczenia*	maks. 115 tyg.	42 (37,8)	111	44 (42,3)	104	0,83 (0,48; 1,43)	-0,04 (-0,18; 0,09)	NIE

*niepowodzenie leczenia u 26 chorych (23,4%) z grupy TER oraz 16 chorych (15,4%) z grupy IFN spowodowane było potwierdzoną obecnością rzutu, u 15 chorych (13,5%) z grupy TER oraz 25 chorych (24,0%) z grupy IFN niepowodzenie leczenia spowodowane było przerwaniem leczenia (głównie ze względu na zdarzenia niepożądane), u 1 chorego (0,9%) z grupy TER oraz 3 chorych (2,9%) z grupy TER odnotowano niepowodzenie leczenia z innych przyczyn niż wyżej wymienione. U 69 (62,2%) chorych z grupy TER oraz u 60 (57,7%) chorych z grupy IFN nie wystąpiło niepowodzenie leczenia (oceniane jako obecność rzutu stwardnienia rozsianego lub trwałe przerwanie leczenia) w czasie ostatniej wizyty;

**** W suplemencie do badania *TENERE* (publikacja *Vermersch 2013*) zaprezentowano dodatkowo wyniki skorygowane o niepotwierdzone rzuty stwardnienia rozsianego oraz wyniki skorygowane o rzuty stwardnienia rozsianego, które zaobserwowano po zakończeniu leczenia. Wyniki te nie zostały przedstawione w analizie, ponieważ są one zbieżne z wyniki nieskorygowanymi o dodatkowe czynniki. Nie różnią się także pod względem istotności statystycznej.

Źródło: opracowanie własne

8.9.3. Rzuty stwardnienia rozsianego

W przypadku liczby chorych, u których wystąpił potwierdzony rzut stwardnienia rozsianego nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy między grupami.

Szczegółowe zestawienie wyników zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 22.

Liczba chorych z potwierdzonymi rzutami stwardnienia rozsianego na podstawie badania *TENERE* (publikacja *Vermersch 2013*)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Okres obserwacji	TER		IFN beta-1a		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
<i>TENERE</i> (<i>Vermersch 2013</i>)**	Potwierdzone rzuty stwardnienia rozsianego*	maks. 115 tyg.	26 (23,4)	111	16 (15,4)	104	1,68 (0,84; 3,36)	0,08 (-0,02; 0,19)	NIE

*w publikacji *EMA 2013* podano informację, że liczba potwierdzonych rzutów od randomizacji do chwili przyjęcia ostatniej dawki wynosiła 35 i 25 odpowiednio w grupie TER i IFN beta-1a;

**** W suplemencie do badania *TENERE* (publikacja *Vermersch 2013*) zaprezentowano dodatkowo wyniki skorygowane o niepotwierdzone rzuty stwardnienia rozsianego oraz wyniki skorygowane o rzuty stwardnienia rozsianego, które zaobserwowano po zakończeniu leczenia (w tym także liczbę w podziale na chorych ze względu na liczbę rzutów). Wyniki te nie zostały przedstawione w analizie, ponieważ są one zbieżne z wyniki nieskorygowanymi o dodatkowe czynniki. Nie różnią się także pod względem istotności statystycznej.

Źródło: opracowanie własne

8.9.3.1. Roczna częstość rzutów

Nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy między grupami w zakresie skorygowanego rocznego wskaźnika częstości występowania potwierdzonych rzutów MS.

Wyniki zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 23.

Roczna częstość rzutów na podstawie badania *TENERE* (publikacja *Vermersch 2013*)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Okres obserwacji	TER		IFN beta-1a		MD (95% CI)	IS
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
<i>TENERE</i> (<i>Vermersch 2013</i>)**	Skorygowana roczna częstość potwierdzonych rzutów MS***	maks. 115 tyg.	0,26 (0,74)	111	0,22 (0,82)	104	0,04 (-0,17; 0,25)*	NIE

* dla grupy stosującej TER w badaniu podano również wartość RR=1,20 (0,62; 2,30) oraz RD=0,04 (-0,11; 0,19);

** w suplemencie do badania *TENERE* (publikacja *Vermersch 2013*) przedstawiono dodatkowo wyniki skorygowane o niepotwierdzone rzuty stwardnienia rozsianego oraz wyniki skorygowane o rzuty stwardnienia rozsianego, które zaobserwowano po zakończeniu leczenia. Wyniki te nie zostały przedstawione w analizie, ponieważ są one zbieżne z wyniki nieskorygowanymi o dodatkowe czynniki. Nie różnią się także pod względem istotności statystycznej.

*** wartości estymowane model regresji dla rozkładu Poissona, [zdarzenia/pacjentorok];

Źródło: opracowanie własne

8.10. Ocena skuteczności teryflunomidu na podstawie pojedynczych ramion z badań randomizowanych

Wyniki analizy uzupełniono o dane pochodzące z pojedynczych ramion (TER) z badań randomizowanych, w których grupę kontrolną stanowiło placebo, tj. badania *TOWER* (publikacje *Confavreux 2014* oraz *Miller 2014*), badania *TEMSSO* (publikacje *O'Connor 2013*, *Wolinsky 2013*, *Miller 2012*, *O'Connor 2011*) oraz badania *O'Connor 2006* wraz z publikacją *Confavreux 2012*.

Na podstawie wyżej wymienionych badań analizowano:

- * jakość życia;
- * rzuty stwardnienia rozsianego;
- * ocenę niepełnosprawności;
- * zmiany w obrazie MRI.

Szczegółowe zestawienie analizowanych punktów końcowych znajduje się w podrozdziale 8.8.2.

Ocenę skuteczności w badaniu *O'Connor 2006* (publikacja *Confavreux 2012*) wykonano na podstawie wyników dla chorych przyjmujących teryflunomid od początku badania.

Ze względu na fakt, że w badaniach podawano okresy obserwacji w przeliczeniu na dni, tygodnie oraz lata, okresy te ujednolicono do tygodni.

Analizę wyników zamieszczono w poniższych podrozdziałach.

8.10.1. Jakość życia

W badaniu *TOWER* (publikacja *Confavreux 2014*) oceniano jakość życia na podstawie kwestionariusza SF-36 w czasie 48 tyg. oraz w czasie ostatniej wizyty (ok. 84 tyg.). Oceniano zarówno zdrowie fizyczne, jak i psychiczne. Nie uzyskano znaczącej zmiany wyników w kwestionariuszu SF-36 w porównaniu z wartościami początkowymi.

Wyniki znajdują się w tabeli poniżej.

Tabela 24.

Jakość życia na podstawie kwestionariusza SF-36 na podstawie badania *TOWER* (publikacja *Confavreux 2014*)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy***	Okres obserwacji	TER	
			Średnia (SD)	N
<i>TOWER</i> (<i>Confavreux 2014</i>)	Zmiana wyniku sumarycznej oceny zdrowia fizycznego na podstawie kwestionariusza SF-36*	48 tyg.	-0,11 (8,08)*	370
		84 tyg. [^]	-0,64 (8,46)**	370
	Zmiana wyniku sumarycznej oceny zdrowia psychicznego na podstawie kwestionariusza SF-36*	48 tyg.	-1,43 (11,73)*	370
		84 tyg. [^]	-1,09 (11,35)**	370

*analiza MMRM;

**analiza ANCOVA;

***metoda najmniejszych kwadratów;

[^]mediana czasu leczenia; I-III kwartyli: 53 tyg.; 108 tyg., pomiar dla ostatniej wizyty;

Źródło: opracowanie własne

Na podstawie analizy zmiany wyników w skali FIS (0-160 pkt) można ocenić, że była ona zbliżona we wszystkich analizowanych okresach obserwacji. Średnia zmiana wyniku w skali FIS była najmniejsza w 48 tyg. i wynosiła 1,92 pkt. Dla porównania, w tym samym okresie obserwacji w badaniu *TENERE* porównującym TER z IFN beta-1a, zmiana ta wynosiła 4,10 pkt.

Zestawienie wyników znajduje się w poniższej tabeli.

Tabela 25.

Ocena zmęczenia chorego na podstawie zmiany wyniku w skali FIS na podstawie badań *TOWER* (publikacja *Confavreux 2014*) oraz *TEMPO* (publikacja *O'Connor 2011*)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Okres obserwacji	TER	
			Średnia (SD)	N
<i>TOWER</i> (<i>Confavreux 2014</i>)	Ocena zmęczenia chorego na podstawie zmiany wyniku w skali FIS***	48 tyg.	1,92 (31,35)*	370
		84 tyg. ^{^^}	2,04 (32,32)**	370
<i>TEMPO</i> (<i>O'Connor 2011</i>)		108 tyg.	3,8 (32,17) [^]	358

*analiza MMRM,

**analiza ANCOVA;

***metoda najmniejszych kwadratów;

[^]model regresji dla rozkładu Poissona;

^{^^}mediana czasu leczenia; I-III kwartyli: 53 tyg.; 108 tyg., pomiar dla ostatniej wizyty;

Źródło: opracowanie własne

8.10.1.1. Hospitalizacje oraz wizyty w placówkach medycznych

Na podstawie badania *TEMPO* (publikacja *O'Connor 2013*) oceniono, że w czasie 108 tygodni hospitalizowano z powodu rzutu 83% chorych. Wykazano również, iż średnia roczna częstość hospitalizacji wynosiła 0,140, natomiast skorygowana średnia roczna

częstość wizyt w ratunkowej placówce medycznej 0,251 dla tego samego okresu obserwacji. W badaniu podano także średnią liczbę nocy spędzonych w szpitalu z powodu rzutu przypadającą na chorego, która wyniosła 0,9, również dla okresu 108 tyg.

Natomiast w badaniu *TOWER* (publikacja *Miller 2014*) wykazano, iż skorygowana roczna częstość hospitalizacji z powodu rzutu lub zdarzeń niepożądanych wyniosła 0,21, natomiast skorygowana roczna liczba nocy spędzonych w szpitalu z powodu rzutu przypadająca na chorego - 0,81.

Szczegółowe wyniki zestawiono w poniższych tabelach.

Tabela 26.

Chorzy hospitalizowani z powodu wystąpienia rzutu na podstawie badania *TEMSO* (publikacja *O'Connor 2013*)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Okres obserwacji	TER	
			n (%)	N
<i>TEMSO</i> (<i>O'Connor 2013</i>)	Liczba chorych hospitalizowanych z powodu rzutu zgodnie ze standardową praktyką	108 tyg.	297 (83,0)	358

Źródło: opracowanie własne

Tabela 27.

Hospitalizacje oraz pobyty w placówkach medycznych na podstawie badań *TOWER* (publikacja *Miller 2014*) oraz *TEMSO* (publikacja *O'Connor 2013*)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Okres obserwacji	TER	
			Średnia (SD)	N
<i>TOWER</i> (<i>Miller 2014</i>)	Skorygowana roczna częstość hospitalizacji z powodu rzutu lub zdarzeń niepożądanych*	48 tyg.	0,21 (0,58)	370
	Skorygowana roczna liczba nocy spędzonych w szpitalu z powodu rzutu przypadająca na chorego*	48 tyg.	0,81 (3,27)	370
<i>TEMSO</i> (<i>O'Connor 2013</i>)	Skorygowana roczna częstość hospitalizacji	108 tyg.	0,140 (b/d)	358
	Liczba nocy spędzonych w szpitalu z powodu rzutu przypadająca na chorego	108 tyg.	0,9 (4,1)*	358
	Skorygowana roczna częstość wizyt w ratunkowej placówce medycznej	108 tyg.	0,251 (b/d)	358

* model regresji dla rozkładu Poissona;

Źródło: opracowanie własne

8.10.2. Rzuty stwardnienia rozsianego

8.10.2.1. Liczba chorych z rzutami stwardnienia rozsianego oraz wolnych od rzutów stwardnienia rozsianego

U większości chorych nie odnotowano występowania rzutów choroby. Najwyższy odsetek chorych wolnych od rzutów odnotowano w 36. tygodniu okresu obserwacji (77,2%), najniższy natomiast w 108. tygodniu (ok. 60%). W przypadku wyniku estymowanego metodą Kaplana-Meiera dla 108. tygodnia, wynik ten wynosił 56,5% (95% CI: 51,0 do 62,0).

Wyniki dla maksymalnie 227 tygodni wskazują, że u niemal 70% nie wystąpił rzut stwardnienia rozsianego.

Wysokie odsetki chorych wolnych od rzutów odnotowano także w przypadku rzutów MS z następstwami oraz rzutów prowadzących do hospitalizacji, tj. ok. 80-90% w czasie 108 tyg.

Dla porównania w maks. 115 tygodniu w badaniu *TENERE* (porównanie TER vs IFN beta-1a), odsetek chorych wolnych od potwierdzonych rzutów wyniósł 76,6.

W poniższej tabeli znajduje się szczegółowe zestawienie.

Tabela 28.

Chorzy wolni od rzutów stwardnienia rozsianego na podstawie badań *TOWER* (publikacja *Confavreux 2014*), *TEMPO* (publikacja *O'Connor 2013*), *TEMPO* (publikacja *O'Connor 2011*) oraz *O'Connor 2006*

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Okres obserwacji	TER	
			n (%)	N
<i>O'Connor 2006</i>	Liczba chorych wolnych od rzutów stwardnienia rozsianego	36 tyg.	44 (77,2)	57
<i>TOWER</i> (<i>Confavreux 2014</i>)		48 tyg.	76,3 (71,7; 81,0)*	370
<i>TEMPO</i> (<i>O'Connor 2011</i>)		108 tyg.	217 (60,6)	358
		108 tyg.	56,5 (51,0; 62,0)*	358
		maks. 227 tyg.^	171 (68,1)	251

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Okres obserwacji	TER	
			n (%)	N
TEMSSO (O'Connor 2013)	Liczba chorych, u których nie wystąpił rzut z następstwami potwierdzonymi zmianą w skali EDSS/UC – 30 dni po wystąpieniu rzutu**	108 tyg.	277 (77,4)	358
	Liczba chorych, u których nie wystąpił rzut z następstwami potwierdzonymi przez badacza – na koniec rzutu***	108 tyg.	311 (86,9)	358
	Liczba chorych, u których nie wystąpił rzut prowadzący do hospitalizacji	108 tyg.	325 (90,8)	358
	Liczba chorych, u których nie wystąpił rzut wymagający dożylnego stosowania kortykosteroidów [^]	108 tyg.	238 (66,5)	358

*odsetek chorych, wynik oraz przedziały ufności estymowane metodą Kaplana-Meiera;

** niepełna poprawa stanu neurologicznego definiowana jako zwiększenie wyniku w skali EDSS lub UC 30 dni po wystąpieniu rzutu;

*** Niepełna poprawa stanu neurologicznego w ocenie badacza na koniec rzutu;

[^] brak danych odnoszących się do dożylnego stosowania kortykosteroidów odnotowano w przypadku 12,6% rzutów;

^{^^} chorzy rozpoczęli fazę przedłużoną badania 16.10.2006, a data odcięcia danych w fazie przedłużonej badania to 23.02.2011 (mediana 109 tyg.);

Źródło: opracowanie własne

W dwóch badaniach (TEMSSO i O'Connor 2006), odpowiednio w dwóch okresach obserwacji, tj. 108 tygodni i 372 tygodnie analizowano również częstość występowania rzutów choroby w podziale na kategorię ze względu na ich liczbę. W czasie 372 tygodni zaobserwowano wystąpienie co najmniej 1 rzutu u 45% chorych. Chorzy z jednym rzutem stanowili 27,5% chorych w czasie 372 tyg., a w czasie 108 tygodni, odsetek ten był zbliżony – 24%. Chorzy z dwoma rzutami stanowili ponad 9% chorych w czasie 108 tygodni, natomiast w czasie 372 tygodni żaden z chorych nie miał 2 rzutów. Z kolei chorzy z 3 rzutami stanowili 15% chorych w czasie 372 tygodni, natomiast w krótszym okresie obserwacji (108 tyg.) jedynie 4,5%. Wystąpienie co najmniej 4 rzutów obserwowano u zbliżonego odsetka chorych (ok. 2%) w obu analizowanych okresach obserwacji.

W czasie 36 tygodni u 14% chorych wystąpił rzut wymagający stosowania kortykosteroidów.

Szczegółowe zestawienie wyników znajduje się w poniższej tabeli.

Tabela 29.
Odsetek chorych z co najmniej jednym rzutem na podstawie badań O'Connor 2006 (publikacja Confavreux 2012) oraz TEMSO (publikacja O'Connor 2011)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Okres obserwacji	TER	
			n (%)	N
O'Connor 2006 (Confavreux 2012)	Liczba chorych z co najmniej 1 rzutem	372 tyg. (zakres: 3; 443)	18 (45,0)	40
TEMSO (O'Connor 2011)	Liczba chorych z 1 rzutem	108 tyg.	86 (24,0)	358
O'Connor 2006 (Confavreux 2012)		372 tyg. (zakres: 3; 443)	11 (27,5)	40
TEMSO (O'Connor 2011)	Liczba chorych z 2 rzutami	108 tyg.	33 (9,2)	358
O'Connor 2006 (Confavreux 2012)		372 tyg. (zakres: 3; 443)	0 (0,0)	40
TEMSO (O'Connor 2011)	Liczba chorych z 3 rzutami	108 tyg.	16 (4,5)	358
O'Connor 2006 (Confavreux 2012)		372 tyg. (zakres: 3; 443)	6 (15,0)	40
TEMSO (O'Connor 2011)	Liczba chorych z co najmniej 4 rzutami	108 tyg.	6 (1,7)	358
O'Connor 2006 (Confavreux 2012)		372 tyg. (zakres: 3; 443)	1 (2,5)	40
O'Connor 2006	Liczba chorych z rzutami stwardnienia rozsianego wymagającymi stosowania steroidów	36 tyg.	8 (14,0)	57

Źródło: opracowanie własne

8.10.2.2. Roczna częstość rzutów

W badaniu O'Connor 2006 oceniano roczną częstość rzutów choroby. Po 36 tygodniach wynosiła ona 0,55 (dane dla 57 chorych). Długookresowe dane dostępne dla 40 chorych wskazują że po 372 tygodniach roczna częstość rzutów w nosiła 0,181. Roczna częstość rzutów była również wyrażona w postaci współczynnika skorygowanego. Uzyskane wyniki wynosiły dla okresów obserwacji wynoszących 84 tygodnie, 108 tygodni oraz maksymalnie 227 tygodni odpowiednio 0,32, 0,37 i 0,206. Zarówno dane dla współczynnika nieskorygowanego, jak również skorygowanego wskazują na utrzymującą się długookresową skuteczność TER.

Podobne wyniki zaobserwowano dla rzutów z następstwami potwierdzonymi zmianą w skali EDSS/UC. Ich częstość, odnotowana w badaniach TEMSO oraz TOWER, stawała się niższa wraz z upływem czasu.

W czasie 48 tygodni odnotowano roczną częstość rzutów prowadzących do hospitalizacji na poziomie 0,10 (badanie TOWER), natomiast w czasie 108 tygodni na poziomie 0,057

(badanie TEMSO). Częstość rzutów wymagająca stosowania kortykosteroidów wyniosła 0,27 w czasie 48 tygodni oraz 0,284 w czasie 108 tygodni. Ponadto, w odniesieniu do okresu obserwacji wynoszącego 48 tygodni odnotowano roczną częstość rzutów o ciężkim nasileniu na poziomie 0,14.

Szczegółowe zestawienie wyników znajduje się poniżej.

Tabela 30.

Roczna częstość rzutów na podstawie badań TOWER (publikacje Confavreux 2014 i Miller 2014), TEMSO (publikacja O'Connor 2013), TEMSO publikacja (O'Connor 2011), O'Connor 2006 oraz O'Connor 2006 (publikacja Confavreux 2012)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Okres obserwacji	TER	
			Średnia (SD)	N
O'Connor 2006	Roczna częstość rzutów	36 tyg.	0,55 (1,12)	57
O'Connor 2006 (Confavreux 2012)		372 tyg. (zakres: 3; 443)	0,181 (b/d)**	40
TOWER (Confavreux 2014)	Skorygowana roczna częstość rzutów***	84 tyg.^	0,32 (0,58)*	370
TEMSO (O'Connor 2011)		108 tyg.	0,37 (0,57)	358
		maks. 227 tyg.^	0,206 (0,48)	251
Skorygowana roczna częstość rzutów stwardnienia rozsianego w podziale na rodzaj rzutu***				
TOWER (Miller 2014)	Rzuty z następstwami potwierdzonymi zmianą w skali EDSS/UC	48 tyg.	0,14 (b/d)	370
TEMSO (O'Connor 2013)		108 tyg.	0,173 (b/d)^^	358
TOWER (Miller 2014)	Rzuty z następstwami potwierdzonymi zmianą w skali EDSS/UC – 30 dni po wystąpieniu rzutu	48 tyg.	0,135 (b/d)	370
TEMSO (O'Connor 2013)		108 tyg.	0,17 (b/d)	358
TOWER (Miller 2014)	Rzuty z następstwami potwierdzonymi zmianą w skali EDSS/UC – 60 dni po wystąpieniu rzutu	48 tyg.	0,109 (b/d)	370
TEMSO (O'Connor 2013)		108 tyg.	0,15 (b/d)	358
TOWER (Miller 2014)	Rzuty z następstwami potwierdzonymi zmianą w skali EDSS/UC – 90 dni po wystąpieniu rzutu	48 tyg.	0,095 (b/d)	370
TEMSO (O'Connor 2013)		108 tyg.	0,12 (b/d)	358
TOWER (Miller 2014)	Rzuty z następstwami potwierdzonymi zmianą w skali EDSS/UC – 120 dni po wystąpieniu rzutu	48 tyg.	0,094 (b/d)	370
TEMSO (O'Connor 2013)		108 tyg.	0,1 (b/d)	358
TOWER (Miller 2014)	Rzuty z następstwami potwierdzonymi zmianą w skali EDSS/UC – 150 dni po wystąpieniu rzutu	48 tyg.	0,084 (b/d)	370
TEMSO		108 tyg.	0,09 (b/d)	358

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Okres obserwacji	TER	
			Średnia (SD)	N
(O'Connor 2013)				
TOWER (Miller 2014)	Rzuty z następstwami potwierdzonymi zmianą w skali EDSS/UC – 180 dni po wystąpieniu rzutu	48 tyg.	0,069 (b/d)	370
TEM SO (O'Connor 2013)		108 tyg.	0,08 (b/d)	358
TOWER (Miller 2014)	Rzuty z następstwami potwierdzonymi przez badacza	48 tyg.	0,08 (b/d)	370
TEM SO (O'Connor 2013)		108 tyg.	0,080 (b/d) [#]	358
TOWER (Miller 2014)	Rzuty prowadzące do hospitalizacji	48 tyg.	0,10 (b/d)	370
TEM SO (O'Connor 2013)		108 tyg.	0,057 (b/d) [#]	358
TOWER (Miller 2014)	Rzuty wymagające dożylnego stosowania kortykosteroidów	48 tyg.	0,27 (b/d)	370
TEM SO (O'Connor 2013)		108 tyg.	0,284 (b/d) ^{###}	358
TOWER (Miller 2014)	Rzuty o ciężkim nasileniu	48 tyg.	0,04 (b/d)	370

*ryzyko względne RR (95% CI)=0,64 (0,51; 0,79);

**łącznie odnotowano 36 rzutów stwardnienia rozsianego w czasie 199,0 pacjentolat, wynik stanowi stosunek łącznej liczby rzutów do łącznej liczby pacjentolat;

***w badaniu TEMSO użyto modelu regresji dla rozkładu Poissona;

^ mediana czasu leczenia; I-III kwartyli: 53 tyg., 108 tyg., pomiar dla ostatniej wizyty;

^^chorzy rozpoczęli fazę przedłużoną badania 16.10.2006, a data odcięcia danych w fazie przedłużonej badania to 23.02.2011 (mediana 109 tyg.)

^^^ryzyko/rzut dla każdego analizowanego wyniku: 47,1%;

#ryzyko/rzut dla każdego analizowanego wyniku: 22,9%;

##ryzyko/rzut dla każdego analizowanego wyniku: 17,6%;

###ryzyko/rzut dla każdego analizowanego wyniku: 81,5%;

Źródło: opracowanie własne

8.10.2.3. Nasilenie rzutu stwardnienia rozsianego

W czasie 108 tygodni rzuty o łagodnym nasileniu stanowiły około 40% wszystkich rzutów.

Pozostałe rzuty miały nasilenie od umiarkowanego do ciężkiego.

W tabeli poniżej znajduje się szczegółowe zestawienie.

Tabela 31.
Nasilenie rzutu w ocenie badacza w chwili wystąpienia rzutu na podstawie badania TEMSO (publikacja O'Connor 2013)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Okres obserwacji	TER	
			n (%)	N*
TEMSO (O'Connor 2013)	Rzuty o łagodnym nasileniu w ocenie badacza w chwili wystąpienia rzutu	108 tyg.	90 (39,6)	227
	Rzuty o umiarkowanym/ciężkim nasileniu w ocenie badacza w chwili wystąpienia rzutu	108 tyg.	137 (60,4)	227

*liczba rzutów;

Źródło: opracowanie własne

8.10.2.4. Czas do wystąpienia rzutu stwardnienia rozsianego

Estymowany czas do wystąpienia pierwszego rzutu zgodnie z wynikami badania TOWER wynosił 369 dni.

Szczegółowe dane zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 32.
Czas do wystąpienia pierwszego rzutu stwardnienia rozsianego na podstawie badania TOWER (publikacja Confavreux 2014)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Okres obserwacji	TER	
			25% kwartyl (95% CI)	N
TOWER (Confavreux 2014)	Czas do wystąpienia pierwszego rzutu stwardnienia rozsianego [dni]	48 tyg.	369 (282; 485)	370

Źródło: opracowanie własne

8.10.3. Ocena niepełnosprawności

8.10.3.1. Ocena niepełnosprawności w skali EDSS

W czasie 36 tyg. odnotowano wzrost wyniku w skali EDSS u 7,4% chorych. Nie wiadomo jednak, od jakiej liczby chorych został wyliczony ten odsetek, ponieważ ocena w tej skali nie została przeprowadzona u wszystkich chorych (w badaniu nie podano informacji na temat liczby chorych poddanych ocenie). Wyższy wynik w skali EDSS wskazuje na pogłębienie niepełnosprawności.

Szczegółowe dane znajdują się w poniższej tabeli.

Tabela 33.
Ocena niepełnosprawności w skali EDSS na podstawie badania O'Connor 2006

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Okres obserwacji	TER	
			n (%)	N
O'Connor 2006	Liczba chorych, u których odnotowano wzrost wyniku w skali EDSS	36 tyg.	b/d (7,4)	b/d*

*ocena w skali EDSS nie została przeprowadzona u wszystkich chorych (nie podano dokładnej liczby chorych);

Źródło: opracowanie własne

W badaniach TOWER i O'Connor 2006 oceniano także zmianę wyniku w skali EDSS. W czasie 48 tygodni wynik ten uległ nieznacznej poprawie, natomiast w kilkuletnim okresie (tj. 372 tyg.) wzrósł, co wiązało się z postępowaniem choroby. Należy podkreślić, że nie była to jednak istotna klinicznie progresja choroby, która określana jest jako zmiana wyniku w skali EDSS o co najmniej 1,0 pkt, stabilna przez 2 kolejne testy w odstępie 6 mies.

Wyniki przedstawiono szczegółowo w tabeli poniżej.

Tabela 34.
Zmiana wyniku w skali EDSS na podstawie badania TOWER (publikacja Confavreux 2014)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Okres obserwacji	TER	
			Srednia (SD)	N
TOWER (Confavreux 2014)	Zmiana wyniku w skali EDSS*	48 tyg.	-0,05 (0,96)*	370
O'Connor 2006 (Confavreux 2012)		372 tyg.	0,61 (1,11)**	40

*analiza MMRM, metoda najmniejszych kwadratów;

**średni wynik (SD) w skali EDSS wyniósł 2,41 (1,55);

Źródło: opracowanie własne

8.10.3.2. Stałe narastanie niepełnosprawności

W czasie 108 i 132 tygodni odnotowano, że estymowany odsetek chorych, u których wystąpiło to stałe narastanie niepełnosprawności wynosi odpowiednio 20,2 oraz 15,8. Z kolei w czasie maksymalnie 227 tygodni odsetek chorych, u których wystąpiło stałe narastanie niepełnosprawności wynosił 33,5.

W czasie 48 i 108 tyg. nie odnotowano stałego narastania niepełnosprawności u odpowiednio 92,2 i 84,2% chorych.

Szczegółowe zestawienie wyników zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 35.
Stale narastanie niepełnosprawności przez okres ≥ 12 tygodni na podstawie badań TOWER (publikacja Confavreux 2014) oraz TEMSO (publikacja O'Connor 2011)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Okres obserwacji	TER	
			n (%)	N
TEMSO (O'Connor 2011)	Liczba chorych, u których wystąpiło stałe narastanie niepełnosprawności przez okres ≥ 12 tyg. ^	108 tyg.	20,2 (15,6; 24,7)*	358
TOWER (Confavreux 2014)		132 tyg.	15,8 (b/d)	370
TEMSO (O'Connor 2011)**		maks. 227 tyg.***	84 (33,5)	251
TOWER (Confavreux 2014)	Liczba chorych, u których nie wystąpiło stałe narastanie niepełnosprawności^	48 tyg.	92,2 (89,2; 95,1)	370
		108 tyg.	84,2 (79,6; 88,8)	370

^ odsetek chorych, wynik oraz przedziały ufności estymowane metodą Kaplana-Meiera;

* w publikacji Miller 2012 dodatkowo przedstawiono estymowane metodą Kaplana-Meiera, średnie prawdopodobieństwo narastania niepełnosprawności wynoszące 0,20 (0,38);

**ocena została przeprowadzona przy zastosowaniu skali EDSS;

***chorzy rozpoczęli fazę przedłużoną badania 16.10.2006, a data odcięcia danych w fazie przedłużonej badania to 23.02.2011 (mediana 109 tyg.);

Źródło: opracowanie własne

8.10.4. Zmiany w obrazie MRI

8.10.4.1. Zmiana objętości ognisk demielinizacyjnych

W czasie 36 tygodni objętość ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych MRI zmniejszyła się o 4,1% (mediana).

Szczegółowe wyniki zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 36.
Procentowa zmiana objętości ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych MRI na podstawie badań O'Connor 2006 oraz O'Connor 2006 (publikacja Confavreux 2012)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Okres obserwacji	TER	
			mediana (95% CI)	N
O'Connor 2006	Procentowa zmiana objętości ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych MRI*	36 tyg.	-4,1 (b/d)*	57

*w badaniu O'Connor 2006 (publikacja Confavreux 2012) przedstawiono ten sam punkt końcowy dla okresu obserwacji 372 tyg. Średnia zmiana (SD) wyniosła 90,26 (113,85), co nie jest zgodne ze zmianą podaną jako średni wynik oraz wynikiem uzyskanym na początku badania

Źródło: opracowanie własne

W czasie 48 tygodni odnotowano zmniejszenie całkowitej objętości ognisk o 37 ml, natomiast w dłuższym okresie obserwacji zaobserwowano wzrost wynoszący 0,72 ml. W przypadku zmiany objętości ognisk w obrazach T1- zależnych wyniki w okresie 48 tyg. i 108 tygodni wynosiły odpowiednio 0,10 ml oraz ok. 0,30 ml. Natomiast w odniesieniu do objętości ognisk w obrazach T2-zależnych odnotowano jej zmniejszenie w 48 tygodni o 0,5 ml oraz wzrost o ok. 0,40 ml w 108 tyg. okresu obserwacji

W 372. tygodniu zmiana objętości ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych MRI wyniosła 1,97.

Szczegółowe zestawienie znajduje się w poniższej tabeli.

Tabela 37.

Zmiana objętości ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych MRI na podstawie badań TEMSO (publikacja Wolinsky 2013), TEMSO (publikacja O'Connor 2011) oraz O'Connor 2006 (publikacja Confavreux 2012)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Okres obserwacji	TER	
			Średnia (SD)	N
TEMSO (O'Connor 2011)*	Zmiana całkowitej objętości ognisk demielinizacyjnych [ml]	48 tyg.	-0,37 (6,03)*	355
		108 tyg.	0,72 (7,59)	358
Zmiana objętości ognisk w obrazach T1-zależnych				
TEMSO (Wolinsky 2013)**	Zmiana objętości komponentów hipointensywnych ognisk demielinizacyjnych w obrazach T1-zależnych [ml]	48 tyg.	0,1 (0,94)*	355
		108 tyg.	0,3 (1,13)*	355
TEMSO (O'Connor 2011)#		108 tyg.	0,33 (1,01)	358
Zmiana objętości ognisk w obrazach T2-zależnych				
TEMSO (Wolinsky 2013)**	Zmiana objętości ścisłego komponentu hiperintensywnych ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych [ml]	48 tyg.	-0,5 (5,46)*	355
		108 tyg.	0,40 (7,35)*	355
TEMSO (O'Connor 2011)*		108 tyg.	0,39 (6,90)	358
O'Connor 2006 (Confavreux 2012)	Zmiana objętości ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych MRI [ml]##	372 tyg.	1,97 (2,20)	40

*wartości obliczone na podstawie danych odczytanych z wykresu;

**podany wynik stanowi część całkowitej zmiany objętości ognisk i został on przedstawiony dla ognisk hiperintensywnych w obrazach T2-zależnych, które nie dają ognisk hipointensywnych w uzyskanych po podaniu gadolinu obrazach T1-zależnych;

***analiza MMRM;

w suplemencie do badania TEMSO (publikacja O'Connor 2011) przedstawiono dla omawianych punktów końcowych dane z uwzględnieniem obrazów wykonanych w czasie 14-dniowej terapii z zastosowaniem kortykosteroidów. Dane te jednak nie wpływają na wnioskowanie ogólne dla omawianych punktów;

przeliczone z mm³

Źródło: opracowanie własne

W badaniu *TEM*SO analizowano zmianę skumulowanej liczby pojedynczych ognisk aktywnych oraz ognisk oznaczonych gadolinem w czasie 48 tyg. i 108 tyg. W przypadku pierwszych odnotowano wzrost o 2,1 oraz 3,6 odpowiednio dla okresu obserwacji wynoszącego 48 i 108 tyg. Z kolei w odniesieniu do ognisk oznaczonych gadolinem odnotowano wzrost o 0,9 i 1,4 odpowiednio dla tych samych okresów obserwacji. W badaniu *TEM*SO analizowano również zmianę wyniku dla objętości tkanki oznaczonej gadolinem, całkowitej objętości ognisk, objętości ognisk hipointensywnych w obrazach T1-zależnych oraz znormalizowanej objętości płynu mózgowo-rdzeniowego przy zastosowaniu metody Z-transformacji. W czasie 108 tyg. nastąpiła redukcja tego wyniku o 0,2.

Dane przedstawiono szczegółowo w tabeli poniżej.

Tabela 38.
 Zmiany w obrazie MRI względem wartości początkowych na podstawie badania *TEM*SO (publikacja *Wolinsky 2013*)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy*	Okres obserwacji	TER	
			Średnia (SD)**	N
<i>TEM</i> SO (Wolinsky 2013)	Zmiana skumulowanej liczby ognisk oznaczonych gadolinem***	48 tyg.	0,9 (2,45)	355
		108 tyg.	1,4 (5,65)	355
	Zmiana skumulowanej liczby pojedynczych ognisk aktywnych^	48 tyg.	2,1 (4,53)	356
		108 tyg.	3,6 (7,92)	356
	Zmiana wyniku dla objętości tkanki oznaczonej gadolinem, całkowitej objętości ognisk, objętości ognisk hipointensywnych w obrazach T1-zależnych oraz znormalizowanej objętości płynu mózgowo-rdzeniowego przy zastosowaniu metody Z-transformacji^^	48 tyg.	-0,2 (1,10)	337
		108 tyg.	-0,2 (1,29)	337

*w suplemencie do badania *TEM*SO (publikacja *O'Connor 2011*) przedstawiono dla omawianych punktów końcowych dane z uwzględnieniem obrazów wykonanych w czasie 14-dniowej terapii z zastosowaniem kortykosteroidów. Dane te jednak nie wpływają na wnioskowanie ogólne dla omawianych punktów;

** wartości obliczone na podstawie danych odczytanych z wykresu;

***model regresji dla rozkładu Poissona;

^pojedyncze ogniska aktywne definiowano jako ogniska oznaczone gadolinem w T1-zależnych obrazach oraz nieoznaczone, nowe ogniska lub znacznie powiększone ogniska w obrazach T2-zależnych;

^^analiza MMRM;

Źródło: opracowanie własne

Średnia całkowita liczba pojedynczych aktywnych ognisk demielinizacyjnych dla okresu obserwacji wynoszącego 36 tygodnie wyniosła 5,35. W tym samym okresie średnia łączna liczba pojedynczych aktywnych ognisk demielinizacyjnych w obrazach T1 i T2-zależnych

MRI obraz wyniosła 1,06, natomiast średnia liczba nowych lub powiększających się ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych MRI/obraz 0,71.

Średnia liczba ognisk demielinizacyjnych oznaczonych gadolinem w obrazach T1-zależnych w czasie 36 tygodni wyniosła 0,86, natomiast jej estymowana wartość dla okresu 108 tyg. była niższa i wynosiła 0,261, a w 372. tygodniu liczba ognisk wynosiła 0,42.

Z kolei średnia liczba pojedynczych ognisk aktywnych w obrazach MRI/obraz w 108. tygodniu wyniosła 0,754.

W czasie 372 tygodni odnotowano średnią liczbę nowych ognisk oraz ognisk na nowo powiększających się na poziomie 0,96. Natomiast liczba ognisk demielinizacyjnych z nową aktywnością w obrazach T2-zależnych MRI wynosiła 1,08.

Szczegółowe wyniki zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 39.

Ocena ognisk demielinizacyjnych na podstawie badań *TEMSo* (publikacja *O'Connor 2011*), *O'Connor 2006* oraz *O'Connor 2006* (publikacja *Confavreux 2012*)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Okres obserwacji	TER	
			Średnia (SD)	N
<i>O'Connor 2006</i>	Całkowita liczba pojedynczych aktywnych ognisk demielinizacyjnych	36 tyg.	5,35 (35,56)	57
	Łączna liczba pojedynczych aktywnych ognisk demielinizacyjnych przedstawione w obrazach T1 i T2-zależnych MRI /obraz #	36 tyg.	1,06 (2,87)	57
	Liczba nowych lub powiększających się ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych MRI/obraz**	36 tyg.	0,71 (1,81)	57
<i>O'Connor 2006</i> (<i>Confavreux 2012</i>)	Liczba nowych ognisk oraz ognisk na nowo powiększających się	372 tyg.	0,96 (2,03)	40
	Liczba powiększających się ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych MRI	372 tyg.	0,13 (0,45)	40
	Liczba nowych ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych MRI	372 tyg.	0,83 (1,76)	40
<i>TEMSo</i> (<i>O'Connor 2011</i>)	Liczba pojedynczych ognisk aktywnych w obrazach MRI/obraz***	108 tyg.	0,754 (1,89)	358
<i>O'Connor 2006</i> (<i>Confavreux 2012</i>)	Liczba ognisk demielinizacyjnych z nową aktywnością w obrazach T2-zależnych MRI*	372 tyg.	1,08 (2,36)	40
<i>O'Connor 2006</i>	Liczba ognisk demielinizacyjnych oznaczonych gadolinem w obrazach T1-zależnych MRI/obraz**	36 tyg.	0,86 (2,42)	57

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Okres obserwacji	TER	
			Średnia (SD)	N
TEMSO (O'Connor 2011)	Liczba ognisk demielinizacyjnych oznaczonych gadolinem w obrazach T1-zależnych MRI (wartość estymowana)/obraz ^{***}	108 tyg.	0,261 (1,14)	358
O'Connor 2006 (Confavreux 2012)	Liczba ognisk demielinizacyjnych oznaczonych gadolinem w obrazach T2-zależnych MRI	372 tyg.	0,42 (1,47)	40

#wynik skorygowany o aktywność na początku badania, stratyfikację zgodną z wynikiem w skali EDSS oraz ośrodek badawczy;

*nowe ogniska lub ogniska powiększające się;

##przedstawione dane różnią się nieznacznie od danych przedstawionych w suplemencie do badania TEMSO (publikacja O'Connor 2011), jednak różnice te nie wpływają na wnioskowanie ogólne;

**model regresji dla rozkładu Poissona;

^pojedyncze ogniska aktywne definiowano jako ogniska oznaczone gadolinem w T1-zależnych obrazach oraz ogniska nowe lub powiększone w obrazach T2-zależnych. Ogniska te nie były liczone podwójnie;

Źródło: opracowanie własne

W badaniu O'Connor 2006 w czasie 36 tygodni odsetek chorych z pojedynczymi aktywnymi ogniskami demielinizacyjnymi w obrazach T1- i T2-zależnych MRI, ogniskami demielinizacyjnymi oznaczonymi gadolinem w obrazach T1-zależnych MRI oraz z nowymi lub powiększającymi się ogniskami demielinizacyjnymi w obrazach T2-zależnych MRI był zbliżony i wynosił ok. 60-67%. Natomiast w badaniu TEMSO w 108. tygodniu brak obecności ognisk oznaczonych gadolinem w obrazach T1-zależnych odnotowano u 64% chorych.

Szczegółowe wyniki zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 40.

Chorzy z ogniskami demielinizacyjnymi na podstawie badań TEMSO (publikacja O'Connor 2011) oraz O'Connor 2006

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Okres obserwacji	TER	
			n (%)	N
O'Connor 2006	Liczba chorych z pojedynczymi aktywnymi ogniskami demielinizacyjnymi w obrazach T1 i T2-zależnych MRI*	36 tyg.	38 (66,7)	57
	Liczba chorych z ogniskami demielinizacyjnymi oznaczonymi gadolinem w obrazach T1-zależnych MRI	36 tyg.	35 (61,4)	57
	Liczba chorych z nowymi lub powiększającymi się ogniskami demielinizacyjnymi w obrazach T2-zależnych MRI	36 tyg.	34 (59,6)	57
TEMSO (O'Connor 2011)	Brak obecności ognisk oznaczonych gadolinem w obrazach T1-zależnych*	108 tyg.	218 (64,1)	340

*przedstawione dane różnią się nieznacznie od danych przedstawionych w suplemencie do badania TEMSO (publikacja O'Connor 2011), jednak różnice te nie wpływają na wnioskowanie ogólne;

Źródło: opracowanie własne

8.10.4.2. Objętość mózgu i istoty białej

W czasie 108 tygodni odnotowano niewielki spadek wskaźnika objętości mięszu do objętości mózgu. W czasie 372 tygodni również odnotowano spadek objętości mózgu w obrazie MRI o niecałe 3%.

Dane zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 41.

Objętość mózgu i wskaźnik objętości mięszu do objętości mózgu w obrazie MRI na podstawie badań *O'Connor 2006 (Confavreux 2012)* oraz *O'Connor 2006 (publikacja Confavreux 2012)*

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Okres obserwacji	TER	
			Średnia (SD)	N
<i>TEMSO (O'Connor 2011)*</i>	Zmiana wskaźnika objętości mięszu do objętości mózgu ^{**^}	108 tyg.	-0,003 (0,02)	358
<i>O'Connor 2006 (Confavreux 2012)</i>	Zmiana objętości mózgu w obrazie MRI	372 tyg.	-0,0207 (0,0102)	40
	Procentowa zmiana objętości mózgu w obrazie MRI		-2,60 (1,28)	40

*w suplemencie do badania *TEMSO* (publikacja *O'Connor 2011*) przedstawiono dla omawianych punktów końcowych dane z uwzględnieniem obrazów wykonanych w czasie 14-dniowej terapii z zastosowaniem kortykosteroidów. Dane te jednak nie wpływają na wnioskowanie ogólne dla omawianych punktów;

**metoda najmniejszych kwadratów;

^ wskaźnik objętości mięszu do objętości mózgu został obliczony jako odwrotność podzielonej znormalizowanej objętości PMR i oceniona przy użyciu MMRM;

Źródło: opracowanie własne

W czasie 48 tygodni i 108 tygodni odnotowano zwiększenie objętości istoty białej o odpowiednio 0,7 i 1,23 ml.

Szczegółowe dane zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 42.

Objętość istoty białej na podstawie badania *TEMSO* (publikacja *Wolinsky 2013*)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Okres obserwacji	TER	
			Średnia (SD)	N
<i>TEMSO (Wolinsky 2013)</i>	Zmiana objętości istoty białej ^{**} [ml]	48 tyg.	0,7 (21,86)*	355
		108 tyg.	1,23 (18,77)	355

* wartości obliczone na podstawie danych odczytanych z wykresu;

** analiza MMRM;

Źródło: opracowanie własne

8.11. Podsumowanie oceny skuteczności

Skuteczność teryflunomidu w porównaniu z interferonem beta-1a została oceniona na podstawie badania *TENERE* (publikacja *Vermersch 2013*) oraz publikacji *EMA 2013* uzupełniającej dane z tego badania. Dodatkowo wykonano ocenę skuteczności teryflunomidu na podstawie pojedynczych ramion z badań randomizowanych tj. badania *TOWER* (publikacja *Confavreux 2014* oraz *Miller 2014*), badania *TEMPO* (publikacje *O'Connor 2013*, *Wolinsky 2013*, *Miller 2012* oraz *O'Connor 2011*) oraz badania *O'Connor 2006* wraz z publikacją *Confavreux 2012*.

Jakość i wagę danych opublikowanych w badaniach włączonych do analizy skuteczności stosowania teryflunomidu oceniono według zaleceń GRADE [18].

W metodyce badań *TENERE*, *TOWER*, *TEMPO* oraz *O'Connor 2006* nie odnotowano żadnych poważnych ograniczeń. Wszystkie badania są randomizowane i zaślepiene. Utrata chorych została udokumentowana oraz raportowane były wszystkie założone w analizie punkty końcowe, nie zaobserwowano także błędów związanych z kwalifikacją chorych do badania. W związku z powyższym jakość danych z badań należy ocenić jako wysoką. Wyjątek stanowią dane, które odczytano z wykresów, których jakość oceniono jako średnią.

Waga wszystkich punktów końcowych dotyczących skuteczności została określona jako krytyczna, ponieważ są one miarodajnymi wyznacznikami skuteczności teryflunomidu u chorych na RRMS.

Teryflunomid vs interferon beta-1a

W porównaniu z interferonem beta-1a, teryflunomid wykazał zbliżoną skuteczność. Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami w czasie maks. 115 miesięcy w przypadku odsetka chorych, u których wystąpiło niepowodzenie leczenia lub rzuty stwardnienia rozsianego oraz rocznej częstością rzutów. W odniesieniu do skumulowanego prawdopodobieństwa niepowodzenia leczenia w czasie maks. 96 tyg. również nie zaobserwowano różnic. Należy jednak podkreślić, że w czasie 48 tyg. w odniesieniu do jakości życia odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść teryflunomidu w ocenie satysfakcji z leczenia na podstawie kwestionariusza TSQM w dwóch kategoriach (zdarzenia niepożądane oraz wygoda stosowania). Istotnych statystycznie różnic nie zaobserwowano jednak w przypadku pozostałych punktów dotyczących jakości życia, tj. zmiany wyniku w

skali FIS oraz efektywności oraz zadowolenia ogólnego na podstawie kwestionariusza TSQM) w czasie 48 tyg.

Teryflunomid (pojedyncze ramiona z RCT)

W odniesieniu do jakości życia, wyniki pochodzące z pojedynczych ramion dla teryflunomidu z badań randomizowanych potwierdzają, że obniżyła się ona nieznacznie. Skuteczność teryflunomidu potwierdzają także wysokie odsetki chorych, u których nie wystąpił rzut choroby oraz niskie odsetki chorych, u których wystąpił tylko jeden rzut. Na korzyść teryflunomidu przemawia również niska roczna częstość rzutów. Ponadto odnotowano stosunkowo niskie odsetki chorych, u których wystąpiło stałe narastanie niepełnosprawności. Zmiany obserwowane w obrazie MRI również wskazują na nieznaczny progresję choroby, o czym świadczy m.in. niewielka zmiana w liczbie ognisk demielinizacyjnych, nieznaczna zmiana objętości mózgu oraz istoty białej.

Skuteczności teryflunomidu została potwierdzona także w przypadku kilkuletniego okresu obserwacji (do 8,5 roku, tj. 443 tyg.). Odsetek chorych, u których nie wystąpił rzut choroby był stosunkowo wysoki (ponad 50%). Potwierdzono ponadto, że niska roczna częstość rzutów utrzymywała się przez ponad 8 lat. Ponadto na potwierdzoną skuteczność teryflunomidu wskazuje niewielka liczba ognisk demielinizacyjnych oraz nieznaczna zmiana objętości mózgu.

Istotnym jest również fakt, że w okresie obserwacji wynoszącym ponad 8 lat nie odnotowano istotnej klinicznie zmiany wyniku w skali EDSS, co świadczy o wysokiej skuteczności teryflunomidu.

Należy podkreślić, że wyniki potwierdzające skuteczność teryflunomidu dla dłuższego okresu obserwacji (ponad 8 lat), świadczą o zasadności długookresowego stosowania tego leku.

W poniższej tabeli przedstawiono podsumowujące zestawienie punktów końcowych oceniających skuteczność dla porównania TER względem IFN beta-1a.

Tabela 43.
Podsumowanie skuteczności dla porównania TER vs IFN beta-1a na podstawie badania TENERE

Punkt końcowy	Parametr istotnie statystycznie korzystny dla interwencji badanej (przewaga TER)	Parametr istotnie statystycznie niekorzystny dla interwencji badanej (przewaga IFN beta-1a)	Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami	Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
	HR/RD/MD (95% CI)	RD/MD (95% CI)	HR/RD/MD (95% CI)		
Jakość: życia					
Ocena zmęczenia chorego na podstawie zmiany wyniku w skali FIS	n/d	n/d	Brak istotnych statystycznie różnic między grupami.	Wysoka	Krytyczna
Ocena satysfakcji z leczenia na podstawie kwestionariusza TSQM	Zdarzenia niepożądane: MD=21,77 (15,06; 28,48) Wygodę stosowania: MD=27,95 (22,28; 33,62)	n/d	Brak istotnych statystycznie różnic między grupami w odniesieniu do pozostałych kategorii.	Wysoka	Krytyczna
Nieprowadzenie leczenia					
Skumulowane prawdopodobieństwo wystąpienia niepowodzenia leczenia	n/d	n/d	Brak istotnych statystycznie różnic między grupami*.	Wysoka	Krytyczna
Liczba chorych, u których wystąpiło niepowodzenie leczenia	n/d	n/d	Brak istotnych statystycznie różnic między grupami.	Wysoka	Krytyczna
Rzuty stwardnienia rozsianego					
Liczba chorych z potwierdzonymi rzutami stwardnienia rozsianego	n/d	n/d	Brak istotnych statystycznie różnic między grupami.	Wysoka	Krytyczna

Aubagio® (teryflunomid) w I linii leczenia dorosłych chorych z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego (RRMS) – analiza problemu decyzyjnego i analiza kliniczna

Punkt końcowy Skorygowany roczny wskaźnik częstości występowania potwierdzonych rzutów stwardnienia rozsianego	Parametr istotnie statystycznie korzystny dla interwencji badanej (przewaga TER) HR/RD/MD (95% CI)	Parametr istotnie statystycznie niekorzystny dla interwencji badanej (przewaga IFN beta-1a) RD/MD (95% CI)	Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami HR/RD/MD (95% CI)	Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
	n/d	n/d	Brak istotnych statystycznie różnic między grupami.	Wysoka	Krytyczna

* dla okresu obserwacji wynoszącego 96 tyg., b/d dla pozostałych okresów obserwacji;
 Źródło: opracowanie własne

8.12. Ocena bezpieczeństwa teryflunomidu w porównaniu z interferonem beta-1a

Bezpieczeństwo teryflunomidu w porównaniu z interferonem beta-1a zostało ocenione na podstawie badania randomizowanego *TENERE* (publikacja *Vermersch 2013*).

Na podstawie badania *TENERE* (publikacja *Vermersch 2013*) w czasie maksymalnie 115 tygodni oceniano następujące punkty końcowe w ramach poniższych kategorii zaburzeń zgodnie z systemem służący do klasyfikacji zdarzeń/działań niepożądanych wg kategorii zaburzeń (układów i narządów (MedDRA, ang. *Medical Dictionary for Regulatory Activities*))

- ⊖ zgony;
- ⊖ ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem oraz w podziale na następujące podkategorie:
 - zakażenia i zarażenia pasożytnicze;
 - nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy);
 - zaburzenia krwi i układu chłonnego;
 - zaburzenia układu nerwowego;
 - zaburzenia w obrębie oka;
 - zaburzenia ucha i błędnika;
 - zaburzenia serca;
 - zaburzenia naczyniowe;
 - zaburzenia żołądka i jelit;
 - zaburzenia wątroby i dróg żółciowych;
 - zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej;
 - zaburzenia układu rozrodczego i piersi;
 - badania diagnostyczne;
 - urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach;
- ⊖ zdarzenia niepożądane ogółem oraz w podziale na następujące podkategorie:
 - zakażenia i zarażenia pasożytnicze;
 - zaburzenia krwi i układu chłonnego;
 - zaburzenia psychiczne;
 - zaburzenia układu nerwowego;
 - zaburzenia naczyniowe;
 - zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia;

- zaburzenia żołądka i jelit;
- zaburzenia skóry i tkanki podskórnej;
- zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej
- zaburzenia układu rozrodczego i piersi;
- zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania;
- badania diagnostyczne.

Maksymalny okres leczenia w badaniu *TENERE* (publikacja *Vermersch 2013*) wynosił 115 tyg., z kolei mediana leczenia wynosiła 64,2 tyg. w grupie TER oraz 60,1 tyg. w grupie IFN beta-1a.

Według Cochrane Handbook [19] terminologia stosowana do opisu działań lub zdarzeń niepożądanych jest często stosowana zamiennie i na podstawie publikacji nie można stwierdzić, czy autor opisuje zgodnie z GCP (ang. *good clinical practice* – 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.

Dla dychotomicznych punktów końcowych obliczano parametr OR i RD, a gdy parametr RD był istotny statystycznie również NNT lub NNH. Każdy z parametrów przedstawiano z 95% przedziałem ufności.

W przypadku negatywnych punktów końcowych (np. spadek liczby limfocytów ogółem) wartość parametru OR wynosząca powyżej 1 i przedział ufności niezawierający 1 wskazuje na istotną statystycznie przewagę grupy kontrolnej, natomiast wartość parametru OR wynosząca poniżej 1 i przedział ufności niezawierający 1 wskazuje na istotną przewagę grupy badanej.

Szczegółowy opis sposobu interpretacji parametru OR i RD zamieszczono w rozdziale 8.9, natomiast interpretację parametrów NNT oraz NNH zamieszczono poniżej.

Dla punktu końcowego „spadek liczby limfocytów ogółem” parametr NNT wynosi 8 (95% CI: 4; 34). Oznacza to, że 8 chorych należy poddać terapii teryflunomidem zamiast interferonem beta-1a, aby uniknąć wystąpienia jednego dodatkowego przypadku spadku liczby limfocytów w czasie maks. 115 tyg.

Z kolei dla punktu końcowego „biegunka” parametr NNH wynosi 7 (95% CI: 4; 25). Oznacza to, że poddanie 7 chorych terapii teryflunomidem zamiast interferonem beta-1a, może wiązać się z wystąpieniem jednego dodatkowego przypadku biegunki w czasie maks. 115 tyg.

W poniższych podrozdziałach zamieszczono szczegółowe wyniki.

8.12.1. Zgony

W czasie trwania badania *TENERE* (publikacja *Vermersch 2013*) nie odnotowano żadnego zgonu.

Szczegółowe zestawienie wyników znajduje się poniżej.

Tabela 44.
Częstość występowania zgonów na podstawie badania *TENERE* (publikacja *Vermersch 2013*)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Okres obserwacji	TER		IFN beta-1a		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
<i>TENERE</i> (<i>Vermersch 2013</i>)	Zgony	maks. 115 tyg.	0 (0,0)	110	0 (0,0)	101	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02, 0,02)	NIE

Źródło: opracowanie własne

8.12.2. Ciężkie zdarzenia niepożądane

Ciężkie zdarzenia niepożądane występowały z niewielką częstością w czasie trwania badania *TENERE* (publikacja *Vermersch 2013*), tj. ogółem u 5,5% chorych z grupy TER oraz u 6,9% chorych z grupy IFN beta-1a. Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami w odniesieniu do ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem ani w odniesieniu do żadnej z kategorii ciężkich zdarzeń niepożądanych.

Szczegółowe dane znajdują się w poniżej tabeli.

Tabela 45.
Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem na podstawie badania TENERE (publikacja Vermersch 2013)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Okres obserwacji	TER		IFN beta-1a		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
TENERE (Vermersch 2013)	Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	maks. 115 tyg.	6 (5,5)	110	7 (6,9)	101	0,77 (0,25; 2,39)	-0,01 (-0,08; 0,05)	NIE
			Zakażenia i zarażenia pasożytnicze						
TENERE (Vermersch 2013)	Gruźlica	maks. 115 tyg.	1 (0,9)	110	0 (0,0)	101	6,81 (0,13; 344,36)	0,01 (-0,02; 0,03)	NIE
	Przewlekłe zapalenie zatok		1 (0,9)	110	0 (0,0)	101	6,81 (0,13; 344,36)	0,01 (-0,02; 0,03)	NIE
	Zapalenie szyjki macicy		0 (0,0)	110	0 (0,0)	101	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	NIE
	Zapalenie tkanki łącznej		0 (0,0)	110	0 (0,0)	101	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	NIE
	Ropień odbytu		0 (0,0)	110	1 (1,0)	101	0,12 (0,00; 6,26)	-0,01 (-0,04; 0,02)	NIE
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)									
TENERE (Vermersch 2013)	Mięsak gładkokomórkowy macicy	maks. 115 tyg.	0 (0,0)	110	0 (0,0)	101	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	NIE
Zaburzenia krwi i układu chłonnego									
TENERE (Vermersch 2013)	Neutropenia Hemoliza	maks. 115 tyg.	1 (0,9)	110	0 (0,0)	101	6,81 (0,13; 344,36)	0,01 (-0,02; 0,03)	NIE
			0 (0,0)	110	0 (0,0)	101	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	NIE
Zaburzenia układu nerwowego									
TENERE (Vermersch 2013)	Zapalenie nerwu wzrokowego	maks. 115 tyg.	0 (0,0)	110	0 (0,0)	101	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	NIE

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Okres obserwacji	TER		IFN beta-1a		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
Zaburzenia w obrębie oka									
TENERE (Vermersch 2013)	Obrzęk w obrębie oka	maks. 115 tyg.	0 (0,0)	110	0 (0,0)	101	Nieosiągalne do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	NIE
	Neuropatia niedokrwiana nerwu wzrokowego		0 (0,0)	110	0 (0,0)	101	Nieosiągalne do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	NIE
Zaburzenia ucha i błędnika									
TENERE (Vermersch 2013)	Zawroty głowy	maks. 115 tyg.	1 (0,9)	110	0 (0,0)	101	6,81 (0,13; 344,36)	0,01 (-0,02; 0,03)	NIE
Zaburzenia serca									
TENERE (Vermersch 2013)	Częstoskurcz nadkomorowy	maks. 115 tyg.	0 (0,0)	110	0 (0,0)	101	Nieosiągalne do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	NIE
Zaburzenia naczyniowe									
TENERE (Vermersch 2013)	Zwężenie naczyń żylnych	maks. 115 tyg.	0 (0,0)	110	1 (1,0)	101	0,12 (0,00; 6,26)	-0,01 (-0,04; 0,02)	NIE
	Nadciśnienie		0 (0,0)	110	0 (0,0)	101	Nieosiągalne do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	NIE
Zaburzenia żołądka i jelit									
TENERE (Vermersch 2013)	Biegunka	maks. 115 tyg.	0 (0,0)	110	0 (0,0)	101	Nieosiągalne do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	NIE
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych									
TENERE (Vermersch 2013)	Zapalenie pęcherzyka żółciowego	maks. 115 tyg.	0 (0,0)	110	1 (1,0)	101	0,12 (0,00; 6,26)	-0,01 (-0,04; 0,02)	NIE
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej									
TENERE (Vermersch 2013)	Wysunięcie krążka międzykręgowego	maks. 115 tyg.	1 (0,9)	110	0 (0,0)	101	6,81 (0,13; 344,36)	0,01 (-0,02; 0,03)	NIE
	Schorzenia w obrębie krążka międzykręgowego		0 (0,0)	110	1 (1,0)	101	0,12 (0,00; 6,26)	-0,01 (-0,04; 0,02)	NIE

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Okres obserwacji	TER		IFN beta-1a		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi									
<i>TENERE</i> (Vermersch 2013)	Polip szyjki macicy	maks. 115 tyg.	0 (0,0)	110	1 (1,0)	101	0,12 (0,00; 6,26)	-0,01 (-0,04; 0,02)	NIE
Badania diagnostyczne									
<i>TENERE</i> (Vermersch 2013)	Wzrost aktywności ALAT	maks. 115 tyg.	1 (0,9)*	110	1 (1,0)	101	0,92 (0,06; 14,86)	-0,0008 (-0,03; 0,03)	NIE
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach									
<i>TENERE</i> (Vermersch 2013)	Złamanie kości przedramienia	maks. 115 tyg.	0 (0,0)	110	1 (1,0)	101	0,12 (0,00; 6,26)	-0,01 (-0,04; 0,02)	NIE
	Złamanie kości piszczelowej		0 (0,0)	110	0 (0,0)	101	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	NIE

*w ocenie badacza związane z leczeniem;

Źródło: opracowanie własne

8.12.3. Zdarzenia niepożądane

8.12.3.1. Zdarzenia niepożądane ogółem

Zdarzenia niepożądane ogółem występowały u zbliżonego odsetka chorych (powyżej 90%) w obu grupach i nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami.

Szczegółowe zestawienie wyników znajduje się w poniższej tabeli.

Tabela 46.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem na podstawie badania *TENERE* (publikacja *Vermersch 2013*)

Badanie	Punkt końcowy	Okres obserwacji	TER		IFN beta-1a		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
<i>TENERE</i> (Vermersch 2013)	Zdarzenia niepożądane ogółem	maks. 115 tyg.	102 (92,7)	110	97 (96,0)	101	0,53 (0,15; 1,80)	-0,03 (-0,09; 0,03)	NIE

Źródło: opracowanie własne

8.12.3.2. Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

W odniesieniu do częstości występowania zakażeń i zarażeń pasożytniczych nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami.

Szczegółowe wyniki zamieszczono poniżej.

Tabela 47.

Częstość występowania zakażeń i zarażeń pasożytniczych na podstawie badania *TENERE* (publikacja *Vermersch 2013*)

Badanie (publikacje)	Punkt końcowy	Okres obserwacji	TER		IFN beta-1a		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
<i>TENERE</i> (Vermersch 2013)	Zakażenia i zarażenia pasożytnicze ogółem	maks. 115 tyg.	54 (49,1)	110	47 (46,5)	101	1,11 (0,65; 1,90)	0,03 (-0,11; 0,16)	NIE
	Zapalenie nosogardzieli		22 (20,0)	110	18 (17,8)	101	1,15 (0,58; 2,30)	0,02 (-0,08; 0,13)	NIE

Źródło: opracowanie własne

8.12.3.3. Zaburzenia krwi i układu chłonnego

W odniesieniu do większości zdarzeń w obrębie kategorii zaburzenia krwi i układu chłonnego nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami. Należy jednak podkreślić, że

w grupie TER istotnie statystycznie rzadziej raportowano spadek liczby limfocytów ogółem oraz w 2. stopniu nasilenia.

Szczegółowe dane znajdują się w tabeli poniżej.

Tabela 48.
Częstość występowania zaburzeń krwi i układu chłonnego na podstawie badania TENERE (publikacja Vermersch 2013)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy		Okres obserwacji		TER		IFN beta-1a		OR (95% CI)		RD (95% CI)		NNT (95% CI)		IS		
TENERE (Vermersch 2013)	Neutropenia (obniżenie całkowitej liczby neutrofilów)#		43 (39,1)	110	44 (43,6)	101	0,83 (0,48; 1,44)	-0,04 (-0,18; 0,09)	n/d	NIE							
	Neutropenia w 1. stopniu nasilenia (liczba neutrofilów $\geq 1,5 \cdot 10^9/l$ i powyżej dolnej granicy normy)		26 (23,6)	110	21 (20,8)	101	1,18 (0,61; 2,26)	0,03 (-0,08; 0,14)	n/d	NIE							
	Neutropenia w 2. stopniu nasilenia (liczba neutrofilów $> 1,0 \cdot 10^9/l$)		16 (14,5)	110	20 (19,8)	101	0,69 (0,34; 1,42)	-0,05 (-0,15; 0,05)	n/d	NIE							
	Neutropenia w 3. stopniu nasilenia (liczba neutrofilów $\geq 0,5 \cdot 10^9/l$) [^]		1 (0,9)	110	3 (3,0)	101	0,30 (0,03; 2,93)	-0,02 (-0,06; 0,02)	n/d	NIE							
	Neutropenia w 4. stopniu nasilenia		0 (0,0)	110	0 (0,0)	101	Nieosiągalne do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE							
	Spadek liczby limfocytów ogółem		17 (15,5)	110	30 (29,7)	101	0,43 (0,22; 0,85)	-0,14 (-0,25; -0,03)	8 (4; 34)	TAK							
	Spadek liczby limfocytów w 1. stopniu nasilenia ($\geq 0,8 \cdot 10^9/l$ i powyżej dolnej granicy normy)		9 (8,2)	110	9 (8,9)	101	0,91 (0,35; 2,39)	-0,01 (-0,08; 0,07)	n/d	NIE							
	Spadek liczby limfocytów w 2. stopniu nasilenia ($\geq 0,5 \cdot 10^9/l$)		7 (6,4)	110	18 (17,8)	101	0,31 (0,12; 0,79)	-0,11 (-0,20; -0,03)	10 (5; 34)	TAK							
	Spadek liczby limfocytów w 3. stopniu nasilenia ($\geq 0,2 \cdot 10^9/l$ - $< 0,5 \cdot 10^9/l$) [^]		2 (1,8)	110	3 (3,0)	101	0,60 (0,10; 3,70)	-0,01 (-0,05; 0,03)	n/d	NIE							
	Spadek liczby limfocytów w 4. stopniu nasilenia		0 (0,0)	110	0 (0,0)	101	Nieosiągalne do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE							
	Nieprawidłowości w zakresie liczby białych krwinek		6 (5,5)	110	11 (10,9)	101	0,47 (0,17; 1,33)	-0,05 (-0,13; 0,02)	n/d	NIE							

[^] nie odnotowano neutropenii w 4. stopniu nasilenia w żadnej z grup;

^{^^} nie odnotowano spadku liczby limfocytów w 4. stopniu nasilenia w żadnej z grup;

[#] analiza wykazała spadek liczby neutrofilów względem wartości początkowych w ciągu pierwszych 6 tyg. w grupie stosującej IFN. Spadek ten został później ustabilizowany, a średnia wartość spadku liczby neutrofilów wyniosła 0,7-0,8 $10^9/l$;

Źródło: opracowanie własne

8.12.3.4. Zaburzenia psychiczne

W odniesieniu do zaburzeń psychicznych nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami. Zaburzenia te występowały z częstością 8,2% i 15,8% odpowiednio w grupie TER i IFN beta-1a.

Szczegółowe dane zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 49.
Częstość występowania zaburzeń psychicznych na podstawie badania *TENERE* (publikacja *Vermersch 2013*)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Okres obserwacji	TER		IFN beta-1a		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
<i>TENERE</i> (<i>Vermersch 2013</i>)	Zaburzenia psychiczne ogółem	maks. 115 tyg.	9 (8,2)	110	16 (15,8)	101	0,47 (0,20; 1,13)	-0,08 (-0,16; 0,01)	NIE

Źródło: opracowanie własne

8.12.3.5. Zaburzenia układu nerwowego

Zaburzenia układu nerwowego ogółem występowały istotnie statystycznie rzadziej w grupie TER. Z kolei w odniesieniu do poszczególnych zdarzeń w obrębie tej kategorii, tj. bólu głowy i parestezji nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami.

W poniższej tabeli szczegółowe wyniki.

Tabela 50.
Częstość występowania zaburzeń układu nerwowego na podstawie badania TENERE (publikacja Vermersch 2013)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Okres obserwacji	TER		IFN beta-1a		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
TENERE (Vermersch 2013)	Zaburzenia układu nerwowego ogółem	maks. 115 tyg.	30 (27,3)	110	42 (41,6)	101	0,53 (0,30; 0,94)	-0,14 (-0,27; -0,02)	8 (4; 50)	TAK
	Ból głowy		17 (15,5)	110	26 (25,7)	101	0,53 (0,27; 1,04)	-0,10 (-0,21; 0,01)	n/d	NIE
	Parestezje		11 (10,0)	110	8 (7,9)	101	1,29 (0,50; 3,35)	0,02 (-0,06; 0,10)	n/d	NIE

Źródło: opracowanie własne

8.12.3.6. Zaburzenia naczyniowe

W odniesieniu do zdarzeń związanych z nadciśnieniem nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami. W grupie TER występowały one z częstością 5,5%, natomiast w grupie IFN beta-1a u 4% chorych.

Szczegółowe wyniki znajdują się w poniższej tabeli.

Tabela 51.

Częstość występowania zaburzeń naczyniowych na podstawie badania *TENERE* (publikacja *Vermersch 2013*)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Okres obserwacji	TER		IFN beta-1a		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
<i>TENERE</i> (<i>Vermersch 2013</i>)	Zdarzenia związane z nadciśnieniem	maks. 115 tyg.	6 (5,5)	110	4 (4,0)	101	1,40 (0,38; 5,11)	0,01 (-0,04; 0,07)	NIE

Źródło: opracowanie własne

8.12.3.7. Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami w przypadku zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 52.

Częstość występowania zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia na podstawie badania *TENERE* (publikacja *Vermersch 2013*)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Okres obserwacji	TER		IFN beta-1a		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
<i>TENERE</i> (<i>Vermersch 2013</i>)	Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia ogółem*	maks. 115 tyg.	13 (11,8)	110	5 (5,0)	101	2,57 (0,88; 7,50)	0,07 (-0,01; 0,14)	NIE

*większość zakażeń górnych dróg oddechowych miała nasilenie łagodne do umiarkowanego;

Źródło: opracowanie własne

8.12.3.8. Zaburzenia żołądka i jelit

W grupie TER w porównaniu z grupą IFN beta-1a istotnie statystycznie częściej obserwowano wystąpienie biegunki. Należy jednak podkreślić, że w przypadku większości chorych biegunka została w pełni wyleczona w czasie kontynuacji leczenia, a jej nasilenie

w większości przypadków było łagodne. Z kolei w odniesieniu zaburzeń żołądka i jelit ogółem nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami.

Zestawienie wyników zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 53.
Częstość występowania zaburzeń żołądka i jelit na podstawie badania TENERE (publikacja Vermersch 2013)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Okres obserwacji	TER		IFN beta-1a		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
TENERE (Vermersch, 2013)	Zaburzenia żołądka i jelit ogółem	maks. 115 tyg.	41 (37,3)	110	27 (26,7)	101	1,63 (0,91; 2,93)	0,11 (-0,02; 0,23)	n/d	NIE
	Biegunka*		23 (20,9)	110	8 (7,9)	101	3,07 (1,31; 7,23)	0,13 (0,04; 0,22)	7 (4; 25)	TAK

* w przypadku większości chorych biegunka i nudności zostały w pełni wyleczone w czasie kontynuacji leczenia; nasilenie większości zdarzeń było łagodne;
 Źródło: opracowanie własne

8.12.3.9. Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej ogółem obserwowano istotnie statystycznie częściej w grupie TER niż w grupie IF beta-1a. Istotną statystycznie różnicę na niekorzyść TER odnotowano także w przypadku przerzedzenia włosów.

Szczegółowe dane zamieszczone zostały w poniższej tabeli.

Tabela 54.
Częstość występowania zaburzeń skóry i tkanki podskórnej na podstawie badania TENERE (publikacja Vermersch 2013)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Okres obserwacji	TER		IFN beta-1a		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	JS
			n (%)	N	n (%)	N				
TENERE (Vermersch 2013)	Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej ogółem	maks. 115 tyg.	41 (37,3)	110	18 (17,8)	101	2,74 (1,45; 5,19)	0,19 (0,08; 0,31)	5 (3; 12)	TAK
	Przerzedzenie włosów*		22 (20,0)	110	1 (1,0)	101	25,00 (3,30; 189,29)	0,19 (0,11; 0,27)	5 (3; 9)	TAK

*większość zdarzeń wystąpiła w czasie pierwszych 6 miesięcy leczenia, odznaczyły się one nasileniem łagodnym do umiarkowanego. Większość chorych została wyleczona w czasie kontynuowania leczenia;
 Źródło: opracowanie własne

8.12.3.10. Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami w odniesieniu do częstości występowania zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej.

W poniższej tabeli zamieszczono szczegółowe wyniki.

Tabela 55.

Częstość występowania zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej na podstawie badania *TENERE* (publikacja *Vermersch 2013*)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Okres obserwacji	TER		IFN beta-1a		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
<i>TENERE</i> (Vermersch 2013)	Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej ogółem	maks. 115 tyg.	29 (26,4)	110	24 (23,8)	101	1,15 (0,62; 2,14)	0,03 (-0,09; 0,14)	NIE
	Ból pleców		11 (10,0)	110	7 (6,9)	101	1,49 (0,56; 4,01)	0,03 (-0,04; 0,11)	NIE

Źródło: opracowanie własne

8.12.3.11. Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

W grupie TER istotnie statystycznie częściej niż w grupie IFN beta-1a obserwowano zaburzenia układu rozrodczego i piersi ogółem.

Szczegółowe wyniki znajdują się poniżej.

Tabela 56.

Częstość występowania zaburzeń układu rozrodczego i piersi na podstawie badania TENERE (publikacja Vermersch 2013)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Okres obserwacji	TER		IFN beta-1a		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
TENERE (Vermersch, 2013)	Zaburzenia układu rozrodczego i piersi ogółem	maks. 115 tyg.	17 (15,5)	110	7 (6,9)	101	2,45 (0,97; 6,19)	0,09 (0,002; 0,17)	11 (5; 500)	TAK

Źródło: opracowanie własne

8.12.3.12. Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Zaburzenia ogólne (w tym objawy grypopodobne) i stany w miejscu podania obserwowano istotnie statystycznie rzadziej u chorych w grupie TER niż w grupie IFN beta-1a. Należy podkreślić, że różnica między grupami w częstości występowania tych zdarzeń była stosunkowo wysoka (tj. ok 50%).

Szczegółowe zestawienie wyników zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 57.

Częstość występowania zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania na podstawie badania **TENERE** (publikacja **Vermersch 2013**)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Okres obserwacji	TER		IFN beta-1a		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
TENERE (<i>Vermersch 2013</i>)	Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania ogółem	maks. 115 tyg.	16 (14,5)	110	65 (64,4)	101	0,09 (0,05; 0,18)	-0,50 (-0,61; -0,38)	2 (2; 3)	TAK
	Objawy grypopodobne		3 (2,7)	110	54 (53,5)	101	0,02 (0,01; 0,08)	-0,51 (-0,61; -0,41)	2 (2;3)	TAK

Źródło: opracowanie własne

8.12.3.13. Badania diagnostyczne

W badaniu *TENERE* (publikacja *Vermersch 2013*) oceniano nieprawidłowości w badaniach diagnostycznych ogółem. Ich częstość była istotnie statystycznie mniejsza w grupie TER niż w grupie IFN beta-1a. Ponadto raportowano także wzrost aktywności ALAT. Sposób raportowania tego zdarzenia niepożądanego nie został jednak dokładnie wyjaśniony. Punkt ten oceniano zarówno w ramach badań diagnostycznych, jak i w ramach oceny wyników laboratoryjnych. W zależności od kategorii, w ramach której oceniano ten punkt końcowy, odsetek chorych, u których wystąpił wzrost aktywności ALAT różni się, przy czym w obu przypadkach wynik wskazuje na istotną statystycznie przewagę TER w porównaniu z IFN beta-1a. Nie podano informacji skąd wynikają te rozbieżności.

Istotną statystycznie różnicę między grupami odnotowano także w przypadku wzrostu aktywności ALAT w zakresie $>1 - \leq 3$ xGGN. Występował on rzadziej w grupie TER niż w grupie IFN beta-1a. W odniesieniu do wzrostu aktywności ALAT w pozostałych zakresach nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic między grupami.

Szczegółowe zestawienie wyników zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 58.

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Okres obserwacji	TER		IFN beta-1a		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
TENERE (Vermersch 2013)	Nieprawidłowości w badaniach diagnostycznych ogółem	maks. 115 tyg.	26 (23,6)	110	41 (40,6)	101	0,45 (0,25; 0,82)	-0,17 (-0,29; -0,05)	6 (4; 20)	TAK
	Wzrost aktywności ALAT* ^		11 (10,0)	110	31 (30,7)	101	0,25 (0,12; 0,53)	-0,21 (-0,31; -0,10)	5 (4; 10)	TAK
	Wzrost aktywności ALAT ogółem**		58 (52,7)	110	74 (73,3)	101	0,41 (0,23; 0,73)	-0,21 (-0,33; -0,08)	5 (4; 13)	TAK
	Wzrost aktywności ALAT w zakresie >1- ≤3 xGGN		47 (42,7)	110	58 (57,4)	101	0,55 (0,32; 0,95)	-0,15 (-0,28; -0,01)	7 (4; 100)	TAK
	Wzrost aktywności ALAT w zakresie >3 - ≤5 xGGN		8 (7,3)	110	12 (11,9)	101	0,58 (0,23; 1,49)	-0,05 (-0,13; 0,03)	n/d	NIE
	Wzrost aktywności ALAT w zakresie >5 - ≤ 20 xGGN***		3 (2,7)	110	4 (4,0)	101	0,68 (0,15; 3,11)	-0,01 (-0,06; 0,04)	n/d	NIE
	Wzrost aktywności ALAT powyżej 20 xGGN		0 (0,0)	110	0 (0,0)	101	Nieosiągalne do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE

*u powyżej 10% chorych;

**większość zmian aktywności dotyczyła zakresu ≤3 xGGN, pojawiły się one w czasie pierwszych kilku miesięcy leczenia. W większości przypadków przywrócono wartości normalne w czasie kontynuacji leczenia lub przerwano leczenie chorego;

***nie odnotowano wzrostu aktywności ALAT powyżej 20 x GGN w żadnej z grup;

^wzrost aktywności ALAT oceniano w ramach nieprawidłowości w badaniach diagnostycznych oraz w ramach badaniach laboratoryjnych, wyniki te są rozbieżne, jednak nie podano informacji skąd wynikają te rozbieżności;

Źródło: opracowanie własne

8.13. Ocena bezpieczeństwa teryflunomidu na podstawie pojedynczych ramion z badań randomizowanych

W ramach analizy bezpieczeństwa TER przedstawiono wyniki 3 badań randomizowanych (łącznie 4 publikacji) porównujących TER z PLC, z których wykorzystano pojedyncze ramiona (tj. grupy chorych stosujących TER w dawce 14 mg):

- badanie *TOWER* (publikacja *Confavreux 2014*);
- badanie *TEMSO* (publikacja *O'Connor 2011*);
- badanie *O'Connor 2006* wraz z publikacją *Confavreux 2012*.

Nie przedstawiano zdarzeń niepożądanych (oprócz zgonów), dla których odnotowana w badaniach częstość wynosiła 0%. Zdarzenia te mogły być raportowane w grupie PLC bądź w grupie stosującej TER w dawce 7 mg, które nie zostały uwzględnione w analizie.

W badaniu *O'Connor 2006* (publikacja *Confavreux 2012*) wyniki podano łącznie dla wszystkich chorych stosujących teryflunomid, tj. dla chorych stosujących lek przez cały okres badania (w tym w fazie przedłużonej) oraz dla chorych stosujących lek jedynie w fazie przedłużonej (chorzy stosujący placebo przed rozpoczęciem przedłużonej fazy badania). Okres obserwacji dla chorych wcześniej stosujących placebo jest zatem krótszy o 36 tygodni.

8.13.1. Zgony

W badaniu *O'Connor 2006* (publikacja *Confavreux 2012*) odnotowano jeden przypadek zgonu w grupie chorych leczonych TER w dawce 14 mg. Chora była leczona przez 4,8 roku, a zgon był spowodowany nagłym wystąpieniem zaburzeń serca kilka godzin po przyjęciu do szpitala ze względu na złe samopoczucie, niepokój, niedociśnienie oraz częstoskurcz. U chorej odnotowano w wywiadzie występowanie duszności, niepokoju, depresję/urojenia, chorobę Hashimoto wraz z niedoczynnością tarczycy. Chora doświadczyła także ciężkiej niewydolności oddechowej związanej z zapaleniem płuc oraz częstoskurczem. Chora przyjmowała jednocześnie kilka leków, w tym propranolol, salmeterol, hormon tarczycy, betametazon, amantadynę oraz estradiol, a także w czasie wystąpienia zdarzenia benzodiazepiny. W związku z powyższym, czynniki te mogły przyczynić się do zgonu.

W czasie 48 tyg. obserwacji w badaniu *TOWER* (publikacja *Confavreux 2014*) odnotowano łącznie 2 przypadki zgonu (0,5% chorych). Jeden z nich był wynikiem popełnienia przez chorą samobójstwa, natomiast drugi był spowodowany zakażeniem. Zgodnie z oceną badacza nie odnotowano w żadnym z przypadków związku ze stosowanym leczeniem.

W badaniu *TEMPO* (publikacja *O'Connor 2011*) w przypadku 1 chorego (0,4%) doszło do zdarzenia niepożądanego prowadzącego do zgonu w czasie 292 tyg. Również w dłuższym okresie (372 tyg.) zaobserwowano tylko jeden zgon (1,5% chorych).

Tabela 59.

Częstość występowania zgonów na podstawie badań *TOWER* (publikacja *Confavreux 2014*) oraz *TEMPO* (publikacja *O'Connor 2011*)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Okres obserwacji	TER	
			n (%)	N
<i>O'Connor 2006</i>	Zgon	36 tyg.	0 (0,0)	57
<i>TOWER (Confavreux 2014)</i>		48 tyg.	2 (0,5)	371
<i>TEMPO (O'Connor 2011)</i>		108 tyg.	0 (0,0)	358
	Zdarzenia prowadzące do zgonu	maks. 292 tyg.	1 (0,4)	250
<i>O'Connor 2006 (Confavreux 2012)</i>	Zgon	372 tyg. (zakres: 3; 443)	1 (1,5)	66

Źródło: opracowanie własne

8.13.2. Ciężkie zdarzenia niepożądane

Szczegółowe dane dotyczące częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

8.13.2.1. Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem

W przypadku badań *TOWER* (publikacja *Confavreux 2014*), *TEMPO* (publikacja *O'Connor 2011*) oraz *O'Connor 2006* odnotowana częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem była zbliżona i mieściła się z zakresie 11,9-12,3% chorych w okresach obserwacji od 36 tyg. do 292 tyg.

Zdarzenia te dotyczyły większego odsetka chorych, tj. 28,8%, jedynie w badaniu *O'Connor 2006* (publikacja *Confavreux 2012*), jednak należy pamiętać, że okres obserwacji w tym badaniu był znacznie dłuższy (372 tyg.).

Dla porównania, w okresie obserwacji wynoszącym 108 tyg. (badanie *TEMSE*) ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły niemal u 16% chorych, natomiast w badaniu *TENERE* (porównanie TER vs IFN beta-1a) jedynie 5,5%.

Szczegółowe dane przedstawiono poniżej.

Tabela 60.

Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem na podstawie badań *TOWER* (publikacja *Confavreux 2014*), *TEMSE* (publikacja *O'Connor 2011*), *O'Connor 2006* oraz *O'Connor 2006* (publikacja *Confavreux 2012*)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Okres obserwacji	TER	
			n (%)	N
<i>O'Connor 2006</i>	Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	36 tyg.	7 (12,3)	57
<i>TOWER (Confavreux 2014)</i>		48 tyg.	44 (11,9)	371
<i>TEMSE (O'Connor 2011)</i>		108 tyg.	57 (15,9)	358
		maks. 292 tyg.	30 (12,0)	250
<i>O'Connor 2006 (Confavreux 2012)</i>		372 tyg. (zakres: 3; 443)	19 (28,8)	66

Zródło: opracowanie własne

8.13.2.2. Ciężkie zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Poszczególne zdarzenia w obrębie kategorii ciężkich zakażenia i zarażenia pasożytnicze wystąpiły u niewielkiego odsetka chorych – zwykle poniżej 2% (w najdłuższym analizowanym okresie obserwacji, tj. 372 tyg. odnotowano zapalenie płuc u 3% chorych). Częstość występowania ciężkich zakażeń i zarażeń pasożytniczych ogółem nie przekroczyła natomiast 3% w analizowanych okresach obserwacji.

Wyniki szczegółowo zamieszczono poniżej.

Tabela 61.

Częstość występowania ciężkich zakażeń i zarażeń pasożytniczych na podstawie badania *TOWER* (publikacja *Confavreux 2014*), *TEMSE* (publikacja *O'Connor 2011*) oraz *O'Connor 2006* (publikacja *Confavreux 2012*)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Okres obserwacji	TER	
			n (%)	N
<i>TOWER (Confavreux 2014)</i>	Zakażenia i zarażenia pasożytnicze ogółem	48 tyg.	11 (3,0)	371
<i>TEMSE (O'Connor 2011)</i>		108 tyg.	9 (2,5)	358
<i>TOWER (Confavreux 2014)</i>	Odmiedniczkowe zapalenie nerek	48 tyg.	1 (0,3)	371
<i>TEMSE (O'Connor 2011)</i>		108 tyg.	3 (0,8)	358

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Okres obserwacji	TER	
			n (%)	N
TOWER (Confavreux 2014)	Zakażenie dróg moczowych	48 tyg.	2 (0,5)	371
TEMSO (O'Connor 2011)		108 tyg.	1 (0,3)	358
O'Connor 2006 (Confavreux 2012)		372 tyg. (zakres: 3; 443)	1 (1,5)	66
TOWER (Confavreux 2014)	Bakteryjne zapalenie płuc	48 tyg.	1 (0,3)	371
	Biegunka infekcyjna		1 (0,3)	371
	Gruźlica układu pokarmowego*		1 (0,3)	371
	Neuroborelioza		1 (0,3)	371
	Posocznica bakteryjna		1 (0,3)	371
	Ropień okołowyrostkowy		1 (0,3)	371
	Zapalenie kości i szpiku		1 (0,3)	371
	Zapalenie migdałków		1 (0,3)	371
	Zapalenie otrzewnej		1 (0,3)	371
	Zapalenie wyrostka robaczkowego		1 (0,3)	371
TEMSO (O'Connor 2011)	Bakteremia	108 tyg.	1 (0,3)	358
	Cytomegalowirusowe zapalenie wątroby		1 (0,3)	358
	Ropień nerki		1 (0,3)	358
	Zakażenie dróg moczowych wywołane przez bakterie z rodzaju <i>Enterococcus</i>		1 (0,3)	358
	Zapalenie żołądka i jelit		1 (0,3)	358
O'Connor 2006 (Confavreux 2012)	Zapalenie płuc	372 tyg. (zakres: 3; 443)	2 (3,0)	66

*zdarzenie ustąpiło po podaniu leków przeciwgruźliczych, w ocenie badacza zdarzenie niezwiązane z leczeniem

Źródło: opracowanie własne

8.13.2.3. Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)

Zarówno w przypadku 48, jak i 108 tyg. obserwacji częstość występowania nowotworów łagodnych, złośliwych i nieokreślonych (w tym torbieli i polipów) kształtowała się na poziomie nieprzekraczającym 1% chorych. Powtarzającym się zdarzeniem był mięśniak gładkokomórkowy macicy występujący u 0,5% i 0,3% chorych odpowiednio w czasie 48 tyg. i 108 tyg.

W zbliżonym okresie w badaniu *TENERE* (porównanie TER vs IFN beta-1a) do okresu badania *TEMSo* nie odnotowano żadnego przypadku mięśniaka gładkokomórkowego macicy.

Szczegółowe wyniki zamieszczono poniżej.

Tabela 62.

Częstość występowania nowotworów łagodnych, złośliwych i nieokreślonych (w tym torbieli i polipów na podstawie badań *TOWER* (publikacja *Confavreux 2014*), *TEMSo* (publikacja *O'Connor 2011*), *O'Connor 2006* oraz *O'Connor 2006* (publikacja *Confavreux 2012*))

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Okres obserwacji	TER		
			n (%)	N	
<i>TOWER (Confavreux 2014)</i>	Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy) ogółem	48 tyg.	2 (0,5)	371	
<i>TEMSo (O'Connor 2011)</i>		108 tyg.	3 (0,8)	358	
<i>TOWER (Confavreux 2014)</i>	Mięśniak gładkokomórkowy macicy	48 tyg.	2 (0,5)	371	
<i>TEMSo (O'Connor 2011)</i>		Gruzołak nadnerczy	108 tyg.	1 (0,3)	358
				Nowotwór szyjki macicy (stopień 0.)	1 (0,3)

Źródło: opracowanie własne

8.13.2.4. Ciężkie zaburzenia krwi i układu chłonnego

Ciężkie zaburzenia krwi i układu chłonnego ogółem oraz w podziale na poszczególne rodzaje zdarzeń dotyczyły niewielkiej grupy chorych (poniżej 1,5%). Jedynie neutropenia dla okresu obserwacji wynoszącego 372 tygodnie została odnotowana u 3% chorych.

Neutropenia była zdarzeniem, które odnotowano także w przypadku badania *TENERE* (porównanie TER vs IFN). Odsetek chorych, u których wystąpiła w czasie maks. 115 tygodni był bardzo zbliżony do odsetka chorych z tym zdarzeniem w czasie 108 tyg. w badaniu *TEMSo*.

Szczegółowe dane znajdują się w poniższej tabeli.

Tabela 63.

Częstość występowania ciężkich zaburzeń krwi i układu chłonnego na podstawie badań TOWER (publikacja Confavreux 2014), TEMSO (publikacja O'Connor 2011), O'Connor 2006 oraz O'Connor 2006 (publikacja Confavreux 2012)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Okres obserwacji	TER	
			n (%)	N
TOWER (Confavreux 2014)	Zaburzenia krwi i układu chłonnego ogółem	48 tyg.	5 (1,3)	371
TEMSO (O'Connor 2011)		108 tyg.	1 (0,3)	358
TOWER (Confavreux 2014)*	Neutropenia	48 tyg.	3 (0,8)	371
TEMSO (O'Connor 2011)		108 tyg.	1 (0,3)	358
O'Connor 2006 (Confavreux 2012)		372 tyg. (zakres: 3; 443)	2 (3,0)	66
TOWER (Confavreux 2014)	Trombocytopenia	48 tyg.	1 (0,3)	371
	Zespół rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego		1 (0,3)	371

*wszystkie przypadki były nieobjawowe, nie odnotowano objawów gorączki, zakażenia. Stan wszystkich chorych uległ poprawie w czasie kontynuacji leczenia bądź po przerwaniu leczenia
Źródło: opracowanie własne

8.13.2.5. Ciężkie zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Ciężkie zaburzenia metabolizmu i odżywiania dotyczyły mniej niż 1% chorych w czasie 48 tyg.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe wyniki.

Tabela 64.

Częstość występowania ciężkich zaburzeń metabolizmu i odżywiania na podstawie badania TOWER (publikacja Confavreux 2014)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Okres obserwacji	TER	
			n (%)	N
TOWER (Confavreux 2014)	Zaburzenia metabolizmu i odżywiania ogółem	48 tyg.	2 (0,5)	371
	Odwodnienie		1 (0,3)	371
	Otyłość		1 (0,3)	371

Źródło: opracowanie własne

8.13.2.6. Ciężkie zaburzenia psychiczne

Częstość występowania ciężkich zaburzeń psychicznych w przypadku większości zdarzeń wynosiła 0,3%. Ogółem w czasie 48 tyg. okresu obserwacji w badaniu TOWER (Confavreux 2014) zaburzenia psychiczne wystąpiły u 1,6% chorych. Natomiast w przypadku okresu obserwacji równego 108 tyg. w badaniu TEMSO ciężkie zaburzenia psychiczne odnotowano jedynie u 0,3% chorych. W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe dane.

Tabela 65.
Częstość występowania ciężkich zaburzeń psychicznych na podstawie badań TOWER (publikacja Confavreux 2014) oraz TEMSO (publikacja O'Connor 2011)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Okres obserwacji	TER	
			n (%)	N
TOWER (Confavreux 2014)	Zaburzenia psychiczne ogółem	48 tyg.	6 (1,6)	371
TEMSO (O'Connor 2011)		108 tyg.	1 (0,3)	358
TOWER (Confavreux 2014)	Próba samobójcza	48 tyg.	3 (0,8)	371
	Ciężka depresja		1 (0,3)	371
	Depresja		1 (0,3)	371
	Samobójstwo		1 (0,3)*	371
	Zaburzenia umysłowe		1 (0,3)	371
TEMSO (O'Connor 2011)	Zmiany nastroju	108 tyg.	1 (0,3)	358

*zdarzenie analizowane także jako zgon

Źródło: opracowanie własne

8.13.2.7. Ciężkie zaburzenia układu nerwowego

Ciężkie zaburzenia układu nerwowego ogółem zaobserwowano u bardzo zbliżonego odsetka chorych (1,6% oraz 1,7%) odpowiednio w czasie 48 tyg. oraz 108 tyg. Zarówno w przypadku badania TOWER (publikacja Confavreux 2014) oraz TEMSO (publikacja O'Connor 2011) odnotowana częstość występowania większości ciężkich zaburzeń układu nerwowego wynosiła około 0,3%. Utrata przytomności, udokumentowana w badaniu O'Connor 2006 (publikacja Confavreux 2012) dotyczyła większego odsetka chorych, tj. 3% chorych, jednak należy podkreślić, że zdarzenie to raportowano w znacznie dłuższym okresie obserwacji, tj. 372 tyg.

Szczegółowe wyniki znajdują się poniżej.

Tabela 66.
Częstość występowania ciężkich zaburzeń układu nerwowego na podstawie badań TOWER (publikacja Confavreux 2014), TEMSO (publikacja O'Connor 2011) oraz O'Connor 2006 (publikacja Confavreux 2012)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Okres obserwacji	TER	
			n (%)	N
TOWER (Confavreux 2014)	Zaburzenia układu nerwowego ogółem	48 tyg.	6 (1,6)	371
TEMSO (O'Connor 2011)		108 tyg.	6 (1,7)	358
TOWER (Confavreux 2014)	Omdlenie	48 tyg.	1 (0,3)	371
TEMSO (O'Connor 2011)		108 tyg.	1 (0,3)	358

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Okres obserwacji	TER	
			n (%)	N
TOWER (Confavreux 2014)	Ból głowy	48 tyg.	1 (0,3)	371
	Niedoczulica		1 (0,3)	371
	Zespół cieśni nadgarstka		1 (0,3)	371
	Polineuropatia		1 (0,3)	371
	Rzut stwardnienia rozsianego		1 (0,3)	371
TEMISO (O'Connor 2011)	Stwardnienie rozsiane	108 tyg.	3 (0,8)	358
	Drgawki		1 (0,3)	358
	Niedowład kończyny		1 (0,3)	358
O'Connor 2006 (Confavreux 2012)	Utrata przytomności	372 tyg. (zakres: 3; 443)	2 (3,0)	66

Źródło: opracowanie własne

8.13.2.8. Ciężkie zaburzenia serca

Ciężkie zaburzenia serca dotyczyły mniej niż 1% chorych w okresie 48 tyg.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe wyniki.

Tabela 67.

Częstość występowania ciężkich zaburzeń serca na podstawie badania TOWER (publikacja Confavreux 2014)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Okres obserwacji	TER	
			n (%)	N
TOWER (Confavreux 2014)	Zaburzenia serca ogółem	48 tyg.	3 (0,8)	371
	Migotanie przedsionków		1 (0,3)	371
	Częstoskurcz nadkomorowy		1 (0,3)	371
	Niedrożność tętnicy wieńcowej		1 (0,3)	371

Źródło: opracowanie własne

8.13.2.9. Ciężkie zaburzenia naczyniowe

Odnotowana w badaniach częstość występowania ciężkich zaburzeń naczyniowych nie przekroczyła 1% chorych.

Szczegółowe dane znajdują się w poniższej tabeli.

Tabela 68.

Częstość występowania ciężkich zaburzeń naczyniowych na podstawie badań TOWER (publikacja Confavreux 2014) oraz TEMSO (publikacja O'Connor 2011)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Okres obserwacji	TER	
			n (%)	N
TOWER (Confavreux 2014)	Zaburzenia naczyniowe ogółem	48 tyg.	3 (0,8)	371
TEMSO (O'Connor 2011)		108 tyg.	3 (0,8)	358
TOWER (Confavreux 2014)	Nadciśnienie tętnicze krwi*	48 tyg.	1 (0,3)	371
	Niestabilne ciśnienie tętnicze krwi		1 (0,3)	371
	Wstrząs krwotoczny		1 (0,3)	371
TEMSO (O'Connor 2011)	Niedociśnienie ortostatyczne	108 tyg.	1 (0,3)	358
	Zakrzepowe zapalenie żył		1 (0,3)	358
	Zapaść krążeniowa		1 (0,3)	358

*w opisie badania podano informację, że odnotowano dwa przypadki nadciśnienia tętniczego krwi, oba przypadki obserwowano u chorych, u których raportowano nadciśnienie w wywiadzie; zdarzenie nie prowadziło do przerwania leczenia

Źródło: opracowanie własne

8.13.2.10. Ciężkie zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Zarówno w przypadku 48, jak i 108 tyg. okresu obserwacji ciężkie zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia ogółem dotyczyły jedynie około 0,5% chorych. W przypadku poszczególnych zdarzeń w obrębie kategorii częstość ich występowania nie przekroczyła 0,3%.

Wyniki szczegółowe przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 69.

Częstość występowania ciężkich zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia na podstawie badań TOWER (publikacja Confavreux 2014) oraz TEMSO (publikacja O'Connor 2011)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Okres obserwacji	TER	
			n (%)	N
TOWER (Confavreux 2014)	Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia ogółem	48 tyg.	2 (0,5)	371
TEMSO (O'Connor 2011)		108 tyg.	2 (0,6)	358
TOWER (Confavreux 2014)	Zator tętnicy płucnej	48 tyg.	1 (0,3)	371
TEMSO (O'Connor 2011)		108 tyg.	1 (0,3)	358
TOWER (Confavreux 2014)	Astma	48 tyg.	1 (0,3)	371
TEMSO (O'Connor 2011)	Krwiak opłucnej	108 tyg.	1 (0,3)	358

Źródło: opracowanie własne

8.13.2.11. Ciężkie zaburzenia żołądka i jelit

Częstość występowania większości ciężkich zdarzeń w obrębie kategorii wynosiła 0,3% chorych. Ciężkie zaburzenia żołądka i jelit ogółem obserwowano u 0,5% i 2,2% chorych odpowiednio w czasie 48 i 108 tyg. Biegunka raportowana była zarówno w czasie 48 tyg., jak i 108 tyg., w obu przypadkach u 0,3% chorych.

Z kolei w badaniu *TENERE* (porównanie TER vs IFN beta-1a) nie odnotowano wystąpienia biegunki w okresie maks. 115 tyg.

Dane szczegółowe przedstawiono poniżej.

Tabela 70.

Częstość występowania ciężkich zaburzeń żołądka i jelit na podstawie badań *TOWER* (publikacja *Confavreux 2014*) oraz *TEMSO* (publikacja *O'Connor 2011*)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Okres obserwacji	TER	
			n (%)	N
<i>TOWER (Confavreux 2014)</i>	Zaburzenia żołądka i jelit ogółem	48 tyg.	2 (0,5)	371
<i>TEMSO (O'Connor 2011)</i>		108 tyg.	8 (2,2)	358
<i>TOWER (Confavreux 2014)</i>	Biegunka	48 tyg.	1 (0,3)	371
<i>TEMSO (O'Connor 2011)</i>		108 tyg.	1 (0,3)	358
<i>TOWER (Confavreux 2014)</i>	Ból brzucha	48 tyg.	1 (0,3)	371
<i>TEMSO (O'Connor 2011)</i>	Przepuklina pachwinowa	108 tyg.	4 (1,1)	358
	Szczelina odbytu		1 (0,3)	358
	Wrzód dwunastnicy		1 (0,3)	358
	Zaburzenia czynnościowe jelit		1 (0,3)	358
	Aftowe zapalenie jamy ustnej		1 (0,3)	358

Źródło: opracowanie własne

8.13.2.12. Ciężkie zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Odnotowane odsetki chorych, u których wystąpiły ciężkie zaburzenia wątroby i dróg żółciowych były niewielkie i wynosiły w przypadku poszczególnych zdarzeń 0,3% niezależnie od okresu obserwacji.

Dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 71.

Częstość występowania ciężkich zaburzeń wątroby i dróg żółciowych na podstawie badań *TOWER* (publikacja *Confavreux 2014*) oraz *TEMSO* (publikacja *O'Connor 2011*)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Okres obserwacji	TER	
			n (%)	N
<i>TOWER</i> (<i>Confavreux 2014</i>)	Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych ogółem	48 tyg.	5 (1,3)	371
<i>TEMSO</i> (<i>O'Connor 2011</i>)		108 tyg.	2 (0,6)	358
<i>TOWER</i> (<i>Confavreux 2014</i>)	Dysplazja wątrobowa	48 tyg.	1 (0,3)	371
	Kamica żółciowa		1 (0,3)	371
	Ostre zapalenie pęcherzyka żółciowego		1 (0,3)	371
	Toksyczne zapalenie wątroby		1 (0,3)	371
	Zapalenie pęcherzyka żółciowego		1 (0,3)	371
<i>TEMSO</i> (<i>O'Connor 2011</i>)	Przewlekłe zapalenie pęcherzyka żółciowego	108 tyg.	1 (0,3)	358
	Toksyczne uszkodzenie wątroby		1 (0,3)	358

Źródło: opracowanie własne

8.13.2.13. Ciężkie zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Ciężkie zaburzenia skóry i tkanki podskórnej obserwowano z częstością wynoszącą 0,3% zarówno w czasie 48, jak i 108 tygodni.

Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej.

Tabela 72.

Częstość występowania ciężkich zaburzeń skóry i tkanki podskórnej na podstawie badań *TOWER* (publikacja *Confavreux 2014*) oraz *TEMSO* (publikacja *O'Connor 2011*)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Okres obserwacji	TER	
			n (%)	N
<i>TEMSO</i> (<i>O'Connor 2011</i>)	Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej ogółem	108 tyg.	1 (0,3)	358
<i>TOWER</i> (<i>Confavreux 2014</i>)	Zaburzenia związane z nadwrażliwością/zaburzenia skóry	48 tyg.	1 (0,3)	371
<i>TEMSO</i> (<i>O'Connor 2011</i>)	Martwica skóry	108 tyg.	1 (0,3)	358

Źródło: opracowanie własne

8.13.2.14. Ciężkie zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Częstości występowania poszczególnych ciężkich zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej przedstawione w badaniu *TEMSO* (publikacja *O'Connor 2011*) wynosiła 0,3%. Ogółem odnotowano zaburzenia z tej kategorii u 1,1% chorych w czasie 108 tyg.

Zarówno w badaniu *TEMSO*, jak i w badaniu *TENERE* (porównanie TER vs IFN beta-1a), w których okresy obserwacji były zbliżone (odpowiednio 108 i 115 tyg.), u niewielkiego odsetka chorych (odpowiednio 0,3% i 0,9%) obserwowano wysunięcie krążka międzykręgowego.

Szczegółowe dane przedstawiono poniżej.

Tabela 73.

Częstość występowania ciężkich zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej na podstawie badania *TEMSO* (publikacja *O'Connor 2011*)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Okres obserwacji	TER	
			n (%)	N
<i>TEMSO (O'Connor 2011)</i>	Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej ogółem	108 tyg.	4 (1,1)	358
	Ból stawów		1 (0,3)	358
	Wysunięcie krążka międzykręgowego		1 (0,3)	358
	Ból pleców		1 (0,3)	358
	Zapalenie ścięgna		1 (0,3)	358

Źródło: opracowanie własne

8.13.2.15. Ciężkie zaburzenia nerek i dróg moczowych

Zarówno w przypadku 48, jak i 108 tyg. obserwacji częstość występowania ciężkich zaburzeń nerek i dróg moczowych kształtowała się na poziomie nieprzekraczającym 1% chorych.

Szczegółowe wyniki zamieszczono poniżej.

Tabela 74.

Częstość występowania ciężkich zaburzeń nerek i dróg moczowych na podstawie badań *TOWER* (publikacja *Confavreux 2014*) oraz *TEMSO* (publikacja *O'Connor 2011*)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Okres obserwacji	TER	
			n (%)	N
<i>TOWER (Confavreux 2014)</i>	Zaburzenia nerek i dróg moczowych ogółem	48 tyg.	1 (0,3)	371
<i>TEMSO (O'Connor 2011)</i>		108 tyg.	2 (0,6)	358
<i>TOWER (Confavreux 2014)</i>	Przewlekłe kłębuszkowe zapalenie nerek	48 tyg.	1 (0,3)	371
<i>TEMSO (O'Connor 2011)</i>	Kolka nerkowa	108 tyg.	1 (0,3)	358
	Zwężenie cewki moczowej		1 (0,3)	358

Źródło: opracowanie własne

8.13.2.16. Ciężkie zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Częstość występowania ciężkich zaburzeń układu rozrodczego i piersi w przypadku większości zdarzeń wynosiła 0,3%. Ogółem w czasie 108 tyg. okresu obserwacji w badaniu *TEMSO* (O'Connor 2011) ciężkie zaburzenia układu rozrodczego i piersi występowały u 0,6% chorych. W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe dane.

Tabela 75.

Częstość występowania ciężkich zaburzeń układu rozrodczego i piersi na podstawie badania *TEMSO* (publikacja O'Connor 2011)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Okres obserwacji	TER	
			n (%)	N
<i>TEMSO</i> (O'Connor 2011)	Zaburzenia układu rozrodczego i piersi ogółem	108 tyg.	2 (0,6)	358
	Obfite krwawienia miesięczkowe		1 (0,3)	358
	Krwotok z macicy		1 (0,3)	358
	Polip w obrębie macicy		1 (0,3)	358

Źródło: opracowanie własne

8.13.2.17. Ciężkie zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Ciężkie zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania dotyczyły 0,3% chorych w czasie 108 tyg.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe wyniki.

Tabela 76.

Częstość występowania zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania na podstawie badania *TEMSO* (publikacja O'Connor 2011)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Okres obserwacji	TER	
			n (%)	N
<i>TEMSO</i> (O'Connor 2011)	Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania ogółem	108 tyg.	1 (0,3)	358
	Astenia		1 (0,3)	358

Źródło: opracowanie własne

8.13.2.18. Badania diagnostyczne

Dane dotyczące ciężkich nieprawidłowości w badaniach diagnostycznych ogółem dostępne były jedynie dla okresów obserwacji 48 i 108 tygodni, odpowiednio w badaniach *TOWER* i *TEMSO*. Ciężkie nieprawidłowości w badaniach diagnostycznych ogółem w czasie 48 tyg. okresu obserwacji odnotowano u 1,3% chorych, a w przypadku 108 tygodni obserwacji u 2,2% chorych. W przypadku większości zdarzeń w obrębie kategorii częstość ich

występowania wynosiła 0,3%. Wzrost aktywności ALAT zależnie od okresu obserwacji (48 i 108 tygodni) wyniósł odpowiednio 0,8% i 1,4%.

Dla okresu wynoszącego 372 tyg. w badaniu *O'Connor 2006* nie podano łącznego odsetka nieprawidłowości w badaniach diagnostycznych. Wzrost aktywności ALAT dotyczył 3,0% chorych. Największą częstość występowania zarejestrowano w przypadku wzrostu aktywności enzymów wątrobowych, która dotyczyła 7,6% chorych, jednak należy pamiętać, że okres obserwacji dla tego punktu końcowego wyniósł 372 tyg.

Wzrost aktywności ALAT obserwowano także w badaniu *TENERE* (TER vs IFN beta-1a) w czasie maks. 115 tyg. u 0,9% chorych (zbliżony odsetek do tego odnotowanego w czasie 108 tyg. w badaniu *TEMISO*).

Szczegółowe dane przedstawiono poniżej.

Tabela 77.

Częstość występowania ciężkich nieprawidłowości w badaniach diagnostycznych ogółem na podstawie badań *TOWER* (publikacja *Confavreux 2014*) oraz *TEMISO* (publikacja *O'Connor 2011*)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Okres obserwacji	TER	
			n (%)	N
<i>TOWER</i> (<i>Confavreux 2014</i>)	Nieprawidłowości w badaniach diagnostycznych ogółem	48 tyg.	5 (1,3)	371
<i>TEMISO</i> (<i>O'Connor 2011</i>)		108 tyg.	8 (2,2)	358
<i>TOWER</i> (<i>Confavreux 2014</i>)	Wzrost aktywności ALAT	48 tyg.	3 (0,8)	371
<i>TEMISO</i> (<i>O'Connor 2011</i>)		108 tyg.	5 (1,4)	358
<i>O'Connor 2006</i> (<i>Confavreux 2012</i>)		372 tyg. (zakres: 3; 443)	2 (3,0)	66
<i>TEMISO</i> (<i>O'Connor 2011</i>)	Wzrost aktywności enzymów wątrobowych	108 tyg.	1 (0,3)	358
<i>O'Connor 2006</i> (<i>Confavreux 2012</i>)		372 tyg. (zakres: 3; 443)	5 (7,6)	66
<i>TOWER</i> (<i>Confavreux 2014</i>)	Wzrost aktywności transaminaz	48 tyg.	1 (0,3)	371
<i>TEMISO</i> (<i>O'Connor 2011</i>)		108 tyg.	1 (0,3)	358
<i>TOWER</i> (<i>Confavreux 2014</i>)	Nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby	48 tyg.	1 (0,3)	371
	Wzrost aktywności AspAT		1 (0,3)	371
	Wzrost aktywności GGA		1 (0,3)	371
<i>TEMISO</i> (<i>O'Connor 2011</i>)	Spadek liczby neutrofilów	108 tyg.	1 (0,3)	358

Źródło: opracowanie własne

8.13.2.19. Ciężkie urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach

Ciężkie urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach dotyczyły w przypadku większości zdarzeń 0,3% chorych zarówno w czasie 48, jak i 108 tygodni. Ogółem występowały u 0,5% chorych w czasie 48 tyg. oraz 2,2% chorych w czasie 108 tyg. Złamanie kości piszczelowej raportowano u 0,3% chorych w czasie 108 tyg. w badaniu *TEM*SO.

Złamania kości nie raportowano natomiast w zbliżonym do badania *TEM*SO okresie obserwacji (tj. 115 tyg.) w badaniu *TENERE* (porównanie TER vs IFN beta-1a).

W poniższej tabeli przedstawiono dokładniejsze wyniki.

Tabela 78.

Częstość występowania ciężkich urazów, zatruc i powikłań po zabiegach na podstawie badań *TOWER* (publikacja *Confavreux 2014*) oraz *TEM*SO (publikacja *O'Connor 2011*)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Okres obserwacji	TER	
			n (%)	N
<i>TOWER</i> (<i>Confavreux 2014</i>)	Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach ogółem	48 tyg.	2 (0,5)	371
<i>TEM</i> SO (<i>O'Connor 2011</i>)		108 tyg.	8 (2,2)	358
<i>TOWER</i> (<i>Confavreux 2014</i>)	Złamanie stawu skokowego	48 tyg.	1 (0,3)	371
<i>TEM</i> SO (<i>O'Connor 2011</i>)		108 tyg.	2 (0,6)	358
<i>TOWER</i> (<i>Confavreux 2014</i>)	Uraz w obrębie jamy brzusznej	48 tyg.	1 (0,3)	371
<i>TEM</i> SO (<i>O'Connor 2011</i>)	Ból pourazowy	108 tyg.	1 (0,3)	358
	Nadwyrężenie mięśnia		1 (0,3)	358
	Oparzenia trzeciego stopnia		1 (0,3)	358
	Upadek		1 (0,3)	358
	Uszkodzenie więzadła		1 (0,3)	358
	Złamanie kompresyjne rdzenia kręgowego		1 (0,3)	358
	Złamanie kości ręki		1 (0,3)	358
	Złamanie kości stopy		1 (0,3)	358
	Złamanie kości piszczelowej		1 (0,3)	358
	Złamanie kości twarzy		1 (0,3)	358

Zródło: opracowanie własne

8.13.3. Zdarzenia niepożądane

Analiza częstości występowania zdarzeń niepożądanych dla pojedynczych ramion została przeprowadzona dla okresów obserwacji wynoszących 48, 108 i 292 tygodnie oraz dla okresu trwającego średnio 7,1 lat.

Szczegółowe dane dotyczące częstości występowania zdarzeń niepożądanych przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

8.13.3.1. Zdarzenia niepożądane ogółem

Odsetki chorych, u których odnotowano zdarzenia niepożądane ogółem, w przypadku wszystkich czterech analizowanych okresów obserwacji wahały się w zakresie od 84,0 do 100%, przy czym największa częstość występowania zdarzeń niepożądanych dotyczyła okresu obserwacji wynoszącego 372 tyg.

Powyższe wyniki są spójne z wynikami badania *TENERE* (porównanie TER vs IFN beta-1a), w którym zdarzenia niepożądane raportowano u niemal 93% chorych.

Szczegółowe dane znajdują się w tabeli poniżej.

Tabela 79.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych na podstawie badań *TOWER* (publikacja *Confavreux 2014*) oraz *TEMSE* (publikacja *O'Connor 2011*)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Okres obserwacji	TER	
			n (%)	N
<i>TOWER (Confavreux 2014)*</i>	Zdarzenia niepożądane ogółem	48 tyg.	320 (86,3)	371
<i>TEMSE (O'Connor 2011)</i>		108 tyg.	325 (90,8)	358
		maks. 292 tyg.	210 (84,0)	250
<i>O'Connor 2006 (Confavreux 2012)</i>		372 tyg. (zakres: 3; 443)	66 (100,0)	66

* Większość o nasileniu łagodnym do umiarkowanego;
Źródło: opracowanie własne

8.13.3.2. Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

W przypadku trwającego 48 tygodni okresu obserwacji w badaniu *TOWER (Confavreux 2014)* częstość występowania poszczególnych zdarzeń w obrębie kategorii była najniższa. W badaniu *O'Connor 2006 (publikacja Confavreux 2012)* częstość występowania tych samych zdarzeń była odpowiednio większa, co wiązało się ze znacznie dłuższym okresem obserwacji. W przypadku badania *TOWER* odnotowana częstość występowania zakażeń ogółem wynosiła 44,5%. Natomiast w badaniu *O'Connor 2006 (372 tyg.)* zakażenia i zarażenia pasożytnicze dotyczyły 84,8% chorych.

Zdarzeniem raportowanym we wszystkich badaniach było zapalenie nosogardzieli. W czasie 372 tygodni występowało u ponad 50% chorych. Jednocześnie było to zdarzenie

raportowane najczęściej w czasie 48 tyg., 108 tyg. (odpowiednio 11,9% i 26%). W czasie 36 tyg. najczęściej raportowano zakażenie górnych dróg oddechowych (22,8% chorych).

W czasie 108 tyg. w badaniu *TEMISO* oraz w zbliżonym okresie obserwacji (tj. 115 tyg.) w badaniu *TENERE* (porównanie TER vs IFN beta-1a) zapalenie nosogardzieli obserwowano u podobnego odsetka chorych, odpowiednio 26% i 20%.

Dane szczegółowe przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 80.

Częstość występowania zakażeń i zarażeń pasożytniczych na podstawie badań *TOWER* (publikacja *Confavreux 2014*), *TEMISO* (publikacja *O'Connor 2011*), *O'Connor 2006* oraz *O'Connor 2006* (publikacja *Confavreux 2012*)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Okres obserwacji	TER	
			n (%)	N
<i>TOWER (Confavreux 2014)</i>	Zakażenia ogółem	48 tyg.	165 (44,5)	371
<i>O'Connor (Confavreux 2012)</i>	Zakażenia i zarażenia pasożytnicze ogółem*	372 tyg. (zakres: 3; 443)	56 (84,8)	66
<i>O'Connor 2006</i>	Zapalenie nosogardzieli	36 tyg.	12 (21,1)	57
<i>TOWER (Confavreux 2014)</i>		48 tyg.	44 (11,9)	371
<i>TEMISO (O'Connor 2011)</i>		108 tyg.	93 (26,0)	358
<i>O'Connor 2006 (Confavreux 2012)</i>		372 tyg. (zakres: 3; 443)	35 (53,0)	66
<i>O'Connor 2006</i>		36 tyg.	13 (22,8)	57
<i>TOWER (Confavreux 2014)</i>	Zakażenie górnych dróg oddechowych	48 tyg.	34 (9,2)	371
<i>O'Connor 2006 (Confavreux 2012)</i>		372 tyg. (zakres: 3; 443)	29 (43,9)	66
<i>TEMISO (O'Connor 2011)</i>		108 tyg.	43 (12,0)	358
<i>O'Connor 2006 (Confavreux 2012)</i>	Grypa	372 tyg. (zakres: 3; 443)	23 (34,8)	66
<i>O'Connor 2006</i>		36 tyg.	6 (10,5)	57
<i>TOWER (Confavreux 2014)</i>	Zakażenie dróg moczowych	48 tyg.	23 (6,2)	371
<i>TEMISO (O'Connor 2011)</i>		108 tyg.	37 (10,3)	358
<i>O'Connor 2006 (Confavreux 2012)</i>		372 tyg. (zakres: 3; 443)	15 (22,7)	66
<i>O'Connor 2006</i>		36 tyg.	6 (10,5)	57

*we wcześniejszym okresie odnotowano, że w grupie stosującej TER 14 mg wystąpiła opryszczka zwykła u 12,1% chorych
 Źródło: opracowanie własne

8.13.3.3. Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)

W badaniu *TOWER* (publikacja *Confavreux 2014*) odnotowano nowotwór tarczycy w grupie przyjmującej TER w dawce 14 mg jedynie w przypadku jednego chorego (0,3%).

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 81.

Częstość występowania nowotworów łagodnych, złośliwych i nieokreślonych (w tym torbieli i polipów) na podstawie badania *TOWER* (publikacja *Confavreux 2014*)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Okres obserwacji	TER	
			n (%)	N
<i>TOWER (Confavreux 2014)</i>	Nowotwór tarczycy*	48	1 (0,3)	371

* guz tarczycy zakwalifikowany jako nowotwór tarczycy odnotowano u jednego chorego, w ocenie badacza było to zdarzenie inne niż ciężkie, a chory kontynuował leczenie;

Źródło: opracowanie własne

8.13.3.4. Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Neutropenia zarówno w przypadku 48 tygodni obserwacji, jak i okresu wynoszącego 372 tyg. występowała odpowiednio u 4,5 oraz 9,4% chorych. W przypadku pozostałych zdarzeń obserwowanych w czasie 48 tyg. największą częstość, tj. 16,8% odnotowano w przypadku spadku liczby neutrofilów $<1,5 \times 10^9/l$. W drugim analizowanym okresie obserwacji (tj. 372 tyg.) zdarzeniami raportowanymi najczęściej były nieobjawowe zmniejszenie liczby neutrofilów oraz nieobjawowe zmniejszenie liczby białych krwinek, odpowiednio 19,7% i 18,2% chorych.

Wyniki szczegółowe przedstawiono poniżej.

Tabela 82.

Częstość występowania zaburzeń krwi i układu chłonnego na podstawie badań *TOWER* (publikacja *Confavreux 2014*) oraz *O'Connor 2006* (publikacja *Confavreux 2012*)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Okres obserwacji	TER	
			n (%)	N
<i>TOWER (Confavreux 2014)</i>	Neutropenia	48	35 (9,4)	371
<i>O'Connor 2006 (Confavreux 2012)</i>		372 tyg. (zakres: 3; 443)	3 (4,5)	66
<i>TOWER (Confavreux 2014)</i>	Liczba neutrofilów $<1,5 \times 10^9/l$	48 tyg.	62 (16,8)	370
	Hematologiczne zdarzenia niepożądane		51 (13,7)	371
	Liczba limfocytów $<0,8 \times 10^9/l$		48 (13,0)	370
	Liczba limfocytów $<0,5 \times 10^9/l$		11 (3,0)	370
	Zdarzenia niepożądane związane ze spadkiem liczby neutrofilów**		8 (2,2)	371

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Okres obserwacji	TER	
			n (%)	N
O'Connor 2006 (Confavreux 2012)	Nieobjawowe zmniejszenie liczby neutrofilów	372 tyg. (zakres: 3; 443)	13 (19,7)	66
			12 (18,2)	66
			5 (7,6)	66
	Limfopenia		2 (3,0)	66
	Leukopenia	1 (1,5)	66	

*skutek zmniejszenia liczby białych krwinek był niewielki we wszystkich przypadkach ani nie doprowadził do przerwania leczenia;

** odnotowano tendencję spadku liczby neutrofilów w czasie pierwszych 6 tygodni badania, jednak u niektórych chorych spadek ten nastąpił po tym okresie;

Źródło: opracowanie własne

8.13.3.5. Zaburzenia psychiczne

W badaniu TOWER (Confavreux 2014) zaburzenia psychiczne ogółem zostały odnotowane u 7,3% chorych w czasie 48 tyg. Przy dłuższym okresie obserwacji, tj. 372 tyg. odsetek chorych, u których wykryto zaburzenia psychiczne ogółem wynosił 51,5%. W przypadku depresji i bezsenności częstość ich występowania przy krótszych okresach obserwacji nie przekraczała 10% chorych, natomiast dla dłuższego okresu obserwacji zdarzenia te wystąpiły odpowiednio u 15,2 i 25,8% chorych.

Dane szczegółowe przedstawiono poniżej.

Tabela 83.

Częstość występowania zaburzeń psychicznych na podstawie badań TOWER (publikacja Confavreux 2014), O'Connor 2006 oraz O'Connor 2006 (publikacja Confavreux 2012)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Okres obserwacji	TER	
			n (%)	N
TOWER (Confavreux 2014)*	Zaburzenia psychiczne ogółem	48 tyg.	27 (7,3)	371
O'Connor 2006 (Confavreux 2012)		372 tyg. (zakres: 3; 443)	34 (51,5)	66
TOWER (Confavreux 2014)	Depresja	48 tyg.	18 (4,9)	371
O'Connor 2006 (Confavreux 2012)		372 tyg. (zakres: 3; 443)	10 (15,2)	66
O'Connor 2006	Bezsenność	36 tyg.	5 (8,8)	57
O'Connor 2006 (Confavreux 2012)		372 tyg. (zakres: 3; 443)	17 (25,8)	66

* większość o nasileniu łagodnym do umiarkowanego;

Źródło: opracowanie własne

8.13.3.6. Zaburzenia układu nerwowego

W czasie 372 tyg. obserwacji zaburzenia układu nerwowego ogółem zostały odnotowane u 92,4% chorych, przy czym najczęściej występowały: ból głowy (39,4%), parestezje (30,3%) zaburzenia czucia (28,8%), zniesienie czucia wibracji (30,3%) i niedoczulica (50%). W przypadku badań przeprowadzanych dla krótszych okresów obserwacji najczęściej obserwowanym zdarzeniem w obrębie kategorii był ból głowy oraz parestezje.

Ból głowy raportowano w czasie 108 tyg. u 18,7% chorych, a w odpowiadającym okresie obserwacji badania *TENERE* dla porównania TER vs IFN beta-1a (tj. 115 tyg.) odsetek ten był zbliżony i wynosił 15,5%.

Wyniki zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 84.

Częstość występowania zaburzeń układu nerwowego na podstawie badań *TOWER* (publikacja *Confavreux 2014*), *TEMSO* (publikacja *O'Connor 2011*), *O'Connor 2006* oraz *O'Connor 2006* (publikacja *Confavreux 2012*)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Okres obserwacji	TER	
			n (%)	N
<i>O'Connor 2006</i> (<i>Confavreux 2012</i>)	Zaburzenia układu nerwowego ogółem	372 tyg. (zakres: 3; 443)	61 (92,4)	66
<i>O'Connor 2006</i>	Ból głowy	36 tyg.	12 (21,1)	57
<i>TOWER (Confavreux 2014)</i>		48 tyg.	46 (12,4)	371
<i>TEMSO (O'Connor 2011)</i>		108 tyg.	67 (18,7)	358
<i>O'Connor 2006</i> (<i>Confavreux 2012</i>)		372 tyg. (zakres: 3; 443)	26 (39,4)	66
<i>O'Connor 2006</i>		36 tyg.	8 (14,0)	57
<i>O'Connor 2006</i> (<i>Confavreux 2012</i>)	Zaburzenia czucia	372 tyg. (zakres: 3; 443)	19 (28,8)	66
<i>TOWER (Confavreux 2014)*</i>	Neuropatia obwodowa	48 tyg.	9 (2,4)	371
<i>TEMSO (O'Connor 2011)</i>		108 tyg.	6 (1,7)	358
<i>O'Connor 2006</i> (<i>Confavreux 2012</i>)	Neuropatia obwodowa (mononeuropatia i polineuropatia)**	372 tyg. (zakres: 3; 443)	4 (6,1)	66
<i>O'Connor 2006</i>	Parestezje	36 tyg.	8 (14,0)	57
<i>O'Connor 2006</i> (<i>Confavreux 2012</i>)		372 tyg. (zakres: 3; 443)	20 (30,3)	66

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Okres obserwacji	TER	
			n (%)	N
O'Connor 2006 (Confavreux 2012)	Niedoczulica	372 tyg. (zakres: 3; 443)	33 (50,0)	66
	Zniesienie czucia wibracji		20 (30,3)	66
	Zawroty głowy		14 (21,2)	66
	Nadwrażliwość odruchowa		14 (21,2)	66
	Stwardnienie rozsiane***		13 (19,7)	66
	Nieprawidłowa koordynacja		10 (15,2)	66

*przypadki potwierdzone badaniami elektoneurograficznym, o nasileniu łagodnym do umiarkowanego, ponadto podejrzewano (lecz nie potwierdzono) wystąpienie neuropatii obwodowej u 12 (3,2% chorych);

**nie odnotowano ciężkich zdarzeń lub prowadzących do przerwania leczenia;

***rzut stwardnienia rozsianego zaklasyfikowany jako zdarzenie niepożądane;

Źródło: opracowanie własne

8.13.3.7. Zaburzenia naczyniowe

Zaburzenia naczyniowe dotyczyły ok. 5% chorych niezależnie od okresu obserwacji, jedynie w przypadku podwyższonego skurczowego ciśnienia tętniczego krwi po pionizacji w czasie 372 tyg., odnotowana częstość jego występowania wynosiła 15,2%.

W czasie 108 tyg. w badaniu *TEMSE* oraz w czasie 115 tyg. w badaniu *TENERE* (porównanie TER vs IFN beta-1a) raportowano zdarzenia związane z nadciśnieniem. W obu przypadkach częstość tego zdarzenia wynosiła ok. 5%.

Wyniki zostały przedstawione w tabeli znajdującej się poniżej.

Tabela 85.

Częstość występowania zaburzeń naczyniowych na podstawie badań *TOWER* (publikacja Confavreux 2014), *TEMSE* (publikacja O'Connor 2011) oraz *O'Connor 2006* (publikacja Confavreux 2012)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Okres obserwacji	TER	
			n (%)	N
<i>TOWER</i> (Confavreux 2014)	Podwyższone skurczowe ciśnienie krwi ≥ 160 mmHg	48 tyg.	13 (3,5)	367
O'Connor 2006 (Confavreux 2012)	Podwyższone skurczowe ciśnienie tętnicze krwi po pionizacji*	372 tyg. (zakres: 3; 443)	10 (15,2)	66
<i>TOWER</i> (Confavreux 2014)	Nadciśnienie tętnicze krwi**	48 tyg.	19 (5,1)	371
<i>TEMSE</i> (O'Connor 2011)	Zdarzenia związane z wzrostem ciśnienia	108 tyg.	18 (5,0)	358
O'Connor 2006 (Confavreux 2012)	Podwyższone rozkurczowe ciśnienie tętnicze krwi po pionizacji***	372 tyg. (zakres: 3; 443)	3 (4,5)	66

* ≥ 160 mmHg, wzrost w porównaniu z wartościami początkowymi ≥ 20 mmHg;

** standardowy termin MedDRA na zaburzenia związane z nadciśnieniem;

***u chorych z prawidłowym ciśnieniem na początku badania, ≥ 110 mmHg i wzrost względem wartości początkowych o ≥ 10 mmHg;
Źródło: opracowanie własne

8.13.3.8. Zaburzenia żołądka i jelit

W badaniu *O'Connor 2006* (publikacja *Confavreux 2012*) zaburzenia żołądka i jelit ogółem zostały odnotowane u 75,8% chorych, co może być związane z długim okresem obserwacji w badaniu (tj. 372 tyg.). W przypadku biegunki i nudności częstość ich występowania przy krótszych okresach obserwacji nie przekraczała 20%, natomiast dla dłuższego okresu obserwacji zdarzenia te wystąpiły odpowiednio u 37,9 i 25,8% chorych.

Dla zbliżonych okresów obserwacji badań *TEMZO* i *TENERE* (porównanie TER vs IFN beta-1a), tj. odpowiednio 108 tyg. i 115 tyg., obserwowano biegunkę u podobnego odsetka chorych: odpowiednio u 17,9% i 20,9% chorych.

Dane szczegółowe omówiono poniżej.

Tabela 86.

Częstość występowania zaburzeń żołądka i jelit na podstawie badań *TOWER* (publikacja *Confavreux 2014*), *TEMZO* (publikacja *O'Connor 2011*), *O'Connor 2006* oraz *O'Connor 2006* (publikacja *Confavreux 2012*)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Okres obserwacji	TER	
			n (%)	N
<i>O'Connor 2006</i> (<i>Confavreux 2012</i>)	Zaburzenia żołądka i jelit ogółem	372 tyg. (zakres: 3; 443)	50 (75,8)	66
<i>O'Connor 2006</i>	Biegunka	36 tyg.	7 (12,3)	57
<i>TOWER</i> (<i>Confavreux 2014</i>)		48 tyg.	41 (11,1)	371
<i>TEMZO</i> (<i>O'Connor 2011</i>)		108 tyg.	64 (17,9)	358
<i>O'Connor 2006</i> (<i>Confavreux 2012</i>)		372 tyg. (zakres: 3; 443)	25 (37,9)	66
<i>O'Connor 2006</i>	Nudności	36 tyg.	10 (17,5)	57
<i>TOWER</i> (<i>Confavreux 2014</i>)		48 tyg.	38 (10,2)	371
<i>TEMZO</i> (<i>O'Connor 2011</i>)		108 tyg.	49 (13,7)	358
<i>O'Connor 2006</i> (<i>Confavreux 2012</i>)		372 tyg. (zakres: 3; 443)	17 (25,8)*	66
<i>O'Connor 2006</i> (<i>Confavreux 2012</i>)	Zdarzenia potencjalnie związane z zaburzeniami trzustki**	372 tyg. (zakres: 3; 443)	9 (13,6)	66

*nie były związane z wymiotami w większości przypadków, prawdopodobnie nie zależały od wielkości przyjmowanej dawki;

**głównie nieobjawowy wzrost aktywności enzymów trzustki, w tym amylazy i lipazy (głównie $<2 \times \text{GGN}$), nie odnotowano ciężkich zdarzeń lub prowadzących do przerwania leczenia;

Źródło: opracowanie własne

8.13.3.9. Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

W obrębie kategorii zdarzeniami najczęściej występującymi były wysypka, łysienie i zaburzenia związane z nadwrażliwością skóry. Dotyczyły one, zależnie od długości okresu obserwacji i rodzaju, od 11,2 do 27,3% chorych. Pokrzywka, rumień, świąd i wysypka z towarzyszącym świądem wystąpiły u poniżej 3% chorych.

Przerzedzenie włosów obserwowano w zbliżonych okresach obserwacji (108 tyg. i 115 tyg.) odpowiednio w badaniach *TEMSo* i *TENERE* (porównanie TER vs IFN beta-1a) u 13,1% oraz 20% chorych.

Dane szczegółowe przedstawiono poniżej.

Tabela 87.

Częstość występowania zaburzeń skóry i tkanki podskórnej na podstawie badania badań *TOWER* (publikacja *Confavreux 2014*), *TEMSo* (publikacja *O'Connor 2011*), *O'Connor 2006* oraz *O'Connor 2006* (publikacja *Confavreux 2012*)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Okres obserwacji	TER	
			n (%)	N
<i>O'Connor 2006</i> (<i>Confavreux 2012</i>)	Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej ogółem	372 tyg. (zakres: 3; 443)	42 (63,6)	66
<i>O'Connor 2006</i>	Łysienie	36 tyg.	11 (19,3)	57
<i>TOWER</i> (<i>Confavreux 2014</i>)	Przerzedzenie włosów/zmniejszona gęstość włosów ^{*^}	48 tyg.	50 (13,5)	371
<i>TEMSo</i> (<i>O'Connor 2011</i>)	Przerzedzenie włosów lub zmniejszenie gęstości włosów	108 tyg.	47 (13,1)	358
<i>O'Connor 2006</i> (<i>Confavreux 2012</i>)	Przerzedzenie włosów/zmniejszona gęstość włosów ^{** ^^}	372 tyg. (zakres: 3; 443)	18 (27,3)	66
<i>TOWER</i> (<i>Confavreux 2014</i>)	Zaburzenia związane z nadwrażliwością/zaburzenia skóry	48 tyg.	60 (16,2)	371
<i>TEMSo</i> (<i>O'Connor 2011</i>)	Zaburzenia potencjalnie związane z nadwrażliwością skóry	108 tyg.	40 (11,2)	358
	Pokrzywka ^{***}		3 (0,8)	358
	Rumień ^{***}		4 (1,1)	358
	Świąd ^{***}		10 (2,8)	358
	Wysypka z towarzyszącym świądem		1 (0,3)	358
<i>O'Connor 2006</i> (<i>Confavreux 2012</i>)	Wysypka ^{^^}	372 tyg. (zakres: 3; 443)	11 (16,7)	66

* większość o nasileniu łagodnym do umiarkowanego, obserwowano w czasie pierwszych 6 miesięcy, ustąpiły w czasie badania;

[^]preferowany termin według klasyfikacji MedDRA to łysienie;

^{**}preferowany termin według klasyfikacji MedDRA to łysienie, w większości odnotowano przypadki o nasileniu łagodnym do umiarkowanego;

^{***} zaburzenia potencjalnie związane z nadwrażliwością skóry

^{^^}nie odnotowano ciężkich zdarzeń lub prowadzących do przerwania leczenia;

Źródło: opracowanie własne

8.13.3.10. Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

W czasie 372 tyg. lat zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej ogółem zostały odnotowane w przypadku 80,3% chorych, przy czym najczęściej występowały: ból pleców, ból kończyn i osłabienie mięśni. W przypadku badań przeprowadzanych dla krótszych okresów obserwacji najczęściej obserwowanym zdarzeniem w obrębie kategorii był ból pleców oraz ból kończyn, jednak nie częściej niż u 15% chorych.

Ból pleców raportowano u zbliżonego odsetka chorych (ok. 10% chorych) w podobnych okresach obserwacji badań *TEM*SO i *TENERE* (porównanie TER vs IFN beta-1a), odpowiednio 108 i 115 tyg.

Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 88.

Częstość występowania zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej na podstawie badań *TOWER* (publikacja *Confavreux 2014*), *TEM*SO (publikacja *O'Connor 2011*), *O'Connor 2006* oraz *O'Connor 2006* (publikacja *Confavreux 2012*)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Okres obserwacji	TER	
			n (%)	N
<i>O'Connor 2006</i> (<i>Confavreux 2012</i>)	Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej ogółem	372 tyg. (zakres: 3; 443)	53 (80,3)	66
<i>O'Connor 2006</i>		36 tyg.	8 (14,0)	57
<i>TOWER</i> (<i>Confavreux 2014</i>)		48 tyg.	33 (8,9)	371
<i>TEM</i> SO (<i>O'Connor 2011</i>)		108 tyg.	41 (11,5)	358
<i>O'Connor 2006</i> (<i>Confavreux 2012</i>)	Ból pleców	372 tyg. (zakres: 3; 443)	24 (36,4)	66
<i>O'Connor 2006</i>		36 tyg.	6 (10,5)	57
<i>TEM</i> SO (<i>O'Connor 2011</i>)		108 tyg.	33 (9,2)	358
<i>O'Connor 2006</i> (<i>Confavreux 2012</i>)		372 tyg. (zakres: 3; 443)	21 (31,8)	66
<i>O'Connor 2006</i>	Ból kończyn	36 tyg.	4 (7,0)	57
<i>O'Connor 2006</i> (<i>Confavreux 2012</i>)		372 tyg. (zakres: 3; 443)	18 (27,3)	66
<i>O'Connor 2006</i>		36 tyg.	4 (7,0)	57
<i>O'Connor 2006</i> (<i>Confavreux 2012</i>)	Ból stawów	372 tyg. (zakres: 3; 443)	18 (27,3)	66
<i>O'Connor 2006</i>		36 tyg.	4 (7,0)	57
<i>O'Connor 2006</i> (<i>Confavreux 2012</i>)	Osłabienie mięśni	372 tyg. (zakres: 3; 443)	25 (37,9)	66
<i>O'Connor 2006</i>		36 tyg.	4 (7,0)	57

Źródło: opracowanie własne

8.13.3.11. Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Zaburzenia nerek i dróg moczowych ogółem w czasie 372 tyg. raportowano u 34,8% chorych. Częstość występowania poszczególnych zdarzeń w obrębie kategorii nie przekroczyła 20%.

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki szczegółowe.

Tabela 89.

Częstość występowania zaburzeń nerek i dróg moczowych na podstawie badań TEMSO (publikacja O'Connor 2011) oraz O'Connor 2006 (publikacja Confavreux 2012)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Okres obserwacji (zakres)	TER	
			n (%)	N
O'Connor 2006 (Confavreux 2012)	Zaburzenia nerek i dróg moczowych ogółem	372 tyg. (zakres: 3; 443)	23 (34,8)	66
O'Connor 2006 (Confavreux 2012)	Parcie na mocz	372 tyg. (zakres: 3; 443)	13 (19,7)	66

Źródło: opracowanie własne

8.13.3.12. Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

W czasie 372 tyg. zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania ogółem zostały odnotowane u 78,8% chorych. W tym samym okresie obserwacji zmęczenie było najczęściej obserwowanym zdarzeniem w obrębie omawianej kategorii. Zdarzenie to raportowano także w pozostałych analizowanych okresach obserwacji.

Dane szczegółowe zostały przedstawione poniżej.

Tabela 90.

Częstość występowania zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania na podstawie badań TOWER (publikacja Confavreux 2014), TEMSO (publikacja O'Connor 2011), O'Connor 2006 oraz O'Connor 2006 (publikacja Confavreux 2012)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Okres obserwacji	TER	
			n (%)	N
O'Connor 2006 (Confavreux 2012)	Zaburzenia ogólne ogółem	372 tyg. (zakres: 3; 443)	52 (78,8)	66
O'Connor 2006	Zmęczenie	36 tyg.	7 (12,3)	57
TOWER (Confavreux 2014)		48 tyg.	38 (10,2)	371
TEMSO (O'Connor 2011)		108 tyg.	52 (14,5)	358
O'Connor 2006 (Confavreux 2012)		372 tyg. (zakres: 3; 443)	32 (48,5)	66
	Zaburzenia chodu		11 (16,7)	66
	Astenia		8 (12,1)	66

Źródło: opracowanie własne

8.13.3.13. Badania diagnostyczne

Nieprawidłowości w badaniach diagnostycznych ogółem zostały odnotowane w przypadku 80,3% chorych uczestniczących w badaniu O'Connor 2006 (publikacja Confavreux 2012)

w czasie 372 tyg., jednak należy podkreślić, że był to najdłuższy okres obserwacji (brak danych dla krótszych okresów obserwacji).

Wzrost aktywności ALAT ogółem w czasie 36, 48 i 108 tygodni nie przekroczył 15%, natomiast w czasie 372 tyg. wystąpił u niemal 30% chorych. Natomiast wzrost aktywności ALAT $\geq 1 \times \text{GGN}$ w czasie 48 tyg. i 108 tyg. wystąpił u ponad 50% oraz nieobjawowy wzrost aktywności ALAT $\leq 3 \times \text{GGN}$ w czasie 372 tyg. u ponad 60%. W przypadku badania *TEM SO* różnica ta wynika z tego, że wzrost aktywności ALAT ogółem oceniany był przez badacza, natomiast w badaniu *TOWER* przez neurologa. Z kolei wzrost aktywności w poszczególnych przedziałach oceniany był w ramach rutynowych badań laboratoryjnych i nie musiał być oceniony jako zdarzenie niepożądane. W badaniach nie zostało wyjaśnione, w jaki sposób raportowano te zdarzenia oraz skąd wynikają rozbieżności w odsetkach.

W czasie 372 tyg. raportowano także wzrost aktywności AspAT u 22,7%. Dla krótszego okresu obserwacji (48 tyg.) wzrost AspAT $> 3 \times \text{GGN}$ odnotowano u znacznie niższego odsetka, tj. 2,4%.

W przypadku pozostałych zdarzeń raportowanych w krótszych okresach obserwacji, tj. 36, 48, 108 tyg. częstość występowania nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych nie przekraczała 15%.

Wzrost aktywności ALAT w badaniu *TENERE* (porównanie TER vs IFN beta-1a), podobnie jak w przypadku 108 tyg. badania *TEM SO*, również był stosunkowo często obserwowanym zdarzeniem w czasie 115 tyg.

Wyniki zostały przedstawione w poniższej tabeli.

Tabela 91.

Częstość występowania nieprawidłowości w badaniach diagnostycznych ogółem na podstawie badań *TOWER* (publikacja *Confavreux 2014*), *TEM SO* (publikacja *O'Connor 2011*), *O'Connor 2006* oraz *O'Connor 2006* (publikacja *Confavreux 2012*)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Okres obserwacji	TER	
			n (%)	N
<i>O'Connor 2006</i> (<i>Confavreux 2012</i>)	Nieprawidłowości w badaniach diagnostycznych ogółem*	372 tyg. (zakres: 3; 443)	53 (80,3)	66
<i>O'Connor 2006</i>	Wzrost aktywności ALAT ogółem***	36 tyg.	7 (12,3)	57
<i>TOWER</i> (<i>Confavreux 2014</i>)		48 tyg.	52 (14,0)	371
<i>TEM SO</i> (<i>O'Connor 2011</i>)		108 tyg.	51 (14,2)	358
<i>O'Connor 2006</i> (<i>Confavreux 2012</i>)		372 tyg. (zakres: 3; 443)	19 (28,8)	66

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Okres obserwacji	TER	
			n (%)	N
TOWER (Confavreux 2014)	Wzrost aktywności ALAT >1xGGN	48 tyg.	205 (55,4) [^]	370
TEMSo (O'Connor 2011)	Wzrost aktywności ALAT ≥1 xGGN	108 tyg.	205 (57,3) [^]	358
TOWER (Confavreux 2014)	Wzrost aktywności ALAT >3xGGN	48 tyg.	29 (7,8)	370
TEMSo (O'Connor 2011)	Wzrost aktywności ALAT ≥3 xGGN	108 tyg.	24 (6,7)	358
O'Connor 2006 (Confavreux 2012)	Wzrost aktywności ALAT >3xGGN ^{**}	372 tyg. (zakres: 3; 443)	8 (12,1)	66
TOWER (Confavreux 2014)	Wzrost aktywności ALAT >5xGGN	48 tyg.	11 (3,0)	370
	Wzrost aktywności ALAT >10xGGN		2 (0,5)	370
O'Connor 2006 (Confavreux 2012)	Nieobjawowy wzrost aktywności ALAT ≤3xGGN	372 tyg. (zakres: 3; 443)	41 (62,1)	66
Wzrost aktywności AspAT				
O'Connor 2006 (Confavreux 2012)	Wzrost aktywności AspAT	372 tyg. (zakres: 3; 443)	15 (22,7)	66
TOWER (Confavreux 2014)	Wzrost aktywności AspAT >3xGGN	48 tyg.	9 (2,4)	370
O'Connor 2006	Istotna klinicznie zmiana wartości laboratoryjnych	36 tyg.	2 (3,5)	57
	Podwyższenie wartości w badaniach czynności wątroby [^]		2 (3,5)	57
TOWER (Confavreux 2014)	Wzrost aktywności GGA >2,5xGGN	48 tyg.	15 (4,1)	370
TEMSo (O'Connor 2011)	Wzrost aktywności ALAT ≥3 x GGN oraz zwiększone stężenie bilirubiny alaninowej ≥2 x GGN	108 tyg.	1 (0,3)	358

*nieprawidłowości w wynikach laboratoryjnych były raportowane na podstawie decyzji badacza lub/i następujących wartości progowych (potwierdzonych ponownym badaniem): ALAT ≥2xGGN lub bilirubina ≥2xGGN; amylaza w surowicy krwi lub stężenie lipazy ≥2xGGN; liczba neutrofilów <1000 komórek/μl; u chorych, u których odnotowano istotny wzrost wartości laboratoryjnych, w większości przypadków parametry powróciły do prawidłowych przedziałów w czasie 2 mies. po przerwaniu leczenia;

**w żadnym z przypadków wzrost aktywności ALAT nie był objawowy oraz żaden z przypadków ALAT >3xGGN nie był związany ze stężeniem bilirubiny całkowitej >2xGGN; w związku z tym, że wzrost aktywności ALAT >2xGGN traktowany był przez badacza jako zdarzenie niepożądane, odnotowano wysoki odsetek tych zdarzeń; maksymalny wzrost aktywności ALAT wyniósł <10xGGN;

***odsetek chorych, u których odnotowano wzrost aktywności ALAT ogółem oraz wzrost aktywności ALAT w poszczególnych zakresach nie pokrywają się, ponieważ w badaniach TOWER i TEMSo wzrost aktywności ALAT ogółem oceniany był odpowiednio przez neurologa i badacza, natomiast wzrost aktywności w poszczególnych przedziałach oceniany był w ramach rutynowych badań laboratoryjnych i nie musiał być oceniony jako zdarzenie niepożądane;

[^]wzrost ALAT, AspAT, GGA i bilirubiny całkowitej;

Źródło: opracowanie własne

8.14. Podsumowanie oceny bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo teryflunomidu w porównaniu z interferonem beta-1a zostało ocenione na podstawie badania *TENERE* (publikacja *Vermersch 2013*). Dodatkowo wykonano ocenę bezpieczeństwa teryflunomidu na podstawie pojedynczych ramion z badań randomizowanych tj. badania *TOWER* (publikacja *Confavreux 2014*), badania *TEMSSO* (publikacja *O'Connor 2011*) oraz badania *O'Connor 2006* wraz z publikacją *Confavreux 2012*.

Kwalifikacji działań niepożądanych do poszczególnych kategorii zaburzeń dokonano zgodnie z klasyfikacją MedDRA.

Jakość i wagę danych opublikowanych w badaniach włączonych do analizy bezpieczeństwa stosowania teryflunomidu oceniono według zaleceń GRADE [18]. Szczegółową ocenę zamieszczono w podrozdziale 8.11.

Waga wszystkich punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa została określona jako krytyczna, ponieważ mają one kluczowe znaczenie we wnioskowaniu o profilu bezpieczeństwa teryflunomidu.

Teryflunomid vs interferon beta-1a

Teryflunomid w porównaniu z interferonem beta-1a wykazał się zbliżonym, akceptowalnym profilem bezpieczeństwa. W badaniu nie odnotowano żadnego zgonu. Nie odnotowano także istotnych statystycznie różnic w przypadku ciężkich zdarzeń niepożądanych (w grupie stosującej teryflunomid ciężkie zdarzenia niepożądane zaobserwowano u 5,5% chorych). W porównaniu z interferonem beta-1a, teryflunomid powoduje istotnie statystycznie mniej zdarzeń niepożądanych w przypadku zaburzeń krwi i układu chłonnego (tj. spadek liczby limfocytów ogółem oraz w 2. stopniu nasilenia), zaburzeń układu nerwowego ogółem, zaburzenia ogólnych i stanów w miejscu podania ogółem, objawów grypopodobnych, nieprawidłowości w badaniach diagnostycznych ogółem, wzrostu aktywności ALAT (w tym także w zakresie $>1- \leq 3$ xGGN). Z kolei stosowanie interferonu beta-1a wiąże się z istotnie statystycznie mniejszą częstością występowania biegunki, zaburzeń skóry i tkanki podskórnej ogółem (w tym przerzedzenia włosów) oraz zaburzeń układu rozrodczego i piersi ogółem.

Teryflunomid (pojedyncze ramiona z RCT)

Na podstawie wyników z pojedynczych ramion z badań randomizowanych odnotowano występowanie pojedynczych przypadków zgonów, jednak w okresie obserwacji wynoszącym maks. 292 tyg. ich częstość nie przekraczała 0,5%.

Zgodnie z wynikami z pojedynczych ramion z badań randomizowanych do maksymalnie 292 tyg. ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u nie więcej niż 16% chorych. Największy odsetek ciężkich zdarzeń odnotowano w ponad 8-letnim okresie obserwacji. Należy jednak podkreślić, że w przypadku większości ciężkich zdarzeń niepożądanych odnotowanych w grupach stosujących TER 14 mg częstość ich występowania była niewielka (0,3-3,0%), niezależnie od okresu obserwacji. Ciężkim zdarzeniem niepożądanym o największej częstości występowania był wzrost aktywności enzymów wątrobowych u 7,6% chorych w czasie 372 tyg.

W badaniach *TEMPO*, *TOWER* i *O'Connor 2006* zdarzenia niepożądane ogółem występowały u ponad 80-90% chorych w okresie obserwacji trwającym maks. 292 tyg. Większość zaburzeń odnotowanych w pojedynczych ramionach z badań randomizowanych jest spójna z rodzajami zaburzeń występujących w badaniu porównującym TER z IFN beta-1a (badanie *TENERE*).

W kilkuletnim okresie obserwacji (ponad 8 lat) zdarzenia niepożądane wystąpiły u wszystkich chorych. Najczęściej raportowano: zakażenia i zarażenia pasożytnicze, zaburzenia układu nerwowego, zaburzenia żołądka i jelit, zaburzenia skóry i tkanki podskórnej, zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej, zaburzenia ogólne oraz nieprawidłowości w badaniach diagnostycznych. Dla kilkuletniego okresu obserwacji nie pojawiły się inne niż wcześniej obserwowane, znaczące zdarzenia niepożądane. W tym okresie odnotowano 1 zgon. Należy podkreślić, że na wysokie odsetki raportowanych zdarzeń niepożądanych miał znaczący wpływ kilkuletni okres obserwacji (ponad 8 lat).

Poniżej przedstawiono podsumowanie wyników bezpieczeństwa dla porównania TER względem IFN beta-1a.

Tabela 92.
Podsumowanie bezpieczeństwa dla porównania TER vs IFN beta-1a na podstawie badania TENERE

Punkt końcowy	Parametr istotnie statystycznie korzystny dla interwencji badanej (przewaga TER)		Parametr istotnie statystycznie niekorzystny dla interwencji badanej (przewaga IFN beta-1a)		Brak istotnych różnic statystycznie pomiędzy grupami	Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)			
Zgony	n/d	n/d	n/d	n/d	Brak istotnych różnic statystycznie pomiędzy grupami.	Wysoka	Krytyczna
Ciężkie zdarzenia niepożądane	n/d	n/d	n/d	n/d	Brak istotnych różnic statystycznie pomiędzy grupami.	Wysoka	Krytyczna
Zdarzenia niepożądane ogółem	n/d	n/d	n/d	n/d	Brak istotnych różnic statystycznie pomiędzy grupami.	Wysoka	Krytyczna
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	n/d	n/d	n/d	n/d	Brak istotnych różnic statystycznie pomiędzy grupami.	Wysoka	Krytyczna
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Spadek liczby limfocytów ogółem: RD=-0,14 (-0,25; -0,03) Spadek liczby limfocytów w 2. stopniu nasilenia: RD=-0,11 (-0,20; -0,03)	Spadek liczby limfocytów ogółem: NNT=8 (4; 34) Spadek liczby limfocytów w 2. stopniu nasilenia: NNT=10 (5; 34)	n/d	n/d	Brak istotnych różnic statystycznie pomiędzy grupami w odniesieniu do pozostałych zdarzeń.	Wysoka	Krytyczna
Zaburzenia psychiczne	n/d	n/d	n/d	n/d	Brak istotnych różnic statystycznie pomiędzy grupami.	Wysoka	Krytyczna

Punkt końcowy	Parametr istotnie statystycznie korzystny dla interwencji badanej (przewaga TER)		Parametr istotnie statystycznie niekorzystny dla interwencji badanej (przewaga IFN beta-1a)		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami	Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)			
Zaburzenia układu nerwowego	Zaburzenia układu nerwowego ogółem: RD=-0,14 (-0,27; -0,02)	Zaburzenia układu nerwowego ogółem: NNT=8 (4; 50)	n/d	n/d	Brak istotnych statystycznie różnic między grupami w odniesieniu do pozostałych zdarzeń.	Wysoka	Krytyczna
Zaburzenia naczyniowe	n/d	n/d	n/d	n/d	Brak istotnych statystycznie różnic między grupami.	Wysoka	Krytyczna
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	n/d	n/d	n/d	n/d	Brak istotnych statystycznie różnic między grupami.	Wysoka	Krytyczna
Zaburzenia żołądka i jelit	n/d	n/d	Biegunka: RD=0,13 (0,04; 0,22)	Biegunka: NNH=7 (4; 25)	Brak istotnych statystycznie różnic między grupami w odniesieniu do pozostałych zdarzeń.	Wysoka	Krytyczna
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	n/d	n/d	Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej ogółem: RD=0,19 (0,08; 0,31) Przerzedzenie włosów: RD=0,19 (0,11; 0,27)	Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej ogółem: NNH=5 (3; 12) Przerzedzenie włosów: NNH=5 (3; 9)	n/d	Wysoka	Krytyczna

Punkt końcowy	Parametr istotnie statystycznie korzystny dla interwencji badanej (przewaga TER)		Parametr istotnie statystycznie niekorzystny dla interwencji badanej (przewaga IFN beta-1a)		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami		Jakość wyniku w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	RD (95% CI)			
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d	Brak istotnych statystycznie różnic między grupami.	Wysoka	Krytyczna
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	n/d	n/d	Zaburzenia układu rozrodczego i piersi ogólnie: RD=0,09 (0,002; 0,17)	Zaburzenia układu rozrodczego i piersi ogólnie: NNH=11 (5; 500)	n/d	n/d	Wysoka	Krytyczna
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania ogólnie: RD=-0,50 (-0,61; -0,38) Objawy grypopodobne: RD=-0,51 (-0,61; -0,41)	Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania ogólnie: NNT=2 (2; 3) Objawy grypopodobne: NNT=2 (2;3)	n/d	n/d	n/d	n/d	Wysoka	Krytyczna
Badania diagnostyczne	Nieprawidłowości w badaniach diagnostycznych ogólnie: RD=-0,17 (-0,29; -0,05) Wzrost aktywności ALAT: RD=-0,21 (-0,31; -0,10) Wzrost aktywności ALAT ogólnie: RD=-0,21 (-0,33; -0,08) Wzrost aktywności ALAT w zakresie >1- ≤3 xGGN: RD=-0,15 (-0,28; -0,01)	Nieprawidłowości w badaniach diagnostycznych ogólnie: NNT=6 (4; 20) Wzrost aktywności ALAT: NNT=5 (4; 10) Wzrost aktywności ALAT ogólnie: NNT=5 (4;13) Wzrost aktywności ALAT w zakresie >1- ≤3 xGGN: NNT=7 (4; 100)	n/d	n/d	n/d	Brak istotnych statystycznie różnic między grupami w odniesieniu do pozostałych zdarzeń.	Wysoka	Krytyczna

Źródło: opracowanie własne

8.15. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa została przeprowadzona na podstawie 3 dokumentów:

- * Charakterystyki Produktu Leczniczego Aubagio® [104];
- * dokumentu wydanego przez FDA w 2012 roku [105];
- * okresowego raportu o bezpieczeństwie PBRER/PSUR z 2014 roku [106].

8.15.1. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w Charakterystyce Produktu Leczniczego Aubagio®

Ogółem 1064 chorych przyjmowało teryflunomid (w tym: 539 teryflunomid w dawce 7 mg i 525 teryflunomid w dawce 14 mg) raz na dobę przez okres, którego mediana wynosiła 2 lata, podczas dwóch badań kontrolowanych placebo (odpowiednio 429 i 415 chorych w grupach leczonych teryflunomidem w dawkach odpowiednio 7 mg i 14 mg) oraz jednego badania z czynną substancją porównawczą (110 chorych w każdej z grup leczonych teryflunomidem) u chorych z rzutową postacią stwardnienia rozsianego.

Teryflunomid jest głównym metabolitem leflunomidu. Profil bezpieczeństwa leflunomidu u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów lub łuszczycowe zapalenie stawów może być istotny przy przepisywaniu teryflunomidu chorym na MS.

Analiza zbiorcza badań kontrolowanych placebo obejmowała 844 chorych z rzutową postacią stwardnienia rozsianego leczonych teryflunomidem podawanym raz na dobę. W tej populacji, w której oceniano bezpieczeństwo stosowania leku, najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi u chorych przyjmujących teryflunomid były: grypa, zakażenie górnych dróg oddechowych, zakażenie dróg moczowych, parestezje, biegunka, zwiększenie aktywności ALAT, nudności i łysienie. Biegunka, nudności i łysienie były łagodne lub umiarkowane, przemijające i rzadko prowadziły do przerwania leczenia.

Działania niepożądane zgłaszane po zastosowaniu teryflunomidu podczas badań kontrolowanych placebo wymieniono poniżej. Częstość występowania zdefiniowano zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej

grupy częstość działań niepożądanych wymieniono zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 93.
Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych teryflunomidem

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Grypa, zakażenie górnych dróg oddechowych, zakażenie dróg moczowych	Bardzo często
	Zapalenie oskrzeli, zapalenie zatok, zapalenie gardła, zapalenie pęcherza moczowego, wirusowe zapalenie żołądka i jelit, opryszczka wargowa, zakażenie zęba, zapalenie krtani, grzybica stóp	Często
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Neutropenia	Często
	Niedokrwistość, łagodna małopłytkowość (liczba płytek <100G/l)	Niezbýt często
Zaburzenia układu immunologicznego	Łagodne reakcje alergiczne	Często
Zaburzenia psychiczne	Lęk	Często
Zaburzenia układu nerwowego	Parestezje	Bardzo często
	Rwa kulszowa, zespół cieśni nadgarstka, przeczulica, nerwoból, neuropatia obwodowa	Często
Zaburzenia naczyniowe	Nadciśnienie tętnicze	Często
Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Śródmiąższowa choroba płuc*	Bardzo rzadko
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka, nudności	Bardzo często
	Wymioty, ból zęba	Często
	Zapalenie trzustki*	Bardzo rzadko
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Łysienie	Bardzo często
	Wysypka, trądzik	Często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból mięśniowo-szkieletowy, ból mięśni	Często
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Częstomocz	Często
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Obfite miesiączkowanie	Często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Ból	Często
Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych	Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej	Bardzo często
	Zwiększenie aktywności GGT, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zmniejszenie masy ciała, zmniejszenie liczby neutrofilii, zmniejszenie liczby krwinek białych	Często

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane	Częstość występowania
Urazy zatrucia i powikłania po zabiegach	Ból pourazowy	Często

*na podstawie danych dotyczących wyłącznie leflunomidu

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Aubagio®* [104]

Opis wybranych działań niepożądanych

Łysienie

Łysienie rozumiane jako przerzedzanie włosów, zmniejszenie gęstości włosów i wypadanie włosów (powiązane lub nie ze zmianą struktury włosów) zgłoszono u 15,2% chorych leczonych teryflunomidem w dawce 14 mg w porównaniu do 4,3% chorych przyjmujących placebo. W większości przypadków opisano je jako rozlane lub uogólnione, występujące na powierzchni owłosionej skóry głowy (nie raportowano całkowitej utraty włosów), występujące najczęściej w czasie pierwszych 6 miesięcy i ustępujące w 57 na 63 (90%) przypadków u chorych leczonych teryflunomidem w dawce 14 mg. Przerwanie stosowania leku z powodu łysienia dotyczyło 1,4% chorych w grupie otrzymującej teryflunomid 14 mg, w porównaniu do 0% chorych w grupie otrzymującej placebo.

Wpływ na wątrobę

Podczas badań kontrolowanych placebo zaobserwowano łagodne zwiększenia aktywności aminotransferaz, ALAT mniejsze lub równe trzykrotnej wartości GGN, występowały częściej w grupach leczonych teryflunomidem w porównaniu do placebo. Częstość występowania wzrostów przekraczających trzykrotnie wartość GGN i większych była podobna w różnych grupach leczenia. Takie zwiększenie aktywności aminotransferaz występowało głównie w czasie pierwszych 6 miesięcy leczenia i ustępowało po jego przerwaniu. Czas powrotu do zakresu prawidłowych wartości wahał się od kilku miesięcy do kilku lat.

Wpływ na ciśnienie tętnicze krwi

Podczas badań kontrolowanych placebo zaobserwowano:

- skurczowe ciśnienie tętnicze krwi wynosiło >140 mmHg u 18,6% chorych otrzymujących teryflunomid w dawce 14 mg/dobę w porównaniu do 17,8% chorych otrzymujących placebo;

- * skurczowe ciśnienie tętnicze krwi wynosiło >160 mmHg u 4,1% chorych otrzymujących teryflunomid w dawce 14 mg/dobę w porównaniu do 2,6% chorych otrzymujących placebo;
- * rozkurczowe ciśnienie tętnicze krwi wynosiło >90 mmHg u 20,3% chorych otrzymujących teryflunomid w dawce 14 mg/dobę w porównaniu do 17,1% chorych otrzymujących placebo.

Zakażenia

W badaniach kontrolowanych placebo nie obserwowano zwiększenia liczby ciężkich zakażeń w trakcie stosowania teryflunomidu w dawce 14 mg (2,2%), w porównaniu z placebo (2,1%). Ciężkie zakażenia oportunistyczne wystąpiły u 0,2% w każdej z grup.

Zaburzenia hematologiczne

W badaniach kontrolowanych placebo oceniających teryflunomid zaobserwowano średnie zmniejszenie liczby białych krwinek (<15% w odniesieniu do wartości wyjściowych, głównie zmniejszenie liczby neutrofilii i limfocytów), aczkolwiek większy spadek zaobserwowano tylko u niektórych chorych. Zmniejszenie średniej liczby w stosunku do wartości wyjściowej, wystąpiło w czasie pierwszych 6 tygodni, a następnie ustabilizowało się w czasie leczenia, ale na niższym poziomie (mniej niż 15% w odniesieniu do wartości wyjściowej). Wpływ na czerwone krwinki (<2%) i płytki krwi (<10%) był mniejszy.

Neuropatia obwodowa

Podczas badań kontrolowanych placebo neuropatia obwodowa (uwzględniając zarówno polineuropatię, jak i mononeuropatię — np. zespół cieśni nadgarstka) była zgłaszana częściej u chorych przyjmujących teryflunomid niż u chorych otrzymujących placebo. Podczas kluczowych kontrolowanych placebo badań częstość występowania neuropatii obwodowej potwierdzonej przez badania przewodnictwa nerwowego wynosiła 2,2% (15 z 685 chorych) przyjmujących teryflunomid w dawce 14 mg w porównaniu do 0,6% (4 z 708 chorych) otrzymujących placebo. Leczenie zostało przerwane u 7 chorych z neuropatią obwodową i u 4 przyjmujących teryflunomid w dawce 14 mg. Powrót do normy po zaprzestaniu leczenia został zgłoszony przez 3 z tych chorych.

Nowotwory łagodne, złośliwe i o nieokreślonej złośliwości (w tym torbiele i polipy)

Podczas badań klinicznych nie wskazano, że istnieje zwiększone ryzyko nowotworu złośliwego podczas leczenia teryflunomidem. Ryzyko wystąpienia nowotworu złośliwego (a szczególnie zaburzeń limfoproliferacyjnych) jest zwiększone podczas stosowania niektórych innych leków, które wpływają na układ immunologiczny.

8.15.2. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w dokumencie wydanym przez FDA

Na stronie FDA odnaleziono dokument z roku 2012 dotyczący bezpieczeństwa produktu Aubagio®. W dokumencie tym zamieszczono informację, że najczęściej występujące działania niepożądane związane ze stosowaniem teryflunomidu w dawce 7 mg lub 14 mg (występujące u co najmniej 10% chorych oraz występujące co najmniej 2% częściej w porównaniu do PLC) obejmują: wzrost aktywności ALAT, łysienie, biegunkę, grypę, nudności oraz parestezje.

Hepatotoksyczność oraz działanie teratogenne

Dodatkowo zamieszczono ostrzeżenie dotyczące hepatotoksyczności oraz ryzyka działania teratogenne. U chorych leczonych leflunomidem (stosowanego u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów) odnotowano przypadki uszkodzenia wątroby o ciężkim nasileniu, w tym niewydolności wątroby prowadzącej do zgonu. Stosowanie zalecanej dawki teryflunomidu i leflunomidu powoduje osiągnięcie podobnego stężenia teryflunomidu w osoczu, w związku z tym teryflunomid również może wiązać się z ryzykiem hepatotoksyczności. W przypadku podejrzenia uszkodzenia wątroby spowodowanego leczeniem, należy przerwać terapię oraz rozpocząć procedurę eliminacyjną leku, aby przyspieszyć jego usunięcie z osocza. Z kolei zgodnie z badaniami przeprowadzonymi na zwierzętach, teryflunomid może spowodować wady płodu, jeśli jest stosowany w czasie ciąży. W związku z tym teryflunomid jest przeciwwskazany do stosowania u kobiet w ciąży bądź kobiet w okresie rozrodczym niestosujących odpowiedniej antykoncepcji.

Spadek liczby białych krwinek

Ponadto zamieszczono informację, że teryflunomid może powodować spadek liczby białych krwinek. Przed rozpoczęciem leczenia teryflunomidem, lekarz powinien mieć możliwość wglądu w aktualne badania morfologiczne krwi. Zaleca się monitorowanie objawów wskazujących na zakażenie. W przypadku ciężkich zakażeń należy rozważyć wstrzymanie

leczenia i zastosowanie procedury eliminacyjnej leku. Przeciwwskazane jest rozpoczęcie leczenia teryflunomidem u chorych z aktywnym ostrym lub przewlekłym zakażeniem.

Neuropatia obwodowa

Jeśli u chorego obserwuje się objawy neuropatii obwodowej, należy rozważyć wstrzymanie leczenia oraz zastosowanie przyspieszonej procedury eliminacyjnej leku.

Ostra niewydolność nerek oraz hiperkaliemia

U chorych z objawami niewydolności nerek bądź hiperkaliemii należy monitorować czynność nerek oraz stężenie potasu.

Reakcje skórne

W przypadku wystąpienia reakcji skórnych o ciężkim nasileniu należy wstrzymać podawanie teryflunomidu i rozpocząć przyspieszoną procedurę eliminacyjną leku.

Ciśnienie tętnicze krwi

W czasie leczenia oraz przed jego rozpoczęciem należy kontrolować ciśnienie tętnicze krwi.

8.15.3. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w PBRER/PSUR dla produktu Aubagio®

[Redacted content]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

8.15.4. Podsumowanie dodatkowej oceny bezpieczeństwa

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa teryflunomidu została przeprowadzona na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Aubagio®*, dokumentu wydanego przez FDA w 2012 roku oraz PBRER/PSUR z roku 2014.

Ocena bezpieczeństwa dla teryflunomidu przedstawiona w ChPL została przeprowadzona na podstawie wyników badań dla porównania z PLC. W badaniach tych do najczęściej występujących zaburzeń zakwalifikowano: grypę, zakażenia górnych dróg oddechowych oraz dróg moczowych, parestezje, biegunkę, nudności, łysienie oraz zwiększenie aktywności ALAT.

Należy podkreślić, że nie wskazano istnienia zwiększonego ryzyka nowotworu złośliwego w czasie leczenia teryflunomidem.

W dokumencie FDA do najczęstszych zaburzeń związanych ze stosowaniem TER, również zaliczono wzrost aktywności ALAT, łysienie, biegunkę, grypę, nudności oraz parestezje.

[Redacted text block]

We wszystkich przedstawionych dokumentach poruszono również problem zmian ciśnienia tętniczego krwi. W czasie leczenia teryflunomidem zalecana jest kontrola ciśnienia krwi.

9. Ograniczenia

Biorąc pod uwagę wszystkie posiadane informacje, autorzy zidentyfikowali ograniczenia wymienione poniżej:

- nie odnaleziono badań umożliwiających bezpośrednie porównanie teryflunomidu z dwoma z trzech wybranych komparatorów, tj. GLA oraz IFN beta-1b, należy jednak podkreślić, że analiza jest zgodna z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, ponieważ zawiera porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną (tj. IFN beta-1a);

-
- * we wszystkich badaniach uwzględnionych w analizie brali udział chorzy z postaciami MS innymi niż RRMS, jednak stanowili oni niewielki odsetek;
 - ⊗ w badaniu *TEMPO* brali udział chorzy, którzy stosowali wcześniej leki modyfikujące przebieg choroby (stanowili oni poniżej 30% chorych);
 - * część wyników odczytano z wykresów, w związku z czym wiąże się z nimi pewne ryzyko niepewności;
 - * w przypadku części analizowanych punktów końcowych nie można było ustalić dokładnej długości okresu obserwacji;
 - ⊗ w badaniu *O'Connor 2006* (publikacja *Confavreux 2012*) wyniki dotyczące skuteczności przedstawiono dla chorych stosujących TER w dawce 14 mg przez cały okres trwania badania (tj. w badaniu podstawowym oraz w fazie przedłużonej), natomiast wyniki dotyczące bezpieczeństwa zostały przedstawione łącznie dla chorych stosujących TER w dawce 14 mg przez cały okres trwania badania oraz chorych przyjmujących w badaniu podstawowym PLC i otrzymujących TER 14 mg w fazie przedłużonej. Okres obserwacji w grupie stosującej PLC w badaniu podstawowym był zatem krótszy o 36 miesięcy.
-

10. Podsumowanie i wnioski końcowe

W ramach analizy klinicznej oceniono skuteczność i bezpieczeństwo teryflunomidu w porównaniu z interferonem beta-1a na podstawie randomizowanego badania *TENERE* (publikacja *Vermersch 2013*). Wyniki analizy uzupełniono o dane pochodzące z pojedynczych ramion (TER) z badań randomizowanych, w których grupę kontrolną stanowiło placebo, tj. badania *TOWER* (publikacje *Confavreux 2014, Miller 2014*), badania *TEMPO* (publikacje *O'Connor 2013, Wolinsky 2013, Miller 2012, O'Connor 2011*) oraz badania *O'Connor 2006* wraz z publikacją *Confavreux 2012*.

Teryflunomid vs interferon beta-1a

Ocena skuteczności

Teryflunomid w porównaniu z interferonem beta-1a, wykazał zbliżoną skuteczność. Nie odnotowano dla tego porównania istotnych statystycznie różnic w przypadku odsetka chorych z niepowodzeniem leczenia lub rzutami stwardnienia rozsianego w czasie 115 miesięcy. W tym samym okresie nie zaobserwowano także różnic w odniesieniu do rocznej częstości rzutów oraz skumulowanego prawdopodobieństwa niepowodzenia leczenia w czasie maks. 96 tyg. Należy podkreślić, że w przypadku jakości życia w czasie 48 tyg. odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść teryflunomidu w ocenie satysfakcji z leczenia na podstawie kwestionariusza TSQM w dwóch kategoriach (zdarzenia niepożądane oraz wygoda stosowania). Dla pozostałych punktów końcowych związanych z oceną jakości życia w tym samym okresie (zmiana wyniku w skali FIS, efektywność oraz zadowolenie ogólne na podstawie kwestionariusza TSQM) nie odnotowano istotnych statystycznie różnic.

Ocena bezpieczeństwa

Teryflunomid w porównaniu z interferonem beta-1a wykazał się zbliżonym, akceptowalnym profilem bezpieczeństwa. W żadnej z grup nie zaobserwowano zgonu. W przypadku ciężkich zdarzeń nie zaobserwowano istotnych różnic między grupami, a w przypadku zdarzeń niepożądanych różnice odnotowano w niewielu przypadkach.

Teryflunomid powodował istotnie statystycznie mniej niż interferon beta-1a zdarzeń niepożądanych takich jak: spadek liczby limfocytów ogółem oraz w 2. stopniu nasilenia, zaburzenia układu nerwowego ogółem, zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania ogółem, objawy grypopodobne, nieprawidłowości w badaniach diagnostycznych ogółem,

wzrost aktywności ALAT (w tym także w zakresie $>1- \leq 3$ xGGN). Natomiast stosowanie interferonu beta-1a wiązało się z istotnie statystycznie mniejszą częstością występowania biegunki, zaburzeń skóry i tkanki podskórnej ogółem (w tym przerzedzenia włosów) oraz zaburzeń układu rozrodczego i piersi ogółem.

Teryflunomid (pojedyncze ramiona z RCT)

Ocena skuteczności

Wykazano, że teryflunomid jest lekiem skutecznym m.in. w odniesieniu do poprawy jakości życia, częstości występowania rzutów, stałego narastania niepełnosprawności, zmian w obrazie MRI oraz objętości mózgu. Skuteczność ta została także potwierdzona w kilkuletnim okresie obserwacji (ponad 8 lat). Co ważne, w tym okresie obserwacji nie zaobserwowano istotnej klinicznie zmiany wyniku w skali EDSS, świadczącej o progresji choroby.

Ocena bezpieczeństwa

Profil bezpieczeństwa teryflunomidu (oceny na podstawie pojedynczych ramion z RCT) nie odbiegał znacząco od wyników z badania porównującego teryflunomid z interferonem beta-1a. Również w odniesieniu do dłuższego okresu obserwacji nie odnotowano wystąpienia innych niż wcześniej obserwowanych w badaniu *TENERE*, znaczących zdarzeń niepożądanych.

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

W dokumentach włączonych do dodatkowej oceny bezpieczeństwa do najczęstszych zaburzeń zaliczono wzrost aktywności ALAT, łysienie, biegunkę, grypę, nudności oraz parestezje. Zaburzenia te raportowane były również w analizowanych badaniach.

Wnioski

Analiza skuteczności teryflunomidu w porównaniu z interferonem beta-1a wykazała wysoką, zbliżoną skuteczność obu leków. Skuteczność teryflunomidu została potwierdzona także na podstawie pojedynczych ramion badań randomizowanych, również w przypadku okresu obserwacji wynoszącego ponad 8 lat.

Analiza profilu bezpieczeństwa teryflunomidu wykazała, że jest on zbliżony do profilu bezpieczeństwa interferonu beta-1. W pojedynczych ramionach z badań RCT odnotowano występowanie podobnych zdarzeń, jak w badaniu dla porównania z interferonem beta-1a (także dla najdłuższego, ponad 8-letniego okresu obserwacji). Mając na uwadze korzyści płynące z zastosowania teryflunomidu i jednocześnie uwzględniając obszary ryzyka, można wnioskować, że profil bezpieczeństwa teryflunomidu jest akceptowalny.

Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, iż zasadnym jest stosowanie teryflunomidu w praktyce klinicznej jako alternatywy dla leczenia interferonem beta-1a u chorych na RSS. Należy podkreślić, że teryflunomid w porównaniu z interferonem beta-1a ma bardziej przystępną dla chorych formę podania, tj. postać doustną.

11. Dyskusja

W ramach analizy klinicznej dokonano wyboru 3 leków będących potencjalnymi komparatorami dla teryflunomidu w populacji dorosłych chorych z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego. Wykonano porównawczą analizę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania w/w produktu leczniczego z interferonem beta-1a, ponieważ tylko dla tego komparatora odnaleziono badanie dla porównania bezpośredniego z teryflunomidem. Tym samym analiza jest zgodna z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*. Dodatkowo analizowano pojedyncze ramiona z badań randomizowanych porównujących teryflunomid z placebo, aby przedstawić możliwie najszerzej skuteczność i bezpieczeństwo teryflunomidu. Nie analizowano badań, w których teryflunomid stosowany był w leczeniu skojarzonym, ponieważ CADTH oraz PBAC nie rekomendują podawania tego leku w skojarzeniu z innymi lekami. Nie oceniano także punktów końcowych odnoszących się do kobiet w ciąży bądź płodów, ponieważ teryflunomid nie jest wskazany w tej populacji.

Wyniki porównań przeprowadzonych w ramach niniejszej analizy wskazują na porównywalną skuteczność teryflunomidu i interferonu beta-1a. Profil bezpieczeństwa tego leku oceniono jako akceptowalny i zbliżony do profilu bezpieczeństwa interferonu beta-1a. Można zatem wnioskować, że teryflunomid stanowi alternatywę dla interferonu beta-1a.

Wyniki z pojedynczych ramion RCT potwierdzają skuteczność teryflunomidu, także w kilkuletnim okresie obserwacji wynoszącym ponad 8 lat, co wskazuje na skuteczność teryflunomidu w długim okresie leczenia. W ramach analizy bezpieczeństwa nie odnotowano nowych, znaczących zdarzeń w porównaniu z badaniem dla porównania teryflunomidu z interferonem beta-1a (także w przypadku kilkuletniego okresu obserwacji).

Na podstawie oceny jakości danych według zaleceń GRADE stwierdzono, iż punkty końcowe oceniane w analizie skuteczności i bezpieczeństwa mają wagę krytyczną, ponieważ wpływają na istotne klinicznie wyniki oraz są niezbędne do wnioskowania na temat

skuteczności teryflunomidu u chorych na RRMS. Jakość wyników oceniono jako wysoką, poza danymi odczytanymi z wykresów, które oceniono jako średniej jakości.

Wiarygodność wewnętrzna analizy oceniona była na podstawie jakości badań. Jej wyniki oparte zostały na badaniach randomizowanych z liczną i zróżnicowaną grupą chorych. Stwierdzono tym samym, że wiarygodność wewnętrzna analizy jest wysoka.

Wiarygodność zewnętrzna analizy oceniona została jako średnia, ponieważ w raporcie uwzględniono jedynie randomizowane badania kliniczne. Mimo to badana w analizie populacja może zostać uznana za reprezentatywną (w badaniach jedynie nieliczny odsetek chorych nie był zgodny z populacją docelową), a wyniki końcowe mogą mieć odniesienie w polskiej praktyce klinicznej.

W wyniku przeszukiwania baz informacji medycznej odnaleziono 5 opracowań wtórnych, w którym analizowane były wyniki skuteczności i bezpieczeństwa teryflunomidu stosowanego u chorych na RRMS. Opracowania te dotyczyły badań, które zostały uwzględnione w niniejszej analizie. Ponadto w ramach 2 włączonych przeglądów systematycznych przeprowadzono analizy sieciowe dla porównania teryflunomidu z aktywnymi interwencjami. Na podstawie analizowanych opracowań wtórnych można wnioskować, że teryflunomid wykazuje większą skuteczność niż placebo. W porównaniu z aktywnymi interwencjami można ocenić teryflunomid jako lek o podobnej skuteczności. Profil bezpieczeństwa leku również oceniano jako porównywalny względem ocenianych w przeglądach systematycznych interwencji. Wnioski pochodzące z włączonych przeglądów systematycznych są zgodne z wnioskami analizy.

Ocena siły interwencji możliwa była jedynie na podstawie oceny analityków. W ich ocenie siłę interwencji należy ocenić jako wysoką. O wysokiej skuteczności teryflunomidu świadczy fakt, że dla najdłuższego analizowanego okresu obserwacji (ponad 8 lat), nie odnotowano istotnej klinicznie zmiany wyniku w skali EDSS (tj. progresji choroby), w której oceniane jest narastanie niepełnosprawności.

Ocena teryflunomidu w porównaniu z interferonem beta-1a nie może zostać uznana za ostateczną, ponieważ badanie oceniające to porównanie nie zostało zakończone (planowana data zakończenia to listopad 2015 r.). Liczebność grup z badania oraz wystarczająco długi okres obserwacji umożliwiły jednak wiarygodną ocenę skuteczności i bezpieczeństwa tego leku.

Nie odnaleziono badań dotyczących skuteczności praktycznej i bezpieczeństwa praktycznego, jednak należy podkreślić, że dodatkowa ocena bezpieczeństwa oparta na dodatkowych danych, m.in. z PBER/PSUR oraz dokumentach odnalezionych na stronach FDA oraz URPLWMIPB, może w pewnym stopniu odzwierciedlać bezpieczeństwo terapii w warunkach praktyki klinicznej.

W oparciu o wyniki przeprowadzonej analizy klinicznej należy uznać, że teryflunomid stanowi skuteczną metodę leczenia chorych na RRMS, a profil jego bezpieczeństwa jest porównywalny względem innych leków stosowanych w populacji docelowej. Leczenie teryflunomidem może stanowić alternatywę dla leczenia interferonem beta-1a w analizowanej populacji. Dodatkowo należy podkreślić, że forma podania teryflunomidu (tabletki doustne) jest praktyczniejsza oraz bardziej przystępna od formy podania interferonu beta-1a.

12. Załączniki

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

Tabela 94
Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne dla teriflunomidu w populacji docelowej

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Data zakończenia
A Prospective, Single-Arm, Clinical-Setting Study to Describe Efficacy, Tolerability and Convenience of Teriflunomide Treatment Using Patient Reported Outcomes (PROs) in Relapsing Multiple Sclerosis (RMS) Patients	NCT01895335	Badanie trwające, w fazie rekrutacji chorych.	Sanofi	Prospektywne, otwarte	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa oraz wygody stosowania teriflunomidu zgodnie z pomiarami wyników uzyskanych na podstawie opinii chorych, m.in. dotyczących jakości życia, stosowania się do zaleceń leczenia, progresji choroby.	czerwiec 2013	listopad 2015
Switching Relapsing Multiple Sclerosis Patients Treated With Natalizumab at Risk for Progressive Multifocal Leukoencephalopathy to Teriflunomide: Is This Safe and Effective?	NCT01970410	Badanie trwające, w fazie rekrutacji chorych.	Multiple Sclerosis Center of Northeastern New York	Prospektywne, otwarte, jednoramienne	Ocena bezpieczeństwa oraz skuteczność teriflunomidu w zapobieganiu rzutom choroby u chorych na RRMS, którzy zmienili leczenie z natalizumabu na teriflunomid oraz u których występuje ryzyko postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii.	październik 2013	grudzień 2016

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Data zakończenia
Extension of Protocol HMR1726D/2001, A Phase II Study of the Safety and Efficacy of Teriflunomide (HMR1726) in Multiple Sclerosis With Relapses	NCT00228163	Badanie trwające, nie rekrutuje chorych.	Sanofi	Prospektywne, otwarte (faza przedłużona badania randomizowanego)	Ocena bezpieczeństwa oraz skuteczności długookresowego stosowania teryflunomidu u chorych na MS.	styczeń 2002	listopad 2014
A Multi-center, Randomized, Parallel-group, Rater-blinded Study Comparing the Effectiveness and Safety of Teriflunomide and Interferon Beta-1a in Patients With Relapsing Multiple Sclerosis Plus a Long Term Extension Period	NCT00883337*	Badanie trwające, nie rekrutuje chorych.	Sanofi	Prospektywne, randomizowane, pojedynczo zaślepienie	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa teryflunomidu w dwóch dawkach w porównaniu z IFN beta-1a u chorych na RRMS. Oceniano m.in. czas do wystąpienia niepowodzenia leczenia.	kwiecień 2009	listopad 2015
Long-term Extension of the Multinational, Double-blind, Placebo Controlled Study EFC049 (HMR1726D/3001) to Document the Safety of Two Doses of Teriflunomide (7 and 14 mg) in Patients With Multiple Sclerosis With Relapses	NCT00803049	Badanie trwające, nie rekrutuje chorych.	Sanofi	Prospektywne, randomizowane, zaślepienie (faza przedłużona badania randomizowanego)	Ocena skuteczności oraz bezpieczeństwa długookresowego stosowania teryflunomidu u chorych na RRMS.	październik 2006	luty 2016

*badanie TENERE, wstępne wyniki zostały przedstawione w analizie

Źródło: opracowanie własne

Data ostatniego wyszukiwania: 04.09.2014 r.

12.2. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami opisanymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań

Tabela 95.
Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań

Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu 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.	Opis problemu zdrowotnego	Tak, Rozdział 3
2.	Przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego (chorobowość) wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji	Tak, Podrozdział 3.4
3.	Opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania	Tak, Podrozdziały 6.1, 6.2, 6.3 i 7.1
4.	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, Podrozdział 8.4
5.	Wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria odnośnie do charakterystyki populacji i technologii medycznej	Tak, Podrozdział 8.7
6.	Porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną	Tak, Podrozdziały 8.9 i 8.12
7.	Wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	Tak, Podrozdział 8.8.1
8.	Opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Tak, Załącznik 12.3

Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu 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)
9.	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, Podrozdział 8.4
10.	Charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:	
10.1	Opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości / równoważności / nie mniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej	Tak, Załącznik 12.5
10.2	Kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	Tak, Załącznik 12.5
10.3	Opisu procedury przypisania osób badanych do technologii	Tak, Załącznik 12.5
10.4	Charakterystyki grupy osób badanych	Tak, Załącznik 12.5
10.5	Charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane	Tak, Załącznik 12.5
10.6	Wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu	Tak, Podrozdział 8.8.2
10.7	Informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem	Tak, Załącznik 12.5
10.8	Wskazania źródeł finansowania badania	Tak, Załącznik 12.5
11.	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, Podrozdziały 8.9, 8.10, 8.12 i 8.13
12.	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. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków), FDA (ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków)	Tak, Rozdział 8.15

Źródło: opracowanie własne

12.3. Strategia wyszukiwania w bazach głównych

Tabela 96.

Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – I i II etap

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Medline [All Fields]	Wyniki w bazie The Cochrane Library [All text]	Wyniki w bazie Embase [ab, ti, ot, kw] dla #1 dodatkowo tn
#1	(aubagio OR teriflunomide OR "a 771726" OR "a77-1726" OR "a77 1726" OR a771726 OR "hmr 1726" OR hmr1726 OR "rs 61980" OR rs61980 OR "su 0020" OR su0020)	362	47	761
#2	(Sclerosis OR "Relapsing Remitting" OR "Relapsing-Remitting" OR "Remitting-Relapsing" OR "Remitting Relapsing" OR "Acute Relapsing" OR "Acute Fulminating" OR RRMS OR MS OR "chariot disease")	319860	21456	370998
#3	#1 AND #2	136	38	312

*publikacje odnalezione w bazie CENTRAL³⁶ (27), w pozostałych bazach The Cochrane Library liczba trafień wynosiła (Cochrane Reviews 8, Other Reviews 0, Methods Studies 0, Technology Assessments 3, Economic Evaluations 0);

**ti- ang. *title* – tytuł ot – ang. *original title* – tytuł oryginalny, ab – ang. *abstract* – streszczenie, kw – ang. *key word* – słowo kluczowe, tn – ang. *trade name* – nazwa handlowa

Data wyszukiwania: 26.08.2014 r.

Źródło: opracowanie własne

³⁶ ang. *The Cochrane Central Register of Controlled Trials* – baza z publikacjami badań randomizowanych z grupą kontrolną w ramach The Cochrane Library

12.4. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych

Tabela 97.

Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych

Baza	Strategia	Wynik
I etap		
CRD (Centre for Reviews and Dissemination) http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/	Aubagio OR teriflunomide	7
II etap		
EMA (European Medicines Agency) http://www.ema.europa.eu	Aubagio OR teriflunomide	264
FDA (Food and Drug Administration) http://www.fda.gov/default.htm	Aubagio OR teriflunomide	17
The U.S. National Institutes of Health www.clinicaltrials.gov	Aubagio OR teriflunomide	19
URPLWMPB* (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych) http://www.urpl.gov.pl/	Aubagio OR teryflunomid	0

* zastosowano zapytania w języku polskim, ponieważ jest to polska strona internetowa

Źródło: opracowanie własne

Data wyszukiwania: 04.09.2014 r.

12.5. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy

Badanie <i>TENERE</i> (publikacja <i>EMA 2013, Vermersch 2013</i>) [96, 102]	
METODYKA	
<p>Badanie randomizowane, pojedynczo zaślepienie (w odniesieniu do personelu oceniającego), wielośrodkowe, przeprowadzone w grupach równoległych (w analizie uwzględniono dane jedynie dla grupy leczonej TER w dawce 14 mg i grupy przyjmującej IFN beta-1a);</p> <p>Opis metody randomizacji: nie, w badaniu podano jedynie informację, że chorzy zostali przydzieleni do grup w stosunku 1:1:1, a stratyfikacja chorych została przeprowadzona w oparciu o region geograficzny (Ameryka Północna i Południowa, Europa Wschodnia, Europa Zachodni, Afryka) oraz wynik w skali EDSS ($\leq 3,5$ lub $>3,5$);</p> <p>Zaślepienie: tak, w grupie stosującej TER³⁷, neurologi odpowiedzialni za ocenę stanu chorego na podstawie wyniku w skali EDSS i systemów funkcjonalnych byli zaślepieni pod kątem stosowanego leczenia i związanych z nim działań niepożądanych. W grupie przyjmującej IFN beta-1a nie zastosowano zaślepienia;</p> <p>Opis metody zaślepienia: nie;</p> <p>Opis utraty chorych z badania: łącznie badanie przedwcześnie zakończyło 55 (25,6%) z 215 zrandomizowanych chorych, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▫ w grupie przyjmującej TER 22³⁸ (19,8%) z 111 chorych, 12 (10,8%) z powodu zdarzeń niepożądanych, 4 (3,6%) z powodu niesatysfakcjonujących efektów leczenia, 1 (0,9%) z powodu utraty z okresu obserwacji, 4 (3,6%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu oraz 1 (0,9%) z innych powodów; ▫ w grupie przyjmującej IFN beta-1a 33³⁹ (31,7%) z 104 chorych, 7⁴⁰ (6,7%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 22 (21,2%) z powodu zdarzeń niepożądanych, 2 (1,9%) z powodu niesatysfakcjonujących efektów leczenia, 1 (1,0%) z powodu nieprzestrzegania zaleceń oraz 1 (1,0%) z innych powodów; <p>Skala Jadad: 3/5;</p> <p>Wyniki dla populacji ITT⁴¹: tak, wyniki dotyczące skuteczności leczenia zostały przedstawione dla populacji ITT, definiowanej jako wszyscy chorzy zrandomizowani, analiza bezpieczeństwa została przeprowadzona dla wszystkich zrandomizowanych chorych, którzy otrzymali leczenie;</p> <p>Klasyfikacja AOTM: IIa;</p> <p>Sponsor: Genzyme, Sanofi;</p> <p>Liczba ośrodków: b/d;</p> <p>Okres obserwacji: badanie zakończyło się 48 tyg. od chwili zrandomizowania ostatniego chorego, co skutkowało zróżnicowanym okresem obserwacji, maksymalne okres leczenia wynosił ok. 115 tyg., mediana leczenia wynosiła 60,1 tyg. i 64,2 tyg., odpowiednio dla IFN beta-1a i TER. Czas do wystąpienia niepowodzenia leczenia estymowano na okres maksymalnie 96 tyg.;</p> <p>Analiza statystyczna: poziom istotności statystycznej $p \leq 0,025$ (dla pierwszorzędnego punktu końcowego – czas do wystąpienia niepowodzenia leczenia) oraz $p \leq 0,05$ (dla pozostałych punktów końcowych);</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: <i>superiority</i>.</p>	
POPULACJA	
<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▫ wiek ≥ 18 r.ż.; 	

³⁷ dotyczy zaślepienia pod względem stosowanego w leczeniu w grupach stosujących TER w dawce 7 i 14 mg, brak dokładnych informacji na temat sposobu zaślepienia;

³⁸ z analizy bezpieczeństwa wykluczono dodatkowo 1 chorego, który przez 3 miesiące otrzymywał TER w dawce 7 mg;

³⁹ z analizy bezpieczeństwa wykluczono dodatkowo 3 chorych, którzy nie otrzymali żadnej dawki badanego leku;

⁴⁰ w tym 3 (2,9%) chorych nie otrzymało żadnej dawki leku badanego;

⁴¹ ang. *intention-to-treat* – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem

Badanie TENERE (publikacja EMA 2013, Vermersch 2013) [96, 102]

- postać rzutowa MS stwardnienia rozlanego rozpoznana na podstawie kryteriów McDonald'a z występującą progresją lub bez niej;
- wynik w skali EDSS $\leq 5,5$ w chwili kwalifikacji do badania;
- brak rzutu choroby w czasie 30 dni poprzedzających randomizację.

Kryteria wykluczenia:

- wcześniejsze przyjmowanie IFN beta-1a podawanego podskórnie, teryflunomidu lub leflunomidu;
- stosowanie obecnie lub w przeszłości natalizumabu, kładrybiny, mitoksantronu lub innych leków immunosupresyjnych;
- stosowanie innych preparatów zawierających IFN, GLA, immunoglobulin podawanych dożylnie, terapii z wykorzystaniem cytokin w czasie ostatnich 3 miesięcy;
- wcześniejsze stosowanie steroidów w ramach leczenia systemowego lub hormonów adrenokortykotropowych w czasie 2 tygodni poprzedzających kwalifikację do badania;
- stosowanie badanych leków w czasie ostatnich 6 miesięcy;
- obecność innych, współistniejących chorób układowych;
- nadwrażliwość na IFN beta-1a w wywiadzie;
- przerwanie w przeszłości terapii z zastosowaniem IFN beta-1a z w związku z występowaniem działań niepożądanych, nietolerancji lub braku skuteczności leczenia;
- nabyty niedobór odporności o ciężkim nasileniu;
- niedokrwiłość lub znaczące upośledzenie czynności szpiku kostnego;
- nowotwór (z wyjątkiem zmian podstawnokomórkowych lub płaskonabłonkowych, które mogą być usunięte operacyjnie) w wywiadzie;
- zakażenia utrzymujące się, znaczne lub o ciężkim nasileniu;
- upośledzenie funkcji wątroby;
- utrzymujący się wzrost aktywności ALAT lub AspAT (potwierdzony w wynikach badań laboratoryjnych) lub stężenie bilirubiny związanej $>1,5x$ GGN;
- ciąża lub kamienie piersią;
- planowanie zajścia w ciążę;
- niestosowanie skutecznej formy antykoncepcji.

Dane demograficzne

Dane demograficzne		Grupa badana (TER)	Grupa kontrolna (IFN beta-1a)
Liczba chorych		111	104
Mężczyźni, n (%)		33 (29,7)	33 (31,7)
Wiek, średnia (SD) [lata]		36,8 (10,3)	37,0 (10,6)
Rasa biała, n (%)		111 (100,0)	104 (100,0)
Region geograficzny, n (%)	Europa Wschodnia	41 (36,9)	35 (33,7)
	Europa Zachodnia i Afryka*	64 (57,7)	62 (59,6)
	Ameryka Południowa i Południowa	6 (5,4)	7,0 (6,7)
Czas od wystąpienia pierwszych objawów MS do randomizacji, średnia (SD) [lata]		6,64 (7,63)	7,71 (7,60)
Czas od rozpoznania MS do randomizacji, średnia (SD) [lata] ¹		3,68 (6,24)	3,82 (5,69)
Czas od wystąpienia ostatniego rzutu choroby do randomizacji, średnia (SD) [miesiące] ¹		7,90 (10,34)	9,79 (10,72)
Liczba rzutów choroby w poprzednim roku, średnia (SD)		1,4 (0,8)	1,2 (1,0)
Liczba rzutów choroby w czasie ostatnich dwóch lat	Średnia (SD)	1,7 (0,9)	1,7 (1,1)
	0, n (%)	7 (6,3)	11 (10,6)
	1 ¹ , n (%)	41 (36,9)	39 (37,5)

Badanie <i>TENERE</i> (publikacja <i>EMA 2013, Vermersch 2013</i>) [96, 102]			
	2 [^] , n (%)	41 (36,9)	30 (28,8)
	3 [^] , n (%)	20 (18,0)	18 (17,3)
	≥4 [^] , n (%)	2 (1,8)	6 (5,8)
Postać MS, n (%)	Rzutowo-remisyjna	108 (97,3)	104 (100,0)
	Wtórnie postępująca	1 (0,9)	0 (0,0)
	Postępująco-nawracająca	2 (1,8)	0 (0,0)
Stosowanie terapii modyfikujących przebieg choroby w czasie ostatnich dwóch lat, n (%)	Ogółem	13 (11,7)	25 (24,0)
	IFN beta-1a**	3 (2,7)	6 (5,8)
	IFN beta-1b	5 (4,5)	10 (9,6)
	GLA	7 (6,3)	12 (11,5)
Wynik w skali EDSS	Średnia (SD)	2,3 (1,4)	2,0 (1,2)
	≤3,5 [^] , n (%)	95 (85,6)	93 (89,4)
	>3,5 [^] , n (%)	16 (14,4)	11 (10,6)
Wynik w skali FIS, średnia (SD)		42,5 (37,8)	34,2 (32,7)
INTERWENCJA			
<p>Interwencja badana: TER w dawce 14 mg podawany w postaci pojedynczej dawki doustnej. Dozwolone było podanie TER niezależnie od posiłków. Mediana czasu trwania leczenia z zastosowaniem TER wynosiła 64,2 tyg.</p> <p>Interwencja kontrolna: IFN beta-1a s.c. trzy razy w tygodniu. Początkowa dawka podawana przez pierwsze dwa tygodnie wynosiła 8,8 µg. Przez kolejne dwa tygodnie chorzy otrzymywali IFN beta-1a w dawce 22 µg. Ostatecznie dawkę zwiększono do 44 µg i leczenie w tej dawce podawano do chwili zakończenia badania. Jeśli dawka ta nie była tolerowana przez chorego, zredukowano ją do 22 µg. Mediana czasu trwania leczenia z zastosowaniem IFN beta-1a wynosiła 60,1 tyg.</p> <p>Stosowanie się do zaleceń leczenia (średnia) wynosiło 98,4% w grupie TER oraz 97,6% w grupie IFN beta-1a.</p> <p>Procedura eliminacji (wyplukiwania)</p> <p>Chorzy, którzy przegrali stosowanie TER zostali poddani przyspieszonej procedurze oczyszczającej przy użyciu cholestyraminy 8 g 3 razy dziennie lub proszku zawierającego węgiel aktywowany. Proszek ten podawano w dawce 50 g cztery razy dziennie przez 11 dni.</p>			
PUNKTY KOŃCOWE			
<p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ocena zmęczenia chorego na podstawie zmiany wyniku w skali FIS względem wartości początkowych; • ocena satysfakcji z leczenia na podstawie kwestionariusza TSQM; • skumulowane prawdopodobieństwo wystąpienia niepowodzenia leczenia; • liczba chorych, u których wystąpiło niepowodzenie leczenia; • liczba chorych z potwierdzonymi rzutami stwardnienia rozsianego; • skorygowana roczna częstość potwierdzonych rzutów stwardnienia rozsianego; • profil bezpieczeństwa. <p>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie⁴²:</p>			

⁴² w suplemencie do badania *TENERE* (publikacja *Vermersch 2013*) zaprezentowano dodatkowo wyniki skorygowane o niepotwierdzone rzuty stwardnienia rozsianego oraz wyniki skorygowane o rzuty stwardnienia rozsianego, które zaobserwowano po zakończeniu leczenia. Wyniki te nie zostały przedstawione w analizie, ponieważ są one zbieżne z wynikami nieskorygowanymi o dodatkowe czynniki i nie różnią się pod względem istotności statystycznej.

Badanie TENERE (publikacja EMA 2013, Vermersch 2013) [96, 102]

- ° liczba chorych, u których wystąpiło niepowodzenia leczenia skorygowana o liczbę potwierdzonych i niepotwierdzonych rzutów;
- * skumulowane prawdopodobieństwo wystąpienia niepowodzenia leczenia skorygowane o liczbę potwierdzonych i niepotwierdzonych rzutów;
- † liczba chorych z co najmniej jednym rzutem (oraz w podziale na liczbę rzutów od 1 do powyżej 4 skorygowana o liczbę rzutów, które wystąpiły po zakończeniu leczenia;
- ° skorygowany i nieskorygowany roczny wskaźnik częstości występowania potwierdzonych rzutów stwardnienia rozsianego z uwzględnieniem rzutów, które wystąpiły po zakończeniu leczenia;
- ° całkowita liczba rzutów z uwzględnieniem rzutów, które wystąpiły po zakończeniu leczenia;
- ° średnia zmiana liczby limfocytów oraz neutrofilów w porównaniu z wartościami początkowymi;
- ° średnia zmiana skurczowego oraz rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi w pozycji leżącej;
- ° wyniki dotyczące kobiet w ciąży oraz płodów.

* w tym 1 chory pochodzący z Tunezji;

** odnosi się do całkowitego stosowania IFN beta-1a i.m.; brak danych dla 1 chorego w grupie przyjmującej TER oraz 1 chorego w grupie IFN beta-1a (nie sprecyzowano sposobu podania leku);

^ dane na podstawie publikacji EMA 2013;

Źródło: opracowanie własne

Badanie TOWER (publikacja Confavreux 2014, Miller 2014) [95, 97]

METODYKA

Badanie randomizowane, potrójne zaślepienie, międzynarodowe, wielośrodkowe (w analizie uwzględniono dane jedynie dla grupy leczonej TER w dawce 14 mg);

Opis metody randomizacji: tak, w badaniu zastosowano schemat generowanej komputerowo randomizacji centralnej przy pomocy systemu umożliwiającego interaktywną obsługę osoby dzwoniącej (ang. *interactive voice response*). System ten był przygotowany i obsługiwany w czasie trwania badania (pod nadzorem sponsora) przez niezależną firmę (ClinPhone, Perceptive Informatics, Nottingham, Wielka Brytania). Generował on sekwencję przydziału chorych przy zastosowaniu schematu randomizacji z blokami permutowanymi. Stratyfikacja chorych została przeprowadzona w oparciu o rodzaj ośrodka badawczego oraz wynik w skali EDSS ($\leq 3,5$ lub $>3,5$). Po trwającej 4 tygodnie fazie kwalifikacji do badania chorzy zostali przydzieleni do grup w stosunku 1:1:1;

Zaślepienie: tak, potrójne;

Opis metody zaślepienia: tak, podawane leki nie były identyczne pod względem wyglądu i smaku. W badaniu zaślepieni pod kątem stosowanego leczenia byli chorzy, osoby odpowiedzialne za podanie leczenia oraz osoby zajmujące się oceną wyników badania;

Opis utraty chorych z badania: łącznie w grupie stosującej TER badanie przedwcześnie zakończyło 128⁴³ (34,4%) z 372 zrandomizowanych chorych, w tym 58 (15,6%) chorych z powodu zdarzeń niepożądanych, 20 (5,4%) z powodu niesatysfakcjonujących efektów leczenia, 4 (1,1%) chorych utracono z powodu nieprzestrzegania zaleceń leczenia, 3 (0,8%) z powodu utraty z okresu obserwacji oraz 41 (11,0%) z innych powodów;

Skala Jadad: 5/5;

Wyniki dla populacji ITT: tak, wyniki dotyczące skuteczności leczenia zostały przedstawione dla modyfikowanej populacji ITT, definiowanej jako wszyscy chorzy zrandomizowani, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku⁴⁴;

Klasyfikacja AOTM: IIA;

Sponsor: Genzyme, Sanofi;

Liczba ośrodków: 189 (z 26 krajów);

Okres obserwacji: zakres czasu leczenia wynosił 48 (maksymalnie estymowany na 132 tyg. dla części punktów końcowych). Badanie zostało zakończone w 48 tygodni od randomizacji ostatniego chorego;

Analiza statystyczna: poziom istotności statystycznej $p \leq 0,05$;

Podejście do testowania hipotezy: *superiority*.

POPULACJA

Kryteria włączenia:

- wiek 18-55 r.ż.;
- postać rzutowa stwardnienia rozsianego rozpoznana na podstawie kryteriów McDonald'a z 2005 roku z występującą progresją lub bez niej;
- wynik w skali EDSS $\leq 5,5$ w chwili kwalifikacji do badania;
- co najmniej jeden rzut stwardnienia rozsianego w czasie ostatniego roku lub co najmniej dwa rzuty w czasie ostatnich dwóch lat;
- brak rzutu choroby w czasie 30 dni poprzedzających kwalifikację do badania.

Kryteria wykluczenia:

- brak zgody na przeprowadzenie testu na obecność wirusa HIV⁴⁵ (szczegóły procesu wyrażenia zgody na przeprowadzenie testu powinna być zgodna z obowiązującymi lokalnie wytycznymi);
- wystąpienie rzutu choroby w czasie 30 dni przed randomizacją;
- stan psychiczny chorego uniemożliwiający zrozumienie charakteru, zakresu i możliwych konsekwencji związanych z prowadzonym badaniem;
- stwierdzone przez badacza małe prawdopodobieństwo stosowania się chorego do protokołu badania,

⁴³ W tym 2 (0,5%) chorych nie otrzymało żadnej dawki leku badanego;

⁴⁴ Wyniki dotyczące bezpieczeństwa zostały przedstawione dla chorych zrandomizowanych, przydzielonych do grup pod względem otrzymanego leczenia (część chorych otrzymała inną dawkę leku niż powinna była otrzymać zgodnie z przydziałem w czasie randomizacji);

⁴⁵ ang. *human immunodeficiency virus* – ludzki wirus niedoboru odporności

Badanie TOWER (publikacja Confavreux 2014, Miller 2014) [95, 97]

- np. brak współpracy, brak możliwości pojawiania się na wizytach kontrolnych oraz niewielkie prawdopodobieństwo ukończenia badania przez chorego;
- * istotne klinicznie zaburzenia sercowo-naczyniowe, neurologiczne, endokrynologiczne lub inne poważne choroby układowe, utrudniające wdrożenie protokołu badania bądź interpretację wyników lub stwarzające ryzyko dla zdrowia w przypadku udziału chorego w badaniu;
- * nabyte lub wrodzone upośledzenie odporności o ciężkim nasileniu;
- * nowotwór (z wyjątkiem zmian podstawnokomórkowych lub płaskonabłonkowych, które zostały usunięte operacyjnie, brak dowodów potwierdzających obecność przerzutów);
- * choroba limfoproliferacyjna lub naswietlanie w obrębie tkanki limfatycznej;
- * zakażenie wirusem HIV;
- * czynna gruźlica, nieleczona w odpowiedni sposób w wywiadzie;
- * hipoproteinemia (np. w przypadku choroby wątroby o ciężkim nasileniu lub zespołu nerczycowego) ze stężeniem albumin < 3,0 g/dl;
- * niewydolność nerek o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu (stężenie kreatyniny >133 μmol/l lub >1,5 mg/dl);
- * znaczne zaburzenie czynności szpiku kostnego lub znaczna niedokrwistość, leukopenia bądź trombocytopenia (hematokryt < 24%, całkowita liczba białych krwinek $1 < 4,000$ komórek/ mm³ (μl), liczba płytek krwi <150,000 komórek/ mm³ (μl), całkowita liczba neutrofilii ≤ 1,500 komórek/ mm³ (μl);
- * utrzymujące się zakażenie (znaczne lub o ciężkim nasileniu);
- * zaburzenie czynności wątroby, utrzymujący się wzrost (potwierdzony w powtórnym badaniu laboratoryjnym) aktywności transaminazy glutaminowo-pirogronianowej lub transaminazy glutaminowo-szczawiooctanowej bądź stężenie związanej bilirubiny >1,5x GGN;
- * utrzymujący się wzrost aktywności (potwierdzony w powtórnie przeprowadzonym badaniu laboratoryjnym) amylazy lub lipazy > 2 xGGN;
- * zapalenie wątroby w wywiadzie;
- * przewlekła choroba trzustki lub zapalenie trzustki w wywiadzie;
- * obecność innych istotnych współistniejących chorób;
- * uzależnienie od alkoholu lub narkotyków w wywiadzie;
- * chory będący badaczem, asystentem badacza, asystentem osoby odpowiedzialnej za zbieranie danych, farmaceutą, koordynatorem badania lub innym członkiem personelu bądź krewnym osoby zaangażowanej w prowadzenie badania zgodnie z protokołem;
- * stosowanie (obecnie jako terapii towarzyszącej lub w przeszłości) następujących terapii:
 - * hormon adrenokortykotropowy, kortykosteroidy (w czasie 2 tygodni przed kwalifikacją do badania);
 - * terapia z udziałem cytokin, GLA, IFN beta, podawane dożylnie immunoglobuliny (w czasie 3 miesięcy przed kwalifikacją);
 - * natalizumab;
 - * kładrybina, mitoksantron, inne leki immunosupresyjne, teryflunomid, leflunomid,
 - * cholestyramina (w czasie 4 tygodni przed kwalifikacją);
- * stosowanie leku badanego w czasie 6 miesięcy poprzedzających kwalifikację do badania;
- * nadwrażliwość na którykolwiek ze składników lub substancji pomocniczych zawartych w badanym leku bądź nadwrażliwość na teryflunomid lub leflunomid;
- * ciąża lub karmienie piersią;
- * planowanie zajścia w ciążę lub splotenie dziecka w czasie trwania badania.
- * kobiety w wieku rozrodczym lub mężczyźni niestosujący odpowiedniej metody antykoncepcji oraz kobiety w wieku rozrodczym, niewyrażające zgody na przeprowadzenie testu ciążowego lub niezdolne do jego przeprowadzenia.

Dane demograficzne

Dane demograficzne		Grupa badana (TER)
Liczba chorych		372
Mężczyźni, n (%)		114 (30,6)
Wiek, średnia (SD) [lata]		38,2 (9,4)
Rasa biała, n (%)	Biała	313 (84,1)
	Azjatycka	49 (13,2)
	Czarna	7 (1,9)

Badanie TOWER (publikacja Confavreux 2014, Miller 2014) [95, 97]		
Region geograficzny, n (%)	Inna	3 (0,8)
	Europa Zachodnia i Tunezja	120 (32,3)
	Europa Wschodnia i Afryka	116 (31,2)
	Ameryka	81 (21,8)
	Azja i Australia	55 (14,8)
Czas od wystąpienia pierwszych objawów MS do randomizacji, średnia (SD) [lata]*		8,18 (6,73)
Czas od wystąpienia ostatniego rzutu choroby do randomizacji, średnia (SD) [miesiące]*		5,33 (3,32)
Liczba rzutów choroby/chorego w poprzednim roku, średnia (SD)*		1,4 (0,7)
Liczba rzutów choroby/chorego w czasie ostatnich dwóch lat, średnia (SD)**		2,1 (1,2)
Postać MS, n (%)**	Rzutowo-remisyjna	366 (98,9)
	Wtórnie postępująca	2 (0,5)
	Postępująco-nawracająca	2 (0,5)
Stosowanie leczenia stwardnienia rozsianego w czasie ostatnich dwóch lat, n (%)	Ogółem	126 (33,9)
	IFN beta-1a	64 (17,2)
	IFN beta-1b	35 (9,4)
	GLA	37 (9,9)
Wynik w skali EDSS, średnia (SD)		2,71 (1,35)
Wynik w skali, FIS średnia (SD)		55,25 (38,26)
<p>Interwencja badana: TER w dawce 14 mg podawany w postaci pojedynczej dawki doustnej. Mediana czasu trwania leczenia z zastosowaniem TER wynosiła 588 (351-765) dni.</p> <p>Stosowanie się do zaleceń leczenia definiowano jako liczbę podań zgodnych z zaleceniami (nie więcej i nie mniej niż 1 tabletką dziennie) podzieloną na planowaną całkowitą liczbę podań w czasie leczenia. Stosowanie się do zaleceń leczenia (mediana) wynosiło 99,7% (zakres 23-100%).</p> <p>Procedura eliminacji (wyplukiwania)</p> <p>Chorzy, którzy przerwali stosowanie TER zostali poddani przyspieszonej, trwającej 11 dni, procedurze oczyszczającej przy użyciu węgla aktywowanego (w dawce 50 g co 6 godzin) lub cholestyraminy (8 g co 8 godzin).</p>		
PUNKTY KOŃCOWE		
<p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> * jakość życia na podstawie kwestionariusza SF-36; * ocena zmęczenia chorego na podstawie zmiany wyniku w skali FIS; * liczba chorych wolnych od rzutów stwardnienia rozsianego; * skorygowana roczna częstość rzutów; * czas do wystąpienia pierwszego rzutu stwardnienia rozsianego; * zmiana wyniku w skali EDSS; * liczba chorych, u których wystąpiło stałe narastanie niepełnosprawności przez okres ≥ 12 tyg.; * liczba chorych, u których nie wystąpiło stałe narastanie niepełnosprawności; * profil bezpieczeństwa. <p>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> * wyniki dla okresu obserwacji krótszego niż 36 tyg.; * wyniki dotyczące kobiet w ciąży oraz płodów; * średnia zmiana skurczowego oraz rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi; 		

Badanie TOWER (publikacja Confavreux 2014, Miller 2014) [95, 97]

* skumulowane wyniki z badań TESMO i TOWER dot. skorygowanej rocznej częstości hospitalizacji z powodu rzutu lub zdarzeń niepożądanych, skorygowanej rocznej liczby nocy spędzonych w szpitalu z powodu rzutu oraz dot. rocznej częstości rzutów, zamieszczone w suplemencie do publikacji Miller 2014.

* brak dostępu do danych dla 1 chorego;

**brak dostępu do danych dla 2 chorych;

Źródło: opracowanie własne

Badanie TEMSO (publikacje O'Connor 2013, Wolinsky 2013, Miller 2012, O'Connor 2011) [100, 103, 98, 101]

METODYKA

Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, międzynarodowe, wieloośrodkowe, przeprowadzone w grupach równoległych (w analizie uwzględniono dane jedynie dla grupy leczonej TER w dawce 14 mg);

Opis metody randomizacji: tak, w badaniu zastosowano randomizację metodą bloków permutowanych (liczba bloków wynosiła 6). Chorzy zostali przydzieleni do grup w stosunku 1:1:1, a stratyfikacja chorych została przeprowadzona w oparciu o wynik w skali EDSS ($\leq 3,5$ lub $>3,5$) oraz ośrodek badawczy⁴⁶;

Zaślepienie: tak, podwójne;

Opis metody zaślepienia: nie, w badaniu podano jedynie informację, że neurologzy odpowiedzialni za leczenie oraz ocenę wyników nie byli świadomi rodzaju podawanego leczenia, przy czym osoby podające leczenie były świadome zdarzeń niepożądanych potencjalnie związanych ze stosowaniem terapii aktywnej;

Opis utraty chorych z badania:

Łącznie w grupie stosującej TER badanie przedwcześnie zakończyło 95 (26,5%) z 358 zrandomizowanych chorych, w tym 38 (10,6%) chorych z powodu zdarzeń niepożądanych, 17 (4,7%) z powodu niesatysfakcjonujących efektów leczenia, 2 (0,6%) progresji choroby, 5 (1,4%) z powodu naruszenia protokołu badania, 2 (0,6%) chorych z powodu utraty z okresu obserwacji, 26 (7,3%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu oraz 5 (1,4%) chorych z innych powodów;

Skala Jadad: 4/5;

Wyniki dla populacji ITT: tak, wyniki dotyczące skuteczności leczenia zostały przedstawione dla modyfikowanej populacji ITT (ang. *modified intention-to-treat population*), definiowanej jako wszyscy chorzy zrandomizowani, którzy stosowali badany lek co najmniej 1 dzień⁴⁷;

Klasyfikacja AOTM: IIA;

Sponsor: Sanofi-Aventis;

Liczba ośrodków: 127 (z 21 krajów);

Okres obserwacji: 108 tygodni (faza rozszerzona trwała do 292 tyg.)⁴⁸;

Analiza statystyczna: poziom istotności statystycznej $p \leq 0,05$;

Podejście do testowania hipotezy: *superiority*.

POPULACJA

Kryteria włączenia:

- * wiek 18-55 r.ż.;
- * postać rzutowa stwardnienia rozsianego rozpoznana na podstawie kryteriów McDonald'a z występującą progresją lub bez niej;
- * wynik w skali EDSS $\leq 5,5$ w chwili kwalifikacji do badania;
- * co najmniej jeden rzut stwardnienia rozsianego w czasie ostatniego roku lub co najmniej dwa rzuty w czasie ostatnich dwóch lat;
- * brak rzutu choroby w czasie 60 dni poprzedzających kwalifikację do badania.

Kryteria wykluczenia:

- * obecność innych chorób układowych;
- * ciąża;
- * planowanie zajścia w ciążę.

Dane demograficzne

Dane demograficzne	Grupa badana (TER)
Liczba chorych	359
Mezcyźni, n (%)	104 (29,0)

⁴⁶ Chorzy, którzy ukończyli badanie zostali włączeni do fazy przedłużonej badania. W fazie tej chorzy otrzymujący poprzednio PLC byli przydzieleni do jednej z dwóch grup otrzymujących TER;

⁴⁷ Wyniki dotyczące bezpieczeństwa zostały przedstawione dla chorych zrandomizowanych, przydzielonych do grup pod względem leczenia otrzymanego w rzeczywistości;

⁴⁸ na podstawie informacji zamieszczonych w bazie clinicaltrials.gov

Badanie TEMSO (publikacje O'Connor 2013, Wolinsky 2013, Miller 2012, O'Connor 2011) [100, 103, 98, 101]		
Wiek, średnia (SD) [lata]		37,8 (8,2)
Rasa biała*, n (%)		347 (96,9)
Region geograficzny, n (%)	Europa Zachodnia	170 (47,4)
	Europa Wschodnia	108 (30,1)
	Ameryka Północna i Południowa	81 (22,6)
Czas od wystąpienia pierwszych objawów MS do randomizacji, średnia (SD) [lata]		8,7 (6,70)
Liczba rzutów choroby w poprzednim roku, średnia (SD)		1,3 (0,70)
Liczba rzutów choroby w czasie ostatnich dwóch lat	Średnia (SD)	2,2 (1,00)
	≤1^, n (%)	71 (19,8)
	2^, n (%)	192 (53,5)
	3^, n (%)	70 (19,5)
	≥4^, n (%)	26 (7,2)
Postać MS, n (%)	Rzutowo-remisyjna	333 (92,8)
	Wformie postępująca	12 (3,3)
	Postępująco-nawracająca	14 (3,9)
Stosowanie terapii modyfikujących przebieg choroby w czasie ostatnich dwóch lat, n (%)	Ogółem	102 (28,4)
	IFN beta-1a	62 (17,3)
	IFN beta-1b	27 (7,5)
	GLA	43 (12,0)
Wynik w skali EDSS	Średnia (SD)	2,67 (1,24)
	≤3,5^, n (%)	277 (77,2)
	>3,5^, n (%)	82 (22,8)
Wynik w skali FIS, średnia (SD)		50,3 (35,90)
Całkowita objętość ognisk [ml]	Średnia (SD)	18,08 (17,49)
	<13^, n (%)	183 (51,5)
	>13^, n (%)	172 (48,5)
Chorzy z ogniskami oznaczonymi gadolinem**, n (%)		125 (35,2)
Liczba ognisk oznaczonych gadolinem w obrazach T1-zależnych MRI**	Średnia (SD)	1,81 (5,17)
	0^, n (%)	230 (64,8)
	≥1^, n (%)	125 (35,2)
Objętość ognisk hipotensyjnych w obrazach T1-zależnych MRI, średnia (SD) [ml]		2,91 (3,25)
Objętość komponentu hiperintensywnych ognisk w obrazach T2-zależnych MRI^^, średnia (SD) [ml]		15,17 (14,88)
Wskaźnik objętości miąższu do objętości mózgu,***, średnia (SD)		0,76 (0,02)

Badanie TEMSO (publikacje O'Connor 2013, Wolinsky 2013, Miller 2012, O'Connor 2011) [100, 103, 98, 101]

Objętość istoty białej ^{^^} , średnia (SD) [ml]	447,49 (56,91)
Objętość istoty szarej ^{^^} , średnia (SD) [ml]	568,06 (60,89)
Wynik transformacji ^{^^} , średnia (SD) [ml]	-0,07 (2,78)

Interwencja badana: TER w dawce 14 mg podawany w postaci pojedynczej dawki doustnej przez 108 tygodni.

Po zakończeniu badania podstawowego, chorzy zakwalifikowani do fazy przedłużonej otrzymywali TER w dawce 14 mg w postaci pojedynczej dawki doustnej. Mediana czasu trwania leczenia z zastosowaniem TER w dawce 14 mg wynosiła 762 dni[#].

Procedura eliminacji (wyfukiwania)

Chorzy, którzy przerwali stosowanie TER zostali poddani trwającej 11 dni procedurze oczyszczającej przy użyciu węgla aktywowanego lub cholestyraminy.

Leczenie wspomagające

W przypadku podejrzenia lub potwierdzenia wystąpienia rzutu choroby, chorzy zgodnie z decyzją badacza, mogli otrzymać podawane dożylnie kortykosteroidy. Zalecane było podanie metyloprednizolonu sodu bursztynianu w dawce 1 g, podawanego raz dziennie przez 3-5 dni^{##}.

PUNKTY KOŃCOWE

Punkty końcowe uwzględnione w analizie:

- * ocena zmęczenia chorego na podstawie zmiany wyniku w skali FIS;
- * liczba chorych hospitalizowanych z powodu wystąpienia rzutu;
- * liczba nocy spędzonych w szpitalu z powodu rzutu przypadająca na chorego;
- * skorygowana roczna częstość hospitalizacji;
- * skorygowana roczna częstość wizyt w ratunkowej placówce medycznej;
- * liczba chorych wolnych od rzutów stwardnienia rozsianego;
- * hospitalizacje oraz pobyty w placówkach medycznych;
- * liczba chorych z 1 rzutem, 2 rzutami, 3 rzutami lub co najmniej 4 rzutami;
- * liczba chorych, u których nie wystąpił rzut z następstwami potwierdzonymi zmianą w skali EDSS/UC – 30 dni po wystąpieniu rzutu;
- * liczba chorych, u których nie wystąpił rzut z następstwami potwierdzonymi przez badacza – na koniec rzutu;
- * liczba chorych, u których nie wystąpił rzut prowadzący do hospitalizacji;
- * liczba chorych, u których nie wystąpił rzut wymagający dożylnego stosowania kortykosteroidów;
- * skorygowany roczna częstość rzutów;
- * skorygowana roczna częstość rzutów stwardnienia rozsianego w podziale na rodzaj rzutu;
- * nasilenie rzutu w ocenie badacza w chwili wystąpienia rzutu;
- * liczba chorych, u których wystąpiło stałe narastanie niepełnosprawności przez okres ≥ 12 tyg.;
- * liczba chorych, u których nie wystąpiło stałe narastanie niepełnosprawności;
- * zmiana całkowitej objętości ognisk demielinizacyjnych;
- * zmiana objętości ognisk w obrazach T1-zależnych;
- * zmiana objętości ognisk w obrazach T2-zależnych;
- * zmiana skumulowanej liczby ognisk oznaczonych gadolinem;
- * zmiana skumulowanej liczby pojedynczych ognisk aktywnych;
- * zmiana wyniku dla objętości tkanki oznaczonej gadolinem, całkowitej objętości ognisk, objętości ognisk hipointensywnych w obrazach T1-zależnych oraz znormalizowanej objętości płynu mózgowo-rdzeniowego przy zastosowaniu metody Z-transformacji;
- * liczba pojedynczych ognisk aktywnych w obrazach MRI/obraz;
- * liczba ognisk demielinizacyjnych oznaczonych gadolinem w obrazach T1-zależnych MRI (wartość estymowana)/obraz
- * brak obecności ognisk oznaczonych gadolinem w obrazach T1-zależnych;
- * zmiana wskaźnika objętości miąższu do objętości mózgu;
- * zmiana objętości istoty białej;
- * profil bezpieczeństwa.

Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:

- * wyniki dotyczące kobiet w ciąży oraz płodów;
- * średnia zmiana skurczowego oraz rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi;
- * wyniki dotyczące zmian w obrazach MRI dla okresu obserwacji innego niż 48 i 108 tyg. (publikacja O'Connor 2011 i Wolinsky 2013);
- * wyniki dotyczące zmian w obrazach MRI po włączeniu obrazów otrzymanych w czasie 14-dniowej

Badanie TEMSO (publikacje O'Connor 2013, Wolinsky 2013, Miller 2012, O'Connor 2011) [100, 103, 98, 101]

kortykoterapii (publikacja O'Connor 2011);

- ⊗ wyniki w podziale na podgrupy ze względu na: płeć, wiek, region geograficzny, wynik w skali EDSS, rzuty w wywiadzie, podtyp MS, wcześniej stosowane leczenie, wyniki badań MRI (publikacje Wolinsky 2013 i Miller 2012).

* brak danych dla 1 chorego; rasa została określona przez chorego;

** brak danych dla 4 chorych;

*** wskaźnik objętości mięszu do objętości mózgu obliczony jako odwrotność podzielonej znormalizowanej objętości płynu mózgowo-rdzeniowego;

dane na podstawie suplementu do badania TEMSO (publikacja O'Connor 2011);

dane na podstawie publikacji O'Connor 2013;

^ dane na podstawie publikacji Miller 2012;

^^ dane na podstawie publikacji Wolinsky 2013;

^a dane zostały przedstawione dla N=355 chorych;

Źródło: opracowanie własne

Badanie O'Connor 2006, O'Connor 2006 (publikacja Confavreux 2012) [99, 94]

METODYKA

Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, międzynarodowe, wieloośrodkowe, przeprowadzone w grupach równoległych (w analizie uwzględniono dane jedynie dla grupy leczonej TER w dawce 14 mg, a w przypadku oceny bezpieczeństwa fazy przedłużonej dla łącznej populacji chorych, tj. chorych otrzymujących TER 14 mg przez cały okres badania oraz chorych otrzymujących PLC w badaniu podstawowym, a następnie TER 14 mg w fazie przedłużonej badania. Analiza skuteczności fazy przedłużonej dotyczyła jedynie chorych stosujących TER 14 mg przez cały okres badania);

Opis metody randomizacji: nie, w badaniu podano jedynie informację, że chorzy zostali przydzielili do grup w stosunku 1:1:1, a stratyfikacja chorych została przeprowadzona w oparciu o wynik w skali EDSS ($\leq 3,5$ lub $>3,5$);

Zaślepienie: tak, podwójne. W fazie przedłużonej badanie było prowadzone bez zaślepienia*;

Opis metody zaślepienia: tak, w badaniu podano informację, że tabletki zawierające PLC wyglądały identycznie jak tabletki zawierających TER, a ocena dotycząca występowania rzutów choroby oraz niepełnosprawności była przeprowadzona przez zaślepionych neurologów;

Opis utraty chorych z badania:

Badanie O'Connor 2006

Łącznie w grupie stosującej TER badanie przedwcześnie zakończyło 12 (21,1%) z 57 zrandomizowanych chorych, w tym 2⁴⁹ (3,5%) chorych z powodu braku zgody na kontynuację leczenia, 8 (14,0%) z powodu zdarzeń niepożądanych oraz 2 (3,5%) z powodu niesatysfakcjonujących efektów leczenia;

Publikacja Confavreux 2012

Łącznie w grupie stosującej TER badanie przedwcześnie zakończyło 30 (45,5%) z 66 zrandomizowanych chorych, w tym 13 (19,7%) chorych z powodu zdarzeń niepożądanych oraz 4 (6,1%) z powodu niesatysfakcjonujących efektów leczenia^b, 1 (1,5%) chory z powodów administracyjnych, 2 (3,0%) chorych na podstawie decyzji badaczy, 2 (3,0%) z powodu utraty z okresu obserwacji, 1 (1,5%) z powodu zgonu, 5 (7,6%) z powodu braku zgody na kontynuację leczenia oraz 2 (3,0%) chorych z innych powodów;

Skala Jadad: 4/5;

Wyniki dla populacji ITT: tak, wyniki dotyczące oceny skuteczności leczenia na podstawie pierwszorzędowych punktów końcowych zostały przedstawione dla populacji ITT definiowanej jako wszyscy chorzy zrandomizowani⁵⁰. W fazie przedłużonej badania wyniki dotyczące skuteczności również zostały przedstawione dla populacji ITT definiowanej jako wszyscy chorzy zrandomizowani otrzymujący leczenie w fazie przedłużonej*;

Klasyfikacja AOTM: IIA;

Sponsor: Sanofi-Aventis;

Liczba ośrodków: 16 (Kanada, Francja);

Okres obserwacji: okres obserwacji w badaniu podstawowym wynosił 36 tygodni, natomiast mediana czasu trwania leczenia dla całego badania (badanie podstawowe i faza przedłużona) wynosiła 7,1 lat (zakres: 0,05; 8,5 roku)*;

Analiza statystyczna: poziom istotności statystycznej $p \leq 0,05$;

Podejście do testowania hipotezy: *superiority*.

POPULACJA

Kryteria włączenia:

- > wiek 18-65 r.ż.;
- = potwierdzona klinicznie obecność stwardnienia rozlanego;
- = wynik w skali EDSS ≤ 6 w chwili kwalifikacji do badania;

⁴⁹ W tym 1 chory przerwał leczenie przed rozpoczęciem oceny skuteczności leczenia na podstawie drugorzędowych punktów końcowych;

⁵⁰ Wyniki dotyczące bezpieczeństwa zostały przedstawione dla wszystkich chorych zrandomizowanych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku badanego w fazie przedłużonej badania*, natomiast wyniki oceny skuteczności na podstawie drugorzędowych punktów końcowych zostały przedstawione dla wszystkich chorych zrandomizowanych, dla których przeprowadzono co najmniej jedną ocenę wyników na podstawie badania MRI w czasie trwania leczenia;

Badanie O'Connor 2006, O'Connor 2006 (publikacja Confavreux 2012) [99, 94]

- * dwa udokumentowane rzuty choroby w czasie ostatnich trzech lat i jeden rzut w czasie ostatniego roku;
- * stosowanie skutecznej formy antykoncepcji w czasie trwania badania oraz przez 24 miesiące po przerwaniu leczenia lub zastosowanie procedury eliminacji leku z organizmu;
- * wykonanie na pierwszej wizycie badania MRI, w którym potwierdzono nieprawidłowości związane ze stwardnieniem rozсіяnym;
- * ukończenie badania podstawowego*.

Kryteria wykluczenia:

- * stosowanie w przeszłości leczenia z zastosowaniem IFN, gammaglobuliny, GLA lub innych niekortykosteroidowych terapii immunomodulujących w czasie 4 miesięcy przed rozpoczęciem badania;
- * istotne klinicznie zaburzenia sercowo-naczyniowe, czynności wątroby, endokrynologiczne lub inne poważne choroby układowe*;
- * stosowanie jako leczenia towarzyszącego leków immunosupresyjnych, immunomodulujących lub modyfikujących przebieg choroby*.

Dane demograficzne na podstawie badania O'Connor 2006

Dane demograficzne		Grupa badana (TER)
Liczba chorych		57
Mezcyźni, n (%)		12 (21,1)
Wiek, średnia (SD) [lata]		40,1 (9,1)
Czas od rozpoznania MS do randomizacji, średnia (SD) [lata]		5,4 (6,2)
Czas trwania MS, średnia (SD) [lata]		8,5 (7,1)
Postać MS, n (%)	Rzutowo-remisyjna	50 (87,7)
	Wtórnie postępująca	7 (12,3)
Chorzy z ogniskami oznaczonymi gadolinem w obrazach T1-zależnych MRI [^] , n (%)		31 (54,4)
Chorzy z pojedynczymi ogniskami aktywnymi ^{^^} , n (%)		35 (61,4)
Chorzy z nowymi lub powiększającymi się ogniskami demielinizacyjnymi w obrazach T2-zależnych MRI [^] , n (%)		24 (42,1)
Liczba pojedynczych ognisk aktywnych ^{^^} /obraz, średnia (SD) ^{**}		2,48 (4,68)
Liczba ognisk oznaczonych gadolinem w obrazach T1-zależnych MRI [^] /obraz, średnia (SD) ^{**}		2,32 (4,61)
Liczba nowych lub powiększonych ognisk w obrazach T2-zależnych MRI [^] /obraz, średnia (SD) ^{**}		0,80 (1,96)
Objętość zmiany w obrazach T2-zależnych MRI, średnia (SD) [mm ³]		8,475 (b/d)
Wynik w skali EDSS, mediana (zakres)		2,0 (0; 6,5)
Liczba rzutów choroby, mediana (zakres)	W czasie ostatnich 3 lat	3 (2; 6)
	W czasie ostatniego roku	1 (0; 3)

Dane demograficzne na podstawie publikacji Confavreux 2012^a

Dane demograficzne		Grupa badana (TER)
Liczba chorych		66
Mezcyźni, n (%)		2 (3,0)
Wiek, średnia (SD) [lata]		40,0 (9,4)

Badanie O'Connor 2006, O'Connor 2006 (publikacja Confavreux 2012) [99, 94]		
Rasa biała, n (%)		63 (95,5)
Region geograficzny, n (%)	Francja	6 (9,1)
	Kanada	60 (90,9)
Czas od wystąpienia pierwszych objawów MS do randomizacji, średnia (SD) [lata]		8,8 (7,7)
Liczba rzutów choroby w czasie ostatniego roku, średnia (SD) [lata]		1,4 (0,6)
Postać MS, n (%)	Rzutowo-remisyjna	61 (92,4)
	Wtórnie postępująca	5 (7,6)
Objętość ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych MRI, średnia (SD) [mm ³]		8495,0 (9641,00)
Objętość mózgu, średnia (SD)		0,80 (0,04)
Liczba ognisk oznaczonych gadolinem w obrazach T2-zależnych MRI, średnia (SD)		2,2 (5,60)
Wynik w skali EDSS, średnia (SD)		2,32 (1,52)
<p>Interwencja badana: TER w dawce 14 mg. W celu szybszego osiągnięcia stanu równowagi stężenia leku w pierwszym tygodniu leczenia chorzy otrzymywali TER w postaci podwójnej dawki (dwie tabletki/dobę), a następnie przez pozostałe 35 tygodni TER był podawany w postaci pojedynczej dawki doustnej.</p> <p>Po zakończeniu badania podstawowego chorzy zakwalifikowani do fazy przedłużonej otrzymywali TER w dawce 14 mg w postaci pojedynczej dawki doustnej*.</p> <p>Mediana odsetka dni, w których chorzy przyjmowali zalecone leczenie wyniosła 98,8%.</p>		
PUNKTY KOŃCOWE		
<p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • liczba chorych z potwierdzonymi rzutami stwardnienia rozsianego; • liczba chorych z co najmniej 1 rzutem, z 1 rzutem, 2 rzutami, 3 rzutami i z co najmniej 4 rzutami • liczba chorych wolnych od rzutów stwardnienia rozsianego; • liczba chorych z rzutami stwardnienia rozsianego wymagającymi stosowania steroidów; • roczna częstość rzutów; • liczba chorych, u których odnotowano wzrost wyniku w skali EDSS; • zmiana objętości ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych MRI (w tym zmiana procentowa); • całkowita liczba pojedynczych aktywnych ognisk demielinizacyjnych; • łączna liczba pojedynczych aktywnych ognisk demielinizacyjnych w obrazach T1 i T2-zależnych MRI /obraz; • liczba nowych lub powiększających się ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych MRI/obraz; • liczba nowych ognisk oraz ognisk na nowo powiększających się; • liczba powiększających się ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych MRI; • liczba nowych ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych MRI; • liczba ognisk demielinizacyjnych z nową aktywnością w obrazach T2-zależnych MRI; • liczba ognisk demielinizacyjnych oznaczonych gadolinem w obrazach T1-zależnych MRI/obraz; • liczba ognisk demielinizacyjnych oznaczonych gadolinem w obrazach T2-zależnych MRI; • liczba chorych z pojedynczymi aktywnymi ogniskami demielinizacyjnymi w obrazach T1 i T2-zależnych MRI; • liczba chorych z ogniskami demielinizacyjnymi oznaczonymi gadolinem w obrazach T1-zależnych MRI; • liczba chorych z nowymi lub powiększającymi się ogniskami demielinizacyjnymi w obrazach T2-zależnych MRI; • zmiana objętości mózgu w obrazie MRI (w tym zmiana procentowa); • profil bezpieczeństwa. <p>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wyniki dla okresu obserwacji innego niż 36 tyg. i 372 tyg.; • wyniki dotyczące kobiet w ciąży oraz płodów. 		

* na podstawie danych przedstawionych w publikacji Confavreux 2012;

-
- ** SD zostało obliczone na podstawie wartości błędu standardowego przedstawionego w badaniu;
- ^ oznacza nowe oraz stale oznaczane gadolinem zmiany w obrazach T1-zależnych w chwili rozpoczęcia badania;
- ^^ oznacza aktywne zmiany w obrazach T1-zależnych i/oraz aktywne zmiany w obrazach T2-zależnych;
- # zmiany w obrazach T2-zależnych oznaczają zmiany nowe, niedawno powiększone lub zmiany stale powiększające się w czasie 4 tygodni poprzedzających kwalifikację do badania do chwili rozpoczęcia badania;
- ^a liczebność grupy, której chorzy otrzymywali w badaniu podstawowym PLC, a w fazie przedłużonej TER 14 mg wynosiła 26 chorych, natomiast liczebność grupy chorych otrzymujących przez cały okres badania TER 14 mg wynosiła 40 chorych, dane demograficzne dla tych grup są zbliżone, dlatego przedstawiono je łącznie;
- ^b na podstawie oceny dokonanej przez chorego;
- Źródło: opracowanie własne
-

12.6. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów

Tabela 98.

Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – I etap

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Bar-Or 2014a</i> [107]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny prezentujący teryflunomid jako opcję terapeutyczną w leczeniu MS. W przeglądzie nie zaprezentowano strategii wyszukiwania oraz kryteriów włączenia i wykluczenia badań.
<i>Bar-Or 2014b</i> [108]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny prezentujący wyniki badań przedklinicznych oraz klinicznych dotyczących mechanizmów działania oraz bezpieczeństwa TER w terapii MS. W przeglądzie nie zaprezentowano strategii wyszukiwania oraz kryteriów włączenia i wykluczenia badań, brak również krytycznej oceny wiarygodności włączonych badań.
<i>Berger 2014</i> [109]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny przedstawiający nowe, doustne leki stosowane w terapii MS, w tym leczenie TER. W przeglądzie nie wskazano strategii wyszukiwania oraz kryteriów włączenia i wykluczenia badań.
<i>Cross 2014</i> [110]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny dotyczący terapii stosowanych w leczeniu stwardnienia rozsianego, w tym teryflunomidu. W przeglądzie nie podano strategii wyszukiwania oraz kryteriów włączenia i wykluczenia badań, brak również krytycznej oceny wiarygodności włączonych badań.
<i>Curán 2014</i> [111]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny dotyczący nowych terapii stosowanych w leczeniu stwardnienia rozsianego, w tym TER. W przeglądzie nie podano strategii wyszukiwania oraz jasno sprecyzowanych kryteriów włączenia i wykluczenia badań, brak także krytycznej oceny wiarygodności włączonych badań.
<i>He 2013</i> [112]	Niewłaściwa interwencja	W ramach przeglądu nie włączono badań oceniających teryflunomid.
<i>He 2013a</i> [113]	Niewłaściwa interwencja	W ramach przeglądu nie włączono badań oceniających teryflunomid.
<i>Loleit 2014</i> [114]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny przedstawiający nowe oraz przyszłe terapie stosowane w MS, w tym teryflunomid. W przeglądzie nie podano strategii wyszukiwania oraz jasno sprecyzowanych kryteriów włączenia i wykluczenia badań, brak również jasno przedstawionej krytycznej oceny wiarygodności włączonych badań.
<i>Melzer 2014</i> [115]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny dotyczący leków modyfikujących przebieg choroby stosowanych w stwardnieniu rozsianym i przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej, w tym TER. W przeglądzie nie przedstawiono strategii wyszukiwania badań oraz krytycznej oceny wiarygodności włączonych badań.
<i>Palmer 2014</i> [116]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny dotyczący zastosowania terapii celujących w system immunologiczny, w tym TER, w terapii MS. W przeglądzie nie podano jasno sprecyzowanych kryteriów włączenia i wykluczenia badań, brak również krytycznej oceny wiarygodności włączonych badań. Ponadto brak przedstawienia oddzielnych wyników dla chorych uprzednio nieleczonych.

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Rommer 2014</i> [117]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny dotyczący terapii stosowanych w SM, w tym również TER. W przeglądzie nie podano strategii wyszukiwania badań oraz kryteriów włączenia i wykluczenia badań, brak również krytycznej oceny wiarygodności włączonych badań.
<i>Salhofer-Polanyi 2014</i> [118]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny dotyczący współczesnych terapii stosowanych w leczeniu SM, w którym autorzy uwzględnili również teryflunomid. W przeglądzie nie przedstawiono strategii wyszukiwania badań oraz kryteriów włączenia i wykluczenia badań.
<i>Sartori 2014</i> [119]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny prezentujący teryflunomid jako opcję terapeutyczną w leczeniu RRMS. W przeglądzie nie podano strategii wyszukiwania oraz kryteriów włączenia i wykluczenia badań.
<i>Seifert-Held 2014</i> [120]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny dotyczący leków doustnych oraz nowych terapii stosowanych w leczeniu MS, w tym TER. W przeglądzie nie przedstawiono strategii wyszukiwania badań oraz kryteriów włączenia i wykluczenia badań, brak również krytycznej oceny wiarygodności włączonych badań.
<i>Sorensen 2014</i> [121]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny dotyczący algorytmu postępowania w leczeniu MS. W przeglądzie nie przedstawiono strategii wyszukiwania badań oraz kryteriów włączenia i wykluczenia badań, brak również krytycznej oceny wiarygodności włączonych badań.
<i>Tanaşescu 2014</i> [122]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny dotyczący terapii stosowanych w leczeniu RRMS, w tym teryflunomid. W przeglądzie nie przedstawiono strategii wyszukiwania badań oraz kryteriów włączenia i wykluczenia badań, brak również krytycznej oceny wiarygodności włączonych badań.
<i>Wiese 2014</i> [123]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny dotyczący leków modyfikujących przebieg choroby stosowanych w stwardnieniu rozsianym, w tym TER. W przeglądzie nie przedstawiono jasnej strategii wyszukiwania badań oraz jasnych kryteriów włączenia i wykluczenia badań, ponadto brak również krytycznej oceny wiarygodności włączonych badań.

Źródło: opracowanie własne

Tabela 99.

Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – II etap

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Bar-Or 2013</i> [124]	Niewłaściwa metodyka	Celem badania była ocena wpływu teryflunomidu na skuteczność szczepionek na grypę.
<i>Freedman 2012</i> [125]	Niewłaściwa interwencja	W badaniu teryflunomid stanowił terapię stosowaną w skojarzeniu z leczeniem IFN beta, w związku z tym ocena skuteczności i bezpieczeństwa teryflunomidu nie była możliwa.

Źródło: opracowanie własne

12.7. Skale oceny jakości badań

Tabela 100.
Kryteria Cook

Kryteria Cook	Tak/Nie
Sprecyzowane pytanie badawcze.	
Przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania.	
Predefiniowane kryteria włączenia i wykluczenia 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 101.
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 i okresu obserwacji?		
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 102.
Kryteria oceny jakości danych wg wytycznych GRADE

Rodzaj badania:
<ul style="list-style-type: none"> * badanie z randomizacją = jakość wysoka * badanie obserwacyjne = jakość niska * jakiegokolwiek inne dane = jakość bardzo niska
Czynniki obniżające jakość danych:
<ul style="list-style-type: none"> * poważne (-1) albo bardzo poważne (-2) ograniczenie jakości badania * ważna niezgodność wyników (-1) * umiarkowana (-1) lub duża (-2) niepewność co do możliwości odniesienia danych * nieprecyzyjne oszacowanie efektów lub zbyt mała liczba danych (-1) * duże prawdopodobieństwo, że część badań na dany temat nie została opublikowana (-1)

Czynniki zwiększające jakość danych:

- * silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym – statystycznie istotne ryzyko względne >2 (albo $<0,5$) oszacowane na podstawie zgodnych wyników ≥ 2 badań obserwacyjnych, bez prawdopodobnych czynników zakłócających mogących zmniejszyć zaobserwowany efekt (+1)
- * bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym – statystycznie istotne ryzyko względne >5 (albo $<0,2$) na podstawie danych bezpośrednich, bez poważnych zastrzeżeń co do ich wiarygodności (+2)
- * wykazanie zależności efektu od dawki (+1)
- * wszystkie prawdopodobne, ale niewzięte pod uwagę czynniki zakłócające najprawdopodobniej zmniejszyły zaobserwowany efekt (+1)

Tabela 103.
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
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji ³
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, ang. *clinical controlled trial*;

⁴ Badanie typu pretest/posttest – badanie opisowe ze zbieraniem danych przed zastosowaniem ocenianego postępowania i po nim;

⁵ Badanie typu posttest – badanie opisowe ze zbieraniem danych tylko po zastosowaniu ocenianego postępowania

13. Spis tabel

Tabela 1. Przedstawienie źródeł danych do oszacowania liczby chorych na stwardnienie rozsianego w Polsce	21
Tabela 2. Przedstawienie źródeł danych do oszacowania liczby chorych leczonych w Programie lekowym	22
Tabela 3. Rozszerzona skala niewydolności ruchowej – skala Kurtzkiego.....	25
Tabela 4. Skale funkcjonalności układów czynnościowych (UC)	27
Tabela 5. Kryteria diagnostyczne MS wg McDonald'a w modyfikacji Polmana z 2010 roku.....	32
Tabela 6. Czynniki rokownicze w przebiegu MS	33
Tabela 7. Podsumowanie zagranicznych wytycznych dotyczących leczenia stwardnienia rozsianego (leczenie I linii lub leczenie epizodów zaostrzeń).....	39
Tabela 8. Podsumowanie zagranicznych rekomendacji dotyczących leczenia chorych z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego	49
Tabela 9. Leczenie objawowe oznak MS.....	53
Tabela 10. Polskie rekomendacje dotycząca leków immunomodulujących stosowanych w leczeniu MS	56
Tabela 11. Program lekowy – leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35).....	60
Tabela 12. Ceny preparatów interferonu beta-1a, interferonu beta-1b oraz octanu glatirameru dostępnych w ramach Programu lekowego	75
Tabela 13. Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje	90
Tabela 14. Charakterystyka oraz wnioski z przeglądów systematycznych oceniających teryflunomid u chorych na stwardnienie rozsiane	94

Tabela 15. Charakterystyka badań włączonych do analizy	100
Tabela 16. Punkty końcowe oceniane w badaniach włączonych do analizy.....	104
Tabela 17. Definicje, sposoby analizy, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy na podstawie badań <i>TENERE</i> , <i>TOWER</i> , <i>TEMPO</i> oraz <i>O'Connor 2006</i>	109
Tabela 18. Ocena zmęczenia chorego na podstawie zmiany wyniku w skali FIS względem wartości początkowych na podstawie badania <i>TENERE</i> (publikacja <i>Vermersch 2013</i>).....	115
Tabela 19. Ocena satysfakcji z leczenia na podstawie kwestionariusza TSQM na podstawie badania <i>TENERE</i> (publikacja <i>Vermersch 2013</i>).....	116
Tabela 20. Skumulowane prawdopodobieństwo wystąpienia niepowodzenia leczenia na podstawie badania <i>TENERE</i> (publikacja <i>Vermersch 2013</i>).....	117
Tabela 21. Liczba chorych, u których wystąpiło niepowodzenie leczenia na podstawie badania <i>TENERE</i> (publikacja <i>Vermersch 2013</i>).....	118
Tabela 22. Liczba chorych z potwierdzonymi rzutami stwardnienia rozsianego na podstawie badania <i>TENERE</i> (publikacja <i>Vermersch 2013</i>).....	119
Tabela 23. Roczna częstość rzutów na podstawie badania <i>TENERE</i> (publikacja <i>Vermersch 2013</i>)	119
Tabela 24. Jakość życia na podstawie kwestionariusza SF-36 na podstawie badania <i>TOWER</i> (publikacja <i>Confavreux 2014</i>)	121
Tabela 25. Ocena zmęczenia chorego na podstawie zmiany wyniku w skali FIS na podstawie badań <i>TOWER</i> (publikacja <i>Confavreux 2014</i>) oraz <i>TEMPO</i> (publikacja <i>O'Connor 2011</i>)	121
Tabela 26. Chorzy hospitalizowani z powodu wystąpienia rzutu na podstawie badania <i>TEMPO</i> (publikacja <i>O'Connor 2013</i>).....	122

Tabela 27. Hospitalizacje oraz pobyty w placówkach medycznych na podstawie badań TOWER (publikacja Miller 2014) oraz TEMSO (publikacja O'Connor 2013)	122
Tabela 28. Chorzy wolni od rzutów stwardnienia rozlanego na podstawie badań TOWER (publikacja Confavreux 2014), TEMSO (publikacja O'Connor 2013), TEMSO (publikacja O'Connor 2011) oraz O'Connor 2006	123
Tabela 29. Odsetek chorych z co najmniej jednym rzutem na podstawie badań O'Connor 2006 (publikacja Confavreux 2012) oraz TEMSO (publikacja O'Connor 2011)	125
Tabela 30. Roczna częstość rzutów na podstawie badań TOWER (publikacje Confavreux 2014 i Miller 2014), TEMSO (publikacja O'Connor 2013), TEMSO publikacja (O'Connor 2011), O'Connor 2006 oraz O'Connor 2006 (publikacja Confavreux 2012).....	126
Tabela 31. Nasilenie rzutu w ocenie badacza w chwili wystąpienia rzutu na podstawie badania TEMSO (publikacja O'Connor 2013)	128
Tabela 32. Czas do wystąpienia pierwszego rzutu stwardnienia rozlanego na podstawie badania TOWER (publikacja Confavreux 2014).....	128
Tabela 33. Ocena niepełnosprawności w skali EDSS na podstawie badania O'Connor 2006.....	129
Tabela 34. Zmiana wyniku w skali EDSS na podstawie badania TOWER (publikacja Confavreux 2014)	129
Tabela 35. Stałe narastanie niepełnosprawności przez okres ≥ 12 tygodni na podstawie badań TOWER (publikacja Confavreux 2014) oraz TEMSO (publikacja O'Connor 2011)	130
Tabela 36. Procentowa zmiana objętości ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych MRI na podstawie badań O'Connor 2006 oraz O'Connor 2006 (publikacja Confavreux 2012).....	130

Tabela 37. Zmiana objętości ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych MRI na podstawie badań <i>TEM</i> SO (publikacja <i>Wolinsky 2013</i>), <i>TEM</i> SO (publikacja <i>O'Connor 2011</i>) oraz <i>O'Connor 2006</i> (publikacja <i>Confavreux 2012</i>)	131
Tabela 38. Zmiany w obrazie MRI względem wartości początkowych na podstawie badania <i>TEM</i> SO (publikacja <i>Wolinsky 2013</i>)	132
Tabela 39. Ocena ognisk demielinizacyjnych na podstawie badań <i>TEM</i> SO (publikacja <i>O'Connor 2011</i>), <i>O'Connor 2006</i> oraz <i>O'Connor 2006</i> (publikacja <i>Confavreux 2012</i>)	133
Tabela 40. Chorzy z ogniskami demielinizacyjnymi na podstawie badań <i>TEM</i> SO (publikacja <i>O'Connor 2011</i>) oraz <i>O'Connor 2006</i>	134
Tabela 41. Objętość mózgu i wskaźnik objętości miąższu do objętości mózgu w obrazie MRI na podstawie badań <i>O'Connor 2006</i> (<i>Confavreux 2012</i>) oraz <i>O'Connor 2006</i> (publikacja <i>Confavreux 2012</i>).....	135
Tabela 42. Objętość istoty białej na podstawie badania <i>TEM</i> SO (publikacja <i>Wolinsky 2013</i>)	135
Tabela 43. Podsumowanie skuteczności dla porównania TER vs IFN beta-1a na podstawie badania <i>TENERE</i>.....	138
Tabela 44. Częstość występowania zgonów na podstawie badania <i>TENERE</i> (publikacja <i>Vermersch 2013</i>)	142
Tabela 45. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem na podstawie badania <i>TENERE</i> (publikacja <i>Vermersch 2013</i>).....	143
Tabela 46. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem na podstawie badania <i>TENERE</i> (publikacja <i>Vermersch 2013</i>).....	146
Tabela 47. Częstość występowania zakażeń i zarażeń pasożytniczych na podstawie badania <i>TENERE</i> (publikacja <i>Vermersch 2013</i>).....	146
Tabela 48. Częstość występowania zaburzeń krwi i układu chłonnego na podstawie badania <i>TENERE</i> (publikacja <i>Vermersch 2013</i>).....	148

Tabela 49. Częstość występowania zaburzeń psychicznych na podstawie badania <i>TENERE</i> (publikacja <i>Vermersch 2013</i>)	149
Tabela 50. Częstość występowania zaburzeń układu nerwowego na podstawie badania <i>TENERE</i> (publikacja <i>Vermersch 2013</i>)	150
Tabela 51. Częstość występowania zaburzeń naczyniowych na podstawie badania <i>TENERE</i> (publikacja <i>Vermersch 2013</i>)	151
Tabela 52. Częstość występowania zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia na podstawie badania <i>TENERE</i> (publikacja <i>Vermersch 2013</i>).....	151
Tabela 53. Częstość występowania zaburzeń żołądka i jelit na podstawie badania <i>TENERE</i> (publikacja <i>Vermersch 2013</i>)	153
Tabela 54. Częstość występowania zaburzeń skóry i tkanki podskórnej na podstawie badania <i>TENERE</i> (publikacja <i>Vermersch 2013</i>).....	155
Tabela 55. Częstość występowania zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej na podstawie badania <i>TENERE</i> (publikacja <i>Vermersch 2013</i>).....	156
Tabela 56. Częstość występowania zaburzeń układu rozrodczego i piersi na podstawie badania <i>TENERE</i> (publikacja <i>Vermersch 2013</i>).....	157
Tabela 57. Częstość występowania zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania na podstawie badania <i>TENERE</i> (publikacja <i>Vermersch 2013</i>).....	159
Tabela 58. Częstość występowania nieprawidłowości w badaniach diagnostycznych na podstawie badania <i>TENERE</i> (publikacja <i>Vermersch 2013</i>).....	161
Tabela 59. Częstość występowania zgonów na podstawie badań <i>TOWER</i> (publikacja <i>Confavreux 2014</i>) oraz <i>TEMSSO</i> (publikacja <i>O'Connor 2011</i>)	163
Tabela 60. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem na podstawie badań <i>TOWER</i> (publikacja <i>Confavreux 2014</i>), <i>TEMSSO</i> (publikacja <i>O'Connor 2011</i>), <i>O'Connor 2006</i> oraz <i>O'Connor 2006</i> (publikacja <i>Confavreux 2012</i>).....	164

Tabela 61. Częstość występowania ciężkich zakażeń i zarażeń pasożytniczych na podstawie badania <i>TOWER</i> (publikacja <i>Confavreux 2014</i>), <i>TEMISO</i> (publikacja <i>O'Connor 2011</i>) oraz <i>O'Connor 2006</i> (publikacja <i>Confavreux 2012</i>)	164
Tabela 62. Częstość występowania nowotworów łagodnych, złośliwych i nieokreślonych (w tym torbieli i polipów na podstawie badań <i>TOWER</i> (publikacja <i>Confavreux 2014</i>), <i>TEMISO</i> (publikacja <i>O'Connor 2011</i>), <i>O'Connor 2006</i> oraz <i>O'Connor 2006</i> (publikacja <i>Confavreux 2012</i>).....	166
Tabela 63. Częstość występowania ciężkich zaburzeń krwi i układu chłonnego na podstawie badań <i>TOWER</i> (publikacja <i>Confavreux 2014</i>), <i>TEMISO</i> (publikacja <i>O'Connor 2011</i>), <i>O'Connor 2006</i> oraz <i>O'Connor 2006</i> (publikacja <i>Confavreux 2012</i>).....	167
Tabela 64. Częstość występowania ciężkich zaburzeń metabolizmu i odżywiania na podstawie badania <i>TOWER</i> (publikacja <i>Confavreux 2014</i>).....	167
Tabela 65. Częstość występowania ciężkich zaburzeń psychicznych na podstawie badań <i>TOWER</i> (publikacja <i>Confavreux 2014</i>) oraz <i>TEMISO</i> (publikacja <i>O'Connor 2011</i>)	168
Tabela 66. Częstość występowania ciężkich zaburzeń układu nerwowego na podstawie badań <i>TOWER</i> (publikacja <i>Confavreux 2014</i>), <i>TEMISO</i> (publikacja <i>O'Connor 2011</i>) oraz <i>O'Connor 2006</i> (publikacja <i>Confavreux 2012</i>).....	168
Tabela 67. Częstość występowania ciężkich zaburzeń serca na podstawie badania <i>TOWER</i> (publikacja <i>Confavreux 2014</i>)	169
Tabela 68. Częstość występowania ciężkich zaburzeń naczyniowych na podstawie badań <i>TOWER</i> (publikacja <i>Confavreux 2014</i>) oraz <i>TEMISO</i> (publikacja <i>O'Connor 2011</i>)	170
Tabela 69. Częstość występowania ciężkich zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia na podstawie badań <i>TOWER</i> (publikacja <i>Confavreux 2014</i>) oraz <i>TEMISO</i> (publikacja <i>O'Connor 2011</i>)	170

Tabela 70. Częstość występowania ciężkich zaburzeń żołądka i jelit na podstawie badań TOWER (publikacja Confavreux 2014) oraz TEMSO (publikacja O'Connor 2011)	171
Tabela 71. Częstość występowania ciężkich zaburzeń wątroby i dróg żółciowych na podstawie badań TOWER (publikacja Confavreux 2014) oraz TEMSO (publikacja O'Connor 2011)	172
Tabela 72. Częstość występowania ciężkich zaburzeń skóry i tkanki podskórnej na podstawie badań TOWER (publikacja Confavreux 2014) oraz TEMSO (publikacja O'Connor 2011)	172
Tabela 73. Częstość występowania ciężkich zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej na podstawie badania TEMSO (publikacja O'Connor 2011).....	173
Tabela 74. Częstość występowania ciężkich zaburzeń nerek i dróg moczowych na podstawie badań TOWER (publikacja Confavreux 2014) oraz TEMSO (publikacja O'Connor 2011)	173
Tabela 75. Częstość występowania ciężkich zaburzeń układu rozrodczego i piersi na podstawie badania TEMSO (publikacja O'Connor 2011).....	174
Tabela 76. Częstość występowania zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania na podstawie badania TEMSO (publikacja O'Connor 2011).....	174
Tabela 77. Częstość występowania ciężkich nieprawidłowości w badaniach diagnostycznych ogółem na podstawie badań TOWER (publikacja Confavreux 2014) oraz TEMSO (publikacja O'Connor 2011)	175
Tabela 78. Częstość występowania ciężkich urazów, zatruc i powikłań po zabiegach na podstawie badań TOWER (publikacja Confavreux 2014) oraz TEMSO (publikacja O'Connor 2011)	176
Tabela 79. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych na podstawie badań TOWER (publikacja Confavreux 2014) oraz TEMSO (publikacja O'Connor 2011)	177

Tabela 80. Częstość występowania zakażeń i zarażeń pasożytniczych na podstawie badań <i>TOWER</i> (publikacja <i>Confavreux 2014</i>), <i>TEMPO</i> (publikacja <i>O'Connor 2011</i>), <i>O'Connor 2006</i> oraz <i>O'Connor 2006</i> (publikacja <i>Confavreux 2012</i>)	178
Tabela 81. Częstość występowania nowotworów łagodnych, złośliwych i nieokreślonych (w tym torbieli i polipów) na podstawie badania <i>TOWER</i> (publikacja <i>Confavreux 2014</i>)	179
Tabela 82. Częstość występowania zaburzeń krwi i układu chłonnego na podstawie badań <i>TOWER</i> (publikacja <i>Confavreux 2014</i>) oraz <i>O'Connor 2006</i> (publikacja <i>Confavreux 2012</i>).....	179
Tabela 83. Częstość występowania zaburzeń psychicznych na podstawie badań <i>TOWER</i> (publikacja <i>Confavreux 2014</i>), <i>O'Connor 2006</i> oraz <i>O'Connor 2006</i> (publikacja <i>Confavreux 2012</i>).....	180
Tabela 84. Częstość występowania zaburzeń układu nerwowego na podstawie badań <i>TOWER</i> (publikacja <i>Confavreux 2014</i>), <i>TEMPO</i> (publikacja <i>O'Connor 2011</i>), <i>O'Connor 2006</i> oraz <i>O'Connor 2006</i> (publikacja <i>Confavreux 2012</i>)....	181
Tabela 85. Częstość występowania zaburzeń naczyniowych na podstawie badań <i>TOWER</i> (publikacja <i>Confavreux 2014</i>), <i>TEMPO</i> (publikacja <i>O'Connor 2011</i>) oraz <i>O'Connor 2006</i> (publikacja <i>Confavreux 2012</i>).....	182
Tabela 86. Częstość występowania zaburzeń żołądka i jelit na podstawie badań <i>TOWER</i> (publikacja <i>Confavreux 2014</i>), <i>TEMPO</i> (publikacja <i>O'Connor 2011</i>), <i>O'Connor 2006</i> oraz <i>O'Connor 2006</i> (publikacja <i>Confavreux 2012</i>).....	183
Tabela 87. Częstość występowania zaburzeń skóry i tkanki podskórnej na podstawie badania badań <i>TOWER</i> (publikacja <i>Confavreux 2014</i>), <i>TEMPO</i> (publikacja <i>O'Connor 2011</i>), <i>O'Connor 2006</i> oraz <i>O'Connor 2006</i> (publikacja <i>Confavreux 2012</i>)	184
Tabela 88. Częstość występowania zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej na podstawie badań <i>TOWER</i> (publikacja <i>Confavreux 2014</i>), <i>TEMPO</i> (publikacja <i>O'Connor 2011</i>), <i>O'Connor 2006</i> oraz <i>O'Connor 2006</i> (publikacja <i>Confavreux 2012</i>).....	185

Tabela 89. Częstość występowania zaburzeń nerek i dróg moczowych na podstawie badań <i>TEM</i> SO (publikacja <i>O'Connor 2011</i>) oraz <i>O'Connor 2006</i> (publikacja <i>Confavreux 2012</i>)	186
Tabela 90. Częstość występowania zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania na podstawie badań <i>TOWER</i> (publikacja <i>Confavreux 2014</i>), <i>TEM</i> SO (publikacja <i>O'Connor 2011</i>), <i>O'Connor 2006</i> oraz <i>O'Connor 2006</i> (publikacja <i>Confavreux 2012</i>).....	186
Tabela 91. Częstość występowania nieprawidłowości w badaniach diagnostycznych ogółem na podstawie badań <i>TOWER</i> (publikacja <i>Confavreux 2014</i>), <i>TEM</i> SO (publikacja <i>O'Connor 2011</i>), <i>O'Connor 2006</i> oraz <i>O'Connor 2006</i> (publikacja <i>Confavreux 2012</i>).....	187
Tabela 92. Podsumowanie bezpieczeństwa dla porównania TER vs IFN beta-1a na podstawie badania <i>TENERE</i>.....	191
Tabela 93. Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych teryflunomidem	195
Tabela 94 Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne dla teryflunomidu w populacji docelowej.....	208
Tabela 95. Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i> ...210	
Tabela 96. Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – I i II etap	212
Tabela 97. Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych	213
Tabela 98. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – I etap.....	230
Tabela 99. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – II etap.....	231
Tabela 100. Kryteria Cook.....	232
Tabela 101. Ocena jakości danych wg skali Jadad.....	232

Tabela 102. Kryteria oceny jakości danych wg wytycznych GRADE.....232

Tabela 103. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii¹234

14. Spis rysunków

- Rysunek 1. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji
włączonych do przeglądu systematycznego – I etap81
- Rysunek 2. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji
włączonych do przeglądu systematycznego – II etap88
-

15. Bibliografia

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych, *Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA)*, Warszawa 2009
2. Berkow R., red. *Podręcznik diagnostyki i terapii*. Urban & Partner, Wrocław 1995
3. Bodzioch M., *Nowe kryteria rozpoznania stwardnienia rozсіяnego u chorych z odosobnionym zespołem klinicznym na podstawie obrazu rezonansu magnetycznego – omówienie propozycji ekspertów*, Magnetic Resonance Imaging in Multiple Sclerosis (MAGNIMS), Medycyna Praktyczna Neurologia 2010/03
4. Cegielska J., Kochanowski J., *Zastosowanie dożylnych immunoglobulin w leczeniu chorób układu nerwowego*. Terapia 2006, 171: 26-30
5. Celej-Szuster J., Muzyczka K., Anasiewicz K., *Multiple sclerosis – epidemiology, diagnosis, treatment and rehabilitation – a literature review*. Curr. Issues Pharm. Med. Sci., Vol. 25, No.1
6. Centre d'esclerosi múltiple de Catalunya, Rio J., Comabella M., Montalban X., *Multiple sclerosis: current treatment algorithms, 2011*
7. Chan J., *Optic neuritis in multiple sclerosis*. Ocul Immunol Inflamm. 2002 Sep;10(3):161-86
8. Compston A., Coles A., *Multiple sclerosis*. Lancet 2002; 359:1221-1231
9. Cook D.J., Mulrow C.D., Haynes R.B., *Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions*, Ann Intern Med. 1997 Mar 1;126(5): 376-80
10. Dane refundacyjne NFZ za rok 2013
<http://www.nfz.gov.pl/new/?katnr=0&dzialnr=2&artnr=6043> [data dostępu 04.04.2014]
11. Ebers G., *Natural history of multiple sclerosis*, J Neurol Neurosurg Psychiatry 2001;71 (suppl II):ii16–ii19
12. European Medicines Agency, *Charakterystyka Produktu Leczniczego Aubagio®*;
http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002514/WC500148682.pdf [data dostępu 03.09.2014]
13. European Medicines Agency, *Charakterystyka Produktu Leczniczego Avonex®*,
http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000102/WC500029425.pdf [data dostępu 03.09.2014]

14. European Medicines Agency, *Charakterystyka Produktu Leczniczego Betaferon®*, http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000081/WC500053225.pdf [data dostępu 03.09.2014]
15. European Medicines Agency, *Charakterystyka Produktu Leczniczego Extavia®*, http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000933/WC500034701.pdf [data dostępu 03.09.2014]
16. European Medicines Agency, *Charakterystyka Produktu Leczniczego Rebif®*, http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000136/WC500048681.pdf [data dostępu 03.09.2014]
17. European Medicines Agency, *Streszczenie EPAR dla ogółu społeczeństwa. Aubagio – teryflunomid. EMA/529790/2013, EMEA/H/C/002514*, 2013
18. GRADE Working Group, *Grading quality of evidence and strength of recommendations*, BMJ 2004; 328:1490
19. Higgins J.P.T., Green S., *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0*, The Cochrane Collaboration 2011, www.cochrane-handbook.org
20. Jadad A.R., Moore R.A., Carroll D. i in., *Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary?*, Control of Clinical Trials 1996; 17: 1-12
21. Kurkowska-Jastrzębska I., Mirowska-Guzel D., *Zaburzenia funkcji poznawczych w stwardnieniu rozsianym*. Terapia 2007, (189): 50-3
22. Maciejek Z., *Diagnostyka stwardnienia rozsianego. Farmakoterapia w psychiatrii i neurologii*, 2005; 3, 209-17
23. McDonald W.I., Compston A., Edan G. i in., *Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis*. Ann. Neurol. 2001; 50: 121-127
24. Mirowska Guzel D., Członkowska A., *Stwardnienie rozsiane – nie zawsze ciężka choroba*. Terapia 2007, 189: 46-9
25. Narodowy Program Leczenia Chorych ze stwardnieniem rozsianym na lata 2006-2008. http://www2.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/zalacznik_r_22.pdf [data dostępu 01.09.2014]

-
26. *Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 22 sierpnia 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2014 r.*
 27. Patti F., Pappalardo A., Florio C., i in., *Effects of interferon beta-1a and -1b over time: 6-year results of an observational head-to-head study*. PMID: 16542163 Acta Neurol Scand. 2006 Apr;113(4):241-7
 28. Pierzchała K., Kubicka K., *Rola czynników środowiskowych w patogenezie stwardnienia rozlanego*, Wiadomości lekarskie, 2009,LXII,1; 37-41
 29. Pismo Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia do Ministra Zdrowia w sprawie oszacowania populacji chorych oraz kosztów finansowania terapii chorych kwalifikujących się do Terapeutycznego programu zdrowotnego leczenia stwardnienia rozlanego, z dnia 1.12.2011 roku
 30. Polman Chris H., Stephen C., i in., *Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald Criteria*, ANN NEUROL 2011;69:292–302
 31. PRISMA Statement <http://www.prisma-statement.org/statement.htm> [data dostępu 01.09.2014]
 32. Rejda K., *Terapie modyfikujące przebieg MS*. Manager Apteki 2010, 1
 33. Rocznik Statystyczny Rzeczypospolitej Polskiej 2013; http://www.stat.gov.pl/cps/rde/xbcr/gus/RS_rocznik_statystyczny_rp_2013.pdf [data dostępu 01.09.2014 r.]
 34. *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*
 35. Sanofi Aventis, *Charakterystyka Produktu Leczniczego Copaxone®*, http://www.sanofi-aventis.com.pl/produkty/Nasze%20produkty/Copaxone_20mg_-_charakterystyka_produkту.pdf [data dostępu 01.09.2014]
 36. Schumacher G.A., Beebe G.W., Kibler R.F. i in., *Problems of experimental trials of therapy in multiple sclerosis: report by the panel on the evaluation of experimental trials of therapy in multiple sclerosis*. Ann. NY Acad. Sci. 1965; 1122: 552-568
-

-
37. Selmaj K. *Stwardnienie rozsiane – kryteria diagnostyczne i naturalny przebieg choroby*. Polski Przegląd Neurologiczny, 2005, tom 1, nr 3
 38. Selmaj K., *Skin Patches to Treat MS*, The Warsaw Voice, The Polish Science Voice, August 29, 2013, [data dostępu 04.04.2014]
 39. Siger M., *Znaczenie badania rezonansu magnetycznego w stwardnieniu rozsianym*, Polski Przegląd Neurologiczny, 2008, tom 4, supl. A, 68-69
 40. Strona internetowa Międzynarodowej Federacji Stwardnienia Rozsianego <http://www.msif.org/about-ms/treatments/> [data dostępu 26.08.2014]
 41. Strona internetowa Międzynarodowej Federacji Towarzystw Stwardnienia Rozsianego; <http://www.atlasofms.org/query.aspx> [data dostępu 28.08.2014]
 42. Szczeklik A., red. *Choroby wewnętrzne. Stan wiedzy na rok 2010*. Medycyna praktyczna, Kraków 2010, strony: 1969-72
 43. Szczeklik A., red. *Choroby wewnętrzne. Stan wiedzy na rok 2012*. Medycyna praktyczna, Kraków 2012, strony: 2079-2083
 44. Tylka J., Piotrowicz R. *Kwestionariusz oceny jakości życia SF-36 – wersja polska*. Kardiol. Pol. 2009; 67: 1166-1169
 45. Uchwała nr 3/2010/II Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 22 kwietnia 2010 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2009 r. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=7&artnr=4067> [data dostępu 27.08.2014]
 46. Uchwała nr 3/2011/II Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 marca 2011 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2010 r. <http://www.nfz.gov.pl/new/?katnr=3&dzialnr=7&artnr=4409> [data dostępu 27.08.2014]
 47. Uchwała nr 4/2013/II Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 15 marca 2013 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2012 r. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=7&artnr=5357> [data dostępu 27.08.2014]
-

48. Uchwała nr 5/2012/II Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 22 marca 2012 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2011 r. <http://nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=7&artnr=4848> [data dostępu 27.08.2014]
49. Uchwała nr 5/2014/II Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 20 marca 2013 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2013 r. <http://www.nfz.gov.pl/new/?katnr=3&dzialnr=7&artnr=6041> [data dostępu 27.08.2014]
50. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696)
51. Zaborski J, Członkowska A. Stwardnienie rozlane – próby leczenia aktywnych postaci choroby. TERAPIA 2000, 96: 41-7
52. Ziółkiewicz J., Kaźmierski R., *Ewolucja kryteriów diagnostycznych stwardnienia rozlanego*, Neuroskop 2011(13): 112-119

Wytuczne i rekomendacje

53. Agencja Oceny Technologii Medycznych, *Rekomendacja nr 39/2012 z dnia 13 sierpnia 2012 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Copaxone® (glatirameri acetat) w ramach programu lekowego „leczenie stwardnienia rozlanego octanem glatirameru”* http://aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2012/045/REK/RP_39_2012_Copaxon.pdf [data dostępu 05.09.2014]
54. Agencja Oceny Technologii Medycznych, *Rekomendacja nr 71/2011 z dnia 26 września 2011 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie stwardnienia rozlanego” do wykazu świadczeń gwarantowanych z zakresu programów zdrowotnych*, http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2011/R-86-2011-stwardnienie_rozsiane/R_71_2011_SM_JTM_kwalifikacja.pdf [data dostępu 05.09.2014]
55. Agencja Oceny Technologii Medycznych, *Rekomendacja nr 116/2014 z dnia 5 maja 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Avonex® (Interferonum beta-1a, roztwór do wstrzykiwań, 30 mcg/0,5 ml, 4 amp.-strz. (+ 4 igły), 0,5 ml, w ramach programu lekowego „leczenie*

- stwardnienia rozlanego (ICD010 G35)”,
http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2014/045/REK/RP_116_2014_Avone x.pdf [data dostępu 05.09.2014]
56. Agencja Oceny Technologii Medycznych, *Rekomendacja nr 117/2014 z dnia 5 maja 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Copaxone® (octan glatirameru) roztwór do wstrzykiwań, 20 mg, 28 szt. (4 blistry po 7 ampułkostrzykawek po 1 ml), we wskazaniu: leczenie chorych na stwardnienie rozlane w postaci rzutowo-remisyjnej w ramach programu lekowego „leczenie stwardnienia rozlanego (ICD010 G35)”, powyżej przewidzianych treścią aktualnego programu 60 miesięcy*,
http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2014/046/REK/RP_117_2014_Copax one.pdf [data dostępu 05.09.2014]
57. Agencja Oceny Technologii Medycznych, *Rekomendacja nr 147/2014 z dnia 9 czerwca 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Betaferon® (interferonun beta-1b), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do 54 wstrzykiwań, 300 mcg, 15 zest., w ramach program lekowego „leczenie stwardnienia rozlanego (ICD010 G35)”,*
http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2014/082/REK/RP_147_2014_Betafe ron.pdf [data dostępu 05.09.2014]
58. Agencja Oceny Technologii Medycznych, *Rekomendacja nr 167/2014 z dnia 7 lipca 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Rebif® (interferonum beta-1a), roztwór do wstrzykiwań we wkładzie, 44 µg/0,5ml oraz Rebif® (interferonum beta-1a), roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 44 µg/0,5ml, we wskazaniu: leczenie pacjentów z postacią stwardnienia rozlanego przebiegającą z rzutami, w ramach program lekowego „leczenie stwardnienia rozlanego (ICD010 G35)”,*
http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2014/119/REK/RP_167_2014_Rebif. pdf [data dostępu 05.09.2014]
59. Agencja Oceny Technologii Medycznych, *Rekomendacja nr 172/2014 z dnia 21 lipca 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Extavia® (interferon beta-1b), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 250 µg/ml, w ramach program lekowego „leczenie stwardnienia rozlanego (ICD010 G35)”,*

http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2014/122/REK/RP_172_2014_extavia.pdf [data dostępu 05.09.2014]

60. Agencja Oceny Technologii Medycznych, *Stanowisko nr 86/2011 z dnia 26 września 2011r. Rady Konsultacyjnej AOTM w sprawie zasadności zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie stwardnienia rozsianego” jako świadczenia gwarantowanego*, http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2011/R-86-2011-stwardnienie_rozsiane/Stanowisko_RK_AOTM_86_2011_pz_SM_kwalifikacja.pdf [data dostępu 05.09.2014]
61. American Academy of Neurology, *Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and the MS Council for Clinical Practice Guidelines*, *Neurology* 2002, 58: 169-178
62. Association of British Neurologists: *Revised (2009) Association of British Neurologists' guidelines for prescribing in multiple sclerosis*. November 2009
63. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, *Final Recommendation, Teriflunomide (Aubagio – Genzyme Canada)*, CDEC Meeting: May 21, 2014, Notice of Final Recommendation: June 18, 2014
64. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, *Recommendations for Drug Therapies for Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis*, 2013, CADTH Therapeutic Review Vol.1:(2c), 1-22
65. European Multiple Sclerosis Platform, *Basic and escalating immunomodulatory treatments in Multiple Sclerosis. Current therapeutic recommendations. Consensus Paper*, 2008, 1-35
66. Haute autorité de santé, *L'avis de la Commission de la transparence adopté le 8 janvier 2014 a fait l'objet d'une audition le 5 mars 2014, Aubagio 14 mg comprimé pelliculé, Boîte de 28 comprimés (CIP : 3400927499890)*, 2014
67. Haute Autorité de Santé, *L'avis de la Commission de la transparence, BETA FERON, Interferon beta-1b (ATC code: L03AB08), 250 µg /mL poudre et solvant pour solution injectable*, 7 mai 2014, http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13354_BETA FERON_PIS_RI_Avis2_CT13354.pdf, [data dostępu 04.09.2014]
68. Haute Autorité de Santé, *L'avis de la Commission de la transparence, EXTAVIA, Interferon beta-1b (ATC code: L03AB08), 250 µg /mL poudre et solvant pour solution*

-
- injectable*, 7 mai 2014, http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13447_EXTAVIA_PIS_RI_Avis1_CT13447.pdf, [data dostępu 04.09.2014]
69. Haute Autorité de Santé, *Reassessment of the proprietary drug included on the list of reimbursable products for a period of 5 years starting from 20 December 2005 (JO [Official Gazette] of 08 May 2008) AVONEX 30 µg/0.5 mL, solution for injection Prefilled syringe + needle, B/4 (CIP code: 343 232-6), 2010, http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-07/avonex_ct_1863.pdf [data dostępu 04.09.2014]*
70. Haute Autorité de Santé, *Reassessment of the proprietary drug included on the list of reimbursable products for a period of 5 years starting from 27 August 2009 COPAXONE 20 mg/mL, solution for injection Prefilled syringe, B/28 (CIP code: 363 840-1), 2010, [data dostępu 04.09.2014]*
71. Haute Autorité de Santé, Transparency Committee Avis, REBIF, Interferon beta-1a (ATC code: L03AB07), 2012, http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-07/rebif_20062012_avis_ct12060.pdf [data dostępu 04.09.2014]
72. Haute Autorité de Santé, *Transparency Committee Opinion, COPAXONE 20mg/mL, solution for injection pre-filled syringe, B/28 (CIP code: 363 840-1), 2011, http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-12/copaxone_ct_9471.pdf, [data dostępu 04.09.2014]*
73. Losy J., Tokarz-Kupczyk E., Wyglądalska-Jernas H., *Stwardnienie rozlane – schematy postępowania diagnostyczno-terapeutycznego*. Zwiastun Vademecum Neurologa i Psychiatry 2010
74. Losy J., *Nowe zalecane kryteria diagnostyczne stwardnienia rozlanego*, Aktual. Neurol. 2002 Vol. 2 nr 2 s. 134-136
75. National Clinical Advisory Board of the National Multiple Sclerosis Society, *Disease Management Consensus Statement. Treatment Recommendation for Physicians*, National Multiple Sclerosis Society, 2007, 1-8
76. National Institute for Clinical Excellence, *Beta interferon and glatiramer acetate for the treatment of multiple sclerosis*, Technology Appraisal Guidance - No.32, 2002
77. National Institute for Health and Care Excellence, *Teriflunomide for treating relapsing-remitting multiple sclerosis*, NICE technology appraisal guidance 303, 2014, 1-57
-

-
78. National Institute for Health and Clinical Excellence, *Single Technology Appraisal, Fingolimod for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis*, Final scope; September 2010 <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12170/50871/50871.pdf> [data dostępu 04.09.2014]
79. National Institute for Health and Clinical Excellence. *Multiple sclerosis Management of multiple sclerosis in primary and secondary care*. Clinical Guideline 8, <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/cg008guidance.pdf>, November 2003, [data dostępu 04.09.2014]
80. NHS Commissioning Board, *Clinical Commissioning Policy: Disease Modifying Therapies for Patients with Multiple Sclerosis (MS)*, <http://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2013/10/d04-p-b.pdf> [data dostępu 01.09.2014]
81. NHSC, *Fingolimod FTY720 for relapsing-remitting and primary progressive multiple sclerosis*, April 2008 <http://www.hsc.nihr.ac.uk/files/downloads/1402/1907.09106862374857e18312079ca810d9c0.pdf>, [data dostępu 04.09.2014]
82. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, *Public summary document. Interferon Beta – 1b, injection set comprising 1 vial powder for injection 8,000,000 i.u. (250 micrograms) and solvent, Betaferon®*, 2007
83. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, *Public summary document. Teriflunomide, tablet, 14 mg, Aubagio®*, July 2013
84. Polskie Towarzystwo Stwardnienia Rozsianego, <http://www.ptsr.org.pl/pl/> [data dostępu 28.08.2014]
85. Scottish Medicines Consortium, NHS Scotland, *Avonex® Liquid (Interferon beta 1a)*, No. (58/03) www.scottishmedicinesconsortium.org.uk [data dostępu 04.09.2014]
86. Scottish Medicines Consortium, NHS Scotland, *Interferon beta 1b 250 µg/ml solution for injection (Betaferon®)*, No. (345/07) www.scottishmedicinesconsortium.org.uk [data dostępu 04.09.2014]
87. Scottish Medicines Consortium, NHS Scotland *Teriflunomide, 14mg, film-coated tablets (Aubagio®)*, SMC No. (940/14), Statement of Advice, 2014
88. Sellebjerg F., Barnes D., Filippini G. I in., *Acute relapses of multiple sclerosis*, European Handbook of Neurological Management, 2011, 1(2) 411-419
-

Badania włączone do analizy – I etap

89. Brunetti L., Wagner M., Maroney M., i in., *Teriflunomide for the treatment of relapsing multiple sclerosis: A review of clinical data*. 2013, *Annals of Pharmacotherapy*. 47 (9): 1153-1160
90. Hadjigeorgiou G., Doxani C., Miligkos M., i in., *A network meta-analysis of randomized controlled trials for comparing the effectiveness and safety profile of treatments with marketing authorization for relapsing multiple sclerosis*, 2013, *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*. 38 (6): pp 433-439
91. He D., Xu Z., Dong S., i in *Teriflunomide for multiple sclerosis*, 2012, *Cochrane database of systematic reviews*, 12: CD009882
92. Hutchinson M., Fox R. Havrdova E., i in., *Efficacy and safety of BG-12 (dimethyl fumarate) and other disease-modifying therapies for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: A systematic review and mixed treatment comparison.*, 2014, *Current Medical Research and Opinion*. 30 (4):613-627
93. Wingerchuk D., Carter J., *Multiple sclerosis: current and emerging disease-modifying therapies and treatment strategies.*, 2013, *Mayo Clin Proc*. 89(2):225-40

Badania włączone do analizy – II etap:

94. Confavreux C., Li D., Freedman M. i in., *Long-term follow-up of a phase 2 study of oral teriflunomide in relapsing multiple sclerosis: Safety and efficacy results up to 8.5 years*. *Multiple Sclerosis*. 18 (9) (pp 1278-1289), 2012
95. Confavreux C., O'Connor P., Comi G. i in., *Oral teriflunomide for patients with relapsing multiple sclerosis (TOWER): A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial*, *The Lancet Neurology*. 13 (3) (pp 247-256), 2014
96. European Medicines Agency, *Assessment report. Aubagio. International non-proprietary name: teriflunomide. Procedure No. EMEA/H/C/002514/0000*, 2013
97. Miller A., Macdonell R. Comi G. i in., *Teriflunomide reduces relapses with sequelae and relapses leading to hospitalizations: results from the TOWER study*, *J Neurol*. 2014 Jun 28
98. Miller A., O'Connor P., Wolinsky J. i in., *Pre-specified subgroup analyses of a placebo-controlled phase III trial (TEMPO) of oral teriflunomide in relapsing multiple sclerosis*, *Multiple Sclerosis*. 18 (11) (pp 1625-1632), 2012

-
99. O'Connor P., Li D., Freedman M. i in., *A phase II study of the safety and efficacy of teriflunomide in multiple sclerosis with relapses*, *Neurology*. 66 (6) (pp 894-900), 2006
100. O'Connor P., Lublin F., Wolinsky J. i in., *Teriflunomide reduces relapse-related neurological sequelae, hospitalizations and steroid use*, *Journal of Neurology*. 260 (10) (pp 2472-2480), 2013
101. O'Connor P., Wolinsky J., Confavreux C. i in., *Randomized trial of oral teriflunomide for relapsing multiple sclerosis*, *New England Journal of Medicine*. 365 (14) (pp 1293-1303), 2011
102. Vermersch P., Czlonkowska A., Grimaldi L., i in., *Teriflunomide versus subcutaneous interferon beta-1a in patients with relapsing multiple sclerosis: a randomised, controlled phase 3 trial*, *Mult Scler*. 2013 Nov 21
103. Wolinsky J., Narayana P.A. Nelson F. i in., *Magnetic resonance imaging outcomes from a phase III trial of teriflunomide*, *Multiple Sclerosis*. 19 (10) (pp 1310-1319), 2013

Publikacje włączone do dodatkowej oceny bezpieczeństwa:

104. *Charakterystyka Produktu Leczniczego Aubagio®*
105. Food and Drug Administration, *Highlights of prescribing information, Aubagio (teriflunomide) tablets for oral administration. Initial U.S. Approval: 2012*
106. Sanofi Group, *Periodic Benefit-Risk Evaluation Report/Periodic Safety Update Report. Teriflunomide*, 2014

Badania wykluczone z analizy – I etap

107. Bar-Or A., *Teriflunomide (Aubagio®) for the treatment of multiple sclerosis*, *Exp Neurol*. 2014 Jun 10, pii: S0014-4886(14)00192-7. doi: 10.1016/j.expneurol.2014.06.005
108. Bar-Or A., Pachner A., Menguy-Vacheron F., Kaplan J. Wiendl H., *Teriflunomide and its mechanism of action in multiple sclerosis*, *Drugs* 2014, 74 (6): 659-674
109. Berger T., *New Oral Immunomodulatory Treatments in Multiple sclerosis*, *Journal fur Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie* 2014, 15 (1): 7-14
110. Cross A.H., Naismith R.T., *Established and novel disease-modifying treatments in multiple sclerosis*, *Journal of Internal Medicine* 2014, 275 (4):350-363
111. Curtin F., Hartung H.-P., *Novel therapeutic options for multiple sclerosis*, *Expert Review of Clinical Pharmacology* 2014, 7 (1):91-104
-

-
112. He D., Guo R., Zhang F. i in., *Rituximab for Relapsing-remitting multiple sclerosis*, 2013, Cochrane Database Syst. Rev. 6(12):CD009130
113. He D., Han K., Gao X. i in., *Laquinimod for multiple sclerosis*, 2013, The Cochrane database of systematic reviews, 8 : CD010475
114. Loleit V., Biberacher V., Hemmer B., *Current and Future Therapies Targeting the Immune System in Multiple Sclerosis*, Curr Pharm Biotechnol 2014, Jun 16
115. Melzer N., Meuth S.G., *Disease-modifying therapy in multiple sclerosis and chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: Common and divergent current and future strategies*, Clinical and Experimental Immunology 2014, 175 (3):359-372
116. Palmer A.M., *New and emerging immune-targeted drugs for the treatment of multiple sclerosis*, British Journal of Clinical Pharmacology 2014, 78 (1):33-43
117. Rommer P.S., Zettl U.K., Kieseier B., i in., *Requirement for safety monitoring for approved multiple sclerosis therapies: An overview*, Clinical and Experimental Immunology 2014, 175 (3):397-407
118. Salhofer-Polanyi S., Leutmezer F., *Contemporary treatment options for relapsing-remitting multiple sclerosis*, Drugs of Today 2014, 50 (5):365-383
119. Sartori A. Carle D. Freedman M., *Teriflunomide: A novel oral treatment for relapsing multiple sclerosis*, Expert Opinion on Pharmacotherapy 2014, 15 (7): 1019-1027
120. Seifert-Held T., *Update: Treatment of multiple sclerosis - Oral therapies and new biologicals*, Journal fur Neurologie 2014, Neurochirurgie und Psychiatrie 2014, 15 (2):76-80
121. Sorensen P.S., *New management algorithms in multiple sclerosis*, Current Opinion in Neurology 2014, 27 (3):246-259
122. Tanasescu R., Ionete C., Chou I.-J., Constantinescu C.S., *Advances in the treatment of relapsing - Remitting multiple sclerosis*, Biomedical Journal 2014, 37 (2):41-49
123. Wiese M.D., Suppiah V., O'Doherty C., *Metabolic and safety issues for multiple sclerosis pharmacotherapy- opportunities for personalised medicine*, Expert Opinion on Drug Metabolism and Toxicology 2014, 10 (8): 1145-1159
-

Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów – II etap:

124. Bar-Or A., Freedman M., Kremenchutzky M. i in. *Teriflunomide effect on immune response to influenza vaccine in patients with multiple sclerosis*. *Neurology*. 81 (6) (pp 552-558), 2013
 125. Freedman M., Wolinsky J., Wamil B. i in. *Teriflunomide added to interferon-beta in relapsing multiple sclerosis: A randomized phase II trial*. *Neurology*. 78 (23) (pp 1877-1885), 2012
-